

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	榊原 崇文
Delayed Maturation and Differentiation of Neurons in Focal Cortical Dysplasia With the Transmantle Sign: Analysis of Layer - Specific Marker Expression  (“Transmantle sign”を示す限局性皮質異形成における神経細胞の成熟 と分化の未熟性:層特異的マーカー発現による解析 )			

### 論文内容の要旨

【はじめに】てんかんは、小児期に発症する頻度の高い疾患である。てんかんの約30%が難治てんかんを示し、その約30%は外科治療が可能である。本研究では、小児難治てんかんの原因として頻度が高い限局性皮質異形成(FCD)に焦点をあてた。FCDは、大脳皮質構築の異常とdysmorphic neuron(DN)やballoon cell(BC)の出現を特徴としFCD IからIIIに分類される。これまで胎生期の神経細胞増殖・分化・遊走障害が原因と推定されるが、大脳皮質構築についての検討は少ない。FCDには、深部白質から皮質外套にかけて広範な病巣“Transmantle sign”を示し、FCD IIA (DN)あるいはFCD IIB (BC)を示すTransmantle Dysplasia(TD)がある。一方、げっ歯類の研究で、胎生期の神経前駆細胞が脳室帯や脳室下帯から発生する際に、時・空間特異的に発現・消失する転写因子として層特異的マーカー(LSM)が報告された。TDにおけるFCDの発生病態の解明にLSMを用いた解析を行った。【方法】臨床経過からTDと診断し、治療目的に外科切除され、FCD IIAあるいはIIBと病理診断した9症例を対象とした。切除組織のパラフィン包埋薄切片を用い、LSM抗体による免疫組織化学的解析を行った。LSM抗体として、TBR1、CTIP2、SATB2、FOXP1、FOXP2、CUTL1を用い、LSM発現の有無について調べ、またNestin、PROX1、MAP2/2B、GFAP、Iba-1、CD68との二重染色を行いLSM陽性細胞(LSM+)の特性を評価した。【結果】TDの深部白質から皮質にかけてLSM+を認めた。FCD IIAに比べFCD IIBでは、TBR1+、FOXP1+、CUTL1+が皮質上層と深部白質に多く分布した。また、FOXP2+、CUTL1+は、FCD IIAの皮質上層で多く分布する傾向があり、逆にFCD IIBでは、白質に多く分布した。また、LSM+は、神経細胞マーカーであるMAP2/2Bと発現したが、ミクログリアマーカーであるIba-1やCD68とは発現しなかった。また、FOXP1+、FOXP2+、CUTL1+の一部は、未熟な神経細胞マーカーであるNestin/PROX1と発現した。さらに、CUTL1+の一部は、アストロサイトマーカーであるGFAPと発現した。【考察】FCD IIAとIIBにおけるLSM+分布の違いは、FCD IIAとIIBの異なる皮質構築を反映する。また、FOXP2+とCUTL1+の分布から、FCD IIBがFCD IIAに比べ早期に遊走障害が出現したと推察する。一方、二重染色は、CUTL1+など皮質上層で発現するLSM+が、TBR1+など皮質深層で発現するLSM+に比べ未熟性を示す。さらにCUTL1+におけるGFAPの発現は、FCDにおける神経前駆細胞の神経細胞とグリア細胞への分化異常を示唆すると推察した。【結論】TDにおける様々なLSMの発現と分布は、FCDにおける神経細胞の成熟と分化の未熟性と皮質構築異常を反映しており、FCD IIAとIIBの発生病態の違いを明らかにする可能性がある。