

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

研究分担者 柿田明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

希少難治性てんかん患者のレジストリ構築を推進する目的で、難治性てんかん患者のてんかん原性焦点脳組織に対する病理組織学的診断を進めた。その診断対象組織は、全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出されたものである。その情報を本事業のレジストリ登録に反映させるため、「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」として、(1)事業計画書、(2)患者さんにご家族の方への説明文章、(3)検体送付手順書、(4)統計解析計画書案、を新たに作成した。研究分担者の所属施設（新潟大学）で、倫理審査申請を行い承認の答申を得た。病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要である。本事業病理レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

A. 目的

希少難治性てんかん患者の多くは乳幼児期あるいは小児期に発症し、重度の発達障害に至ることから、適切な診療体制の普及と新規治療法の開発およびその予防が重要な課題となっている。本調査研究班の目的は、先に構築した全国規模の「稀少てんかんレジストリ」を推進し、その成果をもとに、23の指定難病および類縁疾患について、診断基準等の策定と関連研究基盤の整備を進めることにある。

本分担研究の目的は、本邦各地のてんかんセンターから送られてくる外科手術組織に対し、正確な病理組織診断を行うこと、ならびにその情報をレジストリに登録した臨床医に提供し、本研究事業を推進することにある。

そこで本年度は、病理レジストリを構築し、病理診断情報を本研究班員に提供する

基盤整備を進めた。

B. 対象と方法

本研究事業開始以降、病理組織診断依頼を受けた症例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin染色、Klüver-Barrera染色、GFAP免疫染色、Neu-N免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

分子遺伝学的研究等に使用する目的から、それが可能な場合には、摘出された脳組織の一部を凍結保存した。またその一部を使って、FCD type IIの原因遺伝子を検討した。

名古屋医療センターの専門スタッフと協議を重ね、病理データベースの開発を進めた。

(倫理面への配慮)

新潟大学利益相反マネジメント委員会に臨床研究(本研究事業)に係る利益相反自己申告書を提出し、利益相反回避の必要がない旨、答申を得ている(平成27年1月30日付)。

C. 結果

対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期に発症例であった。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群:限局性皮質異形成、結節性硬化症、異形成性腫瘍、海馬硬化症、などと診断した。

「希少難治性てんかんの臨床病理像に関する多施設共同観察研究」を進めるため、(1)事業計画書、(2)患者さんご家族の方への説明文章、(3)検体送付手順書、(4)統計解析計画書案、を新たに作成した(添付資料参照)。新潟大学倫理審査委員会に審査申請を行い、承認(承認番号 2017-0296)の答申を得た。病理組織学的診断の内容をデータベース登録し、本研究事業のレジストリとリンクし、複数の研究者がデータ利用することも事業内容に含んでいる。

D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増え、本研究分担者が担当した症例は総数で1000例を超えた。その多くは、本研究事業が対象疾患としている希少疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本事業レジストリに病理診断名を直接入力することは、患者情報保護とレジストリへのアクセス権、加筆修正権の観点から難しい。そのことから、本研究代表(井上先生)と、名古屋医療センターのスタッフのご協

力とご指導を頂き、病情報を入力する独自のデータベースを構築した。その運用に先立ち、倫理承認を得るべく、種々の書類を作成し、承認を得ることができた。次年度は、本研究班員の各施設でも病理データベースについての倫理承認を取って頂き、順次、登録を進める計画である。

病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を含む本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

E. 結論

希少難治性てんかんのレジストリ構築に向け、本研究事業開始後219例の新規手術症例を病理組織学的に診断した。それらは、限局性皮質異形成など、本研究事業が対象とする疾患群が多く認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis. in press.
- 2) Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Kawabe Matsukawa M, Toyoda A, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Yurino H, Higasa K, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Nakamoto F, Kanda J, Higashihara M, Abe K, Koike R,

