

令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18422

研究課題名（和文）テネイシンCに着目したてんかん原性獲得過程の病態解明

研究課題名（英文）Exploration of epileptogenetic mechanisms focusing on tenascin-C

研究代表者

市川 尚己（Ichikawa, Naoki）

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：10525322

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、マトリセルラー蛋白の1つであるテネイシンCが神経細胞アポトーシスを介し、てんかん原性獲得に寄与することを示唆する所見は得られなかった。しかし、血小板由来増殖因子受容体の活性化が神経細胞アポトーシスを介し、てんかん原性獲得に寄与していることを示唆する所見が得られ、その抑制薬により神経細胞アポトーシスの誘導は抑制された。血小板由来増殖因子受容体阻害薬の一部は既に臨床で用いられているので、臨床応用への道が容易に開ける可能性がある。本研究の成果は今後の更なる研究を促進し、新たなてんかん治療薬の開発へと発展していく可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかん患者の約80%は現在の抗てんかん薬で良好にコントロールされるが、残りの約20%は治療困難であり、新たな抗てんかん薬の開発が望まれる。新たな抗てんかん薬を開発するためには、てんかんの発生およびその脳への障害機序を解明する必要があるが、難治性てんかんが神経細胞死を誘発する機序は未だ十分には解明されていない。本研究の主な成果は他疾患に対し臨床で既に用いられている薬剤が、てんかん原性獲得阻害に有効である可能性を示したことであり、まさしくドラッグリポジショニングによる創薬につながる研究として価値あるものと考えている。本研究がさらに発展し、新たな難治性てんかん治療につながる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）： This study failed to demonstrate that a matricellular protein tenascin-C contributes to epileptogenesis via neuronal apoptosis. However, it is revealed that activation of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) caused neuronal apoptosis, possibly leading to the development of epileptogenesis, while a PDGFR antagonist inhibited neuronal apoptosis. As a PDGFR antagonist is clinically available, it may be easy to apply it to clinical practice. This study may enhance further studies, leading to the development of new anti-epileptic therapies.

研究分野：てんかん

キーワード：てんかん テネイシンC

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

てんかん患者の約 80% は現在の抗てんかん薬で良好にコントロールされるが、残りの約 20% は治療困難であり、新たな抗てんかん薬の開発が望まれる。新たな抗てんかん薬を開発するためには、てんかんの発生およびその脳への障害機序を解明する必要があるが、難治性てんかんが神経細胞死を誘発する機序は未だ十分には解明されていない。我々は以前からマウスの一側扁桃体にカイニン酸を投与することでヒトの代表的な難治性てんかんの 1 つである側頭葉てんかん患者と同じ病態を有するモデルを作成し、てんかん原性を生じる原因となる海馬のアポトーシスの病態を解明する研究を行ってきた。まずアポトーシス経路に關与することが知られている miRNA34a や Noxa について検討したが、我々の側頭葉てんかんマウスモデルにおける海馬のアポトーシスとは有意な関係を見出せなかった(Sano, et al. Cell Death Dis 2012; 3:e287; Ichikawa, et al. Cell Death Dis 2017; 8:e2556)。

テネイン C は細胞外液中に分泌される誘導型非構造細胞外器質蛋白で、アポトーシスへの關与など多くの特殊な機能を有することからマトリセルラー蛋白と総称され、近年、注目されている(Shiba, et al. Transl Stroke Res 2014; 5:238-247)。このテネイン C はラットのてんかん原性神経細胞障害部位に発現することが報告された(Niquet, et al. J Neurocytol 1995; 24:611-624)。そこで、テネイン C が神経細胞アポトーシスを介し、てんかん原性獲得に關与しているという仮説を立てた。

2. 研究の目的

これまでにてんかん原性獲得過程の解明に關する多くの研究が行われてきた。しかし、マトリセルラー蛋白とてんかん原性獲得との關連はこれまでほとんど検討されてこなかった。代表的マトリセルラー蛋白の 1 つであるテネイン C は、我々の研究室のくも膜下出血研究班が主要テーマとしてきた蛋白で、血小板由来増殖因子(PDGF)受容体阻害薬により発現が抑制されることが明らかになっている(Shiba, et al. Transl Stroke Res 2014; 5:238-247)。そこで、マウスてんかんモデルにおいて PDGF 受容体阻害薬によりテネイン C の発現を抑制することにより、神経細胞アポトーシス及びてんかん原性獲得を抑制できるか明らかにすることを目的とする。予想通り、テネイン C が神経細胞アポトーシスを介しててんかん原性獲得に寄与していることが明らかになれば、その抑制薬である PDGF 受容体阻害薬の一部は既に臨床で用いられているので、臨床応用への道が容易に開ける可能性がある。また、細胞外マトリックスのコントロールによりてんかん原性を抑制するという初の研究となり、今後の新たな展開が期待できる。特にマトリセルラー蛋白はテネイン C 以外にも多くの蛋白があるので、マトリセルラー蛋白によるてんかんコントロールという新たな研究領域として発展する可能性を秘めている。

3. 研究の方法

痙攣によって脳に損傷が加わるとアポトーシスによって神経細胞死が生じ、これがてんかん原性形成に大きく關与していることはよく知られている(Dingledine, et al. Adv Exp Med Biol 2014; 813:109-122)。そこで、まずマトリセルラー蛋白の 1 つであるテネイン C に注目し、てんかん重積後の脳においてテネイン C の発現上昇が認められるか、テネイン C は神経細胞のアポトーシスに關与するか、について検討した。次にテネイン C の誘導因子である PDGF の作用発現を特異的に抑制する PDGF 受容体阻害薬、テネイン C の受容体の一つである ToII 様受容体 4 の拮抗薬 LPS-RS、また ToII 様受容体 4 の下流に存在する MAP キナーゼのインヒビターである PD098059、U0126 及び SB203580 を使用し、様々な部位でテネイン C の抑制を図り、てんかん重積後脳損傷のメカニズムを明らかにした。またテネイン C それ自体がアポトーシスを誘導する可能性を考慮し、テネイン C による細胞情報伝達機構を様々な段階で抑制したてんかんモデルマウスの脳室内に、精製テネイン C を投与することにより、神経細胞死(アポトーシス)が生じることを確認した。具体的には以下のように実施した。

1) てんかんモデルの作成

オスのマウス(C57BL/6, BW 20-25g)に脳波電極付きスクリューと薬剤投与カニューラを設置した(Araki, et al. J Neurosci Res 2002; 69:614-621)。すなわち、マウスを腹臥位としてセボフルレン吸入麻酔を行い、ステレオフレームを頭部に装着した。頭部正中の皮膚を切開しドリルで 3 か所穿頭して電極付きスクリューを設置した。Bregma から AP -0.95mm, ML 2.85mm の箇所穿頭して扁桃体への薬剤投与用カニューラを脳表に留置し、AP 0.1mm, ML 0.3mm の箇所に脳室内薬剤投与用のカニューラを設置した。そして歯科用セメントでスクリューとカニューラを固定した。カイニン酸(高用量 1 µg、低用量 0.3 µg)を扁桃体へ投与し痙攣重積を誘発した。

脳室内へは Vehicle(リン酸緩衝生理食塩水)またはテネイン C の発現抑制の目的で PDGF 受容体阻害薬(高用量・低用量の 2 dose)を投与し、テネイン C の抑制により、以下の評価項目がどのような影響を受けるか検討した。

2) 電気生理学的評価

マウスの頭蓋に設置した電極を脳波計に接続し、10 分間基礎脳波を計測した。その後カニン酸を投与し痙攣重積を誘発した。カニン酸投与後 40 分にミダゾラム(8mg/kg)を腹腔内投与し重積を終焉させた。ミダゾラム投与後 60 分に脳波計測を終了した。計測した脳波は、LabChart Pro v7 software (AD Instruments Ltd, Oxford, UK)を用いて、重積時間、Total Power、Spike Count の各パラメーターを解析した。長期ビデオ脳波モニタリングの際は、急性期マウスモデルの観察の際とは異なり、脳波をワイヤレスで遠隔記録できる装置を使用した。カニン酸を投与した後に、マウスを飼育ケージに戻し、一定期間(2 週間、1 か月、3 か月)長期連続脳波記録した。またその間はビデオカメラを用いて痙攣発作などの身体的症状が観察出来るように記録した。

3) Western blot 法 (Suzuki, et al. Crit Care Med 2010; 38:612-618)

モデル作成後各タイムポイントでカニン酸投与側の海馬を摘出し、CA1、CA3、dentate gyrus(DG)に分割した。これをそれぞれホモジナイズし、1 μ g の蛋白質サンプルを SDS-PAGE ゲル上で電気泳動し転写した。ブロッキングを行った後、MAP キナーゼ(ERK1/2、JNK 及び p38)、PDGF 受容体(、及びリン酸化受容体)、テネイシン C、Toll 様受容体 4、Cleaved caspase-3 の発現を蛍光検出試薬を用いて定量化した。

4) 免疫組織学的評価 (Shiba, et al. Neurol Dis 2012; 46:172-179)

モデル作成後各タイムポイントで取り出した大脳をホルマリン固定し、パラフィン包埋切片を作成した。Western blot 法で発現変化が明らかになった蛋白の免疫染色を行い、対比染色をヘマトキシリン-エオジンで行った。

5) Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated uridine 5-triphosphate-biotin nick end labeling (TUNEL) 染色 (Hasegawa, et al. Stroke 2011; 42:477-483)

同様に大脳のホルマリン固定をおこない、海馬のレベルで冠状断切片を作成した(2 レベル; Rostral と Caudal)。In situ cell death detection kit を用いて TUNEL 反応を行い、diaminobenzidine/hydrogen peroxide solution にて発色させ、対比染色をヘマトキシリン-エオジンで行った。

4. 研究成果

Sham-vehicle 群(n=6)ではてんかんは生じず、海馬での神経細胞死は観察されなかった。てんかん-Vehicle 群(n=10)、てんかん-PDGF 受容体阻害薬群(n=6)では同様のてんかんが生じ、40 分間の脳波の平均高振幅高頻度時間はてんかん-Vehicle 群で 797.6 ± 427.8 sec、てんかん-PDGF 受容体阻害薬群で 985.6 ± 403.1 sec と、両群間の痙攣重症度には有意な差を認めなかった。

てんかんを誘発すると、主に海馬 CA3 領域において TUNEL 染色で検出される神経細胞死が観察された。海馬 CA3 領域の神経細胞死数は、てんかん-Vehicle 群で 111.9 ± 32.2 個、てんかん-PDGF 受容体阻害薬群で 47.7 ± 19.6 個と、てんかん-PDGF 受容体阻害薬群ではてんかん-Vehicle 群に比べ有意に神経細胞死数が少なかった($p=0.0006$)。逆に、海馬 CA3 領域における生存神経細胞数はてんかん-Vehicle 群に比べ、てんかん-PDGF 受容体阻害薬群で有意に多かった($p=0.0011$)。免疫染色では、海馬 CA3 領域の神経細胞死は Cleaved caspase-3 の活性化を伴っており、カスパーゼ依存性神経細胞アポトーシスが生じていることが示された。

Western blot 法では、てんかんの誘発により海馬 CA3 領域でテネイシン C の発現が増加することが明らかとなったが、テネイシン C 発現量はてんかん-Vehicle 群とてんかん-PDGF 受容体阻害薬群の間で有意な差を認めなかった。一方、てんかんにより PDGF 受容体の活性化に加え、代表的 MAP キナーゼである ERK1/2 (p42、p44)及び JNK (p46、p54)が有意に活性化され、てんかん-Vehicle 群と比較し、てんかん-PDGF 受容体阻害薬群でいずれの活性化も有意に抑制された。p38 については Western blot 法でうまくバンドが検出されず、検討できなかった。

以上より、てんかんは PDGF 受容体を活性化し、代表的 MAP キナーゼである ERK1/2 (p42、p44)及び JNK (p46、p54)の活性化を伴い、カスパーゼ依存性神経細胞アポトーシスを誘導することが明らかになった。PDGF 受容体阻害薬は ERK1/2 (p42、p44)及び JNK (p46、p54)を不活化し、てんかん誘発カスパーゼ依存性神経細胞アポトーシスの発生を抑制した。テネイシン C もてんかんにより誘導されたが、この研究では PDGF 受容体阻害薬により、テネイシン C 発現量に有意な変化がみられなかったにも関わらず、カスパーゼ依存性神経細胞アポトーシスが抑制されたことより、少なくとも PDGF 受容体を介する神経細胞アポトーシスにはテネイシン C は無関係であることが示唆された。

