

<特集「胎児脳形成障害の診断における最新の知見」>

脳形成障害の病理

—発生病態解明をめざして—

伊 東 恭 子*

京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学

Neuropathological Studies on Developmental Brain Anomalies in Human

Kyoko Itoh

*Department of Pathology and Applied Neurobiology, Graduate School of Medical Science,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

胎児期に脳形成異常と診断され、在胎20週前後で病理解剖となった胎児の脳を対象に、病理学的解析ならびに遺伝子検索を行ってきた。症例は全24例で、10例は染色体検査で正常核型を示し、2例に染色体異常、4例にDNA chipで異常、6例で遺伝子異常が検出された。神経病理学的には、脳分離障害、神経細胞移動異常、神経細胞増殖・分化異常、小脳形成異常、*LICAM* 遺伝子異常に伴う水頭症などが含まれた。このうち、興味深い表現型を示した全前脳症、致死性先天性関節拘縮症、タナトフォリック骨異形成症3症例に関して詳説する。現在、遺伝子変異を有したヒト胎児脳から樹立した神経幹細胞を用いて、*in vitro* の系ではあるが3次元構造を有したミニブレインモデルを構築し、脳形成異常の病態解明をすすめている。臨床と病理、分子遺伝学などがタイアップし、遺伝子解析を含む脳形成異常のメカニズム解明を基盤として、胎児治療に向けての展開ができることを願っている。

キーワード：脳形成障害、胎児、病理、遺伝子。

Abstract

Recent progress in fetal neuroimaging and molecular genetics has enabled us to make a definite diagnosis of developmental brain anomalies in human. We analyzed 24 of fetal cases who were prenatally diagnosed as brain malformation at around 20 weeks of gestation. Ten