

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：難治性てんかん病態におけるグリア機能の解明と診療ガイドライン作成の研究
2. 研究開発代表者： 前原健寿（東京医科歯科大学 脳神経外科）
3. 研究開発の成果

平成 27 年度は難治性てんかん病態におけるグリア機能の解明の第一歩として、基礎、病理、臨床における手法を確立させ、データ取得と解析を行うことを目標とした。この目標達成は満足のいくものであった。班会議は平成 27 年 10 月と平成 28 年 2 月の 2 回開催された。基礎班からは 1) アストロサイトにおける Cl<sup>-</sup> imaging、アストロサイト(GABA A receptor, GAT3)を介した Cl<sup>-</sup>濃度変化による GABA neuron の抑制性、興奮性の変化の研究。てんかん発作によるアストロサイトー抑制性シナプスの相関変化を解析（福田）。2) ピロカルピン投与による痙攣重積モデルマウスの重積後の長期的なミクログリア、アストロサイトの変化。ミクログリアから炎症性サイトカインを介しアストロサイトがてんかん原性獲得に関与する可能性（小泉）。3) アストロサイトの K 干渉機構について。Kir4.1 の低下がてんかん原性の指標あるいは獲得に関与する可能性。Kir4.1 を治療 target として薬理的検討（大野）4) 神経—グリア—神経の 3 者間情報伝達とサイトカインの関与（岡田）5) 形成異常(FCD)を対象にてんかん原領域のグリアの病理学的解析（柿田）。が報告された。

臨床班からは、6) てんかん焦点の PET imaging に関して、ヒトでの [11C]-MPDX(adenosine 受容体)、[11C]-ITMM(グルタミン酸受容体)の imaging。電気キンドリングを含めた動物モデルで TSPO(活性化ミクログリア、アストロサイト)、tryptophan(アミノ酸代謝)などでてんかん焦点の可視化（稲次、前原）。7) てんかん焦点における wide-band EEG によるグリア機能（マクロ記録, ミクロ記録）：発作時および間欠時。グリア機能に関わる脳電位変動（DC 電位）と HFO 及びてんかん焦点との相関（池田）8) VHFO(very high frequency oscillation)の解析と緩電位変動（DC 電位）の相関（臼井、井上）9) FCD を target として ECD(peak 解析)+GMFT(Onset 解析)の組み合わせ。GMFT による red slow の検出の可能性。（白水）10) てんかん専門外来初心患者 410 名の各種結果と患者背景の統計学的解析（渡辺）が報告された。各施設の発表をあわせると当該年度には原著論文 編（英語 編、日本語 編）、学会発表 編（英語 編、日本語 編）と数多くの有意義な仕事を行うことができた。

基礎班員同士、臨床班員同士の意見交換を行い、さらに両者の意見を統合して当該年度内に具体的に難治性てんかん病態に対するグリアの関与をガイドラインとして提言するための研究班の方向性を議論した。

その結果、てんかん焦点診断に対するグリアの関与をガイドラインとして提言するためには 1) wide band EEG 記録、解析の標準化(発作時の HFO 出現部位、DC 電位変動出現部位と手術成績) 2) FCD を対象に DC 電位が認められる部位と認められない部位との比較を病理組織で特にグリアに着目して行う。こととした。

この 2 つの解析を研究班全体で行うことで多数の症例の分析が可能になり、平成 28 年度には具体的な結果、29 年には診断ガイドラインの提言ができると考え、すでに各施設の倫理委員会の承認を受け検討作業を行っている。さらに 1), 2) の結果をもとに平成 28 年度には、難治性てんかんに対するグリアの関与を診断のみならず治療対象とできるような基礎的、臨床的研究の方向性を決定するための次のステップを目指すことも可能となっている。

#### 4. その他

特になし