事前の仮説とは異なり、テネイシン C が神経細胞アポトーシスを介し、てんかん原性獲得に寄与することを示唆する所見は得られなかった。しかし、PDGF 受容体の活性化が神経細胞アポトーシスを介し、てんかん原性獲得に寄与していることを示唆する所見が得られ、その抑制薬により神経細胞アポトーシスの誘導は抑制された。PDGF 受容体阻害薬の一部は既に臨床で用いられているので、臨床応用への道が容易に開ける可能性がある。本研究の成果は今後の更なる研究を促進し、新たなてんかん治療薬の開発へと発展していく可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sakakura Kazuki, Fujimoto Ayataka, Arai Yoshifumi, Ichikawa Naoki, Sato Keishiro, Baba Shimpei, Inenaga Chikanori, Matsumura Akira, Ishikawa Eiichi, Enoki Hideo, Okanishi Tohru	4. 巻 114
2. 論文標題 Posttraumatic epilepsy may be a state in which underlying epileptogenicity involves focal cortical dysplasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 107352 ~ 107352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2020.107352	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 該当する
1. 著者名 Ichikawa Naoki, Fujimoto Ayataka, Okanishi Tohru, Sato Keishiro, Enoki Hideo	4. 巻 16
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Epilepsy Surgery for Older Adult Patients with Refractory Epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutics and Clinical Risk Management	6. 最初と最後の頁 195 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S250178	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 Fujimoto Ayataka, Okanishi Tohru, Ichikawa Naoki, Sakakura Kazuki, Baba Shimpei, Sato Keishiro, Nishimura Mitsuyo, Enoki Hideo	4. 巻 106
2. 論文標題 Epilepsy surgery reduced seizure frequency for patients with severe motor and intellectual disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 107031 ~ 107031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2020.107031	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 該当する
1. 著者名 Fujimoto Ayataka, Sakakura Kazuki, Ichikawa Naoki, Okanishi Tohru	4. 巻 74
2. 論文標題 Easy anchoring and smaller skin incision procedure for neuronavigation-based frameless stereoelectroencephalography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 220 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2019.12.008	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 該当する

1. 著者名 Fujimoto Ayataka, Okanishi Tohru, Sato Keishiro, Itamura Shinji, Baba Shimpei, Ichikawa Naoki, Nishimura Mitsuyo, Sakakura Kazuki, Masuda Yosuke, Enoki Hideo	4. 巻 42
2. 論文標題 Hemispherotomy can cause post-operative strabismus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 41 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.08.011	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 該当する

1. 著者名 Sakakura Kazuki, Fujimoto Ayataka, Ichikawa Naoki, Ishikawa Eiichi, Matsumura Akira, Enoki Hideo, Okanishi Tohru	4. 巻 16
2. 論文標題 Estimation of Risk Factors for Head Slippage Using a Head Clamp System. A Retrospective Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutics and Clinical Risk Management	6. 最初と最後の頁 189 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S247402	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 Nozaki Toshiki, Fujimoto Ayataka, Ichikawa Naoki, Baba Shimpei, Enoki Hideo, Okanishi Tohru	4. 巻 115
2. 論文標題 Higher intelligence may be a risk factor for postoperative transient disturbance of consciousness after corpus callosotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 107617 ~ 107617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2020.107617	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 該当する

1. 著者名 Kawaji Hiroshi, Yamamoto Takamichi, Fujimoto Ayataka, Uchida Daiki, Ichikawa Naoki, Yamazoe Tomohiro, Okanishi Tohru, Sato Keishiro, Nishimura Mitsuyo, Tanaka Tokutarō, Namba Hiroki	4. 巻 716
2. 論文標題 Additional seizure reduction by replacement with Vagus Nerve Stimulation Model 106 (AspireSR)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134636 ~ 134636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134636	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 該当する

