

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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

稀少難治性てんかん患者の病態を理解する上で、てんかん原性脳病巣の病理組織学的知見を得ることはきわめて重要である。そこで、てんかん焦点切除術により摘出された脳組織を対象に、その病理組織学的診断情報をレジストリ登録する事業：「稀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）」を進めた。全国各地のてんかんセンター等で行われた外科手術が対象である。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。RES-P17 推進にあたり、本研究班班員が各所属施設において必要な書類：患者等へのインフォームド・コンセントや倫理申請書類を作成し各班員に公開した。本研究班員の所属施設から病理組織診断依頼を受け、RES-P17 データベース上でのレジストリ登録を進めた。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情報となる。

A. 目的

稀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、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する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。そこで、「稀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）」を推進した。

B. 研究方法

病理組織診断依頼を受けたてんかん外科症例を対象とした。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、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主導で、病理データベース(RES-P17)を開発した。
(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：新潟大学倫理審査委員会に本事業「稀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」を申請し、2018年2月15日付および2020年1月14日付で承認の答申を得た。また、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、答申を得た（学長印：2019年3月4日付）。

C. 結果

本研究班班員の所属施設などから、病理組織診断依頼を受けた。本事業開始後新たに135例を診断した。診断対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。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（RES-P17）」の研究期間を2025年2月28日まで延長することとした。新潟大学倫理審査委員会に関係書類を提出し、承認の答申を得た。本研究班班員が各所属施設での倫理申請等に必要な書類を整え、班会議およびRES-R ホームページで公開した。

RES-P17に対する倫理承認が得られた施設の症例については、RES-Rデータベースとの紐付けが可能となった。病理データベースにも登録した。

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数は本事業開始後135例を数えた。その多くは、本研究班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。

本研究班レジストリ RES-P 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。そのため、病情報を入力する独自のデータベース RES-P17 を構築した。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」についての新たな倫理承認

を取得し、順次、登録を進めた。

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、病理組織学的診断を行った。また、その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）」を推進した。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 柿田明美. てんかん原性の病理. てんかん専門医ガイドブック 改定第2版. 日本てんかん学会(編集). 診断と治療社. 東京. 2020 印刷中.
- 2) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *J Neurosurg*, in press.
- 3) Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H. The epileptogenic zone in pharmacy-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. *Epileptic Disord* 2019; 21 (3): 252-264.
- 4) 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* 2019; 143 (1): 27-33.

2. 学会発表

- 1) Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Epileptogenesis of the subiculum associated with hippocampal sclerosis in patients with MTL. *日本生理学会*. 2020年3月. 大分.
- 2) Sugai K, Saito Y, Atobe M, Saito T, Nakagawa E, Sasaki M, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sato N, Saito Y, Kakita A, Otsuki T. Recurrent Clustering and Suppression Periods of Seizures Strongly Suggest Focal Cortical Dysplasia in Drug-Resistant Epilepsies. *American Society of Epilepsy*. 2019年12月.
- 3) 伊藤 陽祐, 松澤 等, 福多 真史, 増田 浩, 白水 洋史, 村井 志乃, 北浦 弘樹, 柿田 明美, 藤井 幸彦. Neurite orientation dispersion and density imagingによる皮質形成異常の可視化. *日本てんかん学会*. 2019年10月31日. 神戸.
- 4) 福多 真史, 増田 浩, 白水 洋史, 伊藤 陽祐, 村井 志乃, 藤井 幸彦, 北浦 弘樹, 柿田 明美. Long-term epilepsy-associated tumorの術後長期予後. *日本てんかん学会*. 2019年10月31日. 神戸.
- 5) Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Epileptogenesis of the subiculum associated with hippocampal sclerosis in patients with MTL: *ex vivo* optical imaging study. *Society for Neuroscience*. 2019年8月. Washington DC, USA.
- 6) Kitaura H, Fukuda M, Fujii Y, Kakita A. Visualization of epileptic activities in human brain slices *ex vivo*. *Neuro2019*. 2019年7月31日. 新潟.
- 7) 田井中一樹, 齋藤理恵, 井上雅文, 柿田明美. 3D神経病理学に向けたホールマウント染色手法の開発. 第60回日本神経病理学会. 2019年7月14日. 名古屋.
- 8) 松村 望, 信澤純人, 伊藤絢子, 柿田明美, 鈴木博義, 山崎達弥, 中里洋一, 平戸純子, 横尾英明. DNTにおけるMLPA法を用いた*FGFR1*-ITD解析. *日本脳腫瘍病理学会*. 2019年5月31日. 名古屋.
- 9) 柿田明美. てんかん外科病理学の実際: 症例から学ぶ病態. *日本てんかん学会*. 2019年11月1日. 神戸.
- 10) 柿田明美, 岡本浩一郎. 小児神経疾患の画像と病理: イメージングプラクティス. 第14回日本小児神経画像研究会. 2019年10月26日. 東京.
- 11) 柿田明美. 難治てんかん原性脳病巣の病態病理: 臨床に役立つ知見. 2019年8月27日. 札幌.
- 12) 柿田明美. 精神神経機能障害としての‘てんかん’: 病態機序を神経病理学からさぐる. 第115回日本精神神経学会. 2019年6月20日. 新潟.
- 13) 柿田明美. 難治てんかん原性脳病巣の病態について - 外科病理標本の解析 - 漆山イブニングセミナー. 2019年6月8日. 静岡.
- 14) Kakita A. Pathophysiological characteristics associated with epileptogenesis: imaging of human brain slices. *Infantile Seizure Society*. 2019年5月31日.

名古屋.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし