

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脳組織である。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（RES-P17）」を開始した。これにより、RES-R登録症例の病理中央診断を行う体制が整った。本研究事業にあたり、本研究班班員が各所属施設での倫理申請等に必要な9書類：(1)研究計画書、(2)患者さんご家族の方への説明書、(3)同意書、(4)統計解析計画書、(5)検体送付手順書、(6)新潟大学倫理審査申請書、(7)新潟大学倫理承諾書、(8)症例報告書見本、(9)中央診断結果報告書見本、を作成し各班員に公開した。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る。

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、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、全国各地のてんかんセンター等からの依頼を受け、難治てんかん原性脳病巣に対する外科的摘出組織に対し、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登録し、またその情報を臨床医に提供し、本研究事業を推進することにある。

昨年度までの成果をもとに、本年度は、

「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（RES-P17）」を開始した。

B. 研究方法

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）

新潟大学倫理審査状況及び利益相反等の

管理について：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（学長印：平成31年3月4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」開始にあたり、本研究班班員が各所属施設での倫理申請等に必要書類を作成し班会議で公開した。

- (1) 研究計画書JRESG-RES-P17 PRT v1
- (2) 説明書JRESG-RES-P17 ICF v1
- (3) JRESG-RES-P17 同意書最終
- (4) JRESG-RES-P17 SAP v0.1統計解析最終
- (5) JRESG-RES-P17 検体送付手順書 v1
- (6) JRESG-RES-P17倫理審査申請書最終
- (7) 井上班 倫理承諾書 新潟大学 approve-12
- (8) 症例報告書見本
- (9) 中央診断結果報告書見本
- (10) 2018/11/07 付 RES-P 開始通知メール

本年度は、本研究班班員が所属する複数の施設から、新たに病理組織診断依頼を受けた。

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1200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ものである。次年度は、本研究班員が所属する各施設において、「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」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る。

E. 結論

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脳組織を対象に、その病理組織学的情報をレジストリ登録する事業：「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（RES-P17）」を開始した。

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, Kakita A, Suzuki H, Fujii Y, Fukuda M, Iwasaki M, Nakasato N, Yominaga T, Natsume A, Mikami Y, Shinojima N, Yamazaki T, Nakazato Y, Hirato J, Yokoo H. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the *FGFR1* tyrosine kinase domain in

- dysembryoplastic neuroepithelial tumors. J Neurooncol, in press.
- 2) 張 璐、田中英智、柿田明美. 病理所見を理解する基礎 - 海馬硬化 - てんかんのわかり易く理解するための神経科学 . てんかん研究 2019; 39 (3): 664-666.
 - 3) 北浦弘樹、柿田明美 . AMPA 型グルタミン酸受容体の構造とシナプス伝達機構 . ペランパネルによるてんかんの治療ストラテジー . 先端医学社 . 2019. pp. 17-21.
 - 4) Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shizimu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Lino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR. Chemical landscape for tissue clearing based on hydrophilic reagents. Cell Rep 2018; 24 (8): 2196-2210.e9.
 - 5) Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Pathophysiological characteristics of the subiculum associated with epileptogenesis in human hippocampal sclerosis. 2018; 29: 38-46.
 - 6) 北浦弘樹、柿田明美 . フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析 . Clin Neurosci 2018; 36 (8): 970-972.
 - 7) 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, Shiota 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 2018; 50 (4): 581-590.
 - 8) 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 *CNPF3*, which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. Am J Hum Genet 2018; 102 (2): 321-329.
 - 9) 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 2018; 38 (3): 300-304.
 - 10) 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 *MNI* rearrangement. Brain Pathology 2018; 28 (5): 684-694.
 - 11) 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

