

4-5 持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いたデータベースの 確立に関する研究

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院

てんかん診療部、総合てんかんセンター 主任研究者名：中川栄二

1. 3年間の研究目標及び研究計画の概要

てんかん整備事業で確立した「てんかん診療ネットワーク（1,554 診療科登録）」を活用して、てんかん医療に関するビッグデータベースを NCNP 内に確立させ、てんかん診療の均てんかん化、てんかん発症の病態解明、疫学調査、診断と治療方法の開発・提言を行う。てんかんの診断、治療に関しては、総合てんかんセンターを核として、発達障害、精神症状、睡眠障害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、全国規模でのてんかん診療ネットワークを構築する。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. 本年度の研究成果：

I. てんかんデータベースの構築

① てんかん臨床情報データベースの整備：てんかんの外来・入院患者のデータ抽出について、データ管理の効率化とデータ安全性の向上を目的に、データベースサーバーを導入し、データの蓄積を継続的に実施している。JASPEHR プロジェクトでは、各 NC 病院の電子カルテデータを SS-MIX2 標準ストレージを経由してデータセンターに集積し、これまで患者数として合計 60 万件に達する大規模なデータベース（6NC 電子カルテ統合データベース 6NC-EHRs）が構築されている。レジストリ・臨床研究のデータ収集のための定型入力フォーム（テンプレート）を多施設の電子カルテシステムに効率よく展開するための基盤構築を進めている。

② 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；医療情報室からの抽出ファイルと医療連携室からの紹介患者リストをもとに、月単位でてんかんの入院患者と外来新患を抽出するフローに則り、データベースの構築を継続した。2011 年 1 月から 2017 年 5 月の期間に、外来約 5,900 件、入院約 5,100 件のデータベースを構築した。2017 年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。2020 年度から 2023 年 10 月までに外来延べ患者数 2,443 名、入院延べ患者数 4,846 名が

登録されている。脳神経外科手術データベースを構築し、手術情報と診断情報、合併症情報、患者転帰を収集し、1999 年以降 2023 年 10 月末時点で 2,428 件のデータベースとなっている。2023 年 6 月末時点で 551 名から 同意を取得し、脳検体 446 件、血漿 413 件、血清 245 件が登録され、てんかん原性腫瘍や皮質形成障害の遺伝子解析を行う研究が実施され、競争的資金の獲得を行っている。

Ⅱ. てんかん疫学研究

レセプトデータを使用したてんかんの治療実態調査；レセプトデータを用いて、小児てんかん患者を定義する方法を確立し疫学を明らかにした。17 歳以下のてんかんの有病率は全体で 6.07、男性 6.37、女性 5.75 と統計学的に有意な差があり、3 歳ごとの年齢層では 12 歳以上で差が見られた。低年齢発症のてんかん患者では、多剤の抗てんかん薬を内服している患者が多い。併存症は知的発達症 20.7%、自閉スペクトラム症 19.3%、脳性麻痺 12.6%などの割合が多い。小児てんかんの患者に対して向精神薬を処方された患者の割合は年齢の上昇により増加し、15-17 歳で 19.2～ 26.5%であった。

Ⅲ. てんかん遠隔医療の構築と推進

てんかん PHR を利用した遠隔診療推進のモデル形成：てんかん PHR (Personal Health Record) として nanacara と nanacara for doctor のシステムを 監修し全国で約 26,000 ダウンロードと利用者が広がった。てんかん専門医と患者家族にアンケートを行い、ニーズに合った開発をすすめた。診療のモデルとして NCNP と大阪市立総合医療センターの医事課と実施のフローを検討し医事課負担を最小な形にした。地域の医師・病院・薬局の認知度が極めて低いため、ポスターを作成して啓発に努めた。

Ⅳ. てんかんの適切な診断と治療戦略の研究

① 心因性非てんかん性発作 (PNES) 患者における脳の形態、白質傷害と glymphatic system の検討：心因性非てんかん性発作 (PNES) 患者において、MRI にて脳の灰白質体積、白質傷害、ALPS index を検討し、PNES の病態を推測した。コントロールと比較して、PNES 患者では①両側の扁桃体の体積が減少していた。②両側の後部帯状回で FA 値が低下していた。③ALPS index には有意差がなかった。PNES で後部帯状回白質の障害が生じているのにも関わらず、ALPS index には有意差がなかったことは、器質性てんかん患者とは機序が異なることが示唆された。また扁桃体が PNES の病態に関与していることも示唆された。

② 神経発達症に関する睡眠脳波研究：自閉スペクトラム症 (ASD) 児の睡眠時脳波を解析し定型発達児の睡眠時脳波と比較することで ASD 児に特有の所見を検討した。対象となったのは ASD 児 (男/女) 19 例/9 例 (年齢中央値 5.3/5.1)、ボランティア定型発達児 (男/女) 16 例/17 例 (年齢中央値 6.2/6.9 歳)、全電極平均パワーを TD/ASD 児間で比較し

たところ、ASD 男児において θ 帯域のパワーの有意な低下 ($p=0.0041$) を、 β/θ 比での検討では男女ともに ASD 児で有意な上昇を認めた。脳の左右対となる電極ペアの平均コヒーレンスについては、男女ともに ASD 児において θ 帯域のコヒーレンスの有意な低下が認められた。睡眠時の脳波での、 θ パワーの低下や θ 帯域のコヒーレンスの低下が ASD 児補助診断のツールとして有用である可能性がある。

③ てんかん患者のトランジションの実態調査：小児期発症のてんかんの 50~60%は小児期の間に治療が終結することは可能であるが、それ以外に患者は成人期においても治療継続が必要である。小児期発症のてんかんの場合には神経発達症や身体障害などの併存症があることや、小児期発症の希少てんかんの診断や治療を成人診療科は不慣れなどの理由が小児期から成人診療科へのトランジションを妨げる要因となっている。当院精神科てんかん外来を初診した患者のトランジション年齢は平均 24.7 歳と比較的高い。神経発達症の併存は 70%、精神症状の併存は 58%、身体症状の併存は 22%であった。神経発達症のあるトランジション患者は、発作コントロール不良および精神症状の併存が多く、包括的なてんかん診療が必要である。

④ 成人・高齢者てんかんの臨床病態と治療の解析：通常脳波での棘波や鋭波に加え、wide-band EEG では直流(DC)電位、高周波数律動(HF0s)がてんかん原性の指標として示唆されている。DC 電位と HF0s の性状と時間的・空間的相関、臨床的有用性を評価し、ヒトのてんかん原性の病態を検討できれば、新たな治療法や薬剤の創造に貢献できる可能性がある。DC 電位と HF0s が焦点起始発作 重積状態及び抗てんかん薬によりどのような影響を受けるか検討した。

⑤ てんかんの神経生理学的マーカーの開発と病態解明：認知機能障害のあるてんかん症例では、前頭部優位 spindle の分布やパワー値が定型発達児(TDC)と異なること、とくに前頭葉てんかんや中心側頭部に棘波を示す非定型小児てんかん(ACECTS)では前頭部 spindle のパワー値が大きくなり、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症(ECSWS)では逆に前頭部 spindle が消失することが明らかになった。

⑥ 成人てんかん患者の睡眠指標と心理社会的機能および生活機能との関連：閉塞性睡眠時無呼吸を中心とした睡眠障害や夜間の睡眠分断が、成人てんかん 患者の心理社会的機能や生活機能に及ぼす影響は十分に検討されていない。患者の自覚的な睡眠の質および睡眠ポリグラフ検査から得られる客観的睡眠指標について包括的に調査し、心理社会的機能および生活機能について検証した。当院にて PSG を実施した成人てんかん患者の診療録より、患者背景、各種重症度スケール、PSG による客観指標についての情報を収集した GAF、WHO-DAS 2.0 とともに抑うつおよび不眠と有意な関連を認めた。

V. てんかん基礎研究

① てんかん外科検体の遺伝子解析：NCNP 病院に保存されている 300 症例のてんかん外科手術検体を用いて、てんかん原性病変の内、腫瘍性病変の 78 例を対象に遺伝子解析を行った。45 例に BRAF V600E 変異を、7 例に FGFR1 変異を認めた。その他の稀な遺伝子異常を 12 例に認めた。54 症例で DNA メチレーション解析を行い、DNA メチレーションによる分類は、概ね遺伝子型と対応する分類となった。皮質形成異常に分類される症例は 190 例の蓄積があり、上記の腫瘍性病変と同様に遺伝子解析と RNAseq の解析を進めたところ *SLC35A2* 遺伝子の変異が 4 例で確認された。

② 難治性てんかんの遺伝学的解析：Joubert 症候群関連疾患 (JSRD) の臨床遺伝学研究と併発するてんかんの病態について検討した。52 例の JSRD 患者の遺伝子解析を行った結果、約 25% (13/52) の症例がてんかんを併発していた。これら症例のてんかん併発 JSRD では、*CEP290* 遺伝子異常が 5 例、*TMEM67* 遺伝子異常が 1 例、*TCTN1* 遺伝子異常が 1 例、未知遺伝子 (VUS) が 6 例であった。この 6 例の VUS のうち、病因性解析の結果から同定された *SPTBN5* の分子生物学的解析を行った。*SPTBN5* は核内に複数カ所局在し、その結合する分子として *FOXG1* を同定した。*FOXG1* は発生初期に前脳に発現する転写因子で、てんかんを併発する遺伝性神経発達症である *FOXG1* 症候群をもたらすことから、その分子病態の解明はてんかんと脳形成障害の発症機序の理解につながることで期待された。

③ 手術脳検体を用いた一細胞核トランスクリプトーム解析による mTOR オパチーてんかんの細胞分子病態の探索：mTOR オパチーの代表的な疾患例として限局性皮質異形成 (FCD) typeIIb に着目し、mTOR オパチーに共通するてんかん原生に関わる細胞分子病態を解明することを目的とした研究を実施した。NCNP 病院及び、メディカルゲノムセンターと連携し、FCD typeIIb の手術脳検体 5 検体、FCD typeIIa 1 検体、コントロール 5 検体の提供を受け、一細胞核 RNA シーケンス (snRNA-seq) を実施した。snRNAseq では合計 57949 個におよぶ細胞核のデータを取得することができた。これは、これまでに実施された他のてんかんの snRNAseq データと比較しても大変規模の大きいデータである。FCD におけるてんかん原生を明らかにするために、snRNAseq データを使用した発現変動遺伝子解析、サブクラスタリングによる詳細な細胞分類、RNAvelocity 解析などを行い、近年注目されつつあるグリア細胞とてんかん原生との関連を支持する結果が得られた。

④ 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：活性化ミクログリアに誘導され、てんかん原性獲得に能動的に寄与する「てんかん原生型アストロサイト」の存在を明らかにした。さらに RNA-seq 解析により、てんかん原性型アストロサイトではシナプス新生関連遺伝子の代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR5) が高発現していることを同定した。けいれん重積 (SE) 後のアストロサイト mGluR5 の再発現は、異常発芽状繊維上での

興奮性シナプス形成を介して、てんかん原性獲得に関与している可能性が示唆された。また、Gap junction 機能抑制を介するグリア細胞性抗てんかん原性作用には、SE 後早期の活性化ミクログリアを抑制することが重要である可能性が示唆された。

VI. 社会的貢献

第 56 回日本てんかん学会学術集会を 2023 年 10 月 19 日-21 日に京王プラザホテルで開催した。日本てんかん学会、日本てんかん協会本部・てんかん協会東京支部と協賛して、東京都てんかん講座、全国てんかん基礎講座の共同開催を行い、てんかんに関する普及啓発活動を行った。厚労省てんかん地域診療連携体制整備事業の全国てんかん支援拠点として、てんかん診療コーディネーターWEB 研修会を 2023 年 7 月 23 日と 12 月 17 日に開催した。NCNP 総合てんかんセンター市民公開講座を 2023 年 6 月 25 日と 12 月 10 日に開催した。

3. 今後の研究の進め方について

てんかん診療全国拠点機関として、てんかん診療の遠隔診療を推進し、てんかん整備事業で確立した「てんかん診療ネットワーク（約 1,554 医療機関登録）」を活用して、てんかん医療に関するビッグデータベースを NCNP 内に確立させ、てんかん診療の均てん化、てんかん発症の病態解明、疫学調査、診断と治療方法の開発・提言を引き続き行う。てんかんリソースレポジトリシステムを継続的に構築する。

4. 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ている。それぞれの研究分担者が倫理委員会に申請を行い承認された。

5. 本年度の研究業績 2023 年度のみ（主任研究者・分担研究者） ※5 件以内を記載

(1) 原著英文：（ 45 編 ） 原著和文（ 9 編）

1. Chiba E, Sato N, Kimura Y, Shigemoto Y, Maki H, Arizono E, Hamamoto K, Taniguchi G, Iwasaki M, Ota M, Matsuda H, Nakagawa E. Double inversion recovery MRI of subcortical band heterotopia and its variations. Journal of Neuroimaging. 25 June 2023 <https://doi.org/10.1111/jon.13141>
2. Watanabe S, Lei M, Nakagawa E, Takeshita E, Inamori KI, Shishido F, Sasaki M, Mitsuhashi S, Matsumoto N, Kimura Y, Iwasaki M, Takahashi Y, Mizusawa H, Migita O, Ohno I, Inokuchi JI. Neurological insights on two siblings with GM3 synthase deficiency due to novel compound heterozygous ST3GAL5 variants. Brain Dev. 2023 May;45(5):270-277. doi: 10.1016/j.braindev.2023.01.002.
3. Yamamoto K, Baba S, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Iwasaki M, Fujita A, Fukuda H, Mizuguchi T, Kato M, Matsumoto N, Sasaki M. Synchronous heart rate reduction

- with suppression-burst pattern in KCNT1-related developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open*. 2023 Jun;8(2):651-658. doi: 10.1002/epi4.12705. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36740266; PMCID: PMC10235550.
4. Yamamoto K, Baba S, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Iwasaki M, Fujita A, Fukuda H, Mizuguchi T, Kato M, Matsumoto N, Sasaki M. Synchronous heart rate reduction with suppression-burst pattern in KCNT1-related developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open*. 2023 Jun;8(2):651-658. doi: 10.1002/epi4.12705.
 5. Akahoshi K, Nakagawa E, Goto YI, Inoue K. Duplication within two regions distal to MECP2: clinical similarity with MECP2 duplication syndrome. *BMC Med Genomics*. 2023 Mar 6;16(1):43. doi: 10.1186/s12920-023-01465-3.

(2) 総説：（ 10 編） ※5件以内を記載

1. 岩崎真樹, 中川栄二, 遠山潤, 飯田幸治, 高橋幸利, 中里信和, 下竹昭寛, 戸田啓介. わが国におけるてんかんセンターの実情と課題. *てんかん研究*. 2023;40(3):530-540.
2. 岡崎 伸, 中川栄二, 野崎拓朗, 福岡正隆, 温井めぐみ, 井上 岳司, 九鬼一郎. てんかん PHR と連動した遠隔診療ツール nana-medi を用いた離島とのオンライン診療の経験. *日本遠隔医療学会雑誌*. (1880-800X)19 巻 2 号 Page87-90(2023.10)
3. 谷口 豪, 加藤英生, 大竹眞央. 一過性意識消失発作の鑑別に必要な検査. *精神医学* 65: 855-865, 2023
4. 中田千尋, 谷口 豪. Gabapentin の適応外使用の背景と現在地. *臨床精神薬理* 26: 591-600, 2023
5. 中川 栄二. つながれ支援の輪～てんかん地域診療連携体制整備事業（各支援拠点の取組み）. *波*. 2023 ; 47(4) : 15-17.

(3) 書籍：（ 15 編） ※5件以内を記載

1. 中川栄二. 抗てんかん薬. エキスパートが教える小児の薬物治療. *小児内科* 2023 年 55 巻増刊号. 東京医学社. 東京. 2023 年 11 月 30 日発行 P.132-137
2. 岩崎真樹. 大脳半球切除術と大脳半球離断術. *脳神経外科* 51(1): 126-132, 2023
3. 齋藤貴志. 早期ミオクロニー脳症、てんかん症候群 診断と治療の手引き. 2023 年 10 月、17-20
4. Matsuda H, Shimosegawa E, Shigemoto Y, Sato N, Fujii H, Suzuki F, Kimura Y, Sugiyama A. Diseases of the Central Nervous System. John Wiley & Sons Ltd. Radiology-Nuclear Medicine Diagnostic Imaging: A Correlative Approach. April 7, 2023. 163-193
5. 谷口 豪, 兼本浩祐. PNES（心因性非てんかん発作）臨床講義. 中外医学社、東京, 2023

(4) 国際学会発表：（ 10 回 ）、国内学会発表：（ 84 回 ）

1. Nakagawa E. National Epilepsy Regional Clinical Cooperation System Project in Japan. The 16th Asian Oceanian Congress of Child Neurology Conference 2023, Bangkok 4-6 August 2023 (発表8/4)
2. Iwasaki M., Takayama Y, Iijima K, Kimura Y. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for insulo-opercular focal cortical dysplasia. Asian Epilepsy Surgery Congress 2023. Nov 11, 2023 (Ho Chi Minh City) *platform
3. Y. Takayama, Y. Kimura, K. Iijima, M. Yoshitomi, K. Kosugi, T. Yamamoto, M. Iwasaki. Volume-based radiofrequency-thermocoagulation for insulo-opercular epilepsy. 13th Scientific meeting of Asian Australasian Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (Osaka), April 28, 2023 (Symposium 5: Epilepsy)
4. M. Itoh, Y. Aoki. LOX-1 mediates inflammatory activation of microglia through the P38-MAPK/NF- κ B pathways under hypoxic-ischemic condition. Neuroscience 2023 (Society for Neuroscience), Washington DC, Nov 13, 2023
5. S. Okazaki, T. Inoue. Cutting Edge of a Comprehensive Epilepsy Center in Japan: Looking to Collaboration with Doctors in Asia. The 15th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association 2023 - ASNA2023(Vietnam)

(6) シンポジウム：（ 21 回）、講演：（ 29 回 ）

1. 中川栄二. てんかん児に併存する神経発達症の治療. シンポジウム17. 第65回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 5. 25-27, 2023
2. 中川栄二. 難治性てんかんにおけるカンナビジオール導入における期待と問題点. 薬事小委員会主催セミナー. 第65回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 5. 25-27, 2023
3. 谷口 豪, 宮崎真理子, 中田千尋, 加藤英生, 大竹真央, 藤雄一朗, 飯島圭哉, 岩崎真樹, 中川栄二. 精神科とてんかん外科とのコラボレーション. 第56回日本てんかん学会学術集会, 東京, 10. 19-21, 2023
4. Itoh M. Molecular mechanism of KARS-related leukodystrophy with infantile epilepsy. XVII Workshop on Neurobiology of Epilepsy (WONOE 2023). Kilkea, Ireland, Aug 30, 2023
5. Hoshino M. Roles of the transcription factor, PTF1a, in development and sex differentiation of the brain. 日本神経科学学会大会、シンポジウム、仙台、2023年8月1-4日

(8) 受賞（ 4 回 ）

1. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 English Presentation Award

小林揚子, 岩崎真樹, 馬場信平, 住友典子, 本橋裕子, 齋藤貴志, 川島貴大, 立森久照, 中川栄二. Patient journey to epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia: probable risk factors for delayed surgical intervention

2. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 優秀ポスター賞

藤雄一朗, 谷口 豪, 大竹真央, 加藤英生, 中田千尋, 中川栄二. 当院におけるてんかん精査目的の検査入院での鎮静下頭部 MRI 検査についての検討 .

3. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 優秀口演賞

相原 悠, 馬場信平, 飯島圭哉, 木村唯子, 高山裕太郎, 本橋裕子, 齋藤貴志, 中川栄二, 岩崎 真樹. 小児の島回てんかん 3 例の発作徴候と SEEG による検討.

4. 第 56 回日本てんかん学会学術集会 優秀口演賞

山本 薫, 馬場信平, 住友典子, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 中川栄二, 須貝研司, 小牧宏文. 乳児期早期発症てんかん性脳症患者の脳波変化と心電図変化の関連

6. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

出願なし

分担研究

てんかん診療支援コーディネーター認定制度の進捗状況

国立精神・神経医療研究センター病院

てんかん診療部 中川栄二

（はじめに）てんかん診療の均てん化をはかるために、厚労省のてんかん地域診療連携体制整備事業が 2015 年からモデル事業として開始された。3 年間のモデル事業を経て、2018 年から本事業となった。各都道府県で医療機関 1 か所がてんかん地域診療拠点機関として指定される事業である。2022 年度には 28 か所のてんかん診療拠点が整備された。てんかん地域拠点病院として業務を円滑に遂行するため、てんかん診療支援コーディネーターの詳細な定義、業務、研修方法、認定制度についての構築を行った。

（目的と方法）てんかん地域診療連携体制整備事業における、てんかん診療コーディネーター業務の整備、研修方法、認定制度についての進展状況について報告する。

（結果）てんかん診療支援コーディネーターの要件は、てんかん診療に従事する者であって、精神障害者福祉に理解と熱意を有すること、てんかん患者及びその家族に対し相談援助を適切に実施する能力を有すること、医療・福祉に関する国家資格を有することである。てんかん診療支援コーディネーターは、関係機関（精神保健福祉センター、管内の医療機関、保健所、公共職業安定所等）との連携・調整を図ることを業務として求められている。てんかん診療支援コーディネーター認定のための条件として、3 時間以上のてんかんに関する下記の講義・研修を 3 年間に 6 回以上受講することが認定

条件となる。てんかん地域診療連携体制整備事業が行う研修会（年 2 回開催）、全国てんかんセンター協議会（JEPICA）での研修会、国内外てんかん学会などであ

る。てんかん診療支援コーディネーター認定制度の普及により、てんかん地域診療連携の促進と治療の均てん化を目指す。

（2）神経発達症に関する睡眠脳波研究

自閉スペクトラム症（ASD）は社会的コミュニケーションおよび相互関係における持続的障害と限定された反復する様式の行動、興味、活動を特徴とし、これらの症状は発達早期の段階で必ず出現するが、後になって明らかになるものもある。そして症状は社会や職業その他の重要な機能に重大な障害を引き起こしている。しかしその病態や原因については解明されていない。

これまでに我々は ASD、注意欠如多動症（ADHD）、限局性学習症（SLD）、知的障害（ID）を含む神経発達症患者 354 人を対象として、睡眠時脳波と発作波の種類、部位、抗てんかん薬や抗精神病薬の内服状況と行動障害、精神症状、睡眠障害に対する薬物治療の検討を行った。対象とした神経発達症患者 354 人のうち男性 254 人（71.8%）、女性 100 人（28.2%）で、平均年齢は 13.9 ± 6.6 歳（2～46 歳）であった。そのうち脳波異常は 293 人（82.8%）に認め、男性 210 人（59.3%）、女性 83 人（23.4%）であった。脳波異常の内訳は前頭部の鋭波や徐波が 180 人（50.8%）、前頭部の棘波が 52 人（14.7%）、

前頭部棘徐波が 32 人 (9.0%)、全般性鋭波 39 人 (11.0%)、全般性徐波 32 人 (9.0%)、その他 29 人 (11.4%) であった。睡眠障害は全体の 47.5% に認められ、ASD では 51.3%、ADHD では 46.5%、ASD と ADHD 併存では 58.0% で認められた。てんかんの合併は 226 人 (63.8%) に認められた。脳波異常がある神経発達症に対する抗てんかん薬と抗精神病薬の併用により、睡眠障害や興奮性、衝動性などの行動面での改善が認められた。睡眠は脳の成熟にも重要な因子として知られており、ASD、睡眠障害、睡眠時脳波異常は密接に関係していると想定される。脳波を用いて入眠時の脳機能を定量的に評価することで、現在、客観的な評価指標に乏しい ASD 診断のバイオマーカーになる可能性がある。2021 年から我々は田辺三菱製薬との共同研究として、徐波睡眠開始から最大 10 分後までの脳波の時間周波数スペクトラム解析を実施した (A2020-104)。全電極平均パワーを定型発達児と ASD 児間で比較したところ、ASD 男児において θ 帯域のパワーの有意な低下が認められた。また、脳左右の θ 帯域のコヒーレンスを定型発達児と ASD 児間で比較したところ、ASD 児においてコヒーレンスの有意な低下が認められた。今回我々は、行動障害に対し診療上薬剤を投与した ASD 児における脳波について、これまで我々が得た知見である θ 帯域のパワーおよび脳左右のコヒーレンスの変化を投与前後で比較し、生活の質の改善との相関を検討する。

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

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

【諸言】

本研究では、当センターにおけるてんかんを対象とした臨床研究、共同研究および治験を促進することを目的に、患者データベースの構築を進めている。

以下、脳神経外科データベースとてんかんセンターデータベースの2点に分けて記載する。

1. 脳神経外科データベース： 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。また、外科的に切除される脳検体は研究用試料として非常に貴重である。これらを有効に利活用する仕組みが求められる。
2. てんかんセンターデータベース： 共同研究や治験を促進するためには、継続的に十分な大きさのデータベースを構築する仕組みが求められる。診断分類等には汎用性の高い用語を用い、必要度の高い項目を選択してデータとする必要がある。患者基本情報の取得は容易だが、医師の判断を要する診断項目についてどのように一定の質を担保しつつ入力を進めるかが課題である。

【方法】

1. 脳神経外科データベース
データベースソフトウェア（Microsoft Access®）を用い、手術情報と診断情報、合併症情報、患者転帰を別のテーブルとして登録し、リレーションを持たせた。要望

に応じて研究用にデータを提供できるクエリを作成した。患者基本情報、術前検査情報（MRI、脳波など）、術後の発作転帰、病理所見、手術分類を加え、国際抗てんかん連盟（ILAE）の2017年新てんかん分類(1)に基づいた診断項目を、術前サマリーから収集する体制を構築した。また、データビジュアライゼーションソフト

（Tableau®）を活用して、手術件数の推移や転帰などを視覚化する枠組みを作成し、随時更新した。
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、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する仕組みを運用した。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. てんかんセンターデータベース
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。2017年新てんかん分類に基づいた診断情報を、診療支援システム上のテンプレートから収集できるようにした。

【結果】

1. 脳神経外科データベース
1999年以降2024年3月31日までで臨床診断と術式を含む2482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を追加して前向きに登録を進めている。当センター内の共同研究者に共有することで、外科症例を対象にした臨床研究の発案・遂行に役立った。
NCNP バイオバンクとの連携体制を構築し、手術適応のある難治てんかん患者の登録を2017年6月に開始し、2023年10月

26日現在、同意取得者 571 名で、脳試料 457 検体、血漿 437 検体、血清 268 検体が登録されている。研究課題「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」「多機関共同研究によるマルチオミックス解析に基づく脳腫瘍の発生・進展の分子機構の解明」などにて利活用されている。

2. てんかんセンターデータベース

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新しい登録体制を 2017 年 6 月から開始した。2020 年 4 月～2023 年 9 月の集計で、外来延べ患者数 2443 名、入院延べ患者数 4846 名のデータベースとなっている。外来帳簿と共通して抽出される患者は 50～72%である。電子カルテ上のテンプレートを用いた収集した診断情報は、2022 年 9 月現在 667 件である。

【考察】

1. 脳神経外科データベース

2017 年の国際抗てんかん連盟 (ILAE) による新しいてんかん国際分類に続いて、2022 年にはてんかん症候群分類が発表された。近年は国際分類に準拠した学術発表が強く求められており、素早い対応が必要である。診断情報の収集はまだ十分ではなく、周知を拡げるなど工夫が必要である。バイオバンクとの連携により、外科検体を用いた共同研究への発展が期待される。難治てんかんに特化した脳試料のバンクは世界的にも貴重であり、今後も継続していく必要がある。利活用を促進するための、工夫を重ねていく。

2. てんかんセンターデータベース

現状では、診断情報が保険病名に限られている点が課題である。テンプレートを用意

することで一部の患者については、質の高い診断情報を収集できているが、全体の 10%程度にすぎない。より簡便に診断情報を収集するための工夫が必要である。

【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る。

参考文献

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, et al: ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58: 512-521, 2017
2. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshe SL: Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia* 63: 1330-1332, 2022
3. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, et al: Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63: 1333-1348, 2022

小児てんかんの患者に対して併用される向精神薬の処方状況に関する研究

齋藤貴志

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経診療部

緒言 てんかんの患者は、行動や精神面での問題を高率に合併することが知られている(1)(2)(3)。このため、てんかんとは別に治療を行う必要があるが、どのように行うべきかの指針はない。また、実際の診療で、どのような治療が行われているかも不明である。本研究では、レセプトデータを用いて、実臨床での小児てんかん患者への向精神薬の処方状況を明らかにすることを目的とする。

方法 小児てんかん患者は、「てんかん(G40)」の病名を付与された18歳未満の患者のうち、(1)てんかん指導料、迷走神経刺激装置管理料の請求、(2)4週間以上の抗てんかん薬の処方のどちらかを満たすものとし、向精神薬はAnatomical Therapeutic Chemical (ATC)分類のN05 精神安定薬及びN06 精神賦活薬に分類されるものとし、抗てんかん薬や検査の鎮静に頻用される薬剤は除外した。2009年度から2018年度まで各年度ごとに上記の定義を満たすてんかん患者を同定した。抗精神病薬(ATCコードN05A)、抗不安薬(N05B)、睡眠薬・鎮静薬(N05C)、抗うつ薬(N06A)、神経刺激薬(N06B)の使用頻度を3歳ごとの年齢層ごとに算出した。

結果 JMDC のレセプトデータベースの登録数が年度ごとに異なるため、てんかん患者数は2009年度が1,229例で、2018年度が10,875例であった。5歳以下の年齢層では、抗不安薬と睡眠薬・鎮静薬の使用頻度が高かった。抗精神病薬は6歳以上の年齢層で最も使用頻度が高く、15-17歳以上では

各年度とも20%以上(20.1~37.4%)の患者に対して処方されていた。抗うつ薬は年長児で多く処方され、15歳以上で処方頻度は4.6~13.0%であった。精神刺激薬は12-14歳での処方頻度が高く、処方頻度の増加傾向が見られた。

考察 向精神薬の全体の使用比率は、2009年度から2018年度で大きな変化はなく、年齢が大きくなると処方比率は増加し、15歳から17歳では20%前後であった。睡眠薬は多くの年齢層で処方される割合が増加している。医師の治療が積極的になったことや、小児に使用しやすい薬剤が広く使われるようになったことが契機となっている可能性がある。精神刺激薬も増加傾向で、医師が治療に積極的になったほか、薬剤の選択肢が増加したことも一因と考えられる。

結論 小児てんかん患者では、向精神薬を併用され得る割合が高く、年齢によって併用薬に変化が見られ、治療が必要な行動障害や睡眠障害の合併頻度とその年齢による変化を反映していると考えられ、各年代に応じた併存症への対応が必要である。

参考文献

1. Parisi P, Moavero R, Verrotti A, Curatolo P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain Dev.* 2010 Jan;32(1):10-6.
2. Hara H. Autism and epilepsy: A retrospective follow-up study. *Brain Dev.* 2007 Sep;29(8):486-90.
3. Gutter Th, Brouwer OF, De Weerd AW. Subjective sleep disturbances in children with partial epilepsy and their effects on quality of life. *Epilepsy Behav.* 2013 Sep;28(3):481-8.

研究課題番号:4-5

てんかんの成立機序の解明と診断開発のための画像研究

分担研究者所属: 国立精神・神経医療研究センター・放射線診療部

分担研究者氏名: 佐藤典子

緒言: 近年 MRI 拡散テンソル画像から深部白質での水分子の脳内の間質液の流れを評価する手法 DTI-ALPS (diffusion tensor image analysis along the perivascular space) が提案された。そしててんかん患者において、DTI-ALPS の指標、ALPS Index が正常と比べて減少していることが報告されている。一方 PENES は、てんかん発作に似た症状を示すが脳波異常をきたさない心因性非てんかん性発作 psychogenic non-epileptic seizures (PNES) で、しばしてんかん患者との鑑別を要し、その科学的な病態解明が必要とされている。

対象と方法

16 人の PNES 患者と 25 人のコントロールに対して、3 TMRI にて 3 DT1WI と 15 軸の拡散テンソル画像 DTI を撮像した。以下の 3 つの解析を行い、得られた結果を PNES 患者とコントロールで比較検討した。

- ① 3 DT1WI より VBM(voxel based morphometry) 8 で脳の標準化を行い、SPM12 のソフトを用い、2 群間の灰白質の volume 解析を行った。
- ② DTI よりノイズ補正をした後画像を標準化し、FSL6.0.3 にて FMap を作成し、SPM12 にて白質の障害の指標となる FA 値を比較検討した。
- ③ DTI より②と同様な処理で FMap を作成した。FSLEyes を用い x, y, z 軸別のベクト

ルをカラー表示し、側脳室に隣接する投射線維と連合線維を同定可能とした。投射線維と連合線維に 5mm 径の ROI をおいて、それぞれの x, y, z 軸のベクトル値を計測した。それらを用いて以下の式で ALPS index を算出した。

$$\text{ALPS index} = \frac{\text{mean}(\text{Dxx proj}, \text{Dxx assoc})}{\text{mean}(\text{Dyy proj}, \text{Dzz assoc})}$$

結果: コントロールと比較して、PNES 患者では①両側の扁桃体の体積が減少していた。②両側の後部帯状回で FA 値が低下していた。③ ALPS index には有意差がなかった。

討論: PENES で後部帯状回白質の障害が生じているのにも関わらず、ALPS index には有意差がなかったことは、器質性てんかん患者とは機序が異なることが示唆された。また扁桃体が PNES の病態に関与していることも示唆され、興味深い結果となった。

結論: MRI の形態解析や拡散テンソル解析は PENES とてんかん疾患との鑑別に有用なツールである。

参考文献:

Ota M, Sone D, Shigemoto Y, Kimura Y, Matsuda H, Sato N. Glymphatic System Activity and Brain Morphology in Patients With Psychogenic Non-epileptic Seizures. *Cureus*. 2024 Jan 27;16(1):e53072. doi: 10.7759/cureus.53072. eCollection 2024 Jan. PMID: 38410305

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
塚本 忠¹、斎藤 貴志⁶、佐藤 典子³
岩崎 真樹⁷、高橋 祐二¹、中川 栄二⁶

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⁷、小児神経科⁶
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

諸言

超高齢社会とともに、認知症、てんかん、免疫介在性神経疾患等の神経疾患の有病率はこの20年間で倍増している。

方法

小児期発症のホスホリパーゼ A2group6 変異陽性神経変性疾患に中年期でてんかんを合併した49歳女性例について検討した(1)。

結果

症例は49歳女性。6歳まで成長発達に問題なかった。7歳時に運動が苦手となり、また両足趾の屈曲変形をきたした。16歳時、両下肢の動かしづらさ、右手の使いづらさが出現した。運動機能は年単位で緩徐に低下し38歳で寝たきりとなった。39歳時に当科を初診。臨床像は複合型痙性対麻痺であった。遺伝子検査で PLA2G6 の両アレルにミスセンス変異 (c.662C>T; p.L221P / c.991G>T; p.D331Y) を認め、PLA2G6 関連神経変性症 (PLAN) と診断した。49歳時に短時間の意識障害を繰り返し、脳波で全般性鋭波を認

め、てんかんと診断した。

考察

PLA2G6 は、2006年に脳内鉄沈着を伴う神経変性症 (NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation)(2)、2009年に家族性パーキンソン病 (PARK14)(3)、2017年に複合型痙性対麻痺(4)における原因遺伝子として同定された。現在では、これらの疾患は PLA2G6 変異に伴う神経変性疾患 (PLAN) という概念でとらえられている。PLAN は常染色体潜性疾患であり、また発症年齢と表現型に基づき乳児神経軸索ジストロフィー

(INAD: infantile neuroaxonal dystrophy)、非典型神経軸索ジストロフィー (ANAD: atypical neuroaxonal dystrophy)、PARK14 に大別される(5)。

PLAN の有病率は100万出生に1例程度と推計され(6)、超希少疾患といえる。INAD では40%以上にてんかんを合併するとされるが(7)、ANAD における頻度は不明である。文献を渉猟した限り (Table 2) (8-14)、6/11例 (55%) でてんかんを合併していた。てんかん発症年齢はいずれも10-20歳代であり、本症例は既報告よりも晩発だった。本症例は両アレルのミスセンス変異であり、重症型変異ではないため臨床経過が比較的緩徐であった可能性がある。

結論

PLAN では少なからずてんかんを合併する可能性があり、意識障害を認めた際は繰り返し脳波検査を行う必要がある。

参考文献

1. 三森 雅広, 金澤 恭子, 佐藤 和貴, 雑賀 玲子, 塚本 忠, 弓削田 晃弘, 高橋 祐二. 小児期発症の PLA2G6 変異陽性神経変性症に中年期でてんかんを合併した49歳女性例. 第245回日本神経学会関東・甲信越地方会; 東京

2022;6:17.

2. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet.* 2006;38(7):752-4.

3. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol.* 2009;65(1):19-23.

4. Ozes B, Karagoz N, Schüle R, Rebelo A, Sobrido MJ, Harmuth F, et al. PLA2G6 mutations associated with a continuous clinical spectrum from neuroaxonal dystrophy to hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet.* 2017;92(5):534-9.

5. Deng X, Yuan L, Jankovic J, Deng H. The role of the PLA2G6 gene in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2023;89:101957.

6. Kiel M, Kozaric A, Singer-Berk M, Wood J, Evangelista E, Hope A, et al. P170: An estimation of global genetic prevalence of PLA2G6-associated neurodegeneration. *Genetics in Medicine Open.* 2024;2.

7. Altuame FD, Foskett G, Atwal PS, Endemann S, Midei M, Milner P, et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):109.

8. Ahn H, Moon HJ, Jeon B. A Case of PLA2G6-Associated Neurodegeneration with Frequent Myoclonus And Generalized Onset Tonic-Clonic Seizures: Successful Treatment with Zonisamide. *J Clin Neurol.* 2021;17(2):319-21.

9. Darling A, Aguilera-Albesa S, Tello CA, Serrano M, Tomás M, Camino-León R,

et al. PLA2G6-associated neurodegeneration: New insights into brain abnormalities and disease progression. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;61:179-86.

10. Illingworth MA, Meyer E, Chong WK, Manzur AY, Carr LJ, Younis R, et al. PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): further expansion of the clinical, radiological and mutation spectrum associated with infantile and atypical childhood-onset disease. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):183-9.

11. Karkheiran S, Shahidi GA, Walker RH, Paisán-Ruiz C. PLA2G6-associated Dystonia-Parkinsonism: Case Report and Literature Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2015;5:317.

12. Riku Y, Ikeuchi T, Yoshino H, Mimuro M, Mano K, Goto Y, et al. Extensive aggregation of α -synuclein and tau in juvenile-onset neuroaxonal dystrophy: an autopsied individual with a novel mutation in the PLA2G6 gene-splicing site. *Acta Neuropathol Commun.* 2013;1:12.

13. Rohani M, Shahidi G, Vali F, Lang AE, Slow E, Gahl WA, Behnam B. Oculogyric crises in PLA2G6 associated neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;52:111-2.

14. Sakhardande KA, Reddi VSK, Mishra S, Navin K, Ramu A, Arunachal G, et al. Homozygous PLA2G6 (PARK 14) gene mutation associated neuropsychiatric phenotypes from southern India. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;90:49-51.

多施設てんかん臨床情報データベースに向けたシステム開発

分担研究者 波多野賢二

国立精神・神経医療研究センター 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。てんかんグループでは、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・管理が望まれている。また、**Real World Data** としての電子カルテの診療情報やレジストリデータの活用が注目され、多施設の診療情報収集プロジェクトが立ち上がっている。

本分担研究では、てんかんの診療・研究に従事する医師・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、多施設 てんかん臨床情報データベースシステム開発を目的とし、必要な調査・課題検討・環境整備およびシステムの設計開発を実施する。

方法

1. 電子カルテの構造化された臨床情報（処方・検査・診断情報等）や請求情報（レセプト・DPC）を収集し、他施設で統合するシステムに関する調査を実施し、課題を検討する。
2. 診療情報交換の新規格として注目され、国内でも普及実装が進んでいる **HL7-FHIR** 規格の動向について調査検討を行う。
3. 2022 年 11 月の ChatGPT リリースから全世界的なブームを巻き起こしている生成 AI について、疾患データベース開発への活用について検討する。

結果

NC の電子カルテ統合データベース（6NC-EHRs）においては、2015 年度以降の当センター病院受診患者（約 50,000 人）の診療データ（基本情報・受診情報・処方・検体検査。病名

等）をオンラインでデータセンターに送信する環境が整備された。このプロジェクトでは、電子カルテのテンプレート記載データを **HL7 FHIR** 標準形式で収集するシステム基盤構築にも取り組んでおり、R5 年度までに電子カルテベンダによってテンプレートの実装とデータ抽出を実施している。

GPT に代表される生成 AI は、急速なモデル改善と普及実装環境整備が進んでおり、幻視やプライバシー、著作権等の懸念はあるものの、今後必須の情報ツールとなると考えられた。GPT のカスタムアプリケーション開発環境（GPTs）で、てんかん診療ガイドラインに基づいててんかんの診断・治療についての質問に回答するアプリケーションを試作し、簡便な設定で実用的なツールが作成可能であることが確認された。

考察

6NC-EHRs プロジェクトは当センター病院の診療データを外部データセンターと連携する初めての事例であり、システム導入の目的のひとつである診療データ利活用が実現した。データは **SS-MIX2** 標準ストレージと呼ばれる標準形式で出力されるが、データの不備・欠落等の問題があり、継続的なメンテナンスが必要とされている。**HL7-FHIR** 新規格によるデータ収集により、これらの課題の解決が期待できる。生成 AI によりコンピュータの自然言語処理を飛躍的に進歩し、疾患データベースのデータ処理にも大いに活用が期待される。

結論

病院情報システムのデータを活用し、多施設診療データベースへのデータ送信の環境を整備するとともに、解決すべき課題について検討を行った。**HL7-FHIR** や生成 AI などの新規格・新技術は、疾患データベースの構築活用にもインパクトがあることが確認された。

参考文献

1. 石井雅通、波多野賢二、**FHIR** を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み、新医療、2022 年 6 月。

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、北見欣一

【緒言】

ジュベール症候群関連疾患（JSRD）は新生児期・乳児期の筋緊張低下、中枢性呼吸異常、眼球運動異常、精神運動発達障害、小脳虫部欠損、脳幹形成異常を主兆候とする疾患群で、有馬症候群やSenir-Loken症候群、COACH症候群などを含む疾患群である。JSRDの患者にてんかんの併発は極めて稀である。

本研究では、52例のJSRD患者の臨床遺伝学的解析を行い、その結果13例のてんかん併発例の臨床的特徴と病因性、てんかん原性について検討を行った。

【方法】

昨年度報告したJSRD患者の45家系52例のうち、てんかん併発の有無と遺伝子変異の相関解析を行った。

臨床診断はJSRD診療ガイドライン2018に従って行い、特徴的な臨床像を抽出した。また、遺伝子解析は、全エクソーム解析とサンガー法による遺伝子解析を行った。

病因性の解明のために、遺伝子発現ベクターを作成し、HEK293T細胞に導入し細胞内局在を調べた。また、アフリカツメガエル卵にモルフリーノオリゴによる発現抑制を誘導し表現型解析を行った。

（倫理面の配慮）生体試料を用いた遺伝子解析については、すでに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

のもとに行った。

また、組換えDNA実験安全委員会の承認を得て細胞生物学的研究を行なった。

【結果】

45家系52例のJSRD患者の臨床症状の解析結果から、13例にてんかん併発が見つかった（25%）。この割合は、これまで報告されていた割合より高く、本邦の患者ではてんかん併発例が多いことがわかった。

13例のうち5例は*CEP290*であった。*CEP290*遺伝子異常にてんかんが併発する報告はない。てんかん併発例はすべて *CEP290*_Arg2004Serfs*7を有し、有馬症候群であった。本邦の特徴であるかもしれない。

*CEP290*以外では、*TMEM67*が1例、*TCTN1*が1例、病因性不明の未知遺伝子（VUS: variants of uncertain significance）が6例であった。

これらVUSについて、病因性を解明するために分子生物学的研究をおこない、細胞内局在を確認し、3遺伝子ではアフリカツメガエル胚の形成異常を誘導できた。

【考察】

JSRD のてんかん合併率は約 3%程度と報告されていたが、本邦の JSRD 患者では高率に有することがわかった。

今回見つかった VUS を解明することで、JSRD の新たな原因遺伝子加わることが考えられる。さらに、これらの遺伝子の解明は、新たな繊毛研究が展開できるだけでなく、てんかん原性獲得の生物学的基盤を明らかにすることができる。

【結論】

45家系52例のJSRD患者の臨床遺伝学的解析

をおこなった。25%にてんかん合併があり、これまで報告されていた頻度より高いことがわかった。*CEP290* 遺伝子異常が最も多く、有馬症候群に特徴的な *CEP290*_Arg2004Serfs*7 を持つことがわかった。また、てんかん併発例の VUS を解明することで、繊毛異常の発症機序とてんかん原性獲得の生物学的基盤を明らかにすることが期待できる。

【参考文献】

1. Dai H, Kitami Y, Goto Y, Itoh M. 5-HT_{1A} Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in mecp2-Null Mice by Rescuing Impairment of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14025. doi.org/10.3390/ijms232214025.
2. Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Fukuoka M, Koike T, Otani H, Inoue K, Fukuda M, Kurahashi H, Nakamura K, Tominaga K, Matsubayashi T, Itoh M, Tanaka T. CDKL5 deficiency causes epileptic seizures independent of cellular mosaicism. *J Neurol Sci* 2022; 443: 120498. doi.org/10.1016/j.jns.2022.120498.
3. Uda D, Kondo H, Tanda K, Kizaki Z, Nishida M, Dai H, Itoh M. Two siblings showing a mild phenotype of Joubert syndrome with a specific CEP290 variant. *Neuropediatrics* 2022. doi: 10.1055/a-1865-6890.
4. Matoba K, Chihara N, Satake W, Tokuoka H, Otsuka Y, Ueda T, Sekiguchi K, Itoh M, Matsumoto R. Long-surviving adult siblings with Joubert syndrome harboring a novel compound heterozygous CPLANE1 mutation. *Neurol Genet* 2022; 8: e200031. doi.10.1212/NXG.0000000000200031.
5. 伊藤雅之. 有馬症候群(脳-眼-肝-腎症候群). 腎臓症候群 (第3版). 東京, 日本臨床社. 258-263pp, 2022年10月.
6. 伊藤雅之. Rett症候群. 小児疾患診療のための病態生理3 (改訂第6版). 小児内科, 東京, 東京医学社, 2022年12月.
7. 伊藤雅之. 細胞のメカニズムと神経疾患. 我が国での神経系繊毛症候群の現状 (ジュベール症候群). CLINICAL NEUROSCIENCE. 東京, 中外医学社, 553-556pp, 2022年5月.

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

(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、もしも良い動物モデル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。本研究では、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。これまでにNCMP てんかんデポジトリから、DSCAML1 遺伝子に変異を持つ症例を同定し、相同変異マウスを作出して、その病態を解明してきた。本研究ではさらに、その変異マウスに対して薬理的シャペロンを用いた治療法開発を目指す。さらに、手術脳検体のマルチオミックスデータの解析から、その細胞内病態の解明と新たな治療法の開発も期待される

方法

NCNP バイオバンクのてんかん手術脳検体 50 例余りを用いて total RNA-seq を行うとともに、十数例の検体については、単一核 (sn) RNA-seq を行う。得られたデータをバイオインフォーマティクス解析し、てんかんの病態仮説を抽出する

結果

本年度は、手術脳検体を用いたトランスクリプトーム解析に力を入れた。そこで、mTOR オパチーの一種である限局性皮質異形成症 (FCD, 特に FCD type IIb) によるてんかんと、低悪性度てんかん原生腫瘍 (LEAT) によるてんかんの手術検体を用いた解析を開始した。まず、LEAT 56 検体分の Methyl 化解析、24 検体分の total RNAseq 解析 (Iijima, Komatsu, Miyashita et al., under revision) を行い、LEAT の疾患内の新規サブグループやてんかん原生に関わる分子メカニズムの一端を示唆する結果を得ることができた。また、snRNA-seq 解析では、FCD

type IIb (6 検体)、コントロール 5 検体、LEAT (3 検体) について行った。FCD においては、コントロールと比較して発現が有意に変動する遺伝子群・パスウェイや、FCD でのみ確認される細胞クラスターの同定に成功した。LEAT の snRNAseq データについては、これからビッグデータ解析を行う予定である。

考察

上記 (2) で得られたビッグデータを解析することによって、てんかん原性の病態仮説を抽出し、さらにそれを病態モデルマウスを用いて検証する。具体的には、胎児期の大脳皮質神経前駆細胞に疾患型 mTOR を遺伝子導入することによって、FCD type IIb についての疾患病態モデルマウスを作出する。さらに、LEAT については、交配によって必要なマウス (RosaLSL-BrafCA; RosaAi9 マウス) を作出し、マウス胎児に子宮内エレクトロポレーション法で Cre 発現ベクターを導入し、Ganglioglioma を誘導し、そのマウスでてんかん発作が起きることを確認する。

結論

NCNP バイオバンクの貴重な手術脳検体を用いて、近年の技術進歩によって可能となるマルチオミックス解析を行うことで、大きなブレークスルーが果たされるものと期待している。

参考文献

1. Dewa K, Arimura N, Kakegawa W, Itoh M, Adachi T, Miyashita S, Inoue YU, Hizawa K, Hori K, Honjaya N, Yagishita H, Taya S, Miyazaki T, Usui C, Tatsumoto S, Tsuzuki A, Uetake H, Sakai K, Yamakawa K, Sasaki T, Nagai J, Kawaguchi Y, Sone M, Inoue T, Go Y, Ichinohe N, Kaibuchi K, Watanabe M, Koizumi S, Yuzaki M, Hoshino M. Neuronal DSCAM regulates the peri-synaptic localization of GLAST in Bergmann glia for functional synapse formation. *Nat Commun*. 15(1):458, 2024
2. Iijima K, Komatsu K, Miyashita S, Suyama K, Murayama K, Hashizume K, Tabe NK, Miyata H, Iwasaki M, Taya S, Hoshino M. Transcriptional features of low-grade neuroepithelial tumors with the BRAF V600E mutation associated with epileptogenicity. *Genes Cells*. 2024 Mar;29(3):192-206.

国立精神・神経医療研究センター病院
てんかん診療部てんかん診療科・精神科
谷口 豪

【要旨】小児期発症のてんかん患者の小児期から成人診療科へのトランジションは困難なことが多くない。

そのため当院精神科てんかん外来におけるトランジション患者について臨床的特徴について検討し、ニーズや課題について検討した。今回のカルテ調査からは以下のことが明らかとなった。

当院精神科てんかん外来へのトランジション者は受診時の年齢は平均 24.7 歳と比較的高い。神経発達症の併存は 70%、精神症状の併存は 58%であった。精神科てんかん外来へのトランジションにおいては、てんかん発作コントロールの他にも知的障害・神経発達症や精神症状への対応へのニーズが高いことが推測された。

【はじめに】小児期発症のてんかんの場合には神経発達症や身体障害などの併存症があることや、希少てんかんの診断や治療の不慣れなどの理由により小児期から成人診療科へのトランジションが困難なことが少なくない。当院は脳神経小児科・脳神経内科・脳神経外科・精神科の 4 診療科のてんかん専門医が勤務しており院内外のトランジション症例を積極的に診療しており、そのカルテ調査によっててんかんのトランジションに関連した課題やその解決策が明らかにするのを研究目標としている。

【方法】

1) 2020 年 4 月から 2023 年 10 月までに当院てんかんセンター精神科外来を受診した 464 人のてんかん患者のうち、小児科からの紹介患者 79 人を対象とした（＝小児科からのトランジション患者は 17%）。

それぞれの患者のてんかん診断、発作症状、併存症などの臨床情報を後方視的に解析し

た。

本調査は診療録の後方視的研究であり、新規の倫理審査申請は不要であることを NCNP 倫理委員会に確認している。

【結果】

1. 患者の全体像

79 人は男性 38 人、女性 41 人であった。

てんかん発症年齢は平均 6.2 歳（0-22 歳、SD=5.8）。

精神科てんかん外来受診時年齢は平均 24.7 歳（11-51 歳、SD=9.4）であった。

2. てんかん

てんかん診断は多岐に渡った。上位は病型不明てんかん 28 人、焦点てんかん 22 人、前頭葉てんかん 10 人、若年ミオクロニーてんかん 4 人、Lennox-Gastaut 症候群 4 人だった。発作頻度は「1 年以上発作なし」が 26 人

（33%）と最も多く、次いで「年単位」21 人（27%）、「月単位」14 人（18%）、「日単位」10 人（13%）、「週単位」8 人（10%）であった。

抗てんかん発作薬は平均 2.4 剤（0-5 剤、SD=1.2）であり、5 人（6%）がてんかん外科の既往（複数回の手術歴 2 人を含む）があった。

3. 併存症

精神科初診時の時点で向精神薬が処方されていた患者は 36 人（46%）であり、平均 2 剤（1-4 剤、SD=0.9）の向精神薬が処方されていた。

精神科初診時の時点で「精神科的加療を要する精神・行動障害がある」と診断された患者は 46 人（58%）であった。精神科診断としては神経発達症 31 人、心因性非てんかん発作 8 人、精神病症状 6 人、不安症状 5 人、抑うつ症状 4 人、At Risk Mental State 1 人、脳炎後遺症に伴う衝動行為 1 人であった。

精神科初診の時点で「神経発達症の併存がある（疑われる）」患者は 55 人（70%）であった。知的能力障害 48 人、自閉症スペクトラ

ム症 36 人、ADHD6 人、学習障害 1 人であった。55 人のうち精神科的加療を要する患者は 31 人であった（24 人は特別な精神科加療は必要としなかった）。

精神科初診の時点で「身体的疾患・障害」があったのは 17 人（22%）であった。身体疾患は多岐に渡り、片麻痺 5 人、脳性麻痺 3 人、高次脳機能障害 2 人が上位を占めた。

4. てんかん発作と神経発達症の併存によるグループ化

「てんかん発作のコントロール」の有無と「神経発達症の併存」の有無とで 79 人のトランジション患者をグループ化したところ、「神経発達症（+）てんかん発作コントロール不良」群は 39 人（49%）、「神経発達症（+）てんかん発作コントロール良好」群は 16 人（20%）、「神経発達症（-）発作コントロール不良」群は 14 人（18%）、「神経発達症（-）、発作コントロール良好」群は 10 人（13%）であった。

【考察】

当院精神科てんかん外来を初診した患者のトランジション年齢は 24.7 歳であった。てんかん患者の移行医療を検討する時期はてんかん病型、病因、併存症の有無および患者の社会的背景を考慮する必要があるが、既存の報告に比べると年齢が高い。

てんかん病型は多岐に渡り、発作コントロール不良の患者が多かったが、33%の患者は 1 年以上発作が抑制されており、「てんかん専門外来」といっても主訴は必ずしもてんかん発作コントロールではないことが示唆された。神経発達症の併存は 70%、精神症状の併存は 58%、身体症状の併存は 22%であり、精神科てんかん外来においては神経発達症および精神症状への対応が求められているのが明らかとなった。

一方で、「てんかん発作のコントロール」の有無と「神経発達症の併存」の有無によるグループ分けからは、「神経発達症（+）てんかん

発作コントロール良好」群の患者、つまりてんかん専門医ではない精神科医でも対応が可能な患者は 20%と一定数いるのが明らかとなった。

【今後の研究計画と期待される研究成果】

引き続き、精神科てんかん新患患者の林視床情報をカルテ調査すると共に、新たに脳神経外科・脳神経内科てんかん新患症例の臨床情報も収集する。

上記の成人てんかん診療データベースから当院における平均「トランジション年齢」を設定し、小児神経科てんかん新患における「トランジション年齢」をこえた患者の臨床情報を収集・解析する。

【行政政策への貢献度】

本研究が計画した目標を達し成果をあげることで、医学的にも心理社会的にも様々な背景をもつてんかん患者それぞれに最適なトランジションの方法が明らかとなることが期待できる。

【参考文献】

- 1) 谷口豪ら. てんかんのキャリアオーバーについての研究報告ー小児神経科へのアンケート結果ー. 脳と発達 2012; 44 :311-314
- 2) 渡辺雅子ら. てんかんのキャリアオーバーについての研究報告ー神経内科へのアンケート結果ー. 臨床神経 2012; 52: 730-738
- 3) 渡辺雅子ら. てんかんの小児から成人へのよりよいトランジションをめざして：報告と提言. てんかん研究 2013; 31: 30-39
- 4) Cafield P et al. The transition from pediatric to adult care for youth with epilepsy: Basic biological, sociological, and psychological issues. Epilepsy Behav 2017; 69:170-6
- 5) Devinsky O et al. Delivery of epilepsy care to adults with intellectual and developmental disabilities. Neurology 2015; 85:1512-21
- 6) 井上岳司ら. てんかんの移行医療. 神経治療 2022; 39: 59-63

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

小泉修一^{1,2}、佐野史和^{1,2,3}、星野廣樹^{1,2,4}

山梨大 院医 薬理¹、山梨 GLIA センター²、

山梨大 医 小児³、東邦大 医 小児⁴

【緒言】

これまで、ピロカルピン誘導側頭葉てんかんモデルマウスを用いて、てんかん病態におけるグリア細胞の役割を検討し、Ca²⁺過活動依存的にてんかん原生を誘導する「てんかん原生型アストロサイト」の存在を明らかにした。しかし、この Ca²⁺過活動から、てんかん原性および発作原生に至る分子メカニズムは解明されていない。そこで今回、てんかん原性型アストロサイト依存的な発作原生およびてんかん原生獲得機構の解明を目指して、さらなる検討を追加した。

【方法】

発作原生プロジェクト：アストロサイト Gap junction 機能異常が発作原性に与える影響を解明するため、コネキシン（Gap junction 構成タンパクの一種）阻害薬（INI-0602）を、SE 誘発直後に単回投与し、SE の重症度とその後の組織学的変化を解析した。

てんかん原生プロジェクト：1) コネキシン阻害薬（INI-0602）を、てんかん原性型アストロサイトの誘導に必須な活性化ミクログリアが顕著に認められる SE 誘発後早期（SE 直後から 6 日後まで）に限定して隔日投与し、その後の組織学的変化、行動変化を解析した。

2) てんかん原生型アストロサイトの mGluR5 依存的なてんかん性興奮性神経回路形成機構を解明するため、WT マウスとアストロサイト特異的 Grm5cKO マウス（Glast-creERT2::floxGrm5）における、異常発芽苔状繊維上での興奮性シナプス形成の差異につい

て検討を行った。

【結果】

発作原生プロジェクト：SE 誘発直後にコネキシン阻害薬を単回投与することで、SE 後の死亡率が有意に上昇した。また、コネキシン阻害薬投与群は対照群に比較して、SE 後早期のミクログリア活性化が有意に高度であった。

てんかん原生プロジェクト：1) SE 誘発後早期のコネキシン阻害薬投与により、SE 後早期のミクログリア活性化が有意に抑制され、SE 後後期（28 日後：てんかん原性獲得期）のアストロサイト活性化も有意に抑制された。さらに、SE 後後期の発作閾値低下も有意に抑制された。2) WT ではけいれん重積 4 週間後に苔状繊維異常発芽を認め、苔状繊維異常発芽を認める領域において、興奮性シナプスの新生が認められた。アストロサイト特異的 Grm5cKO マウスでは、苔状繊維異常発芽および興奮性シナプス新生が抑制されていた。

【考察および今後の展望】

コネキシン阻害薬の急性投与は発作原性を増悪させる可能性がある。一方で、慢性投与により SE 後早期の活性化ミクログリアの抑制を介して抗てんかん原性作用を示す可能性が示唆された。また、SE 後のアストロサイト mGluR5 の再発現は、異常発芽苔状繊維上での興奮性シナプス形成を介して、てんかん原性獲得に関与している可能性が示唆された。

【結論】

コネキシン阻害薬は抗てんかん原性作用を示す可能性がある。アストロサイト mGluR5 の再発現は、興奮性神経回路形成を介して、てんかん原性獲得に関与する可能性がある。

【参考文献】

1) Sano, Koizumi et, al. JCI insight. 6, e135391 (2021)

てんかんの神経生理学的マーカーの開発と病態解明

山梨大学医学部小児科
加賀佳美

【研究協力者】

田丸径, 藤岡かおる 佐野史和, 石井佐綾香,
青柳閣郎 (山梨大学医学部小児科)

【緒言】

従来, てんかんと睡眠の密接な関連性について報告されている. 徐波睡眠時に発作波が出現する徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (ECSWS) や, 夜間発作の多い前頭葉てんかん (FLE), 中心側頭部に棘波を示す小児てんかん (CECTS) など, 小児特有のてんかんは, 睡眠と密接な関係がある. また睡眠障害が発作を増悪したり, 認知機能障害を来したりすることもあるといわれ¹⁾, 睡眠, てんかん, 認知機能との関連性を明らかにする事は非常に重要である. これまでの研究で, てんかん児における睡眠習慣と認知機能の関連について調べるために, 睡眠習慣と認知機能検査を行い検討したところ, 中途覚醒例では, 干渉抑制機能障害, ことばの読み書きの学習習得の低下, 適応行動の低さ (特に内在化障害) を認めることがわかった. そこで, 睡眠と認知機能障害との関連性について明らかにするために, 終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を用いて, てんかん児の睡眠の状態を明らかにし, 認知機能との関連を明らかにすること, さらに睡眠脳波を用いた脳波解析を行い, 特に認知機能と関連すると考えられる前頭部優位である slow spindle に着目して認知機能の客観的バイオマーカーとしての有用性について検討することを目的とした.

【方法】

検討 1: てんかん児の睡眠時紡錘波(特に slow spindle)の特徴

自然睡眠で脳波検査を行ったてんかん症例について, stage2 の spindle に焦点をあて, 脳波周波数解析 (パワースペクトラム解析) を行った. 対象は, 7~12 歳のてんかん児 13 名で, てんかん症候群分類は前頭葉に起始をもつ焦点性てんかん (FLE) 6 例, 中心側頭部に棘波を示す小児てんかん (CECTS) 4 例, 非定型小児焦点性てんかん (ACECTS) 3 例で既存の定型発達児 (TDC) データと比較検討した. また不注意や多動衝動性との関連を検討するために ADHD-RS のスコアと spindle power 値との相関について解析した. この検討は山梨大学医学部倫理委員会で承認され, 被験者および代諾者より同意を得て施行した (承認番号 2334).

検討 2: 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (ECSWS) 例の実行機能と睡眠の関係
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (ECSWS) の初診時 8 歳男児について, 初診時 (spike-wave index > 85%), 5M 後 (55%), 1 歳 7 か月後 (0%) に, 終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG), 実行機能検査 (① CPT 課題 ② DN-CAS の干渉抑制 ③ 後出しじゃんけん課題による fNIRS), 脳波周波数解析 (stage2 spindle) を行い, 経時変化を比較検討した.

【結果】

検討 1: FLE および ACECTS で TDC, CECTS と比較して, 13Hz slow spindle の power 値が前頭部優位に高値であった (Fz 13Hz 含有率: TDC 1.3%, CECTS 1.4%, FLE 3.5%, ACECTS 6.9%). FLE と CECTS は ADHD-RS 不注意スコアと前頭部 13Hz 含有率間で正の相関を認めた.

検討 2: Spike-wave index (85→55→0%) の改善に伴い, PSG では, stage2 (14.3→32→54.2%), REM (1.6→8→18.9%) の割合が増加し, stage3-4 (79.6→53.6→18.9%) は減少した. また arousal index (12.8→7.4→5.7

times/h)も減少し、睡眠の質の改善を認めた。実行機能も①CPT (見逃しエラーの短縮, 反応時間のばらつきの改善), ②DN-CAS (SS6→9→9), ③fNIRS (左前外側部の酸素化 Hb の増加) 改善を認めた。Spindle の脳波解析では, 初診時 13Hz で中心部優位であったが, 次第に前頭部優位の spindle も見られ, 脳波改善後には, 中心部優位の spindle は 14Hz と周波数が増加した。

【考察】

これまでの ADHD 児の報告で, 12Hz slow spindle が増加²⁾し, ADHD-RS の不注意スコアと正の相関を認めたとしている。FLE や CECTS 症例においても, ADHD-RS の不注意スコアと前頭部優位の slow spindle の正の相関を認めたことから, slow spindle が認知機能障害, 特に不注意を反映している可能性がある。Spindle は視床網様核, 視床皮質ニューロンの過分極により発生するとされている。FLE で出現する前頭部に起始を持つ棘波や ACECTS の特徴である睡眠時に増加する両側同期性広汎性棘徐波が, 前頭皮質や視床で繰り返し発生することで前頭皮質-視床ループを介して前頭部 slow spindle の賦活に関与している可能性がある。このように前頭皮質-視床ループ回路の異常により, 認知機能障害や不注意症状が出現することが推測される。

一方, ECSWS では, 前頭部優位の 12Hz spindle が認められず, 治療とともに出現傾向が認められた。ECSWS の増悪期には, 前頭部 slow spindle が消失し, 脳波の改善とともに前頭部 spindle が出現し認知機能も改善した。このことは前頭皮質-視床ループ回路が効果的に回らなくなったことにより脳機能障害が出現した可能性が考えられる。

【結論】

認知機能障害 (特に前頭葉機能障害) に関連するといわれているてんかん (FLE, ACECTS,

ECSWS) 症例において spindle は認知機能に関連したパワー値を認めた。前頭部 spindle がてんかんのてんかん前頭葉機能評価のバイオマーカーの一つになりうる可能性がある。

【文献】

- 1) Gibbon FM, Maccormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. Arch Dis Child. 2019;104: 189-192.
- 2) Saito Y, Kaga Y, Nakagawa E, et al. Association of inattention with slow spindle density in sleep EEG of children with attention deficit hyperactivity disorder. Brain Dev 2019; 41:751-759.

てんかん PHR を利用した遠隔診療推進のモデル形成

岡崎 伸

大阪市立総合医療センター

【緒言】

てんかん患者は突然の発作から意識障害や転倒などを繰り返すことと共に、併存疾患があることも多いため、通院することの負担が大きいことが考えられる。また、専門医や専門診療を提供している医療機関は都市部に偏在しており、難治てんかん例など専門的な治療が求められる場合に、地方（山間部など）や離島などに居住している患者は十分な診療を受けるのが困難とされる。その解決策の一つとして、遠隔診療が発展すれば、てんかん医療の均てん化が可能で、多くのてんかん患者の生活の質も上がることが見込まれる。その発展のため、てんかん診療に最適な遠隔診療デバイスシステムとして、てんかん PHR（Personal Health Record）と連動した遠隔診療デバイスを用いたオンライン診療実施モデルを作成し、患者や家族及び病院が利用しやすい遠隔診療体制の推進を目指して本研究を計画した。

【方法】

本研究で開発試験を一部になった、nana-medi は、2022 年 9 月にリリースされた。ツールは、問診機能、てんかん患者の症状や処方履歴など様々な情報の提出機能、テレビ電話機能（画面共有機能を有する）、オンライン決済、宛名印刷などの事務処理機能が可能である。このツールを用いた遠隔診療モデルを、全国に啓発することを目的とした開発研究を行った。

【結果】

2023 年度初頭に国立精神神経センターで nana-medi の利用開始、診療所へも広げた。

また、国際学会をはじめとした専門医の多い学術集会で講演を行い啓発に努めた。論文を記載するなど啓発に努めた。また、てんかん患者・家族や支援者と連携の為に訪れて、中には交流会やセミナーへの参加もおこなった。

【論文】 計 3 件 査読 3 件

論文 1: 遠隔地へのてんかんオンライン診療の取り組み: 初診から再診まで岡崎伸 難病と在宅ケア 2023 年 12 月号

論文 2: 患者家族の声を反映したオンライン診療システム nana-medi (ナナメディ) 坂本桃子 林泰臣 難病と在宅ケア 2023 年 12 月号

論文 3: てんかん PHR と連動した遠隔診療ツール nana-medi を用いた離島とのオンライン診療の経験

岡崎伸 日本遠隔診療学会雑誌, 第 19 巻第 2 号、2023 年

【学会発表】

発表 1: Cutting Edge of a Comprehensive Epilepsy Center in Japan: Looking to Collaboration with Doctors in Asia. Shin Okazaki/Takeshi Inoue The 15th Biennial Convention of the ASEAN Neurological Association 2023 - ASNA2023(Vietnam)

発表 2: てんかん PHR と連動した専用アプリ nana-medi を用いたオンライン診療

岡崎伸 九鬼一郎、他 第 56 回日本てんかん学会学術集会 2023 年 10 月（東京）

発表 3: てんかん PHR と連動するオンライン診療ツール(nana-medi®) を利用した遠隔診療推進のモデル

岡崎伸 九鬼一郎、他 第 56 回日本てんかん学会学術集会 2023 年 10 月（東京）

発表 4: てんかん PHR と連動した遠隔診療ツール nana-medi を用いた離島とのオンライン診療の経験

岡崎伸 他 第 27 回日本遠隔医療学会学術大会

2023 年 11 月 12 日（新潟）

【考察】てんかん PHR を用いた遠隔診療（オンライン診療）は、再診としては一度利用した人にとっては有効で続けて利用したいというものであるが、初回のハードルが高い傾向にある。これは、啓発が足りておらず、患者と家族が身近に感じられないからということもある。また、最初から初診の利用においては、わが国のてんかん診療の均てん化に寄与するものである。今後広い啓発が広がることが期待される。

【結論】

PHR データの観点に着目したオンライン診療は、小児てんかん患者と家族にとっても役立つ可能性がある。しかし、オンライン診療に関する認知度は低く、医師と患者・家族の双方に向けて、その有用性などの啓発を強めることが必須である。

参考文献

Gali K, et al., Barriers, access and management of paediatric epilepsy with telehealth. J Telemed Telecare. 28, 213-223, 2022.

Kikuchi K, et al., Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic. Pediatr Int., 64, e14972, 2022

岡崎伸 てんかんと遠隔診療（オンライン診療），ともしび 2022.4, 3-10

成人てんかん患者の睡眠指標と心理社会的機能および生活機能との関連

松井 健太郎

国立精神・神経医療研究センター病院

臨床検査部

緒言

夜間の睡眠剥夺が痙攣閾値を下げる事が古くから報告され¹、習慣的な睡眠不足（すなわち睡眠の量的な障害）がけいれん発作を生じやすくすると報告されている²が、睡眠障害の併存、すなわち睡眠の質的障害も、発作予防の観点で重要であることが指摘されてきた。しかし一方で、客観的に計測された夜間の睡眠分断が、成人てんかん患者の心理社会的機能や生活機能に及ぼす影響は十分に検討されていない。そこで、成人てんかん患者において、本人の自覚的な睡眠の質および睡眠ポリグラフ検査から得られる客観的睡眠指標について包括的に調査し、心理社会的機能および生活機能について検証することを本分担研究の課題とする。

方法

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た（A2023-046）。2019年4月1日から2023年3月31日の間に当院にてPSGを実施した成人てんかん患者を対象に、後方視的調査を行った。診療録より、患者背景、各種重症度スケール、PSGによる客観指標についての情報を収集した。調査対象となった、PSGを実施した成人てんかん患者105名のうち、45名が解析対象となった。第三者評価による社会的・心理的・職業的機能／自覚的な健康及び障害についてそれぞれ、Global Assessment of Functioning（GAF）、World

Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0（WHO-DAS 2.0）にて評価を行った。

結果

スピアマン順位相関では、GAFスコアの低さ、WHO-DAS 2.0の高さ（いずれも社会機能障害を示唆）ともに抑うつおよび不眠症状との有意な関連を認めた一方、いずれの評価もPSG指標との有意な関連を認めなかった。一方、PSGにおける中途覚醒時間が長さおよび覚醒反応指数の多さと不眠重症度の低さとの間に相関を認めた。

考察

成人てんかん患者の日中機能障害については、成人てんかん患者の約25%が日中の過度の眠気を自覚している³ことから、日中の眠気に注目した研究が多い。成人てんかん患者の日中の眠気は閉塞性睡眠時無呼吸の重症度に関連したとの報告があった⁴一方、成人てんかん患者の眠気は閉塞性睡眠時無呼吸の重症度との関連は乏しく、抑うつとの関連が顕著であったとの報告⁵もあった。本研究は成人てんかん患者における社会機能障害を主要アウトカムとし、閉塞性睡眠時無呼吸の併存との関連、睡眠ポリグラフ検査から得られた睡眠分断との関連について調査した初めての報告である。PSG指標と社会機能障害との関連が乏しかった背景として、PSGにおける睡眠構築が悪いほど（中途覚醒時間が長いことおよび覚醒反応指数が多いほど）と不眠の重症度が高いという逆説的な相関があったことが挙げられた。

結論

近年多くの精神疾患において、症状の改善だ

けではなく、社会機能の改善 (functional recovery) の重要性が指摘されてきている^{6,7}。PSG 指標と不眠重症度との逆説的な相関が生じた背景としては、薬物の影響や、合併症の影響、睡眠状態の誤認の影響などが考えられるため、次年度はこれらについて追加解析を進めていく予定としている。

参考文献

1. Geller MR, Gourdj N, Christoff N, Fox E. The effects of sleep deprivation on the EEGs of epileptic children. *Developmental medicine and child neurology*. 1969;11(6):771-776.
2. Samsonsen C, Sand T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The impact of sleep loss on the facilitation of seizures: A prospective case-crossover study. *Epilepsy research*. 2016;127:260-266.
3. Lee SA, No YJ, Jo KD, Kwon JH, Kim JY, Shin DJ. Factors contributing to excessive daytime sleepiness in Korean adults with epilepsy: A sleep questionnaire-based study. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2019;90:61-65.
4. Klobucnikova K, Siarnik P, Sivakova M, Kollar B. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with epilepsy - a polysomnographic study. *Neuroendocrinology letters*. 2016;37(4):313-317.
5. Jenssen S, Gracely E, Mahmood T, Tracy JI, Sperling MR. Subjective somnolence relates mainly to depression among patients in a tertiary care epilepsy center. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2006;9(4):632-635.
6. Onitsuka T, Hirano Y, Nakazawa T, et al. Toward recovery in schizophrenia: Current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2022;76(7):282-291.
7. Yang H, Gao S, Li J, et al. Remission of symptoms is not equal to functional recovery: Psychosocial functioning impairment in major depression. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:915689.

研究課題番号 4-5

てんかん外科検体の分子遺伝学的解析
飯島圭哉

(1) 研究目標

国立精神・神経研究センター病院に保存されている 300 症例のてんかん外科手術検体を使用する。

分子生物学的解析として、次世代シーケンサー・DNA メチレーション・RNA-seq・ウエスタンブロットを行う。

分子生物学的解析で得られた結果を臨床情報と照合し、てんかん発作との関連性を調べる。

(2) 本年度の研究成果

てんかん原性病変の内、腫瘍性病変の 78 例を対象に遺伝子解析を行った。38 例に *BRAF* V600E 変異を、7 例に *FGFR1* 変異を認めた。その他は稀な遺伝子異常が 1~2 例ずつに認められた。17 症例では原因となる遺伝子変異を特定できなかった。

54 症例で DNA メチレーション解析を行った。DNA メチレーションによる分類は、概ね遺伝子型と対応する分類となった。

52 症例で RNA-seq を行った。てんかんに関連する遺伝子群と腫瘍に関連する遺伝子群の発現上昇を認めた。

皮質形成異常の内、FCD type 2B with MTOR mutation の 6 症例の single nucleus RNA-seq 解析を行った。現時点では明らかな新規的データを見いだせていない。

海馬硬化症の手術の際に切除される正常な側頭葉先端部からのヒトオリゴデンドロサイトの分離実験を 3 例に行った。結果は解析中である。

(3) 今後の研究の進め方について

低悪性度てんかん原性腫瘍：遺伝子変異の結果と画像解析の対応をまとめて論文化
皮質形成異常：sn-RNAseq の結果をまとめて論文化

海馬硬化症：手術検体を蓄積し、分子生物学的な解析を進める

(4) 今年度の研究成果の発表

Senda, J., Tanaka, M., Iijima, K., Sugino, M., Mori, F., Jimbo, Y., . . . Kotani, K. (2024). Auditory stimulus reconstruction from ECoG with DNN and self-attention modules. *Biomedical Signal Processing and Control*, 89, 105761.

doi:10.1016/j.bspc.2023.105761

Firestone, E., Sonoda, M., Kuroda, N., Sakakura, K., Jeong, J. W., Lee, M. H., . . . Asano, E. (2023). Sevoflurane-induced high-frequency oscillations, effective connectivity and intraoperative classification of epileptic brain areas. *Clin Neurophysiol*, 150, 17-30. doi:10.1016/j.clinph.2023.03.004

Iijima, K., Komatsu, K., Miyashita, S., Suyama, K., Murayama, K., Hashizume, K., . . . Hoshino, M. (2024). Transcriptional features of low - grade neuroepithelial tumors with the BRAF V600E mutation associated with epileptogenicity. *Genes to Cells*, 29(3), 192-206. doi:10.1111/gtc.13096

Izumi, M., Kobayashi, K., Kajikawa, S., Kanazawa, K., Takayama, Y., Iijima, K., . . . Ikeda, A. (2023). Focal ictal direct current shifts by a time constant of 2 seconds were clinically useful for resective epilepsy surgery. *Epilepsia*. doi:10.1111/epi.17782

Kosugi, K., Yoshitomi, M., Takayama, Y., Iijima, K., Kimura, Y., Kaneko, Y., . . . Iwasaki, M. (2023). Safety, Feasibility, and Efficacy of Additional Extraventricular Anterior Commissurotomy With Corpus Callosotomy. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 24(2), e68-e74.

doi:10.1227/ons.0000000000000478
Roth, J., Bergman, L., Weil, A. G., Brunette-Clement, T., Weiner, H. L., Treiber, J.

M., . . . Uliel-Sibony, S. (2023). Added value of corpus callosotomy following vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome: A multicenter, multinational study. *Epilepsia*. doi:10.1111/epi.17796

【図 書】

なし

【学会発表】

飯島圭哉 佐藤典子 木村有喜男 宮田元
鈴木博義 後藤雄一 村山久美子 木村唯子
金子裕 岩崎真樹 てんかん原性腫瘍における頭蓋内電極留置の必要性について 日本でんかん学会 2023 年 10 月 20 日

飯島圭哉 中島拓真 鈴木啓道 佐藤典子
木村有喜男 宮田元 鈴木博義 後藤雄一
村山久美子 木村唯子 金子裕 岩崎真樹 t
低悪性度てんかん原性神経上皮腫瘍の遺伝子型分類と画像所見の相関 日本脳神経外科学会 2023 年 10 月 25 日

Keiya Iijima, Noriko Sato, Hiromichi Suzuki, Yakuma Nakashima, Yuichi Goto, Hajime Miyata, Hiroyoshi Suzuki, Terunori Sano and Masaki Iwasaki. Correlation between molecular and neuroimaging classification in low-grade epileptosis-associated neuroepithelial tumors. 2023. Dec. 4, Orland, USA

(7) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況
なし

4-5 Research on establishing a database with sustainable and advanced epilepsy care and telemedicine

Eiji Nakagawa, M.D., Ph.D.

*Department of Epileptology and Comprehensive Epilepsy Center,
National Center Hospital,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)
Tokyo, Japan*

1. Purpose, necessity and expected results of the research:

The objectives of this research group are to promote telemedicine for epilepsy treatment as the National Center for Epilepsy Care, to establish a big database on epilepsy care within NCNP by utilizing the Epilepsy Care Network (about 1,523 registered epilepsy departments) established through the Epilepsy Development Project, to equalize epilepsy care, to clarify the pathology of epilepsy onset, to conduct epidemiological surveys, and to develop and make recommendations on diagnosis and treatment methods.

Regarding the diagnosis and treatment of epilepsy, the Epilepsy Center will be the core of the project, and will collaborate with the Departments of Psychiatry, Neurology, Pediatric Neurology, Neurosurgery, Radiology, and the Sleep Center to propose a desirable medical treatment system from both soft and hard aspects for patients with neurodevelopmental disorders, psychiatric symptoms and epilepsy with coexistent sleep disorders. Conduct research to realize a model medical treatment for epilepsy. In addition to continuing to accumulate a high-quality clinical database of epilepsy patients, an EEG database will be developed and a system for diagnosis and treatment based on EEG will be proposed to establish a nationwide epilepsy treatment network.

To promote telemedicine in epilepsy treatment, the Osaka City General Medical Center and NCNP collaborated to develop and release nanacara, a personal health record (PHR) for epilepsy, in March 2020. The project will develop telemedicine promotion using epilepsy PHR devices based on the nationwide epilepsy support network established through NCNP's epilepsy support base project, and establish a big database on epilepsy care within NCNP.

We aim to establish effective medical and surgical treatment methods for epilepsy and comorbid psychiatric symptoms, neurodevelopmental disorders, and sleep disorders through appropriate evaluation and diagnosis as early as possible using various brain morphological/functional imaging and neurophysiological analyses.

Regarding basic research on epilepsy, we will conduct basic research on the molecular pathology of epilepsy, neurophysiology, and pathophysiology of epilepsy through basic genetic research by using available samples and information already established as research repositories at TMC.

Members of the research group

Principal Investigator: Eiji Nakagawa (NCNP)

Co-Investigator: Masaki Iwasaki (NCNP), Kenji Hatano (NCNP), Takashi Saito (NCNP), Shin Okazaki (Osaka City General Hospital), Noriko Sato (NCNP), Kyoko Kanazawa (NCNP), Yoshimi Kaga (University of Yamanashi), Masayuki Itoh (NCNP), Mikio Hoshino (NCNP) and Schuichi Koizumi (University of Yamanashi), Keiya Iijima (NCNP)

2. Research results:

1) Maintenance of the epilepsy clinical information database

Kenji Hatano

Department of Clinical Epidemiology, Translational Medical Center, National Center Hospital, NCNP

In the epilepsy group of NCNP, cross-departmental patient registers are being developed, and efficient collection and management of disease data using medical information from electronic medical records is desired. This project aims to develop a multicenter epilepsy clinical information database system that will enable physicians and researchers engaged in epilepsy treatment and research to share information on epilepsy cases and effectively use the information for treatment and research. The National Center EHR project is the first case in which medical data from our center's hospitals are linked to an external data center. In future data collection based on the new HL7-FHIR standard is expected to solve various data collection problems. Generative AI is expected to dramatically improve natural language processing and is also expected to be of great use in data processing for disease databases.

2) Development of neurosurgical epilepsy database for clinical trial networks

Masaki Iwasaki

Department of Neurosurgery, National Center Hospital, NCNP

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.

1. NCNP Neurosurgical database was built with the database software Microsoft Access®. It was designed as a relational database between patient basic profiles, diagnostic information, surgical information, surgical complications, and pathological diagnosis. Epilepsy classification was adapted to the new 2017 international classification system of epilepsy and seizures (1). The registration of epilepsy patients to the NCNP Biobank was started in June 2017. Blood samples and surgical specimen,

if available, in all surgical cases are prospectively stored for future research. As of Oct 26, 2023, a total of 571 patients have been registered in the Biobank. The database is shared with researchers to conduct clinical studies.

2. With help from medical information staffs and bio-resource division, a new workflow was established to generate inpatient and outpatient database from electric medical records. Epilepsy classification was adapted to the new 2017 classification system. Total 2443 and 4846 cases have been registered to the outpatient and inpatient databases, respectively between April 2020 and September 2023. Diagnostic information is based on the disease code for insurance claims and is not always accurate or specific. Further improvement is necessary to obtain rich clinical information.

3) Epidemiology of childhood epilepsy in Japan using a health claim database.

Takashi Saito

Department of Child Neurology, National Center Hospital, NCNP

Although a high rate of behavioral and psychiatric comorbidity is known to occur in patients with epilepsy, there are few reports detailing the treatment of these symptoms. We investigated what kind of psychiatric drugs are prescribed in children under 18 years of age with epilepsy using health claim database. We defined epilepsy patients who met either of the following criteria: (1) claims for epilepsy management fees or other charge, or (2) prescription for anti-seizure drugs for at least 4 weeks, and patients with epilepsy who met the above definitions were identified for each year from FY2009 to FY2018. Psychotropic drugs were defined according to World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. Frequency of antipsychotic (ATC code N05A), anxiolytic (N05B), Hypnotics (N05C), antidepressant (N06A), and neurostimulant (N06B) use was calculated for each 3-year age group. In the age group of 5 years and younger, anxiolytic and hypnotics were used more frequently. Antipsychotics were most frequently used in the age group 6 years and older, and were prescribed to more than 20% (20.1-37.4%) of patients in each year in the 15-17 years old group. Antidepressants were prescribed more frequently in older children, with prescription frequency ranging from 4.6 to 13.0% in the 15-17 years of age group. Psychostimulants were prescribed more frequently in the 12-14 age group, with a trend toward increased prescription frequency. The high rate of psychotropic medications in pediatric epilepsy patients may reflect the frequency of concomitant behavioral and psychiatric disorders requiring treatment, and age-related changes.

4) Imaging studies to elucidate the mechanism of formation of epilepsy and to develop a diagnosis

Noriko Sato

Department of Radiology, National Center Hospital, NCNP

It has been reported that in patients with epilepsy, the DTI-ALPS index, is decreased compared to normal. Here, we performed MRI image analysis, including the ALPS index, in patients with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) who exhibit symptoms similar to epileptic seizures but do not have EEG abnormalities. There was no significant difference in the ALPS index in PNES, suggesting that the mechanism was different from that in patients with epilepsy patients. In addition, the finding of volume reduction and white matter damage in the limbic system, which has a significant impact on mental activity, is thought to represent the pathology of PNES.

5) The analysis of clinical pathophysiology and treatment of epilepsy in the adult and elderly

Kyoko Kanazawa

Department of Neurology, National Center Hospital, NCNP

[Purpose] PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN) is an autosomal recessive disease due to PLA2G6 mutation.

[Method] We report 49-year-old woman of early-childhood-onset PLAN with middle-age-onset epilepsy.

[Results] The patient was a 49-year-old female with normal development until 6 years old. At 7 years old, she started to have difficulties in exercise, and developed flexed deformities in toes. At 16 years old, she started to have difficulties in moving the bilateral lower extremities and in using the hands. Her motor function gradually declined thereafter, until she became bedridden at 38 years old. She came to our hospital at 39 years old, and was suspected of complex spastic paraplegia. Genetic testing revealed compound heterozygous missense mutations in PLA2G6 (c.662C>T; p.L221P / c. 991G>T; p.D331Y), leading to the diagnosis of PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN). At 49 years old, she experienced episodes of short-term consciousness impairment. Electroencephalogram showed generalized sharp waves, leading to the diagnosis of epilepsy.

[Conclusion] PLA2G6-associated neurodegeneration may manifest with various neurological symptoms such as early-onset parkinsonism, dystonia, cerebellar ataxia, spastic paraplegia, and epilepsy. The overlap of these symptoms should prompt us to consider the possibility of PLAN as a differential diagnosis.

6) Molecular pathophysiology of intractable epilepsy

Masayuki Itoh

Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience, NCNP

Joubert syndrome-related diseases (JSRD) is consisted of Arima syndrome, Senir-Loken syndrome, COACH syndrome and so on and caused by mutations of many cilia-related genes. It has been reported that intercurrent epilepsy with JSRD patients was rare and its prevalence was approximately 3 %.

In the study, we performed clinical and genetic analyses of 52 patients of 45 families, using JSRD clinical guideline, whole-exome sequencing and Sanger sequencing as well as molecular biology technique. This study was approved by the ethical committee of NCNP for handling of human materials and DNA recombination. In addition, we obtained an informed consent with all patients or their parents and registered with the document.

As a result, 13 patients (25% of participants) showed epilepsy as a part of their symptoms. Five of 13 patients had a common mutation of *CEP290*_ Arg2004Serfs*7, having in Arima syndrome. Six patients with epilepsy showed variants of uncertain significance (VUS). Therefore, we revealed that VUS gene knockdown led abnormal cell localization and brain malformation of *Xenopus* larva.

In conclusion, we considered high prevalence of epilepsy in Japanese JSRD patients and discovered novel candidate genes of JSRD.

7) Elucidation of pathophysiology and development of treatment using animal models of epilepsy

Mikio Hoshino

Department of Biochemistry and Cellular Biology, National Institute of Neuroscience, NCNP

There are many epilepsy patients in Japan, but not a few of them have epilepsy whose pathophysiology is still unknown and, therefore, diagnostic and therapeutic methods have not yet been established. However, if we can develop good animal models of such epilepsies, we can better understand the pathophysiology and investigate diagnostic and therapeutic strategies. We are trying to solve this problem by generating and analyzing several animal models of epilepsy, including *Dscam* family gene KO mice, *Auts2* KO (*Auts2*-KO) mice, and others. This year, we found that *AUTS2* is involved in the production of cortical upper layer neurons and that *DSCAM* is involved in the retrieval of free glutamate at synapses. Further analysis will reveal the mechanism by which these genetic abnormalities cause epilepsy.

8) Survey of transitions in epilepsy patients

Go Taniguchi

Department of Epileptology and Comprehensive Epilepsy Center, National Center Hospital, NCNP

The transition of patients with childhood-onset epilepsy from childhood to adult care is often difficult. Therefore, we examined the clinical characteristics of patients transitioning from childhood to adult epilepsy in our outpatient psychiatric epilepsy clinic and discussed their

needs and challenges. The following findings were obtained from the survey of medical records. Patients transitioning to our outpatient psychiatric epilepsy clinic were relatively old, averaging 24.7 years old at the time of visit. 70% had comorbid neurodevelopmental disorders and 58% had comorbid psychiatric symptoms. It is assumed that patients transitioning to an outpatient psychiatric epilepsy clinic have a high need for intellectual disability, neurodevelopmental disorders, and psychiatric symptoms in addition to epilepsy seizure control.

9) Molecular Pathophysiology of Epilepsy from a Glial Cell Perspective

Schuichi Koizumi^{1,2}, Fumikazu Sano^{1,2,3}, Hiroki Hoshino^{1,2,4}

Dept Neuropharmacol¹, Yamanashi GLIA center², Dept Pediatrics³, Univ Yamanashi

Dept Pediatrics⁴, Univ Toho

Using pilocarpine-induced status epilepticus (SE) model, we reported that reactive astrocytes (we termed “epileptogenic astrocyte”) are strongly induced after SE. The epileptogenic astrocyte could be important role for the induction of epileptogenesis via Ca^{2+} hyperexcitability mediated by IP_3 receptor type 2 (IP_3R2). However, it remains unclear how epileptogenic astrocyte are induced and leads to ictogenesis and/or epileptogenesis. In this study, we demonstrated that inhibition of gap junction function could prevent epileptogenesis. Inhibition of gap junction function by early (0-6 days) but not late (8-28 days) treatment with INI-0602 (connexin channel inhibitor) after SE prevent activation of microglia (in early phase) and astrocytes (in late phase) and increase of seizure susceptibility, suggesting that connexin channel inhibitor could prevent epileptogenesis. Although the detailed cellular mechanisms remain unclear, at least connexin inhibitors could have antiepileptogenic effects via prevention of glial cells activation. Conversely, Mortality rate was significantly increased with single INI-0602 administration during SE, suggesting exacerbation of seizure. It should be noted that gap junctions could have a potential role in suppressing ictogenesis.

Repetitive seizures lead to epilepsy through the process of epileptogenesis, which likely results from alterations in neural circuits. However, it is unclear how network alterations occur after SE. Previously, we revealed that epileptogenic astrocyte increased the expression of various genes including mGluR5, which has been known to regulate synaptogenic molecules. We demonstrated that reactive astrocytes lead to mossy fiber sprouting and synaptogenesis via mGluR5 which can cause epileptogenesis. We detected a significant increase in the area of mGluR5 in GFAP-positive reactive astrocyte, ZnT3-positive mossy fiber sprouting and synapse density defined as colocalization of presynaptic elements (ZnT3) and postsynaptic elements (PSD95) at 4 weeks after SE. Less dose of pilocarpine was required for the induction

of the second SE (4 weeks after the first SE), indicating the first SE increased seizure susceptibility. Genetic deletion of astrocytic mGluR5 reduced mossy fiber sprouting and rescued the increased seizure-susceptibility. These results suggest that astrocyte mGluR5 signaling may contribute to epileptogenesis via hippocampal neural network alterations including mossy fiber sprouting and synaptogenesis.

10) The clarification of pathophysiological findings and exploration study of neurophysiological biomarker for epileptic children

Yoshimi Kaga, Kei Tamaru, Kaoru Fujioka, Fumikazu Sano, Sayaka Ishii, Kakuro, Aoyagi
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Yamanashi University

Introduction: epilepsy and sleep are known to be closely related. As epilepsy, sleep and cognitive function are also associated with each other, the aim of this study was to clarify sleep and cognitive function with epilepsy and to investigate objective biomarkers of cognitive function using EEG analysis.

Study 1: EEG frequency analysis was performed on epilepsy cases, focusing on stage 2 spindle. The subjects were 13 children with epilepsy aged 7-12 years, 6 cases of frontal lobe epilepsy (FLE), 4 cases of childhood epilepsy with centrottemporal spikes (CECTS) and 3 cases of atypical CECTS (ACECTS), and were compared with typical developmental children (TDC) data. FLE and ACECTS had higher 13 Hz slow spindle power values with frontal dominance compared to TDC and CECTS; FLE and CECTS showed a positive correlation between ADHD-RS inattention scores and frontal slow spindle.

Study 2: For 8-year-old boys with ECSWS at the time of their first examination (spike-wave index>85%), 5 months later (55%) and 1 year and 7 months later (0%), polysomnography (PSG), executive function tests (1) CPT task, (2) DN-CAS interference suppression, (3) fNIRS during the rock-paper-scissors task), and EEG frequency analysis (stage2 spindle), and compared changes over time. In the PSG, the percentage of stage2 and REM increased, while stage3-4 decreased. The spindle had a 13 Hz central predominance at the first examination, but gradually a frontal predominant spindle was also observed, and after the EEG improved, the frequency of the central predominant spindle increased to 14 Hz.

Discussion: The positive correlation between ADHD-RS inattention scores and frontal slow spindle in FLE and CECTS suggests that the slow spindle may reflect cognitive dysfunction, especially inattention. The finding of spindle abnormalities in FLE and ECSWS suggests that brain dysfunction may have emerged due to the inability of the frontal cortex-thalamus circuit to turn effectively.

Conclusion: Frontal spindle may be a potential biomarker for the assessment of frontal lobe function in children with epilepsy.

11) Formation of Telemedicine promotion model using epilepsy PHR system

Shin Okazaki

Department of Child Neurology, Osaka City General Hospital

The burden of going to the hospital for epilepsy patients is large. In addition, medical institutions that provide epilepsy treatment are unevenly distributed in urban areas, and it is difficult for patients living in mountainous areas or remote islands to receive adequate treatment. Telemedicine can equalize epilepsy care and is expected to improve the quality of life of many epilepsy patients.

As an optimal telemedicine device system for epilepsy treatment, an online treatment implementation model using a telemedicine device linked to the epilepsy PHR (Personal Health Record) was created to promote a telemedicine system "nana-medi" (KNOCK ON THE DOOR Inc.) that is easy for patients, families and hospitals to use.

The use of nana-medi started at the National Center of Neurology and Psychiatry at the beginning of 2023 and was extended to clinics. In addition, efforts were made to raise awareness by giving lectures at international conferences and other scientific meetings where there are many specialist doctors. Efforts were made to raise awareness by describing papers. We also visited epilepsy patients, their families and supporters for cooperation, and some of them participated in exchange meetings and seminars.

Paper 1: Online epilepsy treatment for remote areas: from initial consultation to reexamination, Okazaki, N. Difficult Diseases and Home Care, Dec. 2023.

Paper 2: An online medical care system reflecting the voices of patients and their families: nana-medi, Sakamoto Momoko, Hayashi Yasuomi, Intractable Diseases and Home Care, Dec. 2023.

Paper 3: Experiences of online medical care with remote islands using nana-medi, a telemedicine tool linked to the epilepsy PHR.

Okazaki, Shin Journal of the Japanese Society for Telemedicine, Vol. 19, No. 2, 2023

3 in total, 3 peer-reviewed

12) The Relationship between Sleep Indices and Psychosocial and Functional Abilities in Adult Epilepsy Patients

Kentaro Matsui

National Center of Neurology and Psychiatry

Department of Clinical Laboratory, National Center Hospital

Our retrospective study on adult epilepsy patients who underwent PSG from April 1, 2019, to March 31, 2023, sought to understand the relationship between sleep quality, both subjective and objective, and psychosocial functioning. Out of 105 patients who underwent PSG, 45 were analyzed for their

psychosocial and occupational functioning using the Global Assessment of Functioning (GAF) and the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHO-DAS 2.0). Despite finding significant correlations between depression, insomnia, and both GAF and WHO-DAS 2.0 scores, no significant relationship was observed between PSG indices and these measures of functioning. The lack of association between PSG indices and social dysfunction may be attributed to a correlation between poor sleep architecture (long wake after sleep onset and high arousal index) and less severe insomnia symptoms.

While obstructive sleep apnea (OSA) in adult epilepsy patients has been previously linked to an increased risk of seizure recurrence and daytime dysfunction, our findings did not show a significant relationship between PSG measures of sleep fragmentation and social or psychological functioning. This suggests that while OSA severity may not directly correlate with daytime sleepiness or depressive symptoms, it remains a critical factor in managing epilepsy patients. Given the unexpected correlation between PSG indices and insomnia severity, further analysis is planned to explore potential influences such as medication effects, comorbidities, and misinterpretation of sleep states on these findings.

13) National Epilepsy Regional Clinical Cooperation System Project in Japan

Eiji Nakagawa

Department of Epileptology and Comprehensive Epilepsy Center,, National Center Hospital, NCNP

Introduction: Epilepsy care in Japan has been provided by departments such as pediatrics, psychiatry, neurology and neurosurgery, resulting in a situation where not only patients but also medical institutions do not know which medical institution provides specialized epilepsy care in many regions.

Methods: In view of this situation, each prefecture selects a medical institution to provide measures against epilepsy and designates one of the medical institutions specializing in the treatment of epilepsy as an epilepsy treatment center, which provides specialized consultation support, and cooperation and coordination with other medical institutions, local authorities, and patients' families.

Result: After a three-year model project, the project became the main project in 2018. The duties of the epilepsy treatment centers include: specialized consultation support and treatment for epilepsy patients and their families; advice and guidance to medical institutions in the area; cooperation and coordination with mental health and welfare centers, health centers, municipalities, welfare offices and public employment security offices; training for medical personnel, staff of relevant institutions, epilepsy patients and their families; and public awareness raising activities for epilepsy patients and their families, local residents and other people with epilepsy. The epilepsy medical support coordinator plays an important role in this epilepsy support project. A coordinator training and certification system was launched in 2020 to educate and train coordinators. In addition, to expand the scope of epilepsy treatment, medical facilities providing epilepsy treatment nationwide are listed on the website of the

National Epilepsy Support Network.

14) Genetic analysis of epilepsy surgery specimens

Keiya Iijima

Department of Neurosurgery, National Center Hospital, NCNP

In a study of 78 cases of tumor-associated lesions within epileptogenic lesions, genetic analysis identified the BRAF V600E mutation in 45 cases and the FGFR1 mutation in 7 cases. Additionally, rare genetic abnormalities were observed in 12 cases. In 18 cases, no causative genetic mutations could be identified. When the imaging findings were analyzed using hierarchical cluster analysis, they were divided into three groups, which corresponded well with the genotypes. DNA methylation analysis was conducted in 54 cases. The classification based on DNA methylation generally corresponded with the genotypes, particularly showing alignment between three image types of BRAF V600E mutated LEATs and methylation subtypes. RNA-seq was performed in 52 cases, revealing elevated expression of genes related to epilepsy and tumors. There is an accumulation of 190 cases classified as cortical dysplasia, where genetic analysis and RNA-seq are being advanced similarly to the aforementioned tumor lesions. Research on hemimegalencephaly, a rare disease, is ongoing, with mutations in the recently highlighted rare gene SLC35A2 confirmed in 4 cases. There are 20 cases classified under hippocampal sclerosis, and these are also currently under analysis.

3. How to proceed with future research:

As a nationwide epilepsy support center under the Ministry of Health, Labour and Welfare's Epilepsy Regional Clinical Cooperation System Project, the Epilepsy Clinical Support Network has been established and approximately 1,523 medical departments have been registered. In the future, through the Epilepsy Medical Support Network, the telemedicine business will be developed and the epilepsy medical device will be used to conduct analysis by combining test data such as images, blood, and electroencephalogram (EEG) in epilepsy and comorbid psychiatric symptoms and neurodevelopmental disorders with digital phenotyping data such as seizure symptoms, behavior, and physical findings using AI technology to make early diagnosis possible. The project aims to promote research and development of medical device programs and other programs that enable early diagnosis through combined analysis, and to establish the introduction of effective medical and surgical treatment methods through early and appropriate evaluation and diagnosis.