

研究要旨

希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評価はきわめて重要である。本分担研究では、本研究班員からの依頼を受け、てんかん焦点切除術により摘出された脳組織を対象とした病理学的中央診断を行なった。診断情報は班員（主治医）にお返しし、患者レジストリ (RES-R) 入力画面から情報を追加入力できる仕様とした。本年度は37例の病理診断を行った。

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、全国規模の「希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RES-R事業参加施設等からの依頼を受け、難治性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い、その診断情報を依頼元の班員（主治医）に提供し本研究事業を推進することにある。

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。依頼施設によって

は、自施設でパラフィン包埋切片を作製し未染色標本の形で送付される場合もある。その場合にも、提供枚数に応じて染色を行った。

分子遺伝学的研究等に使用する目的から、生鮮組織の標本処理が可能な場合には、摘出された脳組織の一部を凍結保存した。

（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「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。

C. 結果

RES-R事業参加施設と非参加施設から病理組織診断依頼を受けた。本年度末は新たに37例の病理診断を行った。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。

D. 考察

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、その情報を臨床に還元することは、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である。本年度も病理学的に診断が確定した症例数は順調に増えた。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。こうした病理情報が患者レジストリ（RES-R）に登録されることにより、本事業を推進する基盤情報の一つとなると考える。

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。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

- ・希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に対する病理診断を確定することはきわめて重要である。本事業の患者レジストリ（RES-R）に病理診断情報が追加されることにより、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も重要な情報となると考えられる。

- ・本研究班を通じて、全国各地のてんかんセンター等で行われているてんかん外科手術標本を、本分担研究者が中央診断を行い、また標本の管理体制が整った。このことは、今後の標本活用や、研究使用に提供できる資源が整備されてきた点においても重要である。

- ・手術標本に対する正確な病理組織診断とともに分子遺伝学的研究用資源が蓄積された。こうした情報がレジストリ登録されていることは、希少てんかん病態の病態解明に向けた今後の研究展開に有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kajikawa S, Matsushashi M, Kobayashi K, Hitomi T, Daifu-Kobayashi M, Kobayashi T, Yamao Y, Kikuchi T, Yoshida K, Kunieda T, Matsumoto R, Kakita A, Namiki T, Tsuda I, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A. Two types of clinical ictal direct current shifts in invasive EEG of intractable focal epilepsy identified by waveform cluster analysis. Clin Neurophysiol 2022; 137: 113-121. doi: 10.1016/j.clinph.2022.02.021.
- 2) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito AM, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. Ann Clin Transl Neurol 2022; 9 (2): 181-192. doi: 10.1002/acn3.51505.
- 3) Inoue Y, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group; JRESG). Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. Epileptic Disord 2022; 24 (1): 82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361.
- 4) 北浦弘樹、柿田明美. 海馬硬化症のて

- んかん原性. *Epilepsy* 2021; 15 (2): 74-77.
- 5) Ito Y, Fukuda M, Matsuzawa H, Masuda H, Kobayashi Y, Hasegawa N, Kitaura H, Kakita A, Fujii Y. Deep learning-based diagnosis of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: an MRI study. *Epilepsy Res* 2021; 178: 106815. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106815.
 - 6) Kitaura H, Itoh Y, Hiraishi T, Fujii Y, Fukuda M, Kakita A. Reactive astrocytes contribute to epileptogenesis in patients with cavernous angioma. *Epilepsy Res* 2021; 176: 106732. doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2021.106732.
 - 7) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y, Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group JRESG. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 2021; 23 (4): 579-589. doi: 10.1684/epd.2021.1301.
 - 2) Kitaura H, Itoh Y, Fukuda M, Tainaka K, Fujii Y, Kakita A. Morphological and functional features associated with epileptogenesis in the hippocampus of MTLE. 第 62 回日本神経病理学会 東京 (Web). 2021 年 5 月 28 日
 - 3) 放上萌美, 遠山潤, 小林悠, 大野武, 岡崎健一, 平岩明子, 増田浩, 福多真史, 柿田明美. 経過中に発作型と脳波所見の変容を示した側頭葉 astrocytoma の小児例. 第 54 回日本てんかん学会 名古屋 (Web) 2021 年 9 月 23 日-25 日
 - 4) 北浦弘樹、柿田明美. シンポジウム：海馬をめぐるバイオロジーとパソロジー. 海馬硬化症のてんかん原性：外科病理標本を用いた機能異常と形態異常の接点. 第 54 回日本てんかん学会 名古屋 (Web) 2021 年 9 月 23 日-25 日
 - 5) 柿田明美. シンポジウム：てんかん原性皮質異形成の手術. てんかんの外科病理. 第 54 回日本てんかん学会 名古屋 (Web) 2021 年 9 月 23 日-25 日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

2. 学会発表

- 1) 北浦弘樹、柿田明美. 神経病理からのてんかん病態へのアプローチ. 第 62 回日本神経学会 京都 (Web). 2021 年 5 月 20 日