

1-4 てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方法の開発

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 てんかんセンター

主任研究者名：中川栄二

総括報告書

1. 研究目的

てんかん診療全国拠点機関として、当センターでのてんかんに関するリソース・レポジトリシステムを構築することにより、てんかん発症の病態解明、診断と治療方法の開発・提言を行うことが本研究班の目的である。てんかんの診断、治療に関しては、てんかんセンターを核として精神科、神経内科、小児神経、脳神経外科、放射線科のてんかん医療体制を活かして、特に発達障害および精神症状を併存するてんかん患者に関するソフト、ハードの両面から望ましい診療体制を提言し、てんかん治療のモデル医療の実現に向けた研究を行う。

てんかん患者臨床データベースの質の高い集積を継続して行うことに加え、脳波データベースを新たに構築し脳波から診断、治療ができるシステムを提言し、全国規模での脳波診療ネットワークを構築する。

てんかんを様々な脳形態・機能画像解析や神経生理学的解析を用いて可能な限り早期に適切な評価と診断を行い、効果的な内科的、外科的治療方法導入の確立を目指す。てんかん全国拠点施設として、難治性てんかんに対する三次医療機関として小児から成人・高齢者にいたるまでの望ましい診療体制を提言し、てんかん患者のモデル医療の実現に向けた質の高い情報発信を行う。研究成果をもとにしてNCNP てんかん市民公開講座や全国の医師やメヂカルスタッフ、患者向けの研修会、講演会で積極的に発信して啓発活動を行う。

てんかんの基礎研究に関しては、すでに当センターTMCでリサーチ・レポジトリとして確立された利用可能な試料・情報を利用することにより、てんかんの分子病理学的研究、神経生理学的研究、遺伝学的基礎研究によるてんかんの病態解明等の基礎研究を行う。

2. 研究組織

主任研究者

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 中川栄二

分担研究者

I. てんかん臨床情報データベース (DB) 化と臨床治験地域ネットワークの構築

① 脳神経外科てんかん臨床情報の DB 化と臨床治験ネットワーク構築

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科 岩崎真樹

② てんかん臨床情報 DB の整備

国立精神・神経医療研究センター病院医療情報室 波多野賢二

③ レセプトデータを使用したてんかん疫学調査の可能性についての検討

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 齋藤貴志

- ④ てんかん患者における脳波記録のデータベース化に向けた基盤構築 - 環状 20 番染色体症候群の脳波解析 -

国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 石山昭彦

II. 精神症状、発達症状を併存するてんかんの診断と治療戦略

- ⑤ てんかんと発達障害併存の検討

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 中川栄二

- ⑥ 成人・高齢者てんかんの臨床病態と治療の解析

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 金澤恭子

- ⑦ MR 画像を用いたてんかんの診断と病態解明：皮質形成異常における Transmantle sign の放射線学および病理学的特徴

国立精神・神経医療研究センター病院放射線科 佐藤典子

III てんかん基礎研究

- ⑧ 難治性てんかんの分子病理学的病態解明

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第二部 伊藤雅之

- ⑨ てんかんモデル動物を用いた病態解明

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 病態生化学研究部 星野幹雄

- ⑩ てんかんの神経生理学的マーカーの開発と病態解明

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的・発達障害研究部 加賀佳美

- ⑪ てんかん原性型グリア細胞の視点によるてんかん分子病態研究

山梨大学大学院総合研究部医学域 薬理学講座 小泉修一

3. 研究成果

I. てんかん臨床情報データベースの構築

医療情報室とバイオリソース部の研究補助員の協力体制を築き、2017年の新しいてんかん国際分類に準拠したデータベースへの登録体制を2017年6月から開始した。2019年10月までに外来延べ患者数3105名（実人数2290名）、入院延べ患者数3045名（実人数1354名）のデータベースとなっている。エクセルベースで管理していた従来のデータベースをデータベース・ソフトウェア（マイクロソフトアクセス）に移行し、検索や集計作業を容易にした。診断情報の入力には、専用テンプレートを診療情報システムに作成し、主に脳神経外科入院症例を対象に運用している。また、ナショナルセンターバイオバンクへてんかん患者を登録する体制を築いた。外科治療を受ける難治てんかん患者を対象に、2017年6月から登録を開始した。2019年10月時点で343名から同意を取得し、脳検体202件、血漿223件、血清118件が登録されている。同バイオバンクを活用する形で、てんかん原性腫瘍の遺伝子解析を行う研究が実施されている。引き続きてんかん

臨床情報データベースの構築を継続する予定である。

II. てんかん患者における脳波記録のデータベース化に向けた基盤構築

てんかん診療において脳波は中核的な役割を果たす重要な検査である。しかし判読には熟練を要し、かつ軽微な異常所見は見落とされる可能性も高い。てんかん医療水準の均てん化には、そのような問題を解決すべく自動解析などの補助的な判読ツール作成が求められる。本研究では脳波判読ツール作成を目指し、基礎データとなるべく脳波記録をデータベース化するための基盤構築を行うことを目的としている。本研究では、まず当センター内の脳波記録のデータベース化を行うが、将来的には全国の多施設からのデータベース化を視野に入れ、データベース構築が可能なシステム作りを行うことを目指す。脳波データ登録の形式を検討し、脳波記録に付する臨床情報を選定し、臨床情報シートを作成する。脳波記録の登録のためのサーバなどの構築を行い、登録可能な体制が整い次第、登録を行っていく。てんかん、睡眠、プリオン病の各研究グループ内で脳波記録のデータベース化を目指す各研究グループと共同し、脳波データ登録の形式や必要な臨床情報シートの内容について検討、選定を行っているところである。

III. てんかんの適切な診断と治療戦略の研究

(1) てんかんの画像診断

限局性皮質異形成 (FCD) の MRI 所見として知られる Transmantle sign (TMS) は、FCD type IIb でよく認められる特徴的な所見である。TMSは通常、T2WI および FLAIR で高信号、T1WIで低信号を示すが、まれに、T1WIで高信号を示す症例も経験される。画像所見と病理学的所見を後方視的に評価して、TMS における T1WI 高信号の原因を検討した。病理学的に FCD と診断された141 人の連続症例の術前画像データを後方視的に評価した。141 人の FCD 患者のうち 9 人 (約 6%) にT1WI高信号 TMSを認め、すべてが type IIbであった。信号はBalloon cellの密度を反映している可能性があり、この所見は FCD typeIIb の鑑別に有用であることが明らかになった。小児の難治性てんかんに対する脳梁離断術後の画像解析を行い、①病的な脳ネットワーク経路が減少し正常な脳経路が回復していること、②脳梁の病的なてんかん伝播経路が切断されること、など術後の脳構造ネットワークについての新しい知見を明らかにした。

(2) てんかんと発達障害

小児てんかん例の神経生理学的、心理学的検討を行い、40%に発達障害の併存があり、併存群は非併存に比べて①適応行動が低下すること、②不適応行動 (外在化・内在化) が多いことが分かった。そして③注意欠如多動症 (ADHD) 併存では不注意例が多く、実行機能障害や前頭葉機能に異常を示す群が多いことを見出した。また、④小児てんかん手術施行例では認知機能の術後変化がみられ、発作の改善に伴って前頭葉機能が軽快することが示唆された。その後、術前後の検討例が蓄積され、改めて検討を行った。また前頭葉てんかんについて、機能ネットワーク解析を行

い、前頭葉てんかんの実行機能障害には前頭部や半球間の 連結の乏しさが関与している可能性が示された。

成人・高齢者てんかんの臨床病態と治療の解析として、てんかんと自己免疫性機序の解明のため、複数の自己抗体を一度に検索できる手法の開発検討を行い診断と治療に有効活用することができた。また、広域の周波数帯域の脳波 wide-band EEG では 200 Hz 以上の高周波数帯域の活動、1 Hz 以下の低周波数帯域の活動の記録が可能となり、高周波数律動(HFOs)、直流(DC)電位と呼ばれる脳波活動が新たな情報として得られるようになり、両指標がてんかん原性領域の同定に役立つことが明らかになった。

IV. てんかん基礎研究

小児難治性てんかんの片側巨脳症の患者の治療的外科切除脳病巣に *MTOR* 遺伝子の体細胞変異を見出した。この遺伝子変異の病因性を胎仔脳で発現させることにより、神経細胞の遊走障害と神経細胞の形態異常を起こすことを明らかにした。今後、*MTOR* 遺伝子異常の発現量調節マウスを作成し、胎生期からの病巣形成過程を明らかにし、治療介入の時期や治療法の開発を行う。また、特異な画像を呈する新生児難治性てんかんの臨床像と病理、遺伝子異常を明らかにした。今後、NCNPにある生物試料レポジトリを利用したオミックス解析を行なったデータより、難治性てんかんの病態に関連する分子を同定し、新規治療法開発の基盤を作りたい。

てんかんモデル動物を用いた病態解明では、自然発症ラット変異体であるイハラてんかんラット(IER)で、扁桃体・海馬・大脳皮質のニューロサーキットに異常が生じていることを見出した。IERの原因遺伝子として *DSCAML1* を同定し、細胞接着蛋白質 *DSCAML1* が扁桃体や海馬のニューロサーキットの形成に関与することを明らかにした。当センターのてんかん患者での *DSCAML1* 発現量を調べたところ、有意に *DSCAML1* の発現低下が認められ、*DSCAML1*^{A2105T} 変異体は、細胞膜に局在できず細胞質に蓄積していた。新規治療法の開発としてケミカル シャペロンである SAHA と 4PBA 処理をしたところ、細胞膜に局在する *DSCAML1*^{A2105T} が上昇することを見出し新規抗てんかん薬としての可能性が示唆された。*DSCAML1* と mTOR シグナルの関係を調べたところ IER では mTOR シグナルが活性化していることを見出した。また、細胞レベルでは *DSCAML1* が mTOR 自体の活性には影響を与えず、下流の mTORC1 を抑制することを見出し、ヒトの疾患でも *DSCAML1* の発現量低下や機能異常が mTOR シグナルを活性化させているのではないかと考えられた。引き続き、所属機関のバイオリソースを活用し、*DSCAML1* の発現量と mTOR シグナル活性の相関関係を解析する予定である。

てんかん原性獲得におけるグリア細胞機能変調との因果関係の研究では、ピロカルピンけいれん重積(SE)モデルマウスを用いた検討により、てんかん原性獲得にはアストロサイトの機能変調が必要であることを示し、これを「てんかん原性型アストロサイト」とした。てんかん原性型アストロサイトの表現型として「Ca²⁺興奮性の亢進」を見いだした。てんかん原性型アストロサイトのCa²⁺を抑制すると、てんかん原性は誘導できなかつた。てんかん原性型アストロサイトの誘導には、先行して活性化するミクログリアの活動及びそのグリア伝達物質 ATP が必須であることを示した。今後は、てんかん原性アストロサイト誘導の分子メカニズムを明らかにする。てん

かん原性アストロサイトの Ca²⁺興奮性からてんかんに至る分子メカニズムを明らかにする。

V. 社会的貢献

日本てんかん協会本部並びにてんかん協会東京支部と協賛して、全国てんかん講座、てんかん基礎講座の共同開催、またNCNPセンター公開講座として、てんかんに関する市民講座を行い、てんかんに関する普及啓発活動を多数行った。（各年間50回以上てんかんに関する講演を担当）

VI. 倫理面における配慮の状況（生命倫理・安全対策等の遵守）

個人情報保護法、生命倫理・安全対策に関するガイドライン等に準拠し、倫理基準を遵守して研究を行った。

VII. 2018年度より当てんかんセンターは、厚労省から「てんかん診療全国拠点機関」として指定された。全国のてんかん診療機関をリードできる臨床的・基礎的研究を推進し、成果を全国に展開し、わが国のてんかん診療の向上をはかりたい。各専門疾病センターとも連携し、各科共通の臨床データベースの構築に向けて、てんかんの疾病統計分析や臨床研究、臨床治験がスムーズに施行できるシステムの構築を目指す。てんかんなを様々な脳形態・機能画像解析や神経生理学的解析を用いて可能な限り早期に適切な評価と診断を行い、効果的な内科的、外科的治療方法導入の確立を目指したい。てんかん病態解明のための基礎研究では、引き続き遺伝学的病態解明とモデル動物の開発を行い、てんかんの発症病態解明と治療方法の開発を進めていきたい。

2020年度には、当センターが全国てんかんセンター協議会を開催し、また2023年度には、日本てんかん学会学術集会を開催することになった。より一層の研究のレベルアップを図りたい。

VIII. 研究成果（原著論文、学会発表他）

【論文】英文 34編、和文6編、総説13編、計53編、うち査読付論文計40編

【書籍】英文 1編、和文15編 計16編

【学会発表】国際学会17回、国内80回、計93回

【シンポジウム】国際2回、国内26回、計28回

【講演】国際2回、国内53回、計55回

IX. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

次世代バルプロ酸ナトリウムの開発と自閉症の易興奮性に対する薬剤適応について検討中

【精神・神経疾患研究開発費】 1-4

「てんかんの病態解明と併存症を含めた先駆的・包括的診断と治療方法の開発」

分担研究：てんかんと発達障害併存の検討

分担研究者：国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 中川栄二

【はじめに】

発達障害ではてんかんの併存率が高く、自閉スペクトラム症 (ASD) では 5-38% にてんかんが併存し、注意欠如多動症 (ADHD) では 12-17% にてんかんの併存が報告されている。発達障害とてんかんの併存について検討した。

【対象と方法】

当院てんかん・発達障害通院患者を対象にてんかん発症時期、治療効果 (発作 50% 以上改善)、投与薬剤、治療期間、脳波について検討した。当施設倫理委員会の承認を得た。

【結果】

(1) 対象者 588 人、てんかんと発達障害併存例は 275 人 (46.8%)、ASD 併存例 71 人 (12.1%)、ADHD 併存例 44 人 (7.5%)、ASD と ADHD 併存例 29 人 (5.0%)、知的障害併存例 131 人 (22.3%) であった。性別は男 177 : 女 98。てんかん発症年齢初発は 3.7 歳 (0-21 歳)、平均年齢 17.3 歳 (2-48 歳)。てんかん罹病期間平均は 13.4 年 (0-48 年) で、発作コントロール年齢は 10.9 歳 (0-47 歳)。治療効果は有効 213 人、難治 62 人、内服薬数平均 3.6 剤 (0-10 剤) であった。脳波異常は 224 人で認め、脳波異常部位は、前頭部 174 人、全般性 47 人。

(2) てんかんと ASD 併存例 71 人、性別は男 60 : 女 11。発症年齢初発は 6.0 歳 (0-21 歳)、平均年齢 18.3 歳 (5-35 歳)、てんかん罹病期間平均は 11.8 年 (0-32 年)、発作コントロール年齢は 12.3 歳 (0-29 歳)、治

療効果は有効 62 人、難治 9 人、内服薬数は平均 3.4 剤 (1-9 剤)。脳波異常は 55 人で認め、脳波異常部位は前頭部 46 人、全般性 7 人 (重複あり)。

(3) てんかんと ADHD 併存例 44 人、性別は男 30 : 女 14。てんかん発症年齢初発は 3.9 歳 (0-17 歳)、平均年齢 14.1 歳 (7-23 歳)、てんかん罹病期間平均 9.8 年 (0-20 年)、発作コントロール年齢は 7.7 歳 (2-18 歳)、治療効果有効 42 人、難治 2 人、内服薬数は平均 2.7 剤 (0-8 剤)。脳波異常は 42 人で、脳波異常部位は前頭部 34 人、全般性 6 人 (重複あり) であった。

(4) てんかんと ASD、ADHD 併存例 29 人 (5.0%)、性別は男 17 : 女 12。発症年齢初発 3.7 歳 (0-14 歳)、平均年齢 14.5 歳 (7-22 歳)、てんかん罹病期間平均 10.6 年 (1-21 年)、てんかん発作コントロール年齢 9.4 歳 (1-19 歳)、治療効果有効 24 人、難治 5 人、内服薬数平均 4.2 剤 (1-10 剤)、脳波異常は 25 人で脳波異常部位は前頭部 22 人、全般性 5 人 (重複あり) であった。

(5) てんかんと ID 併存例 131 人 (22.3%)、性別は男 70 : 女 61。発症年齢初発 2.3 歳 (0-16 歳)、平均年齢 18.5 歳 (2-48 歳)、罹病期間平均 15.9 年 (2-48 年)、発作コントロール年齢 12.0 歳 (0-47 歳)、治療効果有効 85 人、難治は 46 人、内服薬数平均 3.9 剤 (0-9 剤) 脳波異常ありは 102 人で脳波異常部位前頭部 72 人、全般性 29 人 (重複あり) であった。

【考察】

発達障害にてんかんの併存例は 275 人 (46.8%) と高頻度に認められた。ASD でのてんかん発作の発症時期は、1-5 歳の幼児期と 11-18 歳の思春期に二峰性に認められた。発達障害では、てんかんの併存にも留意しながら包括的な対応が必要である。

てんかん臨床情報データベースおよび脳神経外科データベースの構築

病院脳神経外科
岩崎真樹

はじめに

臨床研究、共同研究および治験を促進するためには、その基盤となるデータベース構築が重要である。外科治療の対象となる難治てんかんは術前精査による豊富な臨床情報を有しているとともに、外科的に切除された脳検体は研究用試料として非常に貴重である。脳神経外科データベースには、これらを有効に活用する仕組みが求められる。また、てんかんセンターとしては、一定の質を担保しつつ悉皆性のある情報を継続的に蓄積する必要があり、医師の負担なく診断情報を取得することが課題である。

方法

1. 脳神経外科データベース

エクセルフォーマットの手術データベースとして管理し、術前カンファレンスのデータをもとに、患者基本情報、術前診断の各項目(MRI、脳波など)、術後の発作転帰、病理所見、手術分類を入力した。2017年4月以降は、国際抗てんかん連盟(ILAE)の2017年新てんかん分類に基づいた診断項目が加わっている。術前カンファレンスシートと手術記録へのハイパーリンクを設け、詳細情報へのアクセスを容易にした。

手術検体の利活用を促進するために、NCNP バイオバンクと連携し(2017年6月～)、同意取得できた外科治療患者を全例バイオバンクに登録した。標本は、ホルマリン固定と凍結保存が解剖学的に対応するように切り出され、将来的に病理学的所見と分子遺伝学的所見が対応するようにした。

2. バイオリソース部の支援を得て、診療支援システムから外来新患と入院新患の基本情報をデータベース化するワークフローを構築した。これまでエクセル上に構築されていたデータベースを、データベースソフト(Microsoft Access®)に移行した。クエリに

よってICD10に基づく病名コードを取得し、患者抽出に応用した。2017年新てんかん分類に基づく診断情報は診療支援システム上のテンプレートで入力できるようにし、入院患者を対象に診断情報を得た。

結果

1. 脳神経外科データベースは、1999年以降2019年11月までで臨床診断と術式を含む1956件のデータベースとなっている。2017年4月以降は新てんかん分類に基づいた診断項目が追加された。手術分類に基づく集計機能を追加し、学会などへの実績報告が容易になった。また、当センター内の共同研究者に情報提供することで、外科症例を対象にした臨床研究の発案・遂行に役立てた。

てんかん外科の診断内訳はFocal epilepsyが68%、Generalized epilepsyが25%、Combined generalized and focal epilepsyが7%であった。症候群分類としては、皮質形成障害が37.4%、原因不明15.4%、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん12.2%の順に多かった。

NCNP バイオバンクへの登録件数は、2019年10月31日現在で脳試料として202検体、血漿として223検体、血清として118検体だった。脳試料検体は、てんかん原性脳腫瘍と皮質形成異常の遺伝子解析に活用された(課題名:分子遺伝学的・病理学的・画像的解析による低悪性度てんかん原性腫瘍および関連する皮質形成障害の診断に関する研究[A2018-050])。

2. 医療情報室およびバイオリソース部研究補助員との協力体制によるデータベース登録体制に移行した2017年6月から2019年10月までに、外来台帳として3105件、入院台帳として3045件を登録した。

てんかんセンターにおける患者年齢は20歳以下にピークがあり、外来初診件数の70.7%、入院件数の84.1%が小児神経科であった。外来病名は、てんかんが48.8%、てんかん疑いが15.4%を占めた。

テンプレート入力による診断情報から、てんかん分類

は Focal epilepsy が 59.9%、Generalized epilepsy が 20.4%、非てんかんが 9.2%を占めた。てんかんの病因は、構造的原因が 61.1%、原因不明が 25.6%を占めた。

考察

てんかん外科の対象は原則として焦点てんかん (Focal epilepsy) であるが、当センターでは全般性の要素を持つてんかんも約 30%を占め、緩和的外科治療 (脳梁離断術や迷走神経刺激療法) の対象者や治療が困難な難治てんかん (difficult-to-treat epilepsy) が多い実態が背景にあると考えられる。外科治療の対象となる病因としては皮質形成障害が圧倒的に多く、小児神経科が主力となっている当センターの特徴を反映している。てんかんセンター台帳からお、小児神経科が診療ボリュームの大半を占める当センターの特徴が明らかになった。

バイオバンクとの連携により、外科検体を用いた研究の発展が期待される。バイオバンクを利活用することにより、倫理審査に向けた研究計画の準備が効率化すると考えられた。過去の検体についてもバイオバンクへの同意取得と登録を進めることにより、研究に対する利用価値が更に高まると思われる。

バイオリソース部の支援による新しいワークフローを構築したが、診断に係る質の高い情報をどのように取得するかが、依然として課題である。てんかんに関連する保険病名は実臨床にそぐわない面が多く、改定作業が望まれる。診療支援システム上の診断テンプレートをを用いた入力作業によって、より質の高い診断情報が得られる可能性が示唆された。

結論

バイオバンク・バイオリソース部との連携により、研究試料の二次利用を容易にした。医師の負担を最小限に抑えたデータベース構築については、更に方法を検討する必要がある。また、データベースの二次利用を容易にする体制の構築も求められている。

参考文献

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al: ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58:512–521, 2017

レセプトデータを使用したてんかん疫学調査の可能性についての検討

研究分担者：齋藤貴志¹

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部

目的：

てんかんは、最も患者数の多い神経疾患の一つである。諸外国でのデータをもとに、日本でも全年齢層の有病率は少なくとも 0.5~0.8%程度、60万~100万人ほどと推測される(1)(2)が、大規模な疫学調査はこれまでに行われていない。小児を対象とした有病率の調査は1999年に岡山県で行われた13歳未満を対象とした調査がある。その結果では、単発または発熱時の発作を除くと5.3/1000となる(3)。日本全国を対象とした、あるいは成人を含む全年齢層を対象とした本格的な疫学調査は未だ行われていない。患者数とその医療需要を明らかにすることは、てんかんに対する対策を行なっていくためにも重要である。

近年、様々な疾患の疫学的調査にレセプトデータが使用されることが増えてきており、神経疾患でも応用されているが(4)(5)、てんかんに関しての奔放での調査はない。本研究では、てんかんの疫学的調査の手段として、保険診療にて作成されるレセプトデータを使用することが可能かどうか検討することを目的とする。

方法：レセプトデータは、診療行為に対する保険請求のためのデータであり、研究目的のデータではない。このため、単純に「てんかん」に関連する傷病名を使用した患者をカウントすると、保険請求のために付与された「保険傷病名」の患者もカウントされるため、過大に計算される。てんかん患者数の集計にできるだけ保険傷病名の患者が含まれることを可能な範囲で減らす必要がある。このため、診療行為、処方された薬剤などを組み合わせることで真のてんかん患者に近

づけることが必要である。てんかん診療に関わる精神科医、脳神経外科医、脳神経内科医、小児神経科医により検討を行った。

結果：てんかん (ICD10 コード G40*) を含む傷病名を付与された患者の、病名、診療行為、処方から以下のような手続きを行い、てんかん患者数を集計することが可能であると考えられた。

診療行為：「てんかん指導料」と「在宅迷走神経電気刺激治療指導管理料」はてんかん患者以外では請求ことはないと考えられ、どちらかが請求されていれば、てんかんと考えられる。成人で精神科で診療されている場合は、通院精神療法を請求されている可能性が高いため、他の手法が必要である。

処方：一時的な抗てんかん薬の処方は、てんかんではない可能性が高く、4週間未満の抗てんかん薬処方はてんかん患者の集計から除外した。抗てんかん薬の中には、てんかん以外の疾患に使用されるため、保険適応外使用される機会の多い薬剤と、使用がてんかんに限られる薬品がある。スチリペントール、ルフィナミド、ペランパネルなど適応外使用されること可能性がわずかである薬剤は、てんかん患者に対する処方であると考えられる。このため、これらの薬剤の処方がある場合にはてんかん患者として集計した。また、炭酸リチウム、マプロチリン塩酸塩、ペモリンはてんかんの患者に対して使用禁忌となっており、処方されている場合、てんかん患者の集計から除外した。てんかんガイドラインで精神症状のリスクが高いため、精神疾患患者には使用を避けるべき薬剤とされるゾニサミド、トピラマート、レベチラセタム、フェニトイン、プリミドンは、精神科領域で保険外適応使用がされにくいと考えられ、これらの処方がある場合にはてんかん患者として集計した。抗てんかん薬を適応外使用する場合の保険傷病名は「てんかん」とつけられることがほとんどであると推測され、てんかんに関する傷病名 (G40*) のうち、

特定のてんかん症候群や症状をつけられている場合、てんかんである可能性が高いと考え、てんかんとして集計した。てんかんの合併頻度が低いが、抗てんかん薬の保険適応外使用が多い疾患に関しては、てんかん患者数の集計から除外する。抗てんかん薬が保険適応外使用される疾患は、ガイドラインやそれに準じるものを参照して以下のものを選択した：神経痛および顔面痙攣、神経障害性疼痛、三叉神経痛、慢性疼痛、線維筋痛症、ジストニア、舞蹈病、下肢静止不能症候群、パーキンソン病、振戦、多発性硬化症、頭痛。神経発達症や精神疾患は、精神症状に対して抗てんかん薬が保険外適応使用される機会が多い一方、てんかんが合併しうる。傷病名や診療行為、薬品のみではてんかんの合併があるかどうか、区別がつきにくい。このため、これらの疾患が病名にある場合には、実際に集計してから対応を検討することが必要である。また、成人と異なり、てんかん患者がほぼ小児科で診療されていると考えられ、小児期の患者での検討はより単純で明快な手法で真のてんかん患者数に近い患者数を得られるものと考えられる。

今後の予定：次年度以降に実際に民間レセプトデータを使用した研究を行う。

1. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity-The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):958–62.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan;88(3):296–303.
3. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of Childhood Epilepsy and Distribution of Epileptic Syndromes: A Population-based Survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006 Mar;47(3):626–30.
4. Toyokawa S, Maeda E, Kobayashi Y. Estimation of the number of children with cerebral palsy using nationwide health insurance claims data in Japan. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017 Mar;59(3):317–21.
5. Ogino M, Okamoto S, Ohta H, Sakamoto M, Nakamura Y, Iwasaki K, et al. Prevalence, treatments and medical cost of multiple sclerosis in Japan based on analysis of a health insurance claims database. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2017 Nov;8(4):318–26.

てんかん患者における脳波記録のデータベース化に向けた基盤構築

- 環状 20 番染色体症候群の脳波解析 -

分担研究者 石山昭彦

所属機関名 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

【緒言】てんかん診療において、脳波は中核的な役割を果たす重要な検査である。現在、我々は、てんかん、睡眠、プリオン病の各研究グループと共同で脳波記録のデータベース化を目指し、準備、体制構築を行っている。脳波データの登録にあたっては、各グループで共通した脳波データの登録形式、脳波記録に随伴する臨床情報の選定を行い、登録の体制を整える必要があり、ワーキンググループにて検討を行っているところである。そのうえで脳波記録の登録のためのサーバ構築を行い、登録可能な体制が整い次第、登録を行っていく。その先駆的な検討として、今回、環状 20 番染色体症候群の脳波について発作時の脳波所見の特徴についての検討を行った。

【方法】環状 20 番染色体症候群の発作では non-convulsive status (NCS) を認める。当院小児神経科の難治てんかん例で、NCSE を示し、環状 20 番染色体症候群を疑った 10 例を対象として（うち 5 例が環状 20 番染色体症候群と確定診断）、発作時脳波の、①徐波成分の周波数変化、②棘波、徐波の振幅高についての比較検討を行った。

【結果】環状 20 番染色体症候群 5 例のうち周波数変動は全例で認め、その変動幅は 2.5 ~ 7 Hz の $\delta \sim \theta$ 帯域であった。徐波成分

の振幅高が棘波成分と比して高い徐波振幅成分優位型は 5 例中の 4 例であった。一方、非環状 20 番染色体症候群の 5 例のうち周波数変動を認めたのは 2 例であり、徐波振幅成分優位型の例は認めなかった。

【考察】周波数変動を示し、振幅高の比較で棘波よりも徐波の振幅が高振幅を示す脳波所見を示すことが、環状 20 番染色体症候群を疑う際、有用な所見であると考えられた。PET, SPECT 等の各種機能画像の検査においては、環状 20 番染色体症候群例で視床や基底核の異常所見が示され、視床皮質ネットワークの視床フィードバックの障害が徐波の周波数変動に関与している可能性も示唆された。今後、脳波登録のデータベース化をすすめて、種々のてんかん症候群の疾患において脳波所見の解析、検討を継続していきたい。

精神・神経研究開発費 1-4

「てんかんの成立機序の解明と診断・治療法
開発のための基礎・臨床の融合的研究」

演題名：MR画像を用いたてんかんの診断と

病態解明：皮質形成異常における

Transmantle signの放射線学のおよび病理学
的特徴

所属 国立精神・神経医療研究センター病院
放射線診療部

氏名 佐藤典子

諸言

限局性皮質異形成（Focal cortical dysplasia: FCD）のMRI所見として知られる **transmantle sign (TMS)**は、皮質から脳室に向かう帯状の異常信号で、FCD type IIb でよく認められ、特徴的な所見とされている。TMSは通常、T2WI および FLAIR で高信号、T1WI で低信号を示すが、まれに、T1WI で高信号を示す症例がある。今回の研究は画像所見と病理学的所見を後方視的に評価して、TMS における T1WI 高信号の原因を検討した。

方法

過去に NCNP にて手術を行い FCD と病理診断され、かつ術前に MRI 検査を行っている 141 症例の症例から、さらに MRI にて TMS を伴う FCD 患者を検索したところ、**25 人**の手術例を認めた。この 25 人を後方視的に、臨床、TMS の画像と病理を評価した。FCD type 分類と TMS の T1WI の信号によりグループ分けをした。画像評価は 2 名の神経放射線科による視覚評価である。臨床評価としては、発症年齢と術後発作予後について、グループ間で比較した。

発作予後の評価は観察期間を 12 か月以上とし、ILAE outcome score: 1, 2 を good、3～6 を poor とした。また 2 名の神経病理医により、TMS 部の病理学的評価を行った。TMS 部位の顕微鏡観察 200 倍視野で評価した。評価項目は balloon cell の数、dysmorphic neuron の数、gliosis の程度、石灰化の程度で、それをグループ間で比較した。

結果

TMS を有する 25 人の FCD の内、type II a は 3 人で、いずれも T1 で TMS の高信号は示さなかった。残りの 22 人は全て type II b であった。さらにその 22 人のうちで TMS が T1 での高信号を示した type II b の症例は 9 人であった。高信号を示さなかった type II b は 13 人であった。T1 高信号で type II b を A 群、T1 非高信号で type II b を B 群、T1 非高信号で type II a を C 群とした。年齢はそれぞれ 6.6 ± 5.9 歳、 21.7 ± 14.1 歳、 13.3 ± 8.6 歳と A 群で低く、B 群で高かった。病理では A 群は B 群に比べて、優位に Balloon cell が多かった ($p=0.007$)。しかし dysmorphic neuron の数、gliosis の程度、石灰化の程度は 3 群では優位な差は認めなかった。発症年齢、術後発作予後に有意差はなかった。

考察

141 人の FCD 患者のうち 9 人（約 6%）に T1WI 高信号を示す TMS を認め、そのすべてが type II b であった。病理との比較により信号は Balloon cell の密度を反映している可能性があり、この所見は FCD type II b の鑑別に有用であると思われる。厳密には Balloon cell のどの成分が T1 高信号の原因となるかは明らかではなく、今後の研究課題である。

結論

FCDにてTMSがMRでT1WIで高信号を示す症例はtype IIbであり、おそらくBalloon cellがその要因と考えられる。この所見はFCDのサブタイプ鑑別に有用である。

参考文献

1. Colombo N, Tassi L, Deleo F, et al. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*. 2012;54:1065-77
2. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*. 2009;50:1310-35.
3. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: A clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*. 2002;43:33-40.
4. Marusic P, Najm IM, Ying Z, et al. Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: Functional characteristics and correlation with MRI and histopathologic changes. *Epilepsia* 2002;43:27-32.
5. Wang DD, Deans AE, Barkovich AJ, et al. Transmantle sign in focal cortical dysplasia: A unique radiological entity with excellent prognosis for seizure control. *J Neurosurg*. 2013;118:337-44.

成人・高齢者てんかんの臨床病態と治療の解析

金澤 恭子¹、山田 知香²、藤井 裕之³
森本 笑子⁴、木村 有喜男³、池谷 直樹⁵
西川 典子⁶、塚本 忠¹、斎藤 貴志⁷
佐藤 典子³、岩崎 真樹⁸、高橋 祐二¹
中川 栄二⁷

国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科¹、放射線科³
脳神経外科⁸、小児神経科⁷
東京女子医科大学東医療センター
脳神経外科²
大阪市立大学大学院 医学研究科
放射線診断学・IVR 学⁴
横浜市立大学附属病院 脳神経外科⁵
順天堂大学医学部附属順天堂医院
脳神経内科⁶

諸言

扁桃体腫大(AE: amygdalar enlargement)が側頭葉てんかん(TLE: temporal lobe epilepsy)の新たなサブタイプとして注目されている。AEを伴うTLEは薬剤抵抗性に経過することもある。(1)。

方法

2017年12月～2018年11月の診療記録を確認し、magnetic resonance imaging (MRI)で内側側頭葉の腫大を認める患者を対象とした。臨床症状、検査結果、治療反応性について後方視的に検討した。

結果

対象は27症例[男性:18症例、入院時年齢(中央値):52.9(20-81)歳、罹病期間(中央値):73.8(0-540)ヵ月]であった。24症例(88.9%)にてんかん発作を、14症例(51.9%)に記銘力低下を認めた。

¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography(FDG-PET)は15症例で施行され、糖代謝の亢進を2症例(13.3%)、低下を9症例(60.0%)で認めた。^{99m}Tc-ethyl cysteinyl dimer- single-photon emission computed tomography(ECD-SPECT)は8症例で施行され、血流の増加を4症例(50.0%)で、低下を1症例(12.5%)で認めた。

一般髄液検査は22症例で施行され、細胞数上昇を4症例(18.2%)、蛋白上昇を7症例(31.8%)、IgG index 高値を1症例(4.8%)、オリゴクローナルバンド(OCB)陽性を4症例(19.0%)で認めた。

自己抗体検査は14症例で施行され、5症例(35.7%)で陽性だった(GABA_B:2, GAD65:1, Casper2:1, LGI1:1)。

進行性の記銘力低下やコントロール不良なてんかん発作を認めた12症例で抗てんかん薬以外の治療介入がなされた[免疫療法:11症例、外科治療:1症例]。

免疫療法としては、ステロイドパルス療法(IVMP: intravenous methyl prednisolone)が9症例、IVMP+免疫グロブリン大量療法+血漿交換が2症例で施行された。経口ステロイドや免疫抑制剤による後療法が行われたのは3症例だった。

フォローアップ期間(中央値)は9(0-20.5)ヵ月であった。治療効果を認めたのは9症例(75%)であった(TR: treatment-responsive)。TR群では全例でてんかん発作の頻度が減少し、てんかん発作が消失したのは7症例(58.3%)であった。治療前後のMMSEが比較できた9症例のうち、スコアが改善したのは5症例(55.6%)、低下したのは2症例(22.2%)であった。

TR群とnon-TR群との比較では、入院時の年齢(中央値)はTR群47.6(20-81)歳、non-TR群55.7(48-71)歳であった。治療介入までの期間はTR群46.8(1-240)ヵ月、non-TR群68.3(15-144)ヵ月であった。

TR 群では髄液検査で細胞数上昇を 3 症例 (33%)、蛋白上昇を 4 症例(44.4%)、IgG index 高値を 1 症例(12.5%)で認めた。自己抗体は 5 症例(55.6%)で陽性だった。Non-TR 群の症例ではこれらの検査は基準範囲内であった。

考察

MRI で内側側頭葉の腫大を認める患者では FDG-PET で糖代謝の低下、ECD-SPECT で血流の増加を示す症例が多かった。一般髄液検査、IgG index、OCB の陽性所見を示す症例も少なかった。

non-TR 群に比し、TR 群は比較的若年で治療介入までの期間が短い傾向があった。また、髄液検査や自己抗体検査で異常のある症例で治療効果を認めやすい傾向があった。

結論

MRI で内側側頭葉の腫大を認める患者は進行性の記憶力低下、コントロール不良なてんかんを呈しうる。自己免疫機序による可能性について検討が必要である。特に髄液検査で異常を呈する場合や自己抗体が陽性の場合に免疫療法の効果が得やすい可能性がある。罹病期間が短いほど効果の高い傾向があり、早期の治療介入が望まれる。

参考文献

1. Reyes A, Thesen T, Kuzniecky R, Devinsky O, McDonald CR, Jackson GD, et al. Amygdala enlargement: Temporal lobe epilepsy subtype or nonspecific finding? *Epilepsy Res.* 2017;132:34-40.

てんかん臨床情報データベースの整備

波多野賢二

TMC 情報管理・解析部・病院医療情報室

緒言

センター病院に電子カルテが導入され約10年が経過し、蓄積される診療情報の量的・質的な価値は日々大きなものになっている。近年進歩がめざましい AI の診療への活用の試みも多く行われるようになり、診療情報の活用のニーズが益々大きくなっている。当センターのてんかん診療グループでは、診療科横断的な患者台帳の整備が進んでおり、電子カルテの診療情報を活用した効率的な疾患データ収集が望まれている。

本分担研究では、当センターにおいて、てんかん診療・研究に従事する診療科医師・研究者が症例の情報を共有し、診療・研究に有効に活用しうる、てんかん臨床情報データベースの整備を目的とする。さらに、診療データをセンター内外で構築されている疾患レジストリ・症例データベースと連携させる環境整備・システム開発を行う。

方法

てんかん患者データベースの充実・運用環境の整備および、電子カルテ臨床情報との連携強化を図るため、以下の3点の研究開発を行った。①てんかん患者台帳の基礎データとして提供している患者データ抽出の自動化と、抽出精度向上のための条件検討。②2017年版てんかん国際分類に対応したデータベース構築に関する検討。③多施設の症例データベースとの連携のための環境構築。

結果

1. てんかん患者データ抽出の自動化と精度向上

月次で実施しているてんかんの外来・入院患者のデータ抽出について、病院情報システムの DWH からの自動出力プログラムを開発し、テスト運用を開始した。データの提供方法が現状ではファイルの手渡しによるため、自動出力の実稼働には至っていないが、環境を整備出来次第運用に供する予定である。抽出する患者データは、外来・入院患者の基本情報と病名のみであったが、病名のコード・属性情報を追加し、データベース登録患者の選択作業の際にその情報を活用する環境を整備した。

2. 2017年版てんかん国際分類に対応したデータベース構築の検討

2017年 ILAE てんかん国際分類では「発作型」「てんかん病型」「てんかん症候群」の診断軸の分類と用語が改訂され、データベースの対応が必要である。予備的な検討として、標準的な疾患分類の ICD10・ICD11 と国際分類の比較を行い、今後の対応方針の検討を行った。ICD10 では国際分類との齟齬が大きかったが、ICD11 では国際分類と一定の整合が取られていることを確認した。

3. 多施設の症例データベースのためのネットワーク環境構築

診療情報の標準規格である SS-MIX2 ストレージの臨床情報を外部連携するためのシステムを病院内に導入し、標準・拡張ストレージからのデータエクスポートの検証を実施した。さらに、6NC 横断的研究事業でデータセンターが設置される国立国際医療研究センターと VPN (仮想プライベートネットワーク) による通信回線を整備し、外部データ連携の環境を一通り構築した。

考察

症例データベースは、疾患固有の臨床情報を正確かつ広範に保持することが求めら

れる。日々蓄積される電子カルテの診療情報から精度の高い疾患情報を取得し、症例データベースに反映する仕組みが必要である。長期にわたるデータベースの維持のためには、可能な限り人手による作業を減らし、自動的な処理により省力化した上で安定した精度のデータを取得することが望ましいと考える。

てんかんは疾患概念が複雑多岐にわたる。従来複数の分類が併存する状況があったが、新国際分類で分類・語彙が統一された。今後のてんかんの診療・研究が新国際分類に基づいて行われるようになるため、それに準拠したデータベースの構築を進める必要があると考える。今回は診療現場で病名分類として汎用される ICD 分類と新国際分類の対比を行った。ICD10 では対応は不十分であったが、ICD11 では一定の対応が取られていた。ICD11 は今後数年以内に本邦の疾病分類として ICD10 に代わり採用される見込みであり¹⁾、その際は臨床病名とてんかん分類の対応付けが容易になることが期待される。

多施設の疾患データベース・レジストリにおいて、医療機関の臨床情報をダイレクトに収集するシステムが徐々に広まっている。今回 6NC 横断研究事業の電子カルテデータの統合ストレージ研究として、電子カルテのデータを SS-MIX2 ストレージを介して国立国際医療研究センターに送信するシステムを構築した。2010 年に当センター病院に電子カルテが導入されて以来、初めて外部とオンラインで診療情報を連携するシステムとなる。診療データの利活用の推進にあたって、大いに意義があるものと考えている。

結論

てんかん診療・研究に資するてんかん臨床

情報データベースの整備および、診療情報の外部連携のための環境整備・システム開発を行った。

参考文献

- 1) 国際疾病分類の第 11 回改訂版 (ICD-11) 公表アナウンス (厚生労働省)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000211217.html>

難治性てんかんの分子病理学的病態解明

国立精神・神経医療研究センター

神経研究所疾病研究第二部

伊藤雅之

【緒言】

難治性てんかんは多剤併用によってもてんかん発作のコントロールが困難な疾患であり、その原因には様々な基礎疾患がある。乳幼児の難治性てんかんの多くは発生異常に起因する。近年の遺伝子解析技術の進展により、多くの疾患の原因遺伝子が解明されている。本研究では、新生児期より難治性てんかん、難聴、重度発達遅滞で発症し、石灰化を伴う大脳白質変性症の原因遺伝子を明らかにし、その発症病態を解明する。

【方法】

難治性てんかんを伴う特異な大脳白質変性症の原因遺伝子と病態解明：症状の類似性が高い7例の患者DNAを用いて、HiSeq2000によるエキソームシーケンス解析を行った。異常遺伝子の共通性から原因遺伝子を推定し、LysRSをコードする*KARS*遺伝子を同定した。さらに、患者にみられた変異*KARS*遺伝子を発現ベクターに組み込み異常タンパクを合成し、ATP消費測定による活性測定を行なった。さらに、*Xenopus*卵細胞を用いて、morpholino knockdownおよび発現ベクターによる病因性の検証を行った。

（倫理面の配慮）生体試料を用いた遺伝子解析は、当センターの倫理問題検討委員会の承認を得ている。また、遺伝子解析にあたって患者あるいは代諾者への説明と同意のもとに行なった。本研究の生物学的研究は当該施設

に設置されている組換えDNA実験安全委員会の承認のもとで行なった。

【結果】

全例で*KARS*遺伝子異常をホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体で見つかった。いずれもSIFTやMutationTesterなどの*in silico* studyで高い病因性予測を示していた。また、変異*KARS*遺伝子産物は、対照群に比して有意に活性低下があった。*Xenopus*卵細胞の解析結果から臨床表現型を再現することができた。さらに、臨床および特徴的な画像の類似性から新規疾患と考えられた。

【考察】

新しく小児期に発症する難治性てんかん疾患の臨床像と病因遺伝子異常を明らかにした²。aminoacyl tRNA合成酵素の遺伝子異常は、広く神経系疾患で報告されているが、今回見つかった表現型はこれまでにない。*KARS*遺伝子異常の報告は1例報告が多く、そのスペクトラムが広いことから疾患概念が確立できなかったが、今回の研究からLysRS活性の残存が表現型に影響を及ぼしている可能性が示唆され、新しい疾患概念を提唱することができた。

【結論】

特異な画像を呈する新生児難治性てんかんの臨床像と病理、遺伝子異常を明らかにしたことより、新しい疾患概念を提唱し、未診断症例の診断への一助となることが期待される。

今後、本疾患のモデル動物を作成し、その発症病態の解明と新規治療法開発を行う。

【参考文献】

1. Itoh M, Dai H, Horike S, Ganzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike M, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S,

Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y, Kato Y. Biallelic *KARS* pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain* 2019;142:560-573. doi.org10.1093/brain/awz001

分担研究報告書

(課題名) てんかんモデル動物を用いた病態解明と治療法の開発

(所属) 国立精神・神経医療研究センター病態生化学研究部

(氏名) 星野 幹雄

緒言

我が国にも多数のてんかん患者がいるが、その中には、未だに病態がわかっておらず、それ故に診断法、治療法が確立されていないてんかんも少なく無い。しかし、もしもそのようなてんかんの良いモデル動物を開発することができれば、病態の理解や診断法・治療法を検討することができる。我々はこれまでに、イハラてんかんラット (IER), *Auts2* KO (*Auts2*-KO) マウス、などの複数種類のてんかん動物モデルを作製し、その解析などを行ってきた。本研究では、これらの動物モデルをさらに解析・利用することにより、ヒトてんかんの発症・病態進展機構を理解し、さらに診断法・治療法の開発に道を拓くことを目的とする。ヒトてんかんリサーチリソースからのヒト相同疾患を同定する。これまでに研究で、我々は薬理的シャペロンやベタインなどの薬剤がてんかん治療に使える可能性を見出してきたので、これらの薬剤の生理作用や治療効果についても調べる。

方法

複数種類のてんかんモデル動物を作製・解析し、同じ原因で惹起されるヒトてんかんの病理を理解し、さらに診断法の開発につなげる。また、「てんかん症例リサーチリソース」から、モデル動物に相同なヒトてんかんを探し出すことも研究目的とする。我々は、前年度までの研究で薬理的シャペロンがある種のてんかん動物モデルに効果があることを見出してきたが、さらに様々な薬理作用があるベタインについても効果がある可能性を見出している。そこで、本研究では薬理的シャペロンの他に、ベタインについても、その抗てんかん作用について科学的に解析する。

結果

(1) *Auts2* 遺伝子について。

脳内の神経細胞は、神経活動を促す「興奮性シナプス」と、逆にそれを抑え込む「抑制性シナプス」で繋がっており、これらの数がバランスよく保たれることで、健やかな精神活動が営まれる。我々は、AUTS2 が興奮性シナプスの新規形成を抑え、刈り込みを促進することで、結果的に興奮性シナプスの数が増えすぎないように調整していることを見出した。一方で、抑制性シナプスに対してはこのような働きが認められなかった。AUTS2 の機能が失われると、興奮性シナプスの数は増えるが抑制性シナプスは変わらないため、興奮性/抑制性のバランスが破綻してしまい、脳が常に興奮した状態になることがわかった。

(2) IER について。

我々は、IER の原因遺伝子として *Dscaml1* を同定し、また「てんかん症例リサーチリソース」から、いくつかのゲノム変異を同定した。C 末端側のアラニンがスレオニンに変異した症例では、その変異 *DSCAML1* 蛋白質のフォールディング異常により細胞表面に出ることができず、*DSCAML1* 蛋白質が機能しない。相同なゲノム変異を持つノックインマウスを作成したところ、IER と同様な表現型が見られたので、ヒトのこのアミノ酸変異が疾患の原因となっている可能性が示唆された。また、4PBA のような分子シャペロンをマウスに投与したところ、*DSCAML1* の細胞内局在や神経細胞配置、異常脳波などがレスキューされた。

考察

以上から、AUTS2 遺伝子の変異を持つ患者では、脳内の興奮性/抑制性シナプスバランスが破綻した結果、てんかんやあるいは各種精神症状が引き起こされる可能性が示唆された。

また、今回 DSCAML1 に同定したような蛋白質のコンフォメーション異常によるてんかんの場合には、4PBA のような分子シャペロンが治療薬として使えるかもしれないことがわかった。

結論

AUTS2, DSCAML1 という二つの遺伝子に絞っててんかん発症の原理の一端に迫ることができた。また、シャペロンが新たなてんかん治療薬として使える可能性にも迫ることができた。今後は他の原因遺伝子についても調べ、より一般的なてんかんの発症機構に迫る必要がある。

参考文献

AUTS2 regulation of synapses for proper synaptic inputs and social communication.:

Kei Hori, Kunihiko Yamashiro, Taku Nagai, Wei Shan, Saki F. Egusa, Kazumi Shimaoka, Hiroshi Kuniishi, Masayuki Sekiguchi, Yasuhiro Go, Shoji Tatsumoto, Mitsuyo Yamada, Reika Shiraishi, Kouta Kanno, Satoshi Miyashita, Asami Sakamoto, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Masaki Sone, Kazuhiro Sohya, Hiroshi Kunugi, Keiji Wada, Mitsuhiko Yamada, Kiyofumi Yamada and Mikio Hoshino.

iScience, in press.

てんかんの神経生理学的マーカーの 開発と病態解明

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所
知的障害研究部
加賀佳美

緒言

これまでに小児てんかん例の神経生理学的、心理学的検討を行い、40%に発達障害の併存があり、併存群は非併存に比べて①適応行動が低下すること、②不適応行動(外在化・内在化)が多いことが分かった。そして③注意欠如多動症(ADHD)併存では不注意例が多く、実行機能障害や前頭葉機能に異常を示す群が多いことを見出した。また、④小児てんかん手術施行例では認知機能の術後変化がみられ、発作の改善に伴って前頭葉機能が軽快することが示唆された。本年度は、術前後の検討例が蓄積されたため、改めて検討を行った。また前頭葉てんかんについて、機能ネットワーク解析を行い、実行機能との関連について検討した。

方法

【検討 1】小児てんかん症例における術前後の適応行動、認知機能の変化：

対象は当センター脳神経外科でてんかん手術を行った21例。内訳は、前頭葉てんかん(FLE)7例、頭頂葉てんかん2例、側頭葉てんかん(TLE)6例、CSWS2例、Lennox-Gastaut症候群1例、病型不明てんかん3例である。術式は、焦点切除術14例、後方離断1例、脳梁離断6例。WISC-IVによる全IQは平均72.2(31~135)、術後

発作は消失/減少例が18/3であった。術前と術後4~6ヵ月時に①質問紙(PARS, ASSQ, SNAP-IV, CBCL) ②適応行動(Vineland-II)、③実行機能は持続注意テスト(CPT; もぐら一ず)施行し、比較検討した。

【検討 2】前頭葉てんかん患者の浅睡眠時機能ネットワークと臨床症状との関連

対象はFLE21例と定型発達児(TDC)17例。10/20法の19Ch脳波から、入眠期non-REM stage Iを視察同定し、アーチファクトやてんかん性突発波のない5秒×6epochを抽出した。 $\delta \sim \gamma$ の5周波数帯域について19×19のPhase lag index(PLI)を算出した。さらにPLIをedge、19電極部位をnodeとしてGREYNETにてグラフ理論値を解析した。得られた結果について、前述の実行機能課題と比較検討を行った。

なお、本研究の実施にあたり、当センター倫理委員会の承認を得て行っている(A2017-019)。

結果

【検討 1】

①自閉スペクトラム症(ASD)の指標であるASSQ(mean±SD, 術前12.7±11.4, 術後9.1±8.3, $p=0.026$)、不適応行動の指標であるCBCLの内向尺度(術前57.3±8.5, 術後54.5±8.6, $p=0.018$)で有意に改善を認められた。②適応行動は日常生活スキルが改善していた(術前61.7±23.3, 術後64.4±24.1, $p=0.033$)。また、下位項目では受容言語(術前11.4±3.4, 術後13.0±2.3, $p=0.0076$)、コーピングスキル(術前11.4±3.4, 術後13.1±4.8, $p=0.045$)の有意な改善を認め

た。③実行機能の改善傾向はあるものの有意差はなかったが、お手つきエラー、反応時間のばらつきで改善傾向を認めた。適応行動との関連では、反応時間のばらつきの改善率が高いほど家事（適応行動）の項目で術後の評価点が高くなっていた（ステップワイズ法 $p=0.0034$, $R^2=0.3716$ ）。

表1 術前後の持続注意テストの変化

	術前	術後	p 値
お手つき	5	3.8	0.069
見逃し	1.3	0.8	0.118
反応時間 (RT) msec	519	493	0.962
RTのばらつき msec	111.8	105.2	0.096

【検討2】

FLE と TDC 群間の PLI は、 γ 帯域の全ての ROI で有意差を認めた。特に FLE 群では、Fp1-Fp2、F3-F4、C3-C4、P3-P4、O1-O2 で有意に低下していた。すなわち大脳半球間の連結性が FLE 群で低くなっていた。また前頭部の Betweenness Centrality (BC) は、FLE 群で有意に低下しており、前頭葉の連結性も FLE 群の方が低いことがわかった。PLI は特に CPT のお手つきエラーと関連を認め、実行機能に関連している可能性が示唆された。

考察

【検討1】小児の手術により、自閉傾向の改善を認め不適応行動が改善した。また日常生活スキルが上昇し適応行動も改善していた。実行機能についても改善傾向を認めており、実行機能の改善によって、特に日常生活スキルの中でも家事（お手伝い）が

出来るようになることがわかった。

【検討2】

FLE 患者では浅睡眠期の左右大脳半球の同期性が低いことがわかった¹⁾。これまでの報告でも²⁾、TLE の患者に対する安静時機能的 MRI の研究では半球内、半球間の脳連結性低下が知られている。また、 γ 帯域の半球間結合の低下は、CPT のお手つきエラーの増加と関連していた。このことは、実行機能の中でも選択的注意機能に関わる可能性がある³⁾。以上より、FLE の実行機能障害には前頭部や半球間の連結の乏しさが関与している可能性が示された。

研究協力者

上田理誉、稲垣真澄（国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 知的・発達障害研究部）

齋藤貴志、中川栄二、須貝研司、佐々木征行（国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科）

岩崎真樹（国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科）

竹市博臣（理化学研究所）

参考文献

- 1) Ueda R, Kaga Y, Takeichi H, et al, Brain Dev, 2020
- 2) Diessen et al, Neuroimage, 2013
- 3) Berry RJ et al, 2012

グリア細胞の視点によるてんかん分子病態の
解明

小泉修一¹、佐野史和²

山梨大 院 医 薬理¹、小児科²

【緒言】

てんかんモデル動物及びてんかん患者脳でのてんかん焦点において、活性化したグリア細胞の所見が認められる。我々は、ピロカルピンけいれん重積 (SE) によるてんかん原性モデルを用い、この活性化したグリア細胞「アストロサイト」がてんかん原性の原因であることを見だし、これを「てんかん原性型アストロサイト」と命名した。てんかん原性型アストロサイトの表現型は、IP3 受容体タイプ 2 (IP3R2) を介した Ca²⁺興奮性の亢進であった。しかし、この Ca²⁺の異常興奮から、てんかん原性に至る分子メカニズムは不明のままである。今回、てんかん原性型アストロサイトが、てんかん原性を誘導するメカニズム解明を目指し、RNA-seq によりてんかん原性型アストロサイトの分子生物学的な性質の解明を行った。

【方法】

ピロカルピン SE によりてんかん原性を獲得したマウス海馬を取り出し、磁気分離法によりアストロサイトを分離した。これまでの研究で、IP3R2-KO マウスは、てんかん原性を認めないことから、同様にピロカルピン SE 後の IP3R2-KO マウスのアストロサイトも分離した。(1)生理食塩水/野生型 (WT)、(2)ピロカルピン SE/WT、(3)生理食塩水/IP3R2-KO 及び(4)ピロカルピン SE/IP3R2-KO それぞれ 4 群のアストロサイトの RNA-seq 解析を行った。

【結果】

SE により、WT では 438 遺伝子発現が up、150 が down した。しかし、IP3R2KO では 105 が up、324 が down であった。WT で変化した分子は、感染や免疫系に関する分子が多かった。SE により WT では変化するが IP3R2KO では変化しない分子、つまりてんかん原性型アストロサイトの実行分子候補として、50 (up) 及び 109 (down) 分子を抽出した。その中に、*Grm5*(代謝型グルタミン酸受容体 mGluR5)を見いだした。mGluR5 は Gq 共役型のグルタミン酸受容体であり、正常なアダルトアストロサイトには発現していない。しかし、慢性疼痛やてんかんなどの病態時にアストロサイト特異的に発現してくる受容体である¹⁾。mGluR5 は、ピロカルピン SE 後、7、14 日以降にアストロサイト特異的に発現亢進した。

【考察】

mGluR5 は Ca²⁺依存的に、thrombospondin 等のシナプス新生因子を放出することが知られている。アストロサイト mGluR5 が、ピロカルピン SE による海馬のシナプス再編、ネットワーク再編等を引き起こし、てんかんネットワーク形成に関与している可能性が示唆された。

【結論】

アストロサイト mGluR5 とてんかん原性獲得との相関関係が明らかとなった。

【参考文献】

1) Kim et al, J Clin Invest, 126, 1983-1997 (2017)

1-4. Integrative research on pathomechanism, diagnostic methodology and therapeutics for epilepsy

Eiji Nakagawa, MD, PhD

Epilepsy Center, National Center Hospital, NCNP,
Tokyo, Japan

Background: Rapid advances in molecular genetics, neuroimaging and neurophysiology over the last 10 to 20 years have been a catalyst for epilepsy research in neurobiology, developmental psychopathology, and translational neuroscience. Whereas integrative study on pathomechanism, diagnostic methodology and therapeutics for epilepsy relevant to congenital factors do not have well established.

Purpose: The purpose of our research group is to clarify the pathomechanism, diagnostic methodology and therapeutics for epilepsy and to establish a reliable diagnostic methodology and therapeutics for epilepsy. Our final goal is to build up resource repository system for epilepsy research in NCNP. This should include various clinical disciplines as well as basic neurosciences.

Members of the research group

Principal Investigator: Eiji Nakagawa (NCNP)

Co-Investigator: Masaki Iwasaki (NCNP), Kenji Hatano (NCNP), Takashi Saito (NCNP), Akihiko Ishiyama (NCNP), Noriko Sato (NCNP), Kyoko Kanazawa (NCNP), Yoshimi Kagai (NCNP), Masayuki Itoh (NCNP), Mikio Hoshino (NCNP) and Schuichi Koizumi (University of Yamanashi).

Methods and Results

Iwasaki et al. were undertaken to establish the database compilation of neurosurgical epilepsy clinical information and construction of the clinical trial network. The development of patient database is essential to promoting joint researches and clinical trials. Here we report progress in developing 1. Neurosurgical database and 2. Epilepsy patient database of the NCNP Epilepsy Center. Excel-based NCNP Neurosurgical database was developed. Clinical information including patient basic profiles, diagnostic findings, seizure outcome, pathological diagnosis, and classification of surgical

procedures was collected. The epilepsy classification was adapted to the new 2017 international classification system of epilepsy and seizures (1). As of November 2019, a total of 1956 surgeries were listed. The database was utilized for case reports and clinical studies. Registration of epilepsy patients to the NCNP Biobank was started in June 2017. Blood samples and surgical specimens, if available, in all surgical cases of epilepsy are prospectively stored for utilization in future researches. As of October 2019, a total of 202 brain tissue samples have been registered to the Epilepsy Biobank. The tissue samples are currently utilized for a study on genetic analysis of epileptogenic tumors and malformation of cortical development. A new workflow was established to generate epilepsy clinic inpatient and outpatient database from electric medical records. Epilepsy classification was adapted to the new 2017 classification system. Total 3105 and 3045 cases have been entered into outpatient and inpatient databases, respectively since June 2017. Analysis of the database elucidated patient characteristics in the NCNP epilepsy center. Efficient data entry of diagnostic information continues to be a priority issue for building high-quality data

Hatano was undertaken to construct clinical information database of epilepsy patients using the common identity management system (Super ID Registration Management System) in NCNP. Since the introduction of electronic medical records to the center hospital about ten years ago, the quantitative and qualitative value of the medical information accumulated is increasing day by day. In recent years, there have been many attempts to utilize AI for medical care, and the need for the use of medical information is increasing. In the epilepsy medical group of this center, the improvement of the patient ledger across the medical department is progressing, and efficient disease data collection using the medical information of the electronic medical record is strongly expected. In this research we develop a database of epilepsy clinical information that medical physicians and researchers engaged in epilepsy care and research can share information on cases and use them effectively in medical care and research. In addition, we will develop an environment and system that coordinates medical data with disease registries and case databases running inside and outside NCNP.

Saito et al. was undertaken to establish the preliminary study on feasibility of epidemiologic epilepsy of survey using health claim data. Epilepsy is one of the most prevalent neurological disorders. Based on data from other countries, the prevalence of all age groups in Japan is estimated to be at least 0.5-0.8%, and total number of patients is estimated to be 600,000 to 1 million. There is a survey on the prevalence rate for children under 1999 in Okayama prefecture in 1999. The result is 5.3 / 1000, excluding seizures during single or fever. No epidemiological survey including all age groups has been conducted in Japan. Clarifying the number of patients and their health needs is also important for taking measures against epilepsy. In recent years, health claim data have been increasingly used for epidemiological investigations of various diseases and are being applied to neurological diseases as well, however, there is no study on epidemiology of epilepsy in Japan. The purpose of this study is to examine whether it is possible to use the health claim data as a means of epidemiological investigation of epilepsy.

Method: Because the health claim data is made for health claims and administration, not for research purposes, we have to aware that there are many pitfalls when we use health claim data for research. The most important thing is over- or underestimation of number of patients. Physicians may give patients the diagnosis, so called “insurance diagnosis”, they did not actually have, according to health services they provided. If we simply count all patients who was given the diagnosis of “epilepsy”, the number of patients would be overestimated because the number of patients who have the “insurance disease name” granted for the insurance claim is also counted. It is necessary to reduce the number of patients with “insurance diagnosis” from the total number of patients with the diagnosis of “epilepsy” as much as possible. Therefore, it is necessary to approach a true epileptic patient by combining medical treatment and prescribed drugs. The study was conducted in cooperation with psychiatrists, neurosurgeons, neurologists, and pediatric neurologists.

Results: It was considered possible to estimate the number of epilepsy patients using health claim data by combination of the diagnosis, medical procedure, and prescription.

Conclusion: We are considering applying this method to a real health claim data.

Ishiyama et al., were undertaken to construct the major seizure type of Ring chromosome 20 syndrome is non-convulsive seizures. Among the 10 patients with refractory epilepsy and NCS, which were under the care of the Department of Child Neurology, NCNP and suspected of Ring chromosome 20 syndrome, the ictal EEG with spike and slow wave complex were analyzed for the frequency variation of slow-wave and the amplitude of spike-wave compared with slow-wave. All 5 cases with Ring chromosome 20 syndrome had frequency variation and 4 cases with Ring chromosome 20 syndrome had the slow-wave dominant type of ictal EEG compared with 2 cases and 0 cases of 5 non-Ring chromosome 20 syndrome cases, respectively. We concluded that these two specific factors are important for diagnosis of Ring chromosome 20 syndrome. We also speculated that the dysfunction of thalamus and basal ganglia might be responsible for the mechanism of refractory epilepsy with Ring chromosome 20 syndrome.

Nakagawa et al. proposed that in cases of drug resistant of absence epilepsy, we should take the possibility of frontal lobe absence epilepsy into consideration, and recommend the combination of VPA and LTG drug treatment. A comorbid rate of epilepsy is high for the neurodevelopmental disorders. There are some papers reported an epilepsy comorbid for the ASD in 5-38% and reported to 12-17% in ADHD. This research aimed to estimate of the comorbid to neurodevelopmental disorders and epilepsy. This study showed the comorbid rate of epilepsy was 46.8% patients in the neurodevelopmental disorders. The onset time of the epilepsy observed in ASD was found in the 1-5-year-old infancy and 11-18-year-old puberty by bimodality. Comprehensive correspondence is necessary for the neurodevelopmental disorders while noting comorbid of epilepsy.

Sato et al. examined the volume of FLAIR high signal area around the postoperative margin in MRI to observe its time-course change in non-neoplastic epileptogenic patients. If in patients who received resection of neoplasm without disappearance of epileptic seizure, the increased abnormal MR signals around the postoperative margin would not necessarily mean tumor recurrence. We evaluated the time course of postoperative FLAIR-high-signal lesions at the surgical margin in non-neoplastic patients. Interestingly, few cases showed an increased high signal during follow-up,

and significant associations between the enlargement of FLAIR-high-signal lesions and the presence of postoperative seizures/EEG spikes were detected. Therefore, our results suggested that the enlargement of FLAIR-high-signal lesions at the surgical margin does not always indicate tumor recurrence. Lissencephaly spectrum includes three types, agyria/patchygyria, bandheterotopia, and mixed type. They are diagnosed by MRI. We evaluated Lissencephaly spectrum by 2D routine MR images and also by 3D-T1 and 3D-DIR images and compared the detectability visually and quantitatively in 20 Lissencephaly spectrum patients. In 15 out of 20, subcortical faint increased intensity areas were detected which were not compatible with agyria/patchygyria nor bandheterotopia. DIR is useful for diagnosis of lissencephaly spectrum and its new criteria.

Kanazawa et al. were undertaken to establish the analysis of clinical pathophysiology of epilepsy in the adult and elderly using search for several autoantibodies and the method of wide-band electroencephalography.

[Purpose] Amygdalar enlargement (AE) has recently attracted attention as a novel subtype of temporal lobe epilepsy. In the present study, clinical course of the patients with the increased volume of the mesial temporal lobes were retrospectively analyzed regarding their treatment. Temporal lobe epilepsy with AE may be resistant to anti-epileptic drugs (AEDs).

[Method] Patients with the increased volume of the mesial temporal lobes on magnetic resonance imaging (MRI) were identified by reviewing the medical record from December 2017 to November 2018 at the Department of Neurology at National Center of Neurology and Psychiatry. Clinical symptoms, laboratory data, and responsiveness to treatment were retrospectively analyzed. Comparison between patients responsive to treatment other than AEDs (TR) and those not responsive (non-TR) was also performed.

[Results] Twenty-seven patients [18 males, median age at admission: 52.9 (20-81) years, median disease duration: 73.8 (0-540) months] were included in the study. Twenty-four patients had epilepsy, and 14 patients had memory impairment. Autoantibody test, performed in 14 patients, was positive in five patients (35.7%). Treatment other than AEDs, performed in 12 patients (immunotherapy: 11 patients, surgery: 1 patient), was effective in nine patients (75.0%). Interval between disease onset and treatment was shorter

(median 46.8 vs. 68.3 months) in TR group. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed cell elevation in 33.3%, protein elevation in 44.4%, and IgG index elevation in 12.5% of the patients in TR group. Autoantibody was positive in 55.6% of the patients in the group. Patients in Non-TR group did not show these abnormalities. [Conclusion] Patients with the increased volume of the mesial temporal lobes on MRI may show progressive memory impairment and/or poorly controlled epilepsy. Autoimmunity should be considered as a possible etiology. Immunotherapy could be effective, especially in patients with abnormal CSF examination and/or positive autoantibody. Early intervention is needed as it may be more effective.

Kaga et al. were undertaken to evaluate the effects of subsequent trials in the continuous performance test in children with ADHD associated with epilepsy and concluded that children with ADHD have a trouble in response switching when an inhibitory process is involved. The clarification of pathophysiological findings and exploration study of neurophysiological biomarker for epileptic children with ADHD.

[Introduction] Alteration of cognitive function after surgery varies from case to case according to the patients' background characteristics, such as etiology, focus, and seizure duration. It is difficult to correctly predict and assess the postoperative cognitive function in each case. Adaptive behavior could describe the typical performance of daily activities and represents the ability to translate cognitive potential into real-world skills. We examined the relationship between alterations of executive function (EF) and adaptive behavior was examined in school-age children undergoing surgery for intractable epilepsy. In addition, we investigated the relationship between electroencephalographic (EEG) functional connectivity and executive function in children with frontal lobe epilepsy (FLE).

[Examination 1] We enrolled 21 children who had focal resection or corpus callosotomy for intractable epilepsy (FLE;7, Temporal lobe epilepsy;6, Parietal lobe epilepsy;2, CSWS;2, Lennox-Gastaut syndrome; 1, unknown epilepsy; 3). Mean full-IQ (WISC-IV) was 72.2 (range 31 to 135). Seizures after operation was disappeared (18 cases) and diminished (3 cases). We obtained answered questionnaires on attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD), and adaptive behavior using the Vineland Adaptive Behavior Scale, 2nd edition (VABS-II) and performed

continuous performance tests (CPTs) on the children presurgery and postsurgery. ASD symptoms improved after surgery. Improved ASD symptoms resulted in an increase in the score on the coping skills subdomain. Daily living skills was improved after surgery. The commission error (CE) in the CPT and variability of reaction time tend to improve. The lower CE observed after surgery also resulted in an increase in the score on the domestic chores subdomain.

[Examination 2] We enrolled 24 children with FLE (mean age, 11.0 years; 13 boys) and 22 sex-, age-, and intelligence-matched typically developing children (TDC) to undergo 19-channel EEG during light sleep. We estimated functional connectivity by using the phase lag index (PLI) that captures the synchronization of EEG. The average gamma PLI was lower in the FLE group than in the TDC group, especially between long-distance fronto–parietal pairs, interhemispheric frontal pairs, and interhemispheric parieto–temporal pairs. Lower gamma PLIs during light sleep predicted higher commission errors in the CPT.

[Conclusion] (1) Improvement of EF and ASD symptoms resulted in better adaptive behavior after surgery. That was significant information for identifying, pre- and post-operative evaluation and re-evaluation of children with epilepsy that require special education and related services. (2) A lack of functional connectivity between fronto–parietal pairs in children with FLE predicted poor response inhibition.

Ito et al. discovered a novel epileptic syndrome with *KARS* gene (encoding LysRS) mutations. The clinical features were characteristically intractable epilepsy after birth, severe developmental delay, congenital deafness and progressive leukodystrophy with intracranial calcification. The abnormal LysRSs functions due to the genetic variants were confirmed. We made some various patients' based-mutation expression vectors. Then, we measured mutated LysRS activities and transfected them into *Xenopus* oocytes to reproduce the phenotypes of patients. As results, we revealed significant decreasing LysRS activities and pathological reproduction. Here, we can propose a novel severe progressive leukodystrophy caused by *KARS* gene mutation.

Hoshino et al. were undertaken to determine that a cause gene of Ihara

epilepsy rat was *Dscaml1* and clarified the role that gene product DSCAML1 protein served as for the neural network formation.

Impairments in synapse development are thought to cause numerous psychiatric disorders. *Autism susceptibility candidate 2 (AUTS2)* gene has been associated with various psychiatric disorders, such as autism and intellectual disabilities. Although roles for AUTS2 in neuronal migration and neuritogenesis have been reported, its involvement in synapse regulation remains unclear. In this study, we found that excitatory synapses were specifically increased in the *Auts2*-deficient primary cultured neurons as well as *Auts2* mutant forebrains. Electrophysiological recordings and immunostaining showed increases in excitatory synaptic inputs as well as c-fos expression in *Auts2* mutant brains, suggesting that an altered balance of excitatory and inhibitory inputs enhances brain excitability. *Auts2* mutant mice exhibited autistic-like behaviors including impairments in social interaction and altered vocal communication. Together, these findings suggest that AUTS2 regulates excitatory synapse number to coordinate E/I balance in the brain, whose impairment may underlie the pathology of psychiatric disorders in individuals with *AUTS2* mutations.

Koizumi et al. analyzed the role of glial cells, especially astrocytes, in induction of epileptogenesis. Findings of activated glial cells in the epileptic focus of epileptic animal models and epileptic epileptic patients. Using an epileptogenic model of pilocarpine convulsive accumulation (SE), we found that this activated glial cell "astrocyte" is the cause of epileptogenicity and named it "epileptogenic astrocyte". The phenotype of epileptogenic astrocytes was enhanced Ca²⁺ excitability via IP₃ receptor type 2 (IP₃R2). However, the molecular mechanism by which this abnormal Ca²⁺ excitation leads to epileptogenicity remains unclear. To elucidate the mechanism by which epileptogenic astrocytes induce epileptogenicity, we used RNA-seq to elucidate the molecular biology of epileptogenic astrocytes and found that the gene of metabotropic glutamate receptor mGluR5, *Grm5*, is up-regulated. There was a close correlation between the amount of *Grm5* and epileptogenicity. mGluR5 is almost absent in the adult astrocytes, but upon SE induction, it was selectively upregulated in the hippocampal astrocytes. Thus, it is suggested that upregulation of mGluR5 in astrocytes should somehow change synaptic transmission or synaptic connection seen in neuropathic pain model

mice (Kim et al, J Clin Invest 2016), however, we must await additional experiments to clarify causal relationship between them.

Conclusion

These comprehensive and interdisciplinary research of epilepsy will continue next second year. Each research will bring further evidences to establish a reliable diagnostic methodology and therapeutics for epilepsy.