

令和 4 年 4 月 11 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08999

研究課題名(和文) てんかん発作誘発機構解明のための病理組織学的研究

研究課題名(英文) Histopathological study to elucidate the mechanism of epilepsy seizure induction

研究代表者

三國 信啓 (MIKUNI, NOBUHIRO)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：60314217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：当科は日本てんかん学会専門医6名によって年間40-50件の手術実績があるが、2020年以降はCOVID19対応のために手術延期が相次ぎ研究実施が困難であった。てんかんを合併する頻度の高いWHO grade II神経膠腫において遺伝子がてんかん発作コントロールに関与していること、早期のてんかん焦点摘出により高次脳機能が回復すること、てんかんの異常ネットワークの解明など論文発表した。感染収束には至らないが、術前、術中検査として必要な長時間ビデオEEGモニタリング用デジタル脳波計、PET/SPECT、MEG、ニューロナビゲーションシステムを使用して、脳波測定と摘出脳の組織に関する研究を継続している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかんは、発作を引き起こす持続性素因を持つネットワーク病である。有病率は約1%で、小児期から高齢までのどの段階にでも発生し成長を傷害し、また自動車運転を含む社会的制約を受け、さらに認知症を加速することが知られている。本疾患の病態を解明し新たな治療に貢献する本研究は学術的意義はもちろん、社会的にも有意義である。この目的を達成するため、申請者自身が経験豊富な病理組織学的基礎研究手法と、臨床的手法つまり慢性硬膜下電極による焦点診断、てんかん波解析、ネットワークとしての解剖学的機能的異常回路診断を行いその総合結果から研究を進めている。

研究成果の概要(英文)：Six full-time specialists of the Japanese Epilepsy Society have a record of 40-50 operations per year, but after 2020, the operations were postponed one after another due to COVID 19 compliance, and it was difficult to carry out the research. Research continues even in such a situation, and we have published manuscripts such as, (1) the gene of the excised specimen is involved in the control of epileptic seizures in WHO grade II glioma, which is frequently associated with epilepsy, (2) higher brain dysfunction would be improved by early epilepsy focal excision, and (3) elucidation of the abnormal network of epilepsy. Research on electroencephalogram measurement and excised brain tissue using a digital electroencephalograph for long-term video EEG monitoring, PET / SPECT, MEG, and neuronavigation system, which are necessary for preoperative and intraoperative examinations, has been continuing although the infection has not yet converged.

研究分野：脳神経外科

キーワード：てんかん

1. 研究開始当初の背景

申請者三國はヒトのてんかんについての臨床研究だけではなく、米国クリーブランドクリニック留学中からラットてんかんモデルでのてんかん原性獲得機構を行動・脳波・海馬や皮質の病理組織像・NMDA や GABA 受容体チャンネルの変化に注目して研究し、結果多数の論文を発表してきた。また、てんかんでの焦点摘出脳にはしばしば皮質形成異常、海馬硬化、腫瘍性病変の合併が認められ、それぞれのてんかん原性獲得機構解明について研究を継続し、これまで 500 例を超すてんかん外科手術を経験してきた。その中で、発作が先か病理変化が先か、術中に残存する棘波や病理組織異常部位の臨床的意義、術後 2 年間の 60-80% という発作消失率が 10 年という長期間経過では 40% 近くが発作再発する、という問題に直視してきた。焦点を同定してその摘出を行ったものの、周囲にはまだ弱いてんかん性を持つ脳が残存している、あるいは別のてんかん原性が長期間に生じ、そこに突発性発作を生じる病態が再燃している、と考えられる。このような背景で、てんかん研究の中で最も奥深く興味深いテーマ、「持続性状態から突発的に発作を生じるスイッチ(病態)」解明を脳神経外科の観点から摘出標本の病理診断を軸として、焦点形成のネットワーク機構解明とともに進めるのが本研究の特徴である。

てんかんは有病率約 0.8% の疾患であり、その 30% が抗てんかん薬難治性の発作を生じて運転免許や高齢者、出産可能女性特有の諸問題が生じ、社会的にも治療成績向上が望まれる疾患の一つである。2015 年 2 月、WHO 常任理事会は社会啓発活動を含めた組織的なてんかん医療の推進を各国政府に求める決議を満場一致で採択し、日本政府もこれを支持している。発作を引き起こす持続性素因を持つ状態から突発的に発作を生じるスイッチ(病態)の解明は医学にとって長年の課題である。申請者は動物モデルおよび人摘出標本による研究でてんかん原性獲得の機構を研究してきたが、いまだ世界的にも突発的に発作が生じる仕組みはわかっていない。このたび、研究体制が整ったことから、申請者の基礎研究の経験とてんかん外科手術の特色を生かして、病理組織学的診断と慢性硬膜下電極による焦点診断、てんかん波解析、皮質白質ネットワークからてんかんが発作を引き起こす病態の解明に挑戦する。特に、てんかんの病理学的検討は他の電気生理学的、機能イメージングによる研究と同等に病態解明には欠かせない分野であるが、脳神経外科手術による摘出標本なしには成立しない。今後益々発展する脳の構造や機能診断の最先端技術と共に病理学的検討を前向き研究として進めることが本研究の独創的特徴である。日本のてんかん外科手術総数は年間 1000 件ほどで、当科常勤脳神経外科専門医かつ日本てんかん学会専門医 6 名によって例年年間 40 - 50 件の実績がある。

2. 研究の目的

てんかんは、発作を引き起こす持続性素因を持つネットワーク病である。持続性状態から突発的に発作を生じるスイッチ(病態)を明らかにすることが本研究の目的である。この目的を達成するため、申請者自身が経験豊富な病理組織学的基礎研究手法と、臨床的手法つまり慢性硬膜下電極による焦点診断、てんかん波解析、ネットワークとしての解剖学的機能的異常回路診断を行いその総合結果から研究を進める。申請者自身が手術を行った症例からはグリア細胞と発作時直流電位や高周波成分との相関が本病態として示唆されている(Clin Neurophysiol., 2015)が、必ずしも病理診断と発作時脳波周波数解析の結果は一致しない。皮質形成異常や腫瘍性病変、海馬硬化との組織学的重複や個体差を含め、てんかん発作を生じる病態は複雑と予想され、その全体像の解明のために前向きの系統的研究を行う。

3. 研究の方法

難治性てんかんにて、手術治療に必要な検査である慢性硬膜下電極による記録を行う。発作間欠期の高周波成分解析、および発作時の臨床発作、発作開始時脳波、発作時の直流電位(DC 電位)や高周波成分(HF0, VHF0)の時間的空間的相関を調べる。慢性硬膜下電極留置中及び覚醒下手術中には 2: ネットワーク診断を行い、焦点とネットワークのある部位のてんかん性(間欠期棘波および VHF0, DC 電位, HF0, VHF0)連結と機能的連結について調べる。てんかん発作波が始まる焦点部位、発作間欠期に棘波が頻りに記録される電極下の皮質をそれぞれ採取する。さらに 1 回 / 1 時間以下のみ棘波が記録される非てんかん性の部位であるが治療上摘出が望ましいと考えられる皮質をコントロールとして採取する。摘出標本の中にはネットワーク診断結果でてんかん性連結を持つ部分が含まれることが多いことは我々の予備研究で判明している(相当数の結果を本研究結果と共に発表予定である)摘出標本に対しては、1: 病理・組織学的診断の方法により研究する。得られた病理組織学的診断結果とてんかん原性の程度、脳波解析結果、MRI での所見、脳機能(fMRI, PET, MEG、拡散テンソルトラクトグラフィにて評価し機能ナビゲーションシステムで術中に確認する)との相関を調べる。

4. 研究成果

当科は日本てんかん学会専門医 6 名によって年間 40 - 50 件の手術実績があるが、2020 年以降は COVID19 対応のために手術延期が相次ぎ研究実施が困難であった。このような状況において研究

を遂行し、日本のてんかん外科の現状を明らかにして、てんかんを合併する頻度の高い WHO grade II 神経膠腫において遺伝子がてんかん発作コントロールに関与していること、早期のてんかん焦点摘出により高次脳機能が回復しうること、てんかんの異常ネットワークの解明など論文発表した。感染収束には至らないが、術前、術中検査として必要な長時間ビデオ EEG モニタリング用デジタル脳波計、PET/SPECT、MEG、ニューロナビゲーションシステムを使用して、脳波測定と摘出脳の組織に関する研究を継続している。

てんかんは、発作を引き起こす持続性素因を持つネットワーク病である。有病率は約 1% で、小児期から高齢までのどの段階にでも発生し成長を傷害し、また自動車運転を含む社会的制約を受け、さらに認知症を加速することが知られている。本疾患の病態を解明し新たな治療に貢献する本研究は学術的意義はもちろん、社会的にも有意義である。この目的を達成するため、申請者自身が経験豊富な病理組織学的基礎研究手法と、臨床的手法つまり慢性硬膜下電極による焦点診断、てんかん波解析、ネットワークとしての解剖学的機能的異常回路診断を行いその総合結果から研究を進めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki H, Mikuni N, Ohnishi H, Yokoyama R, Enatsu R, Ochi S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Forgetting to take antiseizure medications is associated with focal to bilateral tonic-clonic seizures, as revealed by a cross-sectional study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 240082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0240082	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 Suzuki H, Mikuni N, Sugita S, Aoyama T, Yokoyama R, Suzuki Y, Enatsu R, Akiyama Y, Mikami T	4. 巻 60
2. 論文標題 Molecular Aberrations Associated With Seizure Control in Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir	6. 最初と最後の頁 147-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2019-0218	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 Yokoyama R, Enatsu R, Kanno A, Suzuki H, Suzuki Y, Sasagawa A, Hirano T, Arihara M, Kuribara T, Ochi S, Mikuni N	4. 巻 176
2. 論文標題 Negative Motor Networks: Electric Cortical Stimulation and Diffusion Tensor Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rev Neurol	6. 最初と最後の頁 592-600
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neurol.2019.12.005	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 Yokoyama R, Akiyama Y, Enatsu R, Suzuki H, Suzuki Y, Kanno A, Ochi S, Mikuni N.	4. 巻 60
2. 論文標題 The Immediate Effects of Vagus Nerve Stimulation in Intractable Epilepsy: An Intra-operative Electrographic Analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir	6. 最初と最後の頁 244-251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2019-0221	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 Hirano T, Enatsu R, Sasagawa A, Arihara M, Kuribara T, Yokoyama R, Suzuki H, Ochi S, Mikuni N.	4. 巻 77
2. 論文標題 Anatomical and Functional Distribution of Functional MRI Language Mapping .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 116-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2020.05.007	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 Suzuki H, Mikuni N, Sugita S, Aoyama T, Yokoyama R, Suzuki Y, Enatsu R, Akiyama Y, Mikami T, Wanibuchi M, Hasegawa T.	4. 巻 60
2. 論文標題 Molecular Aberrations Associated with Seizure Control in Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir	6. 最初と最後の頁 147-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2019-0218.	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

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 てんかんの診断と治療
3. 学会等名 第29回北海道神経画像研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 てんかんの病態と治療
3. 学会等名 第61回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 脳神経外科からみたてんかんと認知症
3. 学会等名 第39回日本認知症学会シンポジウム8
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 てんかん 外科治療のトピックス
3. 学会等名 日本神経学会・脳神経外科学会合同シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 脳外科疾患のてんかん治療 - 新時代の治療戦略
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会アフタヌーンセミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 側頭下アプローチを安全に行うコツ
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会シンポジウム3
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 側頭下アプローチを安全に行うコツ
3. 学会等名 第29回脳神経外科手術と機器学会シンポジウム1
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三國信啓
2. 発表標題 画像を中心としたてんかんの診断と治療
3. 学会等名 第43回日本脳神経CI学会 教育講演 5
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 鈴木則宏、荒木信夫、宇川義一、桑原聡、塩川芳昭編・三國信啓著	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 380
3. 書名 Annual Review 神経	

1. 著者名 日本てんかん学会	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 468
3. 書名 てんかん専門医ガイドブック 改訂第2版	

1. 著者名 新井 一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 437
3. 書名 標準脳神経外科学 第15版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	杉田 真太郎 (SUGITA SHINTARO) (50451670)	札幌医科大学・医学部・准教授 (20101)	

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
---------	---------