

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18590935

研究課題名（和文） 常染色体優性外側側頭葉てんかんの病態解明の融合的研究

研究課題名（英文） A multidisciplinary study of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy (ADLTE)

研究代表者

池田 昭夫（IKEDA AKIO）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90212761

研究成果の概要：側頭葉てんかんは成人てんかんで最も多く、常染色体優性外側側頭葉てんかん（ADLTE）はイオンチャンネル以外の遺伝子（LGI1）異常が発見され、その病態を検討した。3家系でのLGI1のアミノ酸置換を伴う点変異は、exon8の1645G>Aと1642C>T、exon7の677T>Gで、家系間と家系内で症状差を認め、外側・内側側頭葉症状、パニック発作などが混在した。FDG-PET、MRIで外側側頭葉の糖代謝低下と容量低下を示した。音刺激での誘発発作を有する患者では、全頭型脳磁場計測装置で聴覚誘発磁場振幅の異常増強を認めた。本疾患では、genotypeとphenotypeの相違を決定する修飾因子の存在が示唆され、今後は全国規模の多数例の解析と動物モデルでの病態研究を予定する。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,800,000	0	1,800,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	510,000	4,010,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：常染色体優性外側側頭葉てんかん、部分てんかん、LGI1 遺伝子、genotype、phenotype

1. 研究開始当初の背景

常染色体優性外側側頭葉てんかん（ADLTE）は、イオンチャンネル異常ではない、脳腫瘍関連遺伝子の異常が発見された最初の部分てんかんである。諸外国では20家系以上が報告され、遺伝子の翻訳領域に様々な挿入・欠失・変異が報告されている。本邦のADLTEはが2000年に当代表研究者らが初めて報告

して以来(Ikeda et al,2000)、臨床診断例の学会報告がわずかに散見される程度であるが、当施設ではさらに遺伝子異常が判明した計3家系を現在継続加療中である。

2. 研究の目的

本研究により我々は、今までに既に当施設でADLTEと診断された数家系内を対象にして、以下の内容を解明することを目的とし

た。a) 臨床症状、脳波・脳磁図、機能イメージングの検索により病態を詳細に分析して、日本人における ADLTE の病態を解明する、b) 家系内および家系間において、遺伝子異常とこれらの各病態との関連を明らかにする、c) 遺伝子異常以外に発病および病態に関連する因子を解明して、最も問題とされている、「genotype と phenotype の相関」を明らかにする、d) さらに動物モデル作成 (NU 誘発突然変異 G1 ラット) を試みて、発現脳内蛋白と病態との関連を明らかにすることも試みた。

3. 研究の方法

現在当施設で加療中の ADLTE は 3 家系あり、そのうち外来で通院加療中は現在計 6 名である。他施設で加療中あるいはてんかん発作が強く疑われる構成員は現在段階で 13 名が把握されている。昨年からの継続で以上の検討を同時にすすめた。

(1) 共同研究施設から幅広く資料を収集して、LGI1 遺伝子異常の検索を、規定の手続きを遵守したうえで施行して、LGI1 遺伝子異常を部位ならびにそのタイプ (挿入、欠失、変異等) を検討した。

(2) 臨床的な発作症状、通常の脳波検査、神経心理検査の解析を行う。MRI 画像検査、FDG-PET 検査を施行して、臨床検査レベルでの病態の解析を行う。また全頭型脳磁場計測装置を用いて、聴覚誘発磁場 (auditory evoked field: AEF) を記録して、上側頭回に位置する聴覚関連皮質の発生源の位置推定ならびに誘発磁界のダイポールモーメントを各症例で患側と正常側で比較検討し、聴覚過敏性と聴覚誘発磁場反応との相関を検討した。

(3) 精神症状、聴覚誘発磁場反応、FDG-PET による上側頭回の局所糖代謝異常、てんかん発作症状の出現様式などと、遺伝子異常との関連の検討した。

4. 研究成果

(1) 本疾患家系の家系内と家系間の臨床症状の検討

3 家系で認めた LGI1 の点変異は、exon8 の 1645G>A および 1642C>T と、exon7 の 677T>G にあった。同一家系において、臨床症状に差異を認め、外側側頭葉症状、内側側頭葉症状、パニック発作症状が、混在していた。また家系間でも上記症状には差異を認めた。さらに少なくとも異なる 2 家系に属する 2 名の患者の発作は極めて難治であり、過去の報告のように発作は必ずしも稀発ではなかった。

FDG-PET、MRI では、それぞれ外側側頭葉の糖代謝低下と容量低下を示した。臨床症上音刺激で誘発される発作を有する患者においては、全頭型脳磁場計測装置を用いて、聴覚誘発磁場 (auditory evoked field: AEF) の振幅の異常な増強を認めた。LGI1 による蛋白は脳内しかも側頭葉外側での発現が多いことも最近指摘され、ADAM22 が LGI1 蛋白の受容体であることが示されその異常がシナプス伝達に関与することが示された。以上から、AEF の振幅の異常な増強は、抑制系の破綻かあるいは興奮の増強かは、病態解明と治療へのアプローチに関してさらに解明する必要がある。

(2) 臨床的に ADLTE と診断され優性遺伝を示す 3 家系と、家族歴は明瞭ではない 3 名の遺伝子検査を施行したが、いずれも LGI1 遺伝子異常はなかった。現在は家族歴の有無は本疾患の診断上有用な情報であり、家系間の症状の差異はあるものの、浸透率は高い遺伝子疾患であることが示唆された。

(3) 今後の展望

LGI1 遺伝子改変ラットの開発: 既の実績のある ENU ミュータノジェネシス法により個体を作成し、その精子の新規 DNA スクリーニング法によりてんかん関連遺伝子異常を見だし顕微授精して遺伝子改変ラットを作成する方法を用いる (Mashimo et al, Nat Genet, 2008)。作成されたラットの行動評価、脳波記録によりてんかん活動の有無の評価、動物用 PET によるてんかん焦点を評価して、部分てんかんモデルとしての妥当性とその行動学的、生理学的特徴を明らかにする。さらに組織学的に異常遺伝子の発現蛋白の脳内分布と発現蛋白の免疫的機能的評価、発現した神経細胞の組織学的、機能的評価を行い、LGI1 の異常遺伝子が如何にして神経細胞にてんかん原性を発現させるかという機序を明らかにして、clinico-genotype correlation 検討を進める。本申請グループでは現時点で ENU ミュータノジェネシス法により上記の ADLTE の LGI1 の異常を有する精子の作成に既に成功し、今後顕微授精の予定である。

(4) 精神症状との関連

また近年、統合失調症の発症に関連する関連遺伝子座が、LGI1 と同じ 10q24 に位置する最近の報告があり、ADLTE の病態解明は、統合失調症の少なくとも一部の病態解明およびてんかん性精神症状の発現機構の解明に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計36件)

- ①Ueki Y, Mima T, Kotb MA, Sawada H, Saiki H, Ikeda A, Begum T, Reza F, Nagamine T, Fukuyama H: Altered plasticity of the human motor cortex in parkinson's disease. *Ann Neurol* 59: 60-71, 2006
- ②Mikuni N, Ohara S, Ikeda A, Hayashi N, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Matsumoto R, Shibasaki H, Hashimoto N: Evidence of a wide distribution of negative motor areas in the perirolandic cortex. *Clin Neurophysiol* 117: 33-40, 2006
- ③Ikeda A, Matsui M, Hase Y, Hitomi T, Takahashi Y, Shibasaki H, Shimohama S: "Burst and slow complexes" in nonconvulsive, epileptic status. *Epileptic Disord* 8: 61-64, 2006
- ④Ikeda A, Matsui M, Hase Y, Hitomi T, Takahashi Y, Shibasaki H, Shimohama S: "Burst and slow complexes" in nonconvulsive, epileptic status. *Epileptic Disord* 8: 61-64, 2006
- ⑤Lüders HO, Acharya J, Alexopoulos I A, Baumgartner, Bautista J, R. Burgess R, Carreno M, Diehl B, Dinner DJ, Ebner A, Foldvary N, Godoy J, Hamer H, Ikeda A, Källen K, Kellinghaus C, Kotagal P, Lachwanil D, Loddenkemper T, Manl J, Matsumoto R, Möddel G, Nair D, Noachtar S, O' Donovan CA, Rona S, Rosenow F, Schuelel S, Szabo CA, Tandon N, Tanner A, Widdess-Walshl P: Are epilepsy classifications based on epileptic syndromes and seizure types outdated? *Epileptic Disord* 8: 81-85, 2006
- ⑥Hitomi T, Ikeda A, Matsumoto R, Kinoshita M, Taki J, Usui K, Mikuni N, Nagamine T, Hashimoto N, Shibasaki H, Takahashi R: Generators and temporal succession of giant somatosensory evoked potentials: epicortical recording from sensorimotor cortex. *Clin Neurophysiol* 117: 1481-1486, 2006
- ⑦Ohara S, Ikeda A, Matsuhashi M, Satow T, Kunieda T, Mikuni N, Baba K, Mihara T, Miyamoto S, Shibasaki H: Bereitschaftspotentials recorded from the lateral part of the superior frontal gyrus in humans. *Neurosci Lett* 399: 1-5, 2006
- ⑧Yamamoto J, Ikeda A, Kinoshita M, Matsumoto R, Satow T, Takeshita K, Matsuhashi M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Shibasaki H: Low-frequency electric cortical stimulation decreases interictal and ictal activity in human epilepsy. *Seizure* 15: 520-527, 2006
- ⑨Oka Y, Inoue Y, Kanbayashi T, Kuroda K, Miyamoto M, Miyamoto T, Horiuchi F, Ikeda A, Shimizu T, Shibasaki H: Narcolepsy without cataplexy: two subtypes based on CSF hypocretin-1/ orexin-A findings. *Sleep* 29: 1439-1443, 2006
- ⑩Mikuni N, Miyamoto S, Ikeda A, Satow T, Taki J, Takahashi J, Ohigashi Y, Hashimoto N: Subtemporal hippocampotomy preserving the basal temporal language area for intractable mesial temporal lobe epilepsy- preliminary results. *Epilepsia* 47:1347-53, 2006
- ⑪Takaya S, Hanakawa T, Hashikawa K, Ikeda A, Sawamoto N, Nagamine T, Ishizu K, Fukuyama H: Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 67:1674-1676, 2006
- ⑫Iinuma K, Morimoto K, Akiyama T, Ikeda A, Kurimoto M: Proposed diagnostic schema for the classification of epileptic seizures and epilepsies (ILAE, 2001): proposal from Japan Epilepsy Society. *Epilepsia* 47:1588-1591, 2006
- ⑬Begum T, Ikeda A, Matsuhashi M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Nagamine T, Fukuyama H, Shibasaki H: Ipsilateral facial sensory and motor response to basal fronto-temporal cortical stimulation: evidence suggesting direct activation of cranial nerves. *Epilepsy Res* 71: 216-222, 2006
- ⑭Mikuni N, Ikeda A, Takahashi JA Nozaki K, Miyamoto S, Taki W, Hashimoto N: A step-by-step resection guided by electrocorticography for nonmalignant brain tumors associated with long-term intractable epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 8: 560-564, 2006
- ⑮Begum T, Ikeda A, Yoshioka A, Sawada H, Fukuyama H, Shibasaki H: Rapid recovery from coma with multifocal PLEDs in a patient with severe dementia. *Int Med* 45: 141-144, 2006
- ⑯Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Noguchi E,

- Takaya S, Fukuyama H, Shimohama S, Takahashi R: Epileptic polyopia with right temporal lobe epilepsy as studied by FDG-PET and MRI: a case report. *J Neurol Sci* 247: 109-111, 2006
- ①⑦ Kinoshita M, Ikeda A, Taki J, Usui K, Matsumoto R, Mikuni N, Takahashi JB, Fukuyama H, Hashimoto N, Takahashi R: Heterogenous epileptogenicity and cortic function within malformation of cortical development: a case report. *J Neurol Sci* 251: 129-133, 2006
- ①⑧ Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miki Y, Hanakawa T, Fukuyama H, Hashimoto N: Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *J Neurosurg* 106:128-133, 2007
- ①⑨ Mikuni N, Okada T, Taki J, Matsumoto R, Nishida N, Enatsu R, Hanakawa T, Ikeda A, Miki Y, Urayama S, Fukuyama H, Hashimoto N: Fibers from the dorsal premotor cortex elicit motor-evoked potential in a cortical dysplasia. *Neuroimage* 34:12-18, 2007
- ②⑩ Hitomi T, Kaji R, Murase N, Kohara N, Mezaki T, Nodera H, Ikeda A, Shibasaki H: Dynamic change of proximal conduction in demyelinating neuropathies: a cervical magnetic stimulation combined with maximum voluntary contraction. *Clin Neurophysiol* 118: 741-750, 2007
- ②⑪ Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Terada K, Shibasaki H: Efficacy of low-dose, add-on therapy of clobazam (CLB) is produced by its major metabolite, N-desmethyl-CLB. *J Neurol Sci* 263: 44-8, 2007
- ②⑫ Kinoshita M, Takahashi R, Ikeda A: Application of the 2001 diagnostic scheme and the 2006 ILAE report of seizure and epilepsy: a feedback from the clinical practice of adult epilepsy, *Epileptic Disord*, 10:206-12, 2008
- ②⑬ Enatsu R, Mikuni N, Usui K, Matsubayashi J, Taki J, Begum T, Matsumoto R, Ikeda A, Nagamine T, Fukuyama H, Hashimoto N: Usefulness of MEG magnetometer for spike detection inpatients with mesial temporal lobe epileptic focus. *Neuroimage* 41: 1206-1219, 2008
- ②⑭ Matsumoto R, Okada T, Mikuni N, Mitsueda T, Taki J, Sawamoto N, Hanakawa T, Miki Y Hashimoto N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus in patients with unilateral language dominance defined by Wada test: A diffusion tensor tractography study, *J Neurol* 255: 1703-11, 2008
- ②⑮ Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M, Miyamoto S, Hashimoto N, Ikeda A, Fukuyama H: Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain* 132:185-94, 2009
- ②⑯ Ikeda A, Hirasawa K, Kinoshita M, Hitomi T, Matsumoto R, Mitsueda T, Taki J, Mikuni N, Hori T, Fukuyama H, Hashimoto N, Shibasaki H, Takahashi R: Negative motor seizure arising from negative motor area: is it ictal apraxia? *Epilepsia* (in press), 2009
- ②⑰ Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y, Usui K, Shimohama S, Takahashi R: Mutations in *LGII* gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families. *Epilepsia* (in press), 2009
- ②⑱ Usui K, Ikeda A, Nagamine T, Matsubayashi M, Kinoshita M, Mikuni N, Miyamoto S, Hashimoto N, Fukuyama H, Shibasaki H: Temporal dynamics of Japanese morphogram and syllabogram processing in the left basal temporal area studied by event-related potentials. *J Clin Neurophysiol* (in press) 2009
- ③① 中川寧子、松本理器、池田昭夫、三国信啓、松橋眞生、花川隆、福山秀直、下濱俊：一次体性感覚野の皮質異形成にともない難治部分発作と皮質反射性ミオクローヌスを示した1例 臨床神経、46：335-338、2006
- ③② 竹内幸喜、池田昭夫、大塚快信、齋木英資、下濱俊、高橋良輔：副甲状腺機能低下症による低カルシウム血症を合併した側頭葉てんかんの1例 臨床神経、46:510-512、2006
- ③③ 齋木英資、池田昭夫、石倉大輔、下濱俊、高橋良輔：食後に離人症体験、おかしみの情動、失語から始まる eating epilepsy の1例。てんかん研究、24: 63-67、2006
- ③④ 下竹昭寛、藤田祐之、池田昭夫、富本秀和、高橋潤、高橋良輔：発作時に Gerstmann 症候群を呈した症候性頭頂葉てんかんの1例、

臨床神経 48: 208-210, 2008

- ③近藤孝之, 山中崇弘, 山門穂高, 川又純, 富本秀和, 人見健文, 池田昭夫, 高橋良輔: 稀発大発作と振戦様ミオクローヌスを認めた Unverricht-Lundborg 病の成人例 臨床神経 49: 43-47, 2009, 2008
- ④安田幸代, 矢野育子, 橋田亨, 木下真幸子, 池田昭夫, 高橋良輔, 乾賢一: 成人難治性てんかん患者におけるクロバザムおよび活性化代謝物の体内動態に関する解析, TDM 研究, 25: 165-169, 2008
- ⑤藤田祐之, 池田昭夫, 門野賢太郎, 川又純, 富本秀和, 福山秀直, 高橋良輔: *Leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGII)* 変異を伴う常染色体優性外側側頭葉てんかんの1例: 臨床神経学 (印刷中), 2009
- ⑥西田茂人, 杉剛直, 池田昭夫, 長峯隆, 柴崎浩, 中村政俊: 閃光刺激誘発スパイクの自動検出. 臨床神経生理学 (印刷中), 2009

[学会発表] (計 12 件)

- ①Ikeda A: Spectrum of epileptic disorders in Japan, JNS-KNA- 1st Joint Symposium, International Comparison of Neurological Disorders: focusing on spinocerebellar atrophies and epilepsies, May 17, 2008, Yokohama, Japan (Symposium)
- ②Ikeda A, Nagamine T, Matsushashi M, Taki J: Movement-related changes in human cortical activity: an input from direct cortical recording, Workshop 4 "MEG based analysis of spontaneous cortical oscillations", BioMAG 2008: August 25-29, 2008, Sapporo, Japan
- ③Ikeda A: Magnetoencephalography (MEG) and Epileptiform Pattern, 1st CAAE EEG and Clinical Neurophysiological Conference, Tianjin, China, September 25-27, 2008 (Lecture)
- ④Ikeda A: Maturation of EEG: Development of the awake and & sleep pattern, EEG workshop on 12th AOCN, 16th IANCON, 2008, New Delhi, India, October 22, 2008 (Lecture)
- ⑤Ikeda A: Normal EEG: from adolescent to elderly, EEG workshop on 12th AOCN, 16th IANCON, 2008, New Delhi, India, October 22, 2008 (Lecture)
- ⑥池田昭夫: 特別セッション: てんかん外科における関連診療科との協力体制 「てんかん外科への紹介のタイミング」 大学病院の神

経内科の立場から、第 31 回日本てんかん外科学会、平成 20 年 1 月 24 日、浜松

- ⑦池田昭夫: 難治性てんかんの治療戦略、第 28 回日本脳神経外科コンgresセミナー、平成 20 年 5 月 9 日、横浜
- ⑧池田昭夫: てんかん診療 Update、難治てんかんの最近の治療、第 49 回日本神経学会総会セミナー、平成 20 年 5 月 15 日、横浜
- ⑨池田昭夫: てんかん治療の新たなる展開、第 50 回日本小児神経学会セミナー、平成 20 年 5 月 29 日、横浜
- ⑩池田昭夫: てんかんの症候学 Update、第 42 回日本てんかん学会教育講演、平成 20 年 10 月 18 日、東京
- ⑪池田昭夫: てんかんの外科手術のための神経生理診断、教育講演、第 38 回日本臨床神経生理学会、平成 20 年 11 月 14 日、神戸
- ⑫池田昭夫: 特別シンポジウム、てんかん外科と地域医療「神経内科からの観点」第 32 回日本てんかん外科学会: 平成 21 年 1 月 22 日、東京

[図書] (計 10 件)

- ①Ikeda A, Inoue Y (eds), Event-related potentials (ERPs) in patients with epilepsy: from current state to future prospect, Progress in Epileptic Disorders, vol.6, John Libbey, Paris, 2008
- ②Usui K, Ikeda A: Event-related potentials in epilepsy surgery. In: Lüders HO (eds), Textbook of epilepsy surgery, Taylor and Francis Book Ltd; London, pp858-867, 2008 (分担執筆)
- ③Ikeda A, Shibasaki H: Cortical mapping using evoked potentials and Bereitschafts-potentials. In: Lüders HO (eds), Textbook of epilepsy surgery, Informa UK Ltd; London, pp1036-1048, 2008 (分担執筆)
- ④Ikeda A: DC recordings to localize the ictal onset zone. In: Lüders HO (eds), Textbook of epilepsy surgery, Informa UK Ltd; London, pp659-666, 2008 (分担執筆)
- ⑤Ikeda A: Epilepsy surgery and ERPs: invasive study in epilepsy for motor function. In: Ikeda A, Inoue Y (eds), Event-related potentials (ERPs) in patients with epilepsy: from current state to future prospect, Progress in Epileptic Disorders, vol.6, John Libbey, Paris, pp204-216, 2008 (分担執筆)
- ⑥Lüders HO, Ikeda A: ERP study in

Epilepsy: introductory remarks, In: Ikeda A, Inoue Y(eds), Event-related potentials (ERPs) in patients with epilepsy: from current state to future prospect, Progress in Epileptic Disorders, vol. 6, John Libbey, Paris, pp3-10, 2008 (分担執筆)

⑦池田昭夫:機能性疾患、神経・運動器疾患、わかりやすい内科学（井村裕夫編）第3版. pp. 826-837、文光堂、東京、2008 (分担執筆)

⑧池田昭夫:けいれん・不随意運動、症候・検査編、わかりやすい内科学（井村裕夫編）第3版. pp. 1315-1320、文光堂、東京、2008 (分担執筆)

⑨池田昭夫:失神、痙攣、症候編、内科実践マニュアル（日本臨床内科医会編）日本医学出版、pp30-33 東京、2009 (分担執筆)

⑩池田昭夫:てんかん、神経疾患、内科実践マニュアル（日本臨床内科医会編）日本医学出版、pp590-598、東京、2009 (分担執筆)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 昭夫 (IKEDA AKIO)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90212761

(2) 研究分担者

川又 純 (KAWAMATA JUN)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60360814

石津 浩一 (ISHIZU KOUICHI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：50314224

松本 理器 (MATSUMOTO RIKI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00378754

(3) 連携研究者

長峯隆 (NAGAMINE TAKASHI)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：10231490

臼井桂子 (USUI KEIKO)

静岡てんかん・神経医療センター・医師

研究者番号：60402872

木下真幸子 (KINOSHITA MASAKO)

国立病院機構宇多野病院・医長

研究者番号：90402883