

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10908

研究課題名(和文)成人二次性側頭葉てんかんに対する新たな病態解析と糖化蛋白の発現調整の新治療応用

研究課題名(英文) Analysis of new pathological phenomena in adult onset temporal lobe epilepsy and the potential therapeutic effect of glycosylated protein expression control

研究代表者

中島 円 (NAKAJIMA, MADOKA)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：50317450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：疾患耐性を有する脳内環境研究は、後天的に発症する神経疾患の予防的対策となる。本研究では、ロイシンリッチ 2グリコプロテイン(LRG1)を遺伝子導入したモデルマウスで、ピロカルピン酸で誘導された側頭葉てんかんモデルを作成し、後天性疾患発症を予防する脳内環境を考察した。結果、LRG1発現型てんかんモデルでは、認知行動実験において認知機能の低下を認めず、パッチクランプ法によりCA1領域の長期増強が保たれた。海馬におけるてんかん原性の形成が抑制され、神経脱落が軽度であった。成人二次性てんかん原性形成に対する分子生物学的、電気生理学的な解析により、てんかんによる認知機能障害の進行抑止を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疾患耐性に対する脳内環境に関する研究は、後天的に発症する神経疾患に対する予防的対策となる。後天性疾患である側頭葉てんかんに対して、発症を予防し、かつ認知機能を維持する脳内環境を考察した学術的意義の高い研究である。本研究は、糖化蛋白であるロイシンリッチ 2グリコプロテインが増加した脳内環境下では、けいれん重積からてんかん原性が形成されることを予防し、認知機能を保つことを証明した。側頭葉てんかんの発症を抑止する脳保護作用をもつ脳内環境を安全に提供することができれば、創薬へ発展する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We verified the preventative effects of increasing the expression of leucine-rich alpha2 glycoprotein (LRG1) in the brain regarding the decline of cognitive function caused by epileptic seizures using an animal model of secondary temporal lobe epilepsy (TLE). Electrophysiological and molecular biological analyses were performed on adult secondary epileptogenic formation using an animal model of TLE induced with pilocarpine utilizing CAG-loxP-GFP-loxP-LRG1 transgenic mice (LRG-Tg). The cognitive behavioral experiments indicated a significant decline in cognitive function and significant reduction in LTP was confirmed in the control mouse after status epilepticus (SE). Neural dropout in the CA1 region of the hippocampus was particularly marked. However, LTP reduction was not observed in the LRG-Tg mice after SE. LRG1 expression in the hippocampus was confirmed to suppress nerve cell firing and prevent cognitive function decline after SE.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳内環境 認知機能 側頭葉てんかん ロイシンリッチ 2グリコプロテイン ピロカルピン酸 パッチ
クランプ 長期増強 予防医学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

疾患耐性に対する脳内環境に関する研究は、後天的に発症する神経疾患に対する予防的対策となる。てんかんは、本邦では100万人規模で発症する慢性脳障害で3番目に多い疾患であり、発作を引き起こす持続性素因を有する。後天的に獲得されるてんかん原性のスイッチを見つけコントロールすることは、さまざまな誘発イベントにより起因するてんかん原性を抑止することと同義である。近年、急激に進行する高齢化社会とともに高齢者特有の脳疾患が増加している。「てんかん」の発症は、小児期と高齢者の二峰性を示し、80歳代では3%の発症率が報告される。高齢発症てんかんは焦点性、なかでも側頭葉てんかんが多く、エピソード記憶の欠如から

認知症疾患としての側面もある。原因となる二次性てんかん原性形成については、いまだ不明な点が多い。「脳内環境における慢性炎症」は、さまざまな後天的な高齢者神経疾患の原因としても注目される。アルツハイマー病に代表される認知障害を伴う神経変性疾患、および高齢発症てんかんの発症機序には、いずれも慢性炎症が疾患背景にある。海馬萎縮性変化をとまなうアルツハイマー病では、てんかん発症率が10倍増加するともいわれる。脳神経細胞のダメージを受けて、HMGB1-Toll様受容体経路に代表される慢性炎症反応を惹起し、アポトーシスを誘導しており、てんかん原性の形成に深く関与すると考えられている。

研究代表者は先行研究から慢性炎症が誘導する二次性てんかん原性形成の観点より、ニューロン、シナプスの機能障害と海馬萎縮について、慢性炎症の評価を主軸に動物モデルを用いたてんかん研究を進めてきた。その中で、分子生物学的な分析によって、各種炎症関連メディエーターがてんかん原性形成と関連し、当該トランスジェニックマウス (Tg) の解析で慢性炎症に係る糖化蛋白のロイシンリッチ α 2グリコプロテイン (LRG)は、神経細胞の発火を抑止し、てんかんに対して抑止的に作用する可能性を見出した。

2. 研究の目的

成人二次性側頭葉てんかんおよび関連する認知機能障害に対する病態解析と糖化蛋白LRGの発現量を調整し、てんかん原性形成抑止を目的とした疾患予防治療を確立することを目的とする。CAG-loxP-GFP-loxP-LRG 遺伝子導入マウスを用いて、成人二次性てんかんモデルマウスの作成方法として確立されたピロカルピン酸てんかんモデルを作成する。分子生物学的及び電気生理学的に解析し、LRGの脳内発現を確認し神経細胞の活動電位の低下、二次性てんかん原性形成の抑止を実証する。

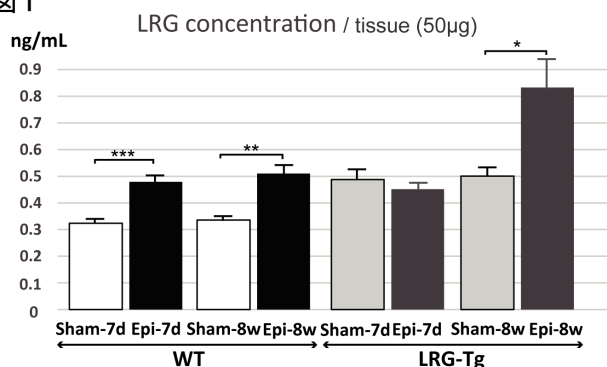
3. 研究の方法

生後10週のCAG-loxP-GFP-loxP-LRG 遺伝子導入マウス (LRG-Tg) および野生型マウス (WT, Cont.) で、マイクロアレイ実験を行い、パスウェイ解析ソフトウェア (IPA®, QIAGEN) を用いて、発現変動遺伝子を解析した。このモデルマウスにムスカリンAゴニストであるピロカルピン酸 (300mg/kg) を腹注し、けいれん重積 (status epilepticus, SE) を誘発した後、ジアゼパムを投与し鎮静した。この手法は二次性側頭葉てんかんモデルとして確立された手技であり、2種の二次性側頭葉てんかんモデルマウス、および非てんかんモデルに対し、行動生理学、遺伝子発現、免疫組織染色、電気生理学的観点による病理学的変化を解析した。SE誘発8週間後からY-迷路試験、モリス水迷路試験を2週間かけて行い、動態観察、認知行動評価を行った。SE発症10-12週間後にすべての動物を安楽死させ、脳を摘出し、脳スライスを作成し、フィールドパッチクランプ法により海馬神経細胞発火抑制を解析した。また、脳組織を用いてSE誘発7日目 (d7)、8週間 (8w) にリアルタイムPCR、免疫染色を施行し、海馬におけるLRG1発現、神経細胞死、てんかん関連タンパクを評価した。

4. 研究成果

LRGを遺伝子導入したLRG-TgマウスのDNAマイクロアレイ解析結果は、65956中、587の遺伝子が変動した。疾患機能解析の結果、94のカテゴリーから上位20、てんかん関連項目が最多であった。LRGは18.97倍、パルブアルブミン (Parvalbumin, PV)は4.15倍とLRG-Tgマウスで上昇していた。本LRG-Tgマウスを用いて、ピロカルピン酸で誘導された二次性側頭葉てんかんモデルを作成し、脳内環境による後天性疾患発症を予防する脳内環境を考察した。

図1



ELISA法による海馬組織のLRG1発現量を各モデルで測定したところ、WTでは、痙攣重積 (SE) 誘発より7日後、8週間後ともに偽手術 (Sham) 群と比較しLRG発現量の増加が確認されたが、LRG-Tgマウスは、SE後、7日後ではLRGの発現量に差はなく、8週後に変化があった (図1, 表1, Student t-test, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)。

(表 1)

ELISA	Wild type				LRG-transgenic			
	Sham-d7	Epilepsy-d7	Sham-8w	Epilepsy-8w	Sham-d7	Epilepsy-d7	Sham-8w	Epilepsy-8w
Average	0.324	0.479	0.336	0.510	0.488	0.452	0.500	0.833
SE	0.012	0.022	0.014	0.039	0.043	0.029	0.033	0.116
p-value	***0.0003		**0.0054		0.5171		*0.0400	

リアルタイム PCR は、SE 後 7 日後と 8 週後に LRG, 生体の恒常性を維持する重要なサイトカインとして知られるトランスフォーミング増殖因子 (Transforming Growth Factor- β , TGF- β), LRG に関連するタンパクとしてパルバルブミン (PV) の DNA 増幅を確認し WT と比較した。SE 後, PV は LRG-Tg マウスでより増幅が確認された (図 2)。

図 2

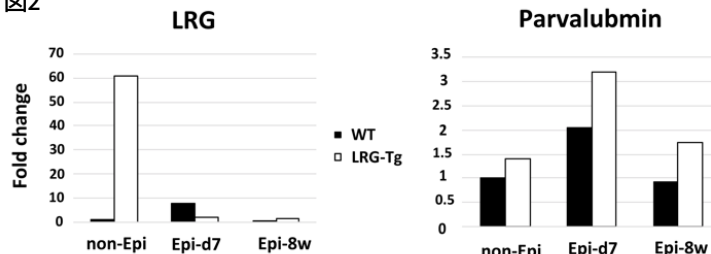
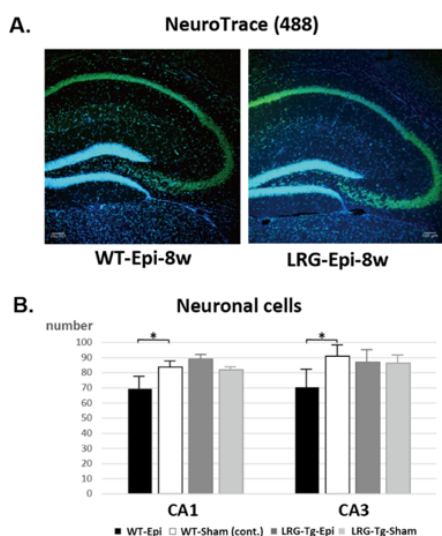
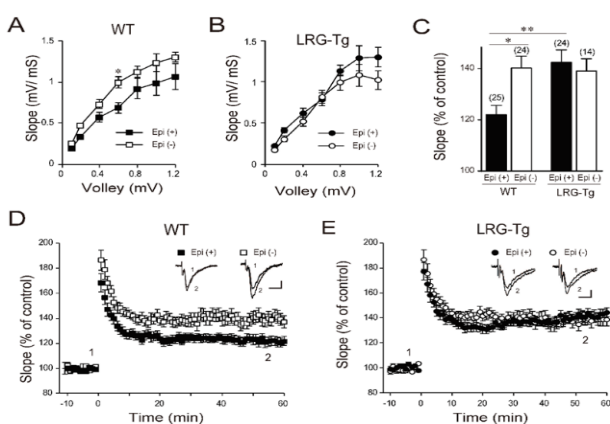


図 3



海馬組織の免疫染色実験においては、SE 直後 7 日までをダブルコルチン (DCX) にて神経新生を評価し、SE4 週後にてんかん原性の形成による慢性的なてんかん発作の継続の程度をグルタミン酸トランスポーター (Excitatory Amino Acid. Transporter:EAAT) の発現にて確認した。炎症応答に関与しマクロファージの活性化に関与することが知られる Ionized calcium binding adapter protein 1 (IBA1) のほか、TGF- β , PV を評価した。中枢神経系の損傷を評価するため、グリア細胞繊維性酸性タンパク質 (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) の組織発現を確認し、海馬 CA1, CA3 の細胞数を Neuro Trace で染色し比較した (図 3A)。WT てんかんモデルでは海馬 CA1 で多くの神経脱落を確認されたが、LRG-Tg てんかんモデルでは、海馬の神経脱落が軽度であった (図 3B)。

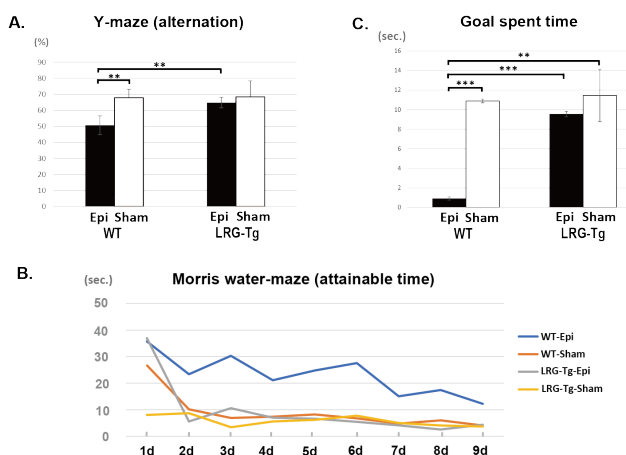
図 4



また、フィールドパッチクランプ法の結果、LRG-Tg てんかんモデル (n = 31) は、LRG-Tg 非てんかんモデル (n = 25), 非てんかんモデル (n = 29) と有意差なく、CA1 領域シナプス伝達の長期増強 (long-term potentiation, LTP) が保たれた。対して、WT てんかんモデル (n = 32) では有意に LTP の低下を認めた (P < 0.001) (図 4)。

LRG-Tg てんかんモデル (n = 7) は、WT てんかんモデル (n = 13) と比較し、Y-迷路試験で交替反応 (空間作業記憶) が保たれた (p = 0.007, 5B, 5C)。

図 5



モリス水迷路試験結果、目標地点 (goal) を記憶しており、有意に作業記憶の認知機能が保たれた結果を示した (p = 0.028) (図 5)。

本研究結果から、LRG1 発現下脳において、SE 後の慢性てんかんによる認知機能低下が抑止されることを実証した。LRG 発現過剰な脳内環境での SE 後のてんかん原性形成の抑止効果が示唆される。

本研究では、成人二次性てんかん原性形成に対する分子生物学的及び電気生理学的な解析を行い、LRG の脳内発現による神経細胞の活動電位の低下、および、てんかんによる認知機能障害の進行抑止に働くことを実証した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Sakamoto Koichiro, Nakajima Madoka, Kawamura Kaito, Nakamura Eri, Tada Norihiro, Kondo Akihideo, Arai Hajime, Miyajima Masakazu	4. 巻
2. 論文標題 Ependymal ciliary motion and their role in congenital hydrocephalus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Child's Nervous System	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00381-021-05194-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Vanninen Aleks, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Rauramaa Tuomas, Kokki Merja, Musialowicz Tadeusz, Makinen Petra M., Herukka Sanna-Kaisa, Koivisto Anne M., Jaaskelainen Juha E., Hiltunen Mikko, Leinonen Ville	4. 巻 10
2. 論文標題 Elevated CSF LRG and Decreased Alzheimer's Disease Biomarkers in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10051105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sugano Hidenori, Imura Yasushi, Igarashi Ayuko, Nakazawa Mika, Suzuki Hiroharu, Mitsuhashi Takumi, Nakajima Madoka, Higo Takuma, Ueda Tetsuya, Nakanishi Hajime, Niijima Shinichi, Karagiozov Kostadin, Arai Hajime	4. 巻 117
2. 論文標題 Extent of Leptomeningeal Capillary Malformation is Associated With Severity of Epilepsy in Sturge-Weber Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Neurology	6. 最初と最後の頁 64-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pediatrneurol.2020.12.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima M., Rauramaa T., Makinen P. M., Hiltunen M., Herukka S. K., Kokki M., Musialowicz T., Jyrkkanen H. K., Danner N., Junkkari A., Koivisto A. M., Jaaskelainen J. E., Miyajima M., Ogino I., Furuta A., Akiba C., Kawamura K., Kamohara C., Sugano H., Tange Y., Karagiozov K., Leinonen V., Arai H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Protein tyrosine phosphatase receptor type Q in cerebrospinal fluid reflects ependymal cell dysfunction and is a potential biomarker for adult chronic hydrocephalus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 389-400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kamohara Chihiro, Nakajima Madoka, Kawamura Kaito, Akiba Chihiro, Ogino Ikuko, Xu Hanbing, Karagiozov Kostadin, Arai Hajime, Miyajima Masakazu	4. 巻 142
2. 論文標題 Neuropsychological tests are useful for predicting comorbidities of idiopathic normal pressure hydrocephalus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neurologica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 623-631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ane.13306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiba Chihiro, Bandai Hideki, Ito Yoshitaka, Maeda Tsuyoshi, Yamaguchi Keisuke, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu	4. 巻 20
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid leak presented with the C1-C2 sign caused by spinal canal stenosis: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-020-01697-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Irie Ryusuke, Otsuka Yujiro, Hagiwara Akifumi, Kamagata Koji, Kamiya Kouhei, Suzuki Michimasa, Wada Akihiko, Maekawa Tomoko, Fujita Shohei, Kato Shimpei, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Motoi Yumiko, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 19
2. 論文標題 A Novel Deep Learning Approach with a 3D Convolutional Ladder Network for Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 351 ~ 358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2019-0106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiba Chihiro, Gyanwali Bibek, Villaraza Steven, Nakajima Madoka, Miyajima Masakazu, Cheng Ching-Yu, Wong Tien Yin, Venketasubramanian Narayanaswamy, Hilal Saima, Chen Christopher	4. 巻 408
2. 論文標題 The prevalence and clinical associations of disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH), an imaging feature of idiopathic normal pressure hydrocephalus in community and memory clinic based Singaporean cohorts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116510-116510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iimura Yasushi, Sugano Hidenori, Nakajima Madoka, Higo Takuma, Suzuki Hiroharu, Mitsuhashi Takumi, Ueda Tetsuya, Karagiozov Kostadin, Igarashi Ayuko, Otsubo Hiroshi, Arai Hajime	4. 巻 130
2. 論文標題 Is decremental modulation index on scalp EEG a sign of good seizure outcome? A Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1499-1501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2019.06.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mitsuhashi Takumi, Sugano Hidenori, Asano Keiko, Nakajima Takayuki, Nakajima Madoka, Okura Hidehiro, Iimura Yasushi, Suzuki Hiroharu, Tange Yuichi, Tanaka Toshihisa, Aoki Shigeki, Arai Hajime	4. 巻 431
2. 論文標題 Functional MRI and Structural Connectome Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 17-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.01.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiroharu Suzuki, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, Keiko Fusegi, Akiyoshi Kakita, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai	4. 巻 21
2. 論文標題 The epileptogenic zone in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epileptic Disord	6. 最初と最後の頁 252-264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/epd.2019.1075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Madoka Nakajima, Masakazu Miyajima, Ikuko Ogino, Chihiro Akiba, Kaito Kawamura, Yoshinao Harada, Takeshi Hara, Hidenori Sugano, Kostadin Karagiozov, Takeshi Ikeuchi, Takahiko Tokuda, Hajime Arai	4. 巻 66
2. 論文標題 Preoperative phosphorylated tau measurement of cerebrospinal fluid can predict cognitive function 3 years after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 319-331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chihiro Akiba, Maodka Nakajima, Miyajima Masakazu, Ikuko Ogino, Yumiko Motoi, Kaito Kawamura, Satoshi Adachi, Akihiko Kondo, Hidenori Sugano, Takahiko Tokuda, Kazuhiro Irie, Hajime Arai	4. 巻 63(3)
2. 論文標題 Change of amyloid-1-42 toxic conformer ratio after cerebrospinal fluid diversion predicts long-term cognitive outcome in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis.	6. 最初と最後の頁 989-1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-180059.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akiba C, Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Miura M, Inoue R, Nakamura E, Kanai F, Tada N, Kunichika M, Yoshida M, Nishimura K, Kondo A, Sugano H, Arai H	4. 巻 60
2. 論文標題 Leucine-rich 2-glycoprotein overexpression in the brain contributes to memory impairment.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 11-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.014.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima A, Oyama G, Jo T, Shimo Y, Uemura A, Nakajima M, Ishii H, Arai H, Hattori N	4. 巻 5
2. 論文標題 Rescue Pallidal Stimulation for Diphasic and Stimulation induced Dyskinesia after Successful Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 127-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12127.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekimoto S, Oyama G, Jo T, Nakajima A, Shimo Y, Nakajima M, Uemura A, Ito M, Arai H, Hattori N	4. 巻 5
2. 論文標題 Two Odd Targets" Strategy in Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease With Unilateral Levodopa Induced Dystonia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 129-130.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12131.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Madoka Nakajima, Hidenori Sugano, Takuma Higo, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, Hajime Arai
2. 発表標題 Expression of the glycated protein leucine-rich alpha2 glycoprotein in the hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus
3. 学会等名 The 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 円, 菅野秀宣, 肥後拓磨, 飯村康司, 三橋 匠, 川村海渡, 新井 一
2. 発表標題 Expression of leucine-rich alpha2 glycoprotein in the hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Madoka Nakajima, Hidenori Sugano, Takuma Higo, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, Kaito Kawamura, Hajime Arai
2. 発表標題 Expression of leucine-rich alpha2 glycoprotein in the hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus
3. 学会等名 AES2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroharu Suzuki, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, Keiko Fusegi, Akiyoshi Kakita, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai
2. 発表標題 Amygdala is not an actual epileptic focus in temporal lobe epilepsy associated with amygdala enlargement.
3. 学会等名 2018 Annual Meeting of the American Epilepsy Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajima M
2. 発表標題 Brain Localization of Leucine-Rich α 2-Glycoprotein and Role.
3. 学会等名 8th Kuopio Alzheimer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajima M, Akiba C, Miyajima M
2. 発表標題 Leucine-rich α 2-glycoprotein overexpression in the brain contribute to age-related memory impairment.
3. 学会等名 FENS 11th Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Madoka Nakajima
2. 発表標題 Management of hydrocephalus after hemispherotomy for Sturge-Weber syndrome: 3 case reports
3. 学会等名 IFNE World Congress of Neuroendoscopy 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島 円, 菅野秀宣, 宮嶋雅一, 新井 一
2. 発表標題 半球離断後の水頭症管理: 4症例報告
3. 学会等名 第24回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島 円
2. 発表標題 包括的てんかん治療における迷走神経刺激療法の役割～順天堂大学てんかんセンターでの症例と治療成績
3. 学会等名 第26回J・K・Wフォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 皓晴, 菅野秀宣, 中島 円
2. 発表標題 運動野を含む皮質形成異常に対する難治性てんかんの治療ストラテジー
3. 学会等名 第11回日本てんかん学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 皓晴, 菅野秀宣, 中島 円
2. 発表標題 Therapeutic outcome of 101 patients with Sturge-Weber syndrome and effective diagnostic modalities for identifying seizure severity and epileptic zone.
3. 学会等名 第59回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 皓晴, 菅野秀宣, 中島 円
2. 発表標題 扁桃体腫大による側頭葉てんかんにおける術中脳波での高周波律動の検出と手術結果の検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 皓晴, 菅野秀宣, 中島 円
2. 発表標題 The examination of surgical procedures and seizure outcome in a case of temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 皓晴, 菅野秀宣, 中島 円
2. 発表標題 Hippocampus is the epileptogenic zone in patents with temporal lobe epilepsy secondary to amygdala enlargement.
3. 学会等名 2017 Annual Meeting of the American Epilepsy Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 皓晴, 菅野秀宣, 中島 円
2. 発表標題 内側側頭葉てんかんにおける高周波律動解析を用いた術中皮質脳波診断の有用性の検討
3. 学会等名 第41回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 梅村 淳、中島 円	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 151 (p92-101)
3. 書名 デバイスとITを使いこなす脳神経外科手術	

1. 著者名 中島 円、宮嶋雅一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 p1295 -1305
3. 書名 臨床画像 脳脊髄液動態異常の病態と画像所見 新しい概念と最新の診断・治療	

1. 著者名 新井一 齊藤延人 若林俊彦	4. 発行年 2019年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 382
3. 書名 最新主要文献でみる 脳神経外科学レビュー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

機能Group/順天堂大学 https://functionalneurosurgeryjuntendouniversity.wordpress.com 順天堂大学医学部附属順天堂医院てんかんセンター https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/epilepsy/
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	宮嶋 雅一 (Miyajima Masakazu) (60200177)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新井 一 (Arai Hajime) (70167229)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	西村 欣也 (Nishimura Kinya) (80164581)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	菅野 秀宣 (LEINONEN VILLE) (90265992)	順天堂大学・医学部・先任准教授 (32620)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	ライノネン フィル (LEINONEN VILLE)	東フィンランド大学・Neurosurgery・PROFESSOR	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	University of Toronto			
フィンランド	University of Eastern Finland	Kuopio University	Oulu University	
米国	Wayne State University	Detroit Medical Center	Children's Hospital of Michigan	