

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

てんかんは、乳幼児・小児から成人・高齢に至る幅広い年齢層に及ぶ患者数の多い精神神経疾患である。新規の抗てんかん薬の開発や臨床・基礎研究が円滑に遂行されるためには、一次診療から高度な専門性を必要とする三次診療までの診療体制の構築が必要である。当センターは三次診療医療機関としててんかん診療や研究を行っているが、組織内でのデータベースなどの構築は不十分である。本研究班では三次診療のモデルとなる診療研究体制の構築を目指す。

具体的には、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. 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の構築

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科 金子裕 (2016年)

② 小児てんかん臨床情報のDB化とDBに基づいた治療方法の開発：国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 須貝研司 (2016～2017年)

③ 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 (2017～2018年)

④ 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

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 成人てんかん臨床情報のDB化と精神症状を有する成人てんかんの治療方法の開発

国立精神・神経医療研究センター病院精神科 岡崎光俊

⑥ 成人てんかんの併存精神症状の病態解明と治療

国立精神・神経医療研究センター病院精神科 渡邊さつき (2016年)

⑦ 発達障害を伴う小児てんかんの臨床病態の解明

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

- ⑧ 多重脳機能画像を用いたてんかんの診断と外科的治療方法の開発

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科 池谷直樹 (2016~2017年)

- ⑨ 高齢発症てんかんの臨床病態の解析と治療

### Ⅲ てんかん基礎研究

- ⑪ 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

- ⑫ 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

- ⑬ 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 稲垣真澄

- ⑭ 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 (2018年)

### 3. 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。入院台帳 (2011/1-2017/05) 精神科:1478、小児神経科:2828、脳神経外科:758、神経内科:13 (2017/1-2017/5) 合計のべ 5077名、外来台帳 (2011/1-2017/05) 精神科:2564、小児神経科:2028、脳神経外科:1246、神経内科:

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 金澤恭子

- ⑩ 難治性てんかんの新規画像診断の開発  
国立精神・神経医療研究センター病院放射線科 佐藤典子

22 (2017/1-2017/5) 合計のべ 5860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、<sup>1</sup>H-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、前頭葉欠神てんかんは、欠神発作に加え意識消失発作、動作停止、自動症などの部分発作を伴い、ADHDやASDなどの発達障害の併存が認められる。前頭葉欠神てんかんにADHD症状を併存するタイプは2つのグループに分類された。前頭葉てんかんの発作症状の改善とともにADHD様症状の改善が認められるタイプでは、抗ADHD治療薬を含め抗精神病薬は必要がないことが多い。発達障害特性が基盤にあり前頭葉欠神

てんかんが併存するタイプでは、抗 ADHD 治療薬を含め抗精神病薬が必要なことが多い。薬剤抵抗性欠神てんかんでは、欠神発作と部分発作に効果のある VPA と LTG の併用等の薬剤選択が有用である。

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*<sup>A2105T</sup> 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*<sup>A2105T</sup> 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。

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では、神経障害性疼痛など、グリア細胞がその発症・進行で中心的な役割を果たす疾患とその分子病態も明らかにされつつあるが、てんかん原性との関連性では、不明な点が多い。ピロカルピンけいれん重積 (SE) からてんかん原性獲得にいたる至るタイムコースと、アストロサイト活性化のタイムコースが良く関連していること、活性化アストロサイトが  $Ca^{2+}$  興奮性を亢進させていること、この  $Ca^{2+}$  興奮性亢進がてんかん原性の原因であることを明らかにした。今回は、SE 後に「てんかん原性型アストロサイト」が誘導されるメカニズムの解析を行った。ミクログリア特異的 VNUT 欠損動物を作成すると、SE1 日後の細胞外 ATP 放出亢進、てんかん原性型アストロサイト誘導、てんかん原性も消失した。従って、先行して活性化するミクログリアが VNUT を発現亢進させ、ATP 開口放出を亢進させることで、てんかん原性型アストロサイトを誘導することが明らかとなった。

### 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。

### V. 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。

VI. 研究成果（原著論文、学会発表他）

【論文】計 39 編、うち査読付論文計 28 編

【書籍】計 9 編

【学会発表】計 83 回