

乙 第 号

榊原崇文 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	榊原 崇文
論文審査担当者	委員長		教授	上野 聡
	副委員長		教授	大林 千穂
	委員		教授	中瀬 裕之
	委員		教授	高橋 幸博
	委員		教授	嶋 緑倫
	(指導教員)			

### 主論文

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

Takafumi Sakakibara, Sayuri Sukigara, Takashi Saito, Taisuke  
Otsuki, Akio Takahashi, Yuu Kaneko, Takanobu Kaido, Yuko Saito,  
Noriko Sato, Yukio Kimura, Eiji Nakagawa, Kenji Sugai, Masayuki  
Sasaki, Yu-ichi Goto, Masayuki Itoh

Journal of Neuropathology & Experimental Neurology

第71巻 第8号 741-749頁 2012年8月発行

## 論文審査の要旨

本研究は小児難治てんかんの原因として頻度の高い限局性皮質形成異常（FCD）について、その発現過程における大脳皮質構築の異常を FCD II A および FCD II B の 2 つの分類について比較検討したものである。9 症例の FCD の外科切除標本において 6 種類の転写因子を層特異的マーカー（LSM）として用い免疫組織化学的に解析した。これら転写マーカーは生後 3 ヶ月には本来は発現しないが、FCD II B においては TBR1+、FOXP1+、CUTL+が深部白質から皮質上層にかけて広範囲に認められ FCD II A では FOXP2+、CUTL+が皮質上層に多く分布した。これは FCD II B においては早期の遊走障害とともに、さらに二重染色の手法を用いることによって神経細胞とグリア細胞への分化異常をきたすことを強く示唆した成績である。すなわち Transmantle Dysplasia (TD) における LSM の多様な発現様式は FCD における神経細胞の成熟と分化の未熟性を反映していることを明らかにしたものである。これらの成果は FCD II A および FCD II B の発生病態の違いを理解するうえに重要であるばかりでなく、胎生期の遊走異常による組織変化と腫瘍との鑑別、さらに細胞生物学的悪性度の判定など臨床応用への可能性を拓くものであり有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia.  
Takafumi Sakakibara, Sayuri Sukigara, Taisuke Otsuki, Akio Takahashi, Yuu Kaneko, Takanobu Kaido, Yuko Saito, Noriko Sato, Eiji Nakagawa, Kenji Sugai, Masayuki Sasaki, Yu-ichi Goto, Masayuki Itoh  
Journal of the Neurological Sciences 323:128–133, 2012
2. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy.  
Takanobu Kaido, Taisuke Otsuki, Akiyoshi Kakita, Kenji Sugai, Yoshiaki Saito, Takafumi Sakakibara, Akio Takahashi, Yuu Kaneko, Yuko Saito, Hitoshi Takahashi, Ryoko Honda, Eiji Nakagawa, Masayuki Sasaki, Masayuki Itoh  
Journal of Neurosurgery: Pediatrics 10:217–225, 2012
3. Hemiconvulsion–hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy.  
Takafumi Sakakibara, Eiji Nakagawa, Yoshiaki Saito, Hiroshi Sakuma, Hirofumi Komaki, Kenji Sugai, Masayuki Sasaki, Hirokazu Kurahashi, Shinichi Hirose  
Epilepsia 50:2158–2162, 2009
4. A case of infantile Alexander disease diagnosed by magnetic resonance imaging and genetic analysis.  
Takafumi Sakakibara, Yukihiro Takahashi, Kazuyuki Fukuda, Tomomi Inoue, Tomoko Kurosawa, Tosiya Nishikubo, Midori Shima, Toshiaki Taoka, Noriko Aida, Seiichi Tsujino, Naomi Kanazawa, Akira Yoshioka  
Brain & Development 29(8):525–528, 2007

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに難治てんかんの発生病態の解明と治療の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 5 月 14 日

学位審査委員長

遺伝情報病態学

教授 上野 聡

学位審査副委員長

臨床病理診断学

教授 大林千穂

学位審査委員

脳神経機能制御医学

教授 中瀬裕之

学位審査委員

発生・発達医学

教授 高橋幸博

学位審査委員（指導教員）

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