- Sasagawa M, Kurohane Y, Hasegawa N, Kanazawa N, Kondo T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Sakiyama Y, Ohtsuka M, Ueki A, Kaida K, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Kira J, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Intronic TTTCA and TTTTA repeat expansions in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* in press.
- 3) Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H. Biallelic variants in CNPY3, which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet.* in press.
- 4) Sumitomo N, Ishiyama A, Shibuya M, Nakagawa E, Kaneko Y, Takahashi A, Otsuki T, Kakita A, Saito Y, Sato N, Sugai K, Sasaki M. Intractable epilepsy due to a rosette-forming glioneuronal tumor with dysembryoplastic neuroepithelial background. *Neuropathology.* in press.
- 5) Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MN1 rearrangement. *Brain Pathology.* in press.
- 6) Kitaura H, Sonoda M, Teramoto S, Shirozu H, Shimizu H, Kimura M, Masuda H, Ito Y, Takahashi H, Kwak S, Kameyama S, Kakita A. Ca²⁺-permeable AMPA receptors associated with epileptogenesis of hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2018; 58 (4): e59-e63.
- 7) Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Nakagawa E, Tomio R, Kakita A, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H. Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection. *Brain Pathology* 2018; 28 (1): 87-93.
- 8) 柿田明美. Focal cortical dysplasia (FCD). *てんかん学用語事典*. 診断と治療社. 2017; pp. 59-60.
- 9) 柿田明美. 稀少てんかんの病理. *稀少てんかんの診療指針*. 診断と治療社. 2017; pp. 28-31.
2. 学会発表
- 1) 北浦弘樹、白水洋史、福多真史、増田浩、高橋均、柿田明美. 海馬硬化症における海馬支脚のてんかん原性. 第58回日本神経病理学会. 2017年6月.

- 2) Miyake N, Chihara T, Miura M, Shizumizu H, Kakita A, Matsumoto N. TBCD mutations cause autosomal recessive inherited early childhood-onset neurodegenerative encephalopathy. European Society of Human Genetics. 2017年5月. Denmark.
- 3) Maehara T, Ina M, Hashimoto S, Kakita A, Ikeda A. Multi-institutional study of epilepsy and glia in patients with medication-resistant focal epilepsy. The 10th Epilepsy Colloquium. 2017年9月. Miami, USA.
- 4) 白水洋史, 増田 浩, 柿田明美, 北浦弘樹, 伊藤陽祐, 東島威史, 福多真史, 遠山 潤, 藤井幸彦. 前側頭葉・扁桃体海馬切除術後の再発発作に対し, 追加側頭葉切除を行った側頭葉てんかんの1例. 日本てんかん学会関東甲信越地方会. 2017年6月.
- 5) 北浦弘樹, 福多真史, 藤井幸彦, 柿田明美. グリア細胞のてんかん原性: 病態病理学的解析. シンポジウム: グリアとてんかん: 基礎と臨床のアップデート・インフォメーション. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 6) 前原健寿, 橋本聡華, 清水一秀, 稲次基希, 池田昭夫, 柿田明美, 井上有史, 渡辺裕貴, 白水洋史, 福田敦夫, 小泉修一, 岡田元宏, 大野行弘. 基礎と臨床の包括的研究の重要性. シンポジウム: グリアとてんかん: 基礎と臨床のアップデート・インフォメーション. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 7) 白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 東島威史, 橋詰 顕, 柿田明美, 福多真史, 藤井幸彦. MEGによる“spike onset zone”の検出とその意義. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 8) 小林環, 北浦弘樹, 村井智彦, 中谷光良, 菊池隆幸, 人見健文, 井内盛遠, 松本理器, 國枝武治, 宮本享, 白水洋史, 井上有史, 前原健寿, 池田昭夫, 柿田明美. 発作時DC電位とその病理組織学的検討. 第51回日本てんかん学会. 2017年11月. 京都.
- 9) Miyake N, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Matsumoto N. Clinical features and the pathomechanism of early childhood-onset neurodegenerative encephalopathy arising from biallelic TBCD mutations. American Society of Human Genetics. 2017年10月. Orlando, USA.
- 10) 池谷直樹, 岩崎真樹, 金子裕, 木村唯子, 齋藤貴志, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 齊藤祐子, 澁谷誠, 柿田明美, 高橋章夫, 大槻泰介. Long-term Epilepsy-Associated Tumors (LEATs)の臨床像と治療戦略. 脳神経外科学会. 2017年8月. 名古屋.
- 11) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Spike onset zone detected by gradient magnetic-field topography (GMFT) reflects the epileptogenic zone in neocortical focal cortical dysplasia. American Epilepsy Society Annual Meeting. 2017年12月.
- 12) 金丸優, 棗田学, 野澤孝徳, 阿部英

- | | |
|---|-----------------|
| 明、大石誠、藤井幸彦、柿田明美．髄膜播種をきたした epithelioid glioblastoma の 1 例．第 43 回上信越神経病理懇談会．松本． | 1. 特許取得 なし |
| | 2. 実用新案登録 なし |
| | 3. その他 なし |
| G. 知的財産権の出願・登録状況 | |