

Neocortical Layer-formation of Human Developing brains and lissencephalies:

Consideration of layer-specific marker expression

Takashi SAITO, Shin OKAZAKI, Takeshi INOUE, Masayuki SASAKI, Yu-ichi GOTO,
Masaharu HAYASHI and Masayuki ITOH, Kodaira

To investigate layer-specific molecule expression in human developing neocortices, we performed immunohistochemistry of the layer-specific markers (TBR1, FOXP1, SATB2, OTX1, CUTL1 and CTIP2), using frontal neocortices of the dorsolateral precentral gyri of 16 normal controls, aged 19 gestational weeks to 1 year old, and lissencephalies of 3 Miller-Dieker syndrome (MDS) cases, 2 X-linked lissencephaly with abnormal genitalia (XLAG) cases and 4 Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCMD) cases. In the fetal period, we observed SATB2+ cells in layer II to IV, CUTL1+ cells in layer II to V, FOXP1+ cells in layer V, OTX1+ cells in layer II or V, and CTIP2+ and TBR1+ cells in layer V and VI, as observed in mice neocortices. All layer specific markers disappeared after 3 months of age. Neocortices of MDS and XLAG infants revealed SATB2+, CUTL1+, FOXP1+ and TBR1+ cells diffusely located in the upper layers. In fetal FCMD neocortex, neurons labeled with the layer-specific markers located above and beneath the glia limitans. The present study provided new knowledge indicating that the expression pattern of these markers in the developing human neocortex was similar to those in mice. Various lissencephalies revealed abnormal layer formation by random migration.

ヒト発達期および滑脳症の脳皮質層形成に関する研究：脳皮質層特異的分子の発現から

齊藤貴志、岡崎伸、井上武志、佐々木征行、後藤雄一、林雅晴、伊藤雅之

ヒト発達期脳皮質層形成過程を調べるために、TBR1、FOXP1、SATB2、OTX1、CUTL1、CTIP2 の免疫組織化学を行なった。胎生期中期に SATB2 陽性細胞は脳皮質（正常では I～VI 層に分かれている）の第 II 層から第 IV 層にみられ、

CUTL1 陽性細胞は第 II から第 V 層に、FOXP1 陽性細胞は第 V 層に、OTX1 陽性細胞は第 II 層と第 V 層に、CTIP2 陽性細胞と TBR1 陽性細胞は第 V 層と第 VI 層にみられた。しかし、生後 3 ヶ月にはこれらの分子の発現は観察できなくなっていた。一方、滑脳症の Miller-Dieker 症候群 (MDS)、外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症 (XLAG) では、SATB2 陽性細胞、CUTL1 陽性細胞、FOXP1 陽性細胞、TBR1 陽性細胞が層を成さずに、大脳皮質の上層に広範に存在していた。また、先天性福山型筋ジストロフィー (FCMD) では、これらの陽性細胞が glia limitans 近傍あるいはそれより上層に存在していた。正常発達脳では、これまでの報告にあるマウスの知見に類似していたが、それぞれの標的細胞は独立して存在し機能分化することを示唆していた。また、滑脳症の神経細胞移動の機序は不明であったが、全く in side-out によらない random な移動をしていることが分かった。