1. 著者名 Sakakura Kazuki, Fujimoto Ayataka, Ichikawa Naoki, Baba Shimpei, Enoki Hideo, Okanishi Tohru	4. 巻 6
2. 論文標題 Removal of a temporal lobe cavernous angioma to control epileptic seizures in a patient with tuberous sclerosis complex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04229 ~ e04229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e04229	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 Punyawai Pritsana, Usui Naotaka, Kondo Akihiko, Ichikawa Naoki, Tottori Takayasu, Terada Kiyohito, Takahashi Yukitoshi, Inoue Yushi	4. 巻 170
2. 論文標題 Semiological differences of focal onset bilateral motor (convulsive) seizure between mesial temporal lobe epilepsy and neocortical epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 106553 ~ 106553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2021.106553	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 該当する

1. 著者名 Nishimura Mitsuyo, Okanishi Tohru, Itamura Shinji, Homma Yoichiro, Sakakura Kazuki, Ichikawa Naoki, Limotai Chusak, Yamada Saki, Baba Shimpei, Masuda Yosuke, Enoki Hideo, Fujimoto Ayataka	4. 巻 116
2. 論文標題 Seizure focus in the frontal interhemispheric fissure leads to ipsilateral isolated eye deviation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 107772 ~ 107772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2021.107772	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 該当する

1. 著者名 Fujimoto A, Masuda Y, Ichikawa N, Sato K, Baba S, Itamura S, Nishimura M, Enoki H, Okanishi T	4. 巻 126
2. 論文標題 Side Slit Guide Pipe for Precise Placement of Depth Electrodes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 291-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.03.067	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 Fujimoto A, Ichikawa N, Sato K, Nishimura M, Enoki H, Okanishi T	4. 巻 95
2. 論文標題 Inclusion of general physicians in the multidisciplinary treatment team for epilepsy may lead to an economic benefit	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy Behav	6. 最初と最後の頁 56-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2019.03.041	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 Hirokawa Y, Fujimoto A, Ichikawa N, Sato K, Tanaka T, Enoki H, Otsuki Y, Okanishi T	4. 巻 10
2. 論文標題 Temporal Lobe Cavernous Malformation Caused Epileptic Amnesic Episodes and Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00620	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 Kuroda N, Fujimoto A, Okanishi T, Sato K, Itamura S, Baba S, Nishimura M, Ichikawa N, Enoki H	4. 巻 130
2. 論文標題 Low Body Mass Index and Low Intelligence Quotient Are Infection Risk Factors in Vagus Nerve Stimulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 e839-e845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.06.235	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 Okanishi T, Fujimoto A, Okanari K, Baba S, Ichikawa N, Nishimura M, Enoki H	4. 巻 98(Pt A)
2. 論文標題 Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy Behav	6. 最初と最後の頁 228-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2019.06.007	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 Amano Y, Fujimoto A, Ichikawa N, Sato K, Baba S, Nishimura M, Enoki H, Okanishi T	4. 巻 131
2. 論文標題 Cranioplasty with Titanium Might Be Suitable for Adult Epilepsy Surgery After Subdural Placement Surgery To Avoid Surgical Site Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 e503-e507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2019.07.201	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 Sakakura K, Fujimoto A, Ichikawa N, Sato K, Enoki H, Okanishi T	4. 巻 15
2. 論文標題 Corpus callosotomy might have reduced epileptic seizure-induced repetitive shoulder joint dislocation in two patients with medically intractable epilepsy who were not focus resection candidates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag	6. 最初と最後の頁 905-909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S212346	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 Itamura S, Okanishi T, Arai Y, Nishimura M, Baba S, Ichikawa N, Hirayama Y, Ishihara N, Hiraide T, Ishigaki H, Fukuda T, Otsuki Y, Enoki H, Fujimoto A	4. 巻 10
2. 論文標題 Three Cases of Hemicconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome With Focal Cortical Dysplasia Type IIIc	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 1233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.01233	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 市川尚己
2. 発表標題 てんかん深部電極留置の為のサイドスリット型ガイドパイプ
3. 学会等名 第43回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市川尚己
2. 発表標題 脳卒中後てんかんの特徴と治療におけるラコサミドの位置付け
3. 学会等名 第19回三重・大阪脳血管障害治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市川尚己
2. 発表標題 孔脳症を伴った難治性てんかんに対する外科的治療戦略
3. 学会等名 一般社団法人 日本脳神経外科学会第79回学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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

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