2. 学会発表

- 1) 斎藤良彦, 須貝研司, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 佐藤典子, 柿田明美, 齊藤祐子, 大槻泰介, 岩崎真樹, 佐々木征行 .MRI病変の指摘がないが機能画像等により焦点切除術を行った小児てんかん患者の臨床的特徴 . 第60回小児神経学会 .2018年5月3日 .幕張 .
- 2) 老谷嘉樹、木村有喜男、須貝研司、齊藤祐子、池谷直樹、岩崎 真樹、竹下絵里、本橋裕子、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、柿田明美、佐藤典子、佐々木征行 . 限局性皮質異形成でT1強調高信号を呈した症例の検討 . 第60回小児神経学会 . 2018年5月3日 . 幕張 .
- 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, Saitsu H. Biallelic variants in CNPY3, which encodes an endoplasmic reticulum chaperone, cause early-onset epileptic encephalopathy. 第41回日本神経科学大会 . 2018年7月26-29日 .
- 4) Kato M, Mutoh H, 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, Saitsu H. Biallelic variants in CNPY3 cause West syndrome with hippocampal malrotation and characteristic fast waves. 13th European Congress on Epileptology . 2018年8月26日 .
- 5) Tainaka K, Saito R, Kakita A. Development of 3D neuropathology based on tissue clearing technique. ICN2018 . 2018年9月23日 . Tokyo .
- 6) Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Kameyama S, Shimada A. Comprehensive analysis of protein expression profiles in sclerotic hippocampus from patients with mesial temporal lobe epilepsy. ICN2018 . 2018年9月23日 . Tokyo .
- 7) Kitaura H, Shiroku H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Epileptogenesis of the subiculum associated with hippocampal sclerosis in patients with MTLE . ICN2018 . 2018年9月23日 . Tokyo .
- 8) 白水洋史 ,北浦弘樹 ,増田 浩 ,伊藤陽祐 ,東島威史 ,福多真史 ,亀山茂樹 ,柿田明美 . 局性皮質形成異常における確実な病理診断を考慮した脳回切除術 . 日本てんかん学会 . 2018年10月25日 . 横浜 .
- 9) 橋本聡華, 稲次基希, 折原あすみ, 山内崇弘, 清水一秀, 前原健寿, 吉村優里, 永森千寿子, 原恵子, 赤座実穂, 中谷光良, 井内盛遠, 梶川俊介, 小林勝哉, 大封昌子, 十川純平, 村井智彦, 池田昭夫, 柿田明美 . 当院における長時間皮質脳波および術中間欠期脳波に対するWideband EEG解析 . 第77回日本脳神経外科学会 . 2018年10月11日 . 仙台 .
- 10) Maehara T, Inani M, Hashimoto S, Kakita A, Ikeda A. Multi-institutional study of

- epilepsy and glia in Japan. 12th AESC .
2018年10月27日 . Bali .
- 11) 橋本聡華、稲次基希、前原健寿、原恵子、
中谷光良、井内盛遠、池田昭夫、金澤恭子、
岩崎真樹、渡辺裕貴、白水洋史、臼井直敬、
井上有史、柿田明美 . 発作時脳波に対するWideband EEG解析の有用性の検討 . 第42回
日本てんかん外科学会 .
2019年1月24日-25日 . 東京 .
- 12) 伊藤陽祐、福多真史、増田浩、白水洋史、
東島威史、平石哲也、北浦弘樹、松澤等、
柿田明美、藤井幸彦 . 比較的高齢で発症したFCD type IIbの1手術例 . 第42回日本て
んかん外科学会 . 2019年1月24日-25日 . 東
京 .
- 13) 北浦弘樹、福多真史、藤井幸彦、柿田明
美 . シンポジウム2: てんかん原性の可視化 .
切除焦点組織内に置けるてんかん原性の可
視化 . 第42回日本てんかん外科学会 . 2019
年1月24日-25日 . 東京 .
- 14) 林良子、青天目信、中井理恵、谷河純平、
富永康仁、下野九理子、柿田明美、大園恵
一 . ウエスト症候群を発症し、焦点発作が
難治に経過したsolitary tuberの1例 . 大阪
てんかん研究会 .
2019年1月 .
- 15) 柿田明美 . てんかん原性脳病巣の病態病
理 : 外科標本の解析から . 第42回日本てん
かん外科学会 . 2019年1月24日 . 東京 .
- 16) 柿田明美 . 難治てんかん原性脳病巣の
病態病理 : 外科病理標本の解析 . 日本解
剖学会神経解剖懇話会 . 2019年3月26
日 . 新潟 .
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし