

1. 研究目的

てんかんの臨床試験・治験ネットワークで症例集積性を高めるためのレジストリを構築し、臨床研究および治験に有効な患者データベース構築を目的とする。これらのデータベースを活かして、てんかん病態解明のための新規の解析方法やモデル動物の開発体制の構築を行い、集積したリサーチ・リソースを用いて基礎的・医学的研究から効果的な内科的、外科的診断と治療方法導入の確立を目標とする。

2. 平成 28 年度研究成果

I. てんかん臨床情報データベースの構築

各診療科が統一して電子カルテシステムの患者台帳機能を利用できる「てんかん患者台帳」を新規設定した。てんかんセンターにおける外来新患台帳および入院患者台帳に基本情報を入力した。2016 年末までに、入院台帳は、精神科：1,358 名、小児神経科：2,474 名、脳神経外科：674 名、計：のべ 4,506 名（患者数 2,807 名）の登録を行った。外来台帳は精神科：2,445 名、小児神経科：1,873 名、脳神経外科：1,139 名、計：のべ 5,457 名（患者数 5,323 名）の登録を行った。てんかんに関する先駆的医療の臨床研究と基礎研究を行うための患者データベースの基礎を確立することができた。

II. 精神症状、発達障害を併存するてんかんの診断と治療戦略

てんかん患者の高次脳機能障害の特徴についての定量的評価を適切に施行できる心理検査法及び高次脳機能検査法を開発、抽出する試みを行った。てんかん患者の高次脳機能や精神症状と関連している各種検査バッテリーを組んだ評価方法が確立できた。

多重脳機能画像を用いた皮質異形成を伴う難治性てんかんの診断と外科的治療法の開発では、てんかん原性領域の推定の新たな手法として、¹H-MRS による脳温測定が非侵襲的な焦点推定法として有用な可能性があることが示唆された。

発達障害を伴う小児てんかんの臨床病態の解明では、注意欠如多動症（ADHD）の睡眠脳波では、 θ 帯域の含有率の低下、12Hz 程度の spindle が前頭極優位に出現する点が特に顕著に認められた。Frontal spindle は視床から前頭葉皮質への機能的結合に基づくことから、ADHD の前頭葉機能障害に視床の機能異常が関わる可能性が推測された。脳波異常を伴う自閉スペクトラム症（ASD）では前頭領域を含む部位に睡眠脳波の異常が 70%以上に認められた。脳波異常に伴う衝動性、易興奮性、多動性に対してバルプロ酸（VPA）の少量 1 回投与が有効であることが臨床的に示唆された。これらの結果をもとに、より副作用の少ない次世代 VPA の共同開発を行い、ASD の易興奮性に対する新規適応を目指した共同研究を進めることになった。

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進めている。また、wide-band EEG による直流(DC)電位と高周波数律動(HF0s)を用いたてんかん発作焦点の解明研究を行っている。

III てんかん基礎研究

難治性てんかんを有する局在性大脳皮質異形成(FCD)と片側巨脳症(HME)の原因遺伝子の探索を行い、脳病巣組織のmTOR遺伝子異常の体細胞変異を見出した。この遺伝子変異はmTOR分子のkinase domainのアミノ酸置換であり、mTOR下流分子の活性化をもたらすことと胎仔期の神経細胞移動に障害をもたらすことを見出した。今後、細胞内でこの遺伝子異常がどのような分子機構に影響を与えているのかについて検討を行う。

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。

IV 社会的貢献

日本てんかん協会東京支部と協賛して、てんかん基礎講座の共同開催、てんかんと発達障害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行った。

3. 平成29年度の研究計画と期待される研究成果

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電子カルテと連動させ、被験者共通ID管理システム(スーパーID登録管理システム)により、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したい。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。

4. 行政施策への貢献度

当院は、平成28年度、厚労省から「てんかん診療全国拠点機関」として認定された。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質の向上をはかりたい。

5. 研究成果

論文：原著論文 24 編、総説 12 編、著書 5 編、学会発表 44 回
講演・シンポジウム：19 回

受賞：2 回

5. 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