

病理組織レジストリ

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、本研究班の構成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70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ガラス標本の形で送付される場合もある。その場合にも、提供枚数に応じて可能な限りの染色を行った。

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70例の病理診断を行った。例年以上に診断症例数が増えた。それは病理診断を依頼される本事業参加施設が増えたことによる。各症例に対する病理診断情報は各班員（主治医）に提供した。情報は班員がRES-Rデータベースに登録し、レジス

トリ事業を推進した。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：すなわち、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。

研究の実施経過：病理診断症例数は確実に増え、本分担研究は順調に経過した。

#### 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。本事業年度が進むにつれ、病理学的に診断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。こうした病理情報を患者レジストリ (RES-R) に登録することにより、本事業を推進する基盤情報の一つとなった。

#### 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。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tojima M, Kobayashi K, Hitomi T, Ishibashi H, Yoshii D, Sainouchi M, Ayaki T, Shimotake A, Usami K, Maki T, Kakita A, Takahashi R, Ikeda A. A super elderly autopsy case of benign adult familiar myoclonus epilepsy with a heterozygous mutation. *Epileptic Disord*, in press.
- 2) 柿田明美. てんかん原性脳病変の外科病理：皮質異形成と腫瘍. 特集：All About

*Epilepsy* (編 三村 将). *Brain Nerve* 2023; 75 (4). 医学書院, 東京. 2023年4月. in press.

- 3) 柿田明美、川合謙介. 第5章 皮質形成異常によるてんかん. 1. 総論. てんかん症候群の診断と治療の手引き. 日本てんかん学会 (編集) メディカルレビュー社, 東京. 2023年. in press.
- 4) 松尾 健、柿田明美. 第9章 腫瘍/腫瘍性病変によるてんかん. 1. 総論. てんかん症候群の診断と治療の手引き. 日本てんかん学会 (編集) メディカルレビュー社, 東京. 2023年. in press.
- 5) Fujita A, Kato M, Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Tohyama J, Fukuda M, Ito Y, Baba S, Okanishi T, Enoki H, Fujimoto A, Yamamoto A, Kawamura K, Kato S, Honda R, Ono T, Shiraishi H, Egawa K, Shirai K, Yamamoto S, Hayakawa I, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Miyatake S, Mizuguchi T, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Kakita A, Matsumoto N (2023 Mar 2). An integrated genetic analysis of epileptogenic brain malformed lesions. *Acta Neuropathol Commun* 2023; 11 (1): 33. doi: 10.1186/s40478-023-01532-x.
- 6) Saito Y, Sugai K, Atobe M, Sato N, Kakita A, Saito Y, Ohtsuki T, Iwasaki M, Sasaki M (2023 Mar; Epub 2022 July 24). Periodic cycles of seizure clustering and suppression in children strongly suggest focal cortical dysplasia. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65 (3): 431-436. doi: 10.1111/dmcn.15365.
- 7) Nomura K, Suzuki H, Iimura Y, Mitsuhashi T, Ueda T, Nishioka K,

Fusegi K, Nakajima M, Kakita A, Sugano H (2023 Jan; Epub 2022 Aug 8). Epilepsy surgery without lipoma removal for temporal lobe epilepsy associated with Sylvian fissure lipoma: a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2023; 165 (1): 265-269. doi: 10.1007/s00701-022-05330-7.

## 2. 学会発表

- 1) 戸島麻耶, 小林勝哉, 人見健文, 石橋はるか, 吉井大祐, 齊ノ内 信, 綾木 孝, 下竹昭寛, 宇佐美清英, 眞木崇州, 柿田明美, 高橋良輔, 池田昭夫. ヘテロ接合体遺伝子変異を認めた超高齢の良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんの剖検例. 第55回日本てんかん学会 仙台. 2022年9月20日-22日
- 2) 小笠原輝, 中島光子, 才津浩智, 竹林浩秀, 福多真史, 伊藤陽祐, 柿田明美, 北浦弘樹. ヒトてんかん焦点組織における

興奮性・抑制性神経細胞の病理学的基盤に応じた分布. 第55回日本てんかん学会 仙台. 2022年9月20日-22日

- 3) 伊藤陽祐, 福多真史, 松澤 等, 増田 浩, 小林 悠, 長谷川直人, 北浦弘樹, 柿田明美, 藤井幸彦. 深層学習を用いた海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの診断: MRI研究. 第55回日本てんかん学会 仙台. 2022年9月20日-22日
  - 4) Kitaura H, Fukushima K, Fukuda M, Ito h Y, Kakita A. Pharmacological E2730 Evaluation to Assess Epileptiform Activities in Human Epileptic Foci Ex-vivo. American Epilepsy Society Annual Meeting 2022. 2022年12月2日- 6日
  - 5) 柿田明美. てんかん外科病理. 第46回日本てんかん外科学会 合同セミナー 山口. 2022年1月27日
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし