

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

小児てんかんの成立機序の解明と 診断・治療・発達評価の開発

Integrative research on pathomechanisms, diagnostic methodology,
therapeutics and development evaluation for child epilepsy

中 川 栄 二

要旨：小児のてんかん、発達障害や精神運動発達遅滞などの脳機能障害を新しい手法の遺伝学的解析や機能画像解析、神経生理学的解析を用いて診断と発達評価を行い、小児期の早期から適切な診断と病態評価に基づく治療によりてんかんや発達障害の予防と効果的な治療・療育を行うことが本研究の目的である。①精神・神経疾患のバイオリソース・レポジトリの診療及び研究における有効活用を目指して、てんかん、知的障害、発達障害を呈する家系の血液、臨床情報を約540家系収集し遺伝学的解析を行った。知的障害の約44%にてんかんが併存していた。X連鎖性知的障害関連遺伝子、CGHアレイ検査などを施行し、約21%に遺伝学的陽性所見を認めた。②てんかんの形態学的、機能学的解析では、光トポグラフィー(NIRS)を用いて、てんかん発作焦点同定や小児てんかん患者における言語優位半球決定を目的として検討を行った。発作時NIRSでは、3Dマッピングを使用することで経時的血流変化の把握が非侵襲的に可能であった。NIRSによる言語優位半球決定は、Wadaテストや利き手から予測される優位脳に矛盾なく有用であると考えられた。動きに寛容なNIRSは言語野決定に適していると思われた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2015；26：31-40

Key Words：バイオリソース、光トポグラフィー、CGHアレイ

【はじめに】

脳形成異常を含めた脳機能障害の成因は依然として不明な点が多く、てんかん、精神運動発達遅滞、発達障害などの様々な重篤な脳機能障害をもたらす、診断や治療に苦慮することが多い。先天性要因に基づく難治性てんかん、発達障害や精神運動発達遅滞などの脳機能障害を新しい手法の遺伝学的解析や機能画像解析、神経生理学的解析を用いて診断と発達評価を行い、小児期の早期から適切な診断と病態評価に基づ

く治療によりてんかんや発達障害の予防と効果的な治療・療育を行うことが本研究の目的である。

I. バイオリソース・レポジトリの構築と遺伝学的解析

当センターの精神・神経研究開発費による『精神・神経疾患バイオリソース・レポジトリ構築及び病因病態の解明に関する研究』の分担研究者ならびに『てんかんの成立機序の解明と診断・治療法開発のための基礎・臨床の融

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Eiji Nakagawa, MD, PhD

Department of Child Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry,
Tokyo, Japan

合的研究』の主任研究者として、特にてんかん、知的障害、発達障害に関する生体試料レポジトリを含めたバイオリソースと臨床情報の共同利用研究システムの構築を行ってきた。てんかんを引き起こす遺伝学的要因による病態の解明と神経細胞移動の機序や難治性てんかんの皮質形成異常の原因遺伝子の解明、乳幼児てんかん性脳症などの新規てんかん発症遺伝子異常の同定・遺伝子発現解析を行った。平成15～26年度の約11年間で、てんかん、知的障害、発達障害を呈する家系の血液DNA及びリンパ芽球、臨床情報を約540家系収集しててんかんと知的障害、発達障害の遺伝学的解析を行った¹⁻¹⁵⁾。

【対象と方法】

平成15年の開始時から平成26年度末までに知的障害リサーチ・リソースに登録された家系は540家系以上にのぼる。てんかんは44%、発達障害は20%、てんかんと発達障害の重複例は8%に認められた (Fig. 1)。このうち、てんかんを合併した188家系を対象として遺伝学的解析を行った。収集試料は血液で、一部はゲノムDNA用に、一部はリンパ芽球用の樹立に用いた。X連鎖性知的障害 (X-linked intellectual disability (以下, XLID)) の関連遺伝子19種類 (*FMR1*, *FMR2*, *ARX*, *FTSJ1*, *PAK3*, *OPHN1*, *AGTR2*, *ARHGEF6*, *ATRX*, *MECP2*, *PQBP1*, *RPS6KA3*, *IL1RAPL1*, *TM4SF2*, *FACL4*, *GDIL*, *SLC6A8*, *DLG3*) の遺伝子検査および染色体検査, CGH解析 (X-tiling array および SNP array) を行った。

【結果】

遺伝学的解析を施行した対象家系188家系の男女比は108:80で、平均年齢は9.15歳 (3か月～51歳) であった。孤発例が125例、家族例が63例であった。すべての解析が終了したものが139家系 (74%) である。XLID関連遺伝子解析結果、染色体検査結果、X-tiling array解析結果、SNP array解析結果について、変異遺伝子、染色体異常をまとめると、全体では44例 (23.4%) に何らかの遺伝学的異常を認めた (Tab. 1)。XLID関連遺伝子解析では、14例



Fig. 1 Clinical manifestations in our bioresource : epilepsy (44%), developmental disorders (20%), epilepsy and developmental disorders (8%)

(8.1%) で変異を同定した。*MECP2* 6例, *ARX* 3例, *ZNF41*, *ATRX*, *FTSJ1*, *FSCL4*, *SLC6A8*が各1例であった。染色体検査では、2例 (1.1%) で核型の異常を同定した。1p36微細欠失例はFISH解析を施行し1p36.3の微細欠失を確認した。X-tiling arrayでは、11例 (5.9%) に微細な重複ないし欠失部位を認めた。うち9例は病因と判定したが、残り2例は多型の可能性、もしくは病的意義は不明であった。SNP arrayでは17例 (9.0%) に微細な重複ないし欠失部位を認めた。うち9例は病因と判定したが、残り8例は多型の可能性、もしくは病的意義は不明であった。X-tiling arrayとSNP arrayで病的意義のある遺伝学的異常は計18例 (9.6%) であった。てんかんと自閉症を呈した登録家系で新規*AGTR2*変異変例を認めた¹²⁾。CGH解析 (X-tiling arrayおよびSNP array) で微小欠失・重複などを認めた例は全部で14.9%であり、その中で知的障害の原因であると判断されたのは9.6%であった。X染色体の微小欠失・重複11例中7例と高率にXq28の重複を認めていた^{4,7,10)}。そのうち数例は重複部位に*MECP2*遺伝子を含んでおり、*MECP2* duplication syndromeと診断された (Fig. 2-4)。局在関連てんかん、全般てんかんの2群間で比較したところ、変異例の割合に有意差は認めなかった。

【考察】

XLIDの原因遺伝子は年々同定され数が増えており、現在100を越える原因遺伝子が同定されている。XLID関連遺伝子の解析では14例 (7.5%) の陽性例を認めた。その中で最も多かったのは*MECP2*変異 (Rett症候群) であった。今回の検索は19個の遺伝子のみであったた

Tab. 1 Genetic analysis in epileptic cases

Gene		Family number	DQ/IQ	Epilepsy	ASD	Syndrome
ARX	repeat	MRX8W/86	51	epilepsy		
ZNF41	mutation	MRP74/7	22	epilepsy		
ATR-X	mutation	MR6HF/129	<20	epilepsy		ATRX
ATR-X	mutation	MR35B/184	<20	epilepsy		ATRX
MECP2	mutation	MRZ60/134	20	epilepsy	ASD	Rett
MECP2	mutation	MR49F/206	<20	West syndrome epilepsy		Angelman-like Sotos
NSD1	deletion	MRJR8/55	61			
UBE3A	deletion	MR4Z0/188	26	epilepsy		Angelman
1p-telomere deletion		MRE9Q/109	50	epilepsy		1p36.3 del
5 ; 18t, deletion		MR7F1/48	50	epilepsy		
Locus	Family number	DQ/IQ	Epilepsy	ASD	Gene	syndrome
NSD1 del	MRJR8/55	61	epilepsy			Sotos
UBE3A del	MR4Z0/188	26	epilepsy			Angelman
1p-telomere del	MRE9Q/109	50	epilepsy			1p36.3deletion
5 ; 18 t, del	MR7F1/48	50	epilepsy		46,XX,del(18)t(5;18)(p13;p11.3) REPS2, NHS	
Xp22.2 dup	MR22T/30	<20	West syndrome epilepsy			
Xq21.1 dup	MR494/140	50				
Xq28 dup	MRYB6/81	20	West syndrome epilepsy		L1CAM, MECP2	
Xq28 dup	MR1P3/194	<20			L1CAM, MECP2	
Xq28 dup	MR347/216	<10	epilepsy	ASD	L1CAM, MECP2	

め検索した遺伝子以外の変異例も存在する可能性があり、変異をもつ割合はもう少し高いと考えられる。*MECP2* duplication syndrome は *MECP2* を含む Xq28 領域の微小重複により重度の知的障害と難治性てんかんを呈する症候群であり、新たに脳梁低形成の合併についても報告を行った¹¹⁾。

【結論】

当センターの精神神経疾患リサーチ・リソースに登録されたてんかんを合併する知的障害患

者の23.4%に何らかの遺伝学的な変化を認め、病的意義が確認されたのは18.1%でありXLID関連遺伝子解析で7.4%、CGH解析で9.6%に遺伝学的陽性所見を認めた。てんかんを合併した知的障害患者においてXLID関連遺伝子およびCGH解析は遺伝学的異常を高い頻度で検出することが可能であり有用であると考えられた。特にてんかんを合併する知的障害患者において、繰り返す呼吸器感染症、筋緊張低下所見を認める場合は*MECP2* duplication syndromeは鑑別疾患として念頭に置くべき疾患の一つである。

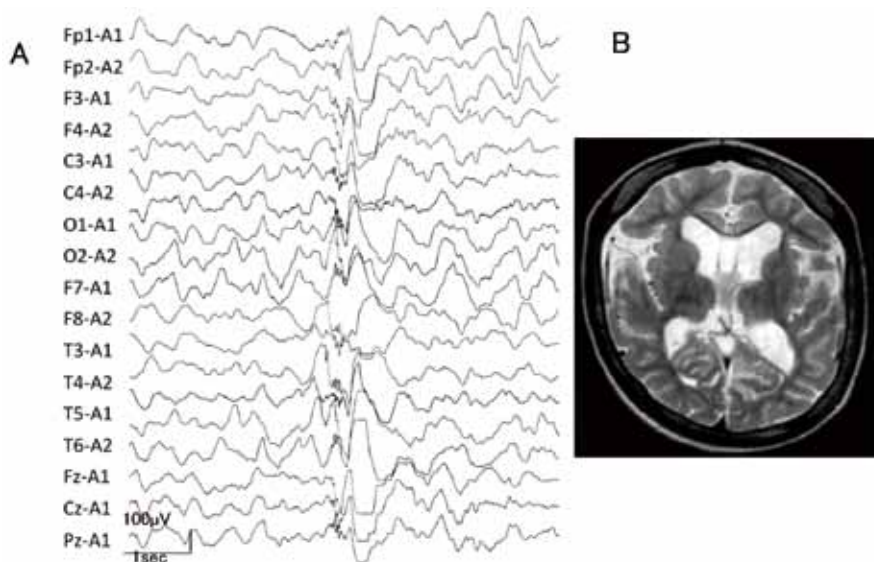


Fig. 2 *MECP2* duplication syndrome

A: Interictal EEG showing frequent asynchronous spikes over the frontal area. B: An axial T2-weighted MRI image showing brain atrophy, dilated ventricles, and sectioned corpus callosum.

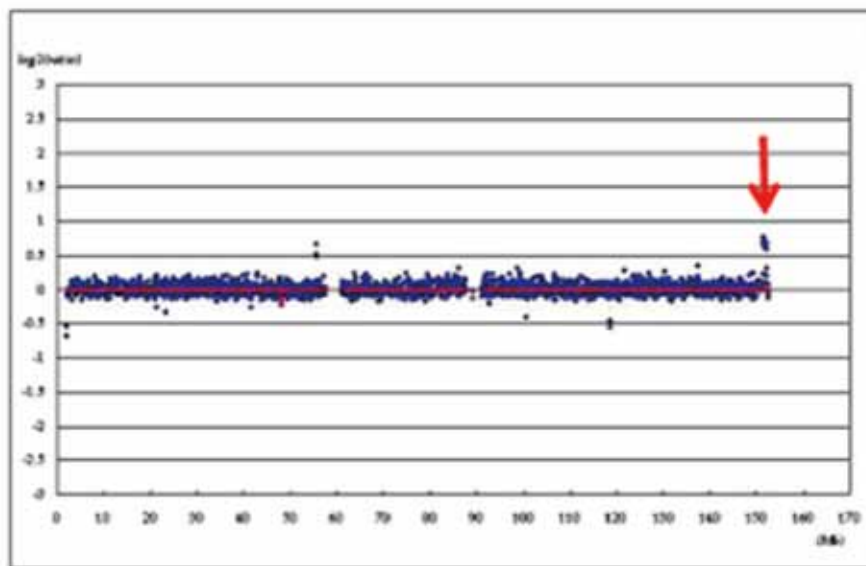


Fig. 3 Findings of array-CGH. Circles on the right end show duplication of Xq28.

Ⅱ. 小児てんかんの病態解明と診断方法の確立

てんかんの形態学的、機能的解析として、新規の手法を用いた脳磁図、光トポグラフィー (NIRS)、拡散テンソル画像によるtractography

を中心とした脳機能画像の解析、高周波脳活動が脳機能発達に及ぼす影響について長期的な神経生理学的解析を行った。また新規の発達評価方法を用いたてんかん治療前後の発達評価を行った¹⁶⁻²⁶⁾。

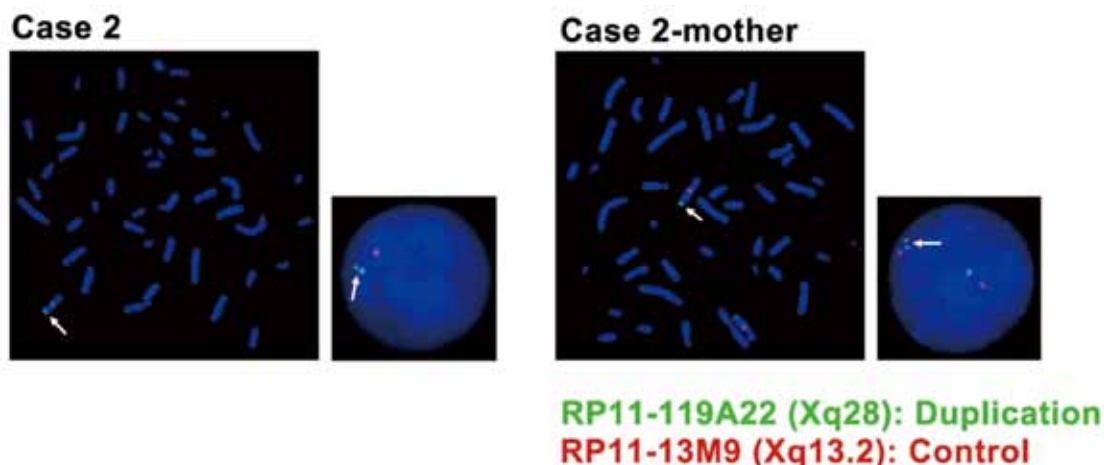


Fig. 4 Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) on chromosomes using probes for Xq28 (green) and Xq13.2 (red) show duplication of Xp28 of the patient and mother.

【目的】

脳形成異常による小児期発症の難治性てんかん、発達障害や精神運動発達遅滞などの脳機能障害の解明のためNIRSを用いて、新生児期、乳児期の早期から有効な内科的、外科的治療方法の介入と確立を行うことを目的として研究を行った。NIRSを用いて、てんかん発作前後の脳内ヘモグロビン (Hb) 動態を経時的に観察し、3Dマッピングによりてんかん発作焦点を同定すること、また、発作間欠期の神経血管カップリング反応から、MRIやSPECTでは捉えられない異常構造部位を検知し、てんかん発作予後や発達予後を推測すること、小児難治性てんかん患者における言語優位半球決定を目的として研究を行った。

【方法】

NIRS計測はETG-4000 (日立メディコ) を使用した。小児難治性てんかん患者を対象とし、両側頭頂後頭部にプローブをおき、合計24チャンネルで、酸素化 (Oxy) Hb, 脱酸素化 (Deoxy) Hb, 総Hb (Oxy-Hb + Deoxy-Hb) を測定した。

(1) 発作時NIRS：てんかん発作時の計測では、小児てんかん患者 (17例) を対象にてんかん発作前後の脳内Hbパターンの検討を行いMRI画像から再構成した3D画像上にマッピン

グを行い、発作焦点について検討した。また当施設で施行したてんかん発作時NIRSと、発作時脳波、発作時SPECT所見とを比較し、発作時NIRSの有用性について検討した。

(2) 発作間欠期NIRS：当院で半球離断術を行った片側巨脳症5例 (手術時月齢2~10か月) を対象とした。NIRSを用いて頭頂後頭部にプローブを装着し、合計24チャンネル (片側12チャンネル) で5秒間の光刺激を行い、30秒間隔で合計3回反復した際の波形を加算平均した。光刺激後に有意なOxy-Hb変化を示す参照波形パターンを設定し、この波形パターンに相関した変化を示したチャンネル (有意波形チャンネル) を、相関係数を用いて同定した。非巨脳側の有意波形チャンネル数の変化、及び発作・発達予後 (遠城寺式, KIDS等) との関連性の検討を行った。

(3) 言語優位半球決定NIRS：正常小児とてんかん小児を対象に、30秒のカテゴリー語想起課題を計5回行い、NIRSにより左右の下前頭回領域の脳血流変化率を求めた。多動や不安に対しては、保護者同伴で児の興味を示すカテゴリーを用いて対応した。側方指数 (LI: -1~1) を算出し、0~1を左優位、-1~0を右優位とし、利き手とNIRSによる言語野との関係を検討した。てんかん小児のうちWadaテストを行った4例でWadaテストとの関係を検討した。また

言語優位脳形成におけるてんかん発作発現年齢と罹病期間の影響についても検討した。

【結果】

(1) てんかん発作時NIRS：発作時NIRSを17例施行し13例で発作時脳血流変化をとらえることができた。NIRS計測により、76%の症例で発作時の脳血液流量変化を捉えることが可能であった。発作捕捉可能症例においての実計測平均時間（装着時間を除く）は222分（60-480分）、発作捕捉平均回数は2.0回（1-6回）であった。発作時脳波との一致率は66.7%，発作時SPECTでは85%と高い一致率を示した¹⁶⁾。(Fig.

5, 6)

(2) 発作間欠期NIRS：片側巨脳症の患児を対象に術前のNIRSを5例，術後1か月を3例，3か月後を2例，6か月，1年後を各1例で行った。術前のNIRSでの非巨脳側の有意波形チャンネル数の平均は4.2個であり，術後1か月の平均は10.0個，3か月の平均は10.5個であった。術後3か月までは全例で発達指数の増加を認めた。発作の再発は1例のみで術後1年2か月に認め，NIRSで有意波形チャンネル数の減少を認めた。

(3) 優位言語半球NIRS：対象は正常小児7例（男2：女5人，全員右利き，平均9.8歳±3.9），てんかん小児10例（男5：女5人，右利き5：左

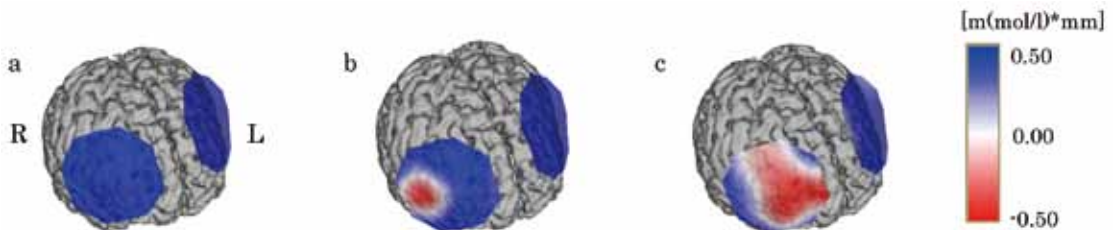


Fig. 5 NIRS findings: Cerebral blood flow increased in the right frontal area just at the myoclonic phase. These figures have a frontal lobe side view. (a) before seizure, (b) at the onset of the myoclonic phase, and (c) after the onset of the myoclonic phase. (red area: increased oxyhemoglobin, blue area: baseline)

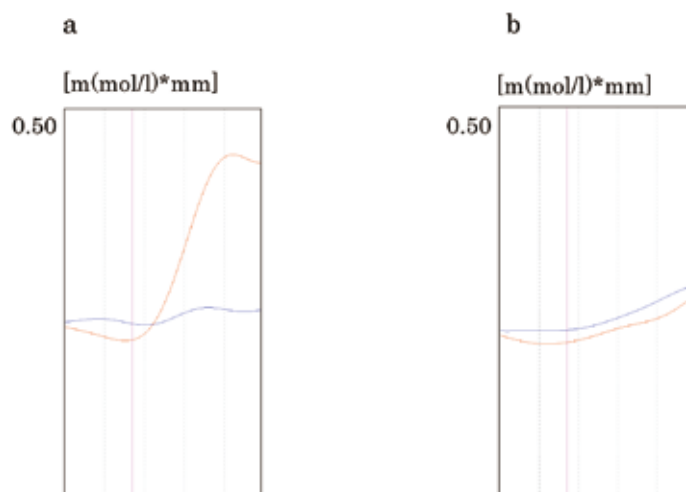


Fig. 6 The epileptogenic focus changed by cerebral blood volume
(a) Oxy-Hb increased during induced startle epilepsy, while deoxy-Hb did not change.
(b) The contralateral side seemed mostly unchanged (red line: oxy-Hb, blue line: deoxy-Hb, arrow head: startle seizure onset)

利き5人、平均実年齢10.3歳 $\pm$ 2.7、平均知的年齢6.3歳 $\pm$ 2.1)のうち2例は3歳代であった。てんかん症例の病変は左側8例、右側2例であった。また5例に多動を認めた。測定姿勢を比較的自由にし、保護者同伴とすることで知的年齢が3歳代の児や多動児においてもストレスなく測定することができた。正常右利き小児7例では、利き手とNIRSの言語優位脳の一致率は86%であった。てんかん小児10例では、利き手とNIRSの言語優位脳の一致率は80%であった。Wadaテストを行った4例では、全例WadaテストとNIRSでの言語優位脳は一致した。左に病巣があるてんかん小児8例では、発症年齢が若いほど、かつ罹病期間が長いほどNIRSにて右脳優位を示した。(Tab. 3)

【考察】

(1) 発作時NIRSでは、3Dマッピングを使用することでSPECTよりも詳細な経時的血流変化の把握が非侵襲的に可能であり、NIRS計測により76%の症例で発作時の血液流量変化を捉えることが可能であった。小児難治性てんかん

症例でも発作時NIRSは発作時脳血流を客観的かつ経時的に評価する検査方法として有用であった。

(2) 発作間欠期NIRS：今回検討を行った5例中4例で、発作・発達経過に相関する非巨脳側の有意波形チャンネル数の変化を認め、有意波形チャンネル数の推移は神経活動の改善を反映していることが示唆された。NIRSはOxy-Hb波形パターンから神経活動の変化を推測することができ、術後の経過評価に有用であると考えられた。

(3) 言語優位半球決定NIRS：小児においてもNIRSでの言語優位脳は、利き手やWadaテストでの言語優位脳との一致率が高く有用性が示された。測定姿勢が比較的自由で場所を選ばなくてよいことからNIRSは言語優位性を決める他のモダリティよりも小児に向いている検査と考えられた。一般人の9割以上は言語優位脳が左とされる。しかし左にてんかん病巣がある場合、発症年齢が若いほど、かつ罹病期間が長いほど右脳言語優位となり、てんかん病巣が言語優位性に影響を及ぼす可能性が示唆された。

Tab. 3 Language dominance in children with epilepsy using NIRS

Concordance between NIRS laterality and the side opposite to the handedness was 80% (8/10) in epileptic children, and concordance between the Wada test and NIRS laterality was 100% (4/4)

Subject (sex, age)	Epileptic syndrome	Handness	Full-scale IQ	Wada test	NIRS(LI)	
F, 7	Left frontal lobe epilepsy	Left	79	Right	Right	(-0.34)
F, 10	Left frontal lobe epilepsy	Right	50	Right	Right	(-0.31)
F, 10	Left temporal lobe epilepsy	Left	74		Right	(-0.49)
M, 12	Left frontal lobe epilepsy	Left	31		Right	(-0.73)
F, 5	Left temporal lobe epilepsy	Left	66		Left	(0.59)
M, 11	Left parietal lobe epilepsy	Right	46	Left	Left	(0.43)
M, 12	Left temporal lobe epilepsy	Left	72		Right	(-0.73)
M, 13	Left temporal lobe epilepsy	Right	65		Left	(0.67)
M, 7	Right temporal lobe epilepsy	Right	82		Left	(0.33)
M, 12	Right temporal lobe epilepsy	Right	57	Left	Left	(0.51)

【結論】

てんかん発作時NIRSでは、患者自身の頭部画像から3Dマッピングを作成することで詳細な経時的脳血流変化の把握が非侵襲的に可能であり、発作時の血液流量変化を捉えることができた。脳形成異常による小児期発症の難治性てんかんの外科的治療前後のタスク刺激に対する有意波形チャンネル数の推移は神経活動の改善を反映し、術後の発作予後や発達の経過評価に利用できる可能性が示唆された。また、小児難治性てんかん患者におけるNIRSによる言語優位半球決定は、Wadaテストや利き手から予測される優位脳に矛盾なく有用であった。

【文献】

- 1) Shinozaki Y., Osawa M., Sakuma H., Komaki H., Nakagawa E., Sugai K., et al. Expansion of the first polyalanine tract of the ARX gene in a boy presenting with generalized dystonia in the absence of infantile spasms. *Brain Dev.* 2009 ; **31** (6) : 469-472.
- 2) Sakakibara T., Nakagawa E., Saito Y., Sakuma H., Komaki H., Sugai K., et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia.* 2009 ; **50** (9) : 2158-2162.
- 3) Shi X., Yasumoto S., Nakagawa E., Fukasawa T., Uchiya S., Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain Dev.* 2009 ; **31** (10) : 758-762.
- 4) Honda S., Hayashi S., Imoto I., Toyama J., Okazawa H., Nakagawa E., et al. Copy-number variations on the X chromosome in Japanese patients with mental retardation detected by array-based comparative genomic hybridization analysis. *J Hum Genet.* 2010 ; **55** (9) : 590-599.
- 5) 後藤昌英, 中川栄二, 鋤柄小百合, 斎藤貴志, 斎藤義朗, 小牧宏文, ら. 家族性精神遅滞家系で認められたX連鎖性 α サラセミア・精神遅滞 (ATR-X) 症候群の2症例. *日本重症心身障害学会誌* **2012** **37** (3): 435-441.
- 6) 水野朋子, 中川栄二, 斎藤義朗, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行, ら. 限局性皮質形成異常を合併した神経皮膚黒色症の1例. *脳と発達* 2011 ; **43**, 300-303.
- 7) 斎藤 貴志, 本田尚三, 中川栄二, 花井彩江, 小牧宏文, 須貝研司, ら. 重度精神遅滞と難治性てんかんを呈したMECP2重複症候群の2男児例 *てんかん研究* 2010 ; **28** : 24-31.
- 8) Aizaki K., Sugai K., Saito Y., Nakagawa E., Sasaki M., Aoki Y., et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. *Brain Dev.* 2011 ; **33** (2) : 166-169.
- 9) Saito Y., Kubota M., Kurosawa K., Ichihashi I., Kaneko Y., Hattori A., et al. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev.* 2011 ; **33** (5) : 437-441.
- 10) Honda S., Satomura S., Hayashi S., Imoto I., Nakagawa E., Goto Y., et al. Japanese Mental Retardation Consortium. Concomitant microduplications of MECP2 and ATRX in male patients with severe mental retardation. *J Hum Genet.* 2012 ; **57** (1) : 73-77.
- 11) Honda S., Hayashi S., Nakane T., Imoto I., Kurosawa K., Mizuno S et al. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup (X) (q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A.* 2012 ; **158A** (6) : 1292-1303.
- 12) Takeshita E., Nakagawa E., Nakatani K., Sasaki M., Goto Y. Novel *AGTR2* missense mutation in a Japanese boy with severe mental retardation, pervasive developmental disorder, and epilepsy. *Brain Dev.* 2012 ; **34** (9) : 776-779.
- 13) Nakayama T., Nabatame S., Saito Y., Nakagawa E., Shimojima K., Yamamoto T., et al. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure.* 2012 ; **21** (4) : 295-299.
- 14) Nakamura K., Kato M., Osaka H., Yamashita S., Nakagawa E., Haginoya K., et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology.* 2013 ; **81** (11) : 992-998.

- 15) Koderu H., Kato M., Nord A.S., Walsh T., Lee M., Yamanaka G., et al. Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2013 ; **54**(7) : 1262-1269.
- 16) 石山昭彦, 中川栄二, 鋤柄小百合, 岡崎哲也, 比屋根真人, 福村 忍, ら. 驚愕てんかん発作の光トポグラフィーにおける前頭葉血液流量変化. *てんかん研究* 2012 ; **29** : 482-489.
- 17) 竹下絵里, 中川栄二, 新井麻子, 斎藤義朗, 小牧宏文, 須貝研司, ら. 小児の難治性てんかんの外科治療による行動障害, 不安・抑うつ症状の改善 : 子どもの行動チェックリストによる検討. *てんかん研究* 2011 ; **28**, 401-408.
- 18) Yonekawa T., Nakagawa E., Takeshita E., Inoue Y., Inagaki M., Kaga M., et al. Effect of corpus callosotomy on attention deficit and behavioral problems in pediatric patients with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011 ; **22**(4) : 697-704.
- 19) Mizuno T., Nakagawa E., Sakuma H., Saito Y., Komaki H., Sugai K., et al. Multiple band frequency analysis in a child of medial temporal lobe ganglioglioma. *Childs Nerv Syst.* 2011 ; **27** (3) : 479-483.
- 20) Saito T., Hanai S., Takashima S., Nakagawa E., Okazaki S., Inoue T., Et al. Neocortical Layer Formation of Human Developing Brains and Lissencephalies: Consideration of Layer-Specific Marker Expression. *Cereb Cortex.* 2011 ; **21** (3) : 588-96.
- 21) Sakakibara T., Sukigara S., Saito T., Otsuki T., Takahashi A., Kaneko Y., et al. Delayed maturation and differentiation of neurons in focal cortical dysplasia with the transmantle sign: analysis of layer-specific marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 ; **71** (8) : 741-749.
- 22) Arai A., Saito T., Hanai S., Sukigara S., Nabatame S., Otsuki T., et al. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res.* 2012 ; **1470** : 89-97.
- 23) Irahara K., Nakagawa E., Honda R., Sugai K., Sasaki M., Kaido T., et al. High gamma activity of 60-70 Hz in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis. *Ital J Pediatr.* 2012 ; **38** : 15.
- 24) Ohashi T., Kobayashi I., Ooe H., Nakagawa E. Visual cognitive function in infants with intractable epilepsy before and after surgery. *Childs Nerv Syst.* 2013 ; **29**(2) : 255-61.
- 25) Sukigara S, Dai H, Nabatame S, Otsuki T, Hanai S, Honda R, et al. Expression of astrocyte-related receptors in cortical dysplasia with intractable epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 ; **73**(8) : 798-806.
- 26) Sukigara S, Nakagawa E, Ishikawa M, Sugai K, Sasaki M, Kaido T, et al. Remain aggressive behavior in children with temporal lobe epilepsy after surgery *Journal of Behavioral and Brain Science*, 2015, **5**, 81-87.

Summary

Integrative research on pathomechanisms, diagnostic methodology, therapeutics and development evaluation for child epilepsy

Eiji Nakagawa, MD, PhD

The purpose of our research is to clarify the pathomechanisms, diagnostic methodology, therapeutics and development evaluation for child epilepsy. ①We established the research resource facility and collected samples for known genetic defects or chromosomal abnormalities, and copy number aberrations in CGH array analysis. As of the end of March in 2015, 540 cases have been registered. Approximately 44% of our cohort had intellectual disability accompanied by epilepsy. By analysis of 19 X-linked genes and chromosomes including using array CGH, approximately 21% of cases had a genetic diagnosis. ②We confirmed the feasibility of near-infrared spectroscopy (NIRS) with analysis of cerebral blood flow (CBF) changes just before and during seizures in children with intractable epilepsy. It is possible to measure the change of CBF pre and during seizures by NIRS. We evaluated using NIRS to investigate language lateralization, especially in pre-surgical localization of the dominant hemisphere in child epileptic patients. The results of the NIRS study were completely consistent with those of the Wada test. NIRS is well suited to study language function in children, especially who cannot keep still.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2015 ; 26 : 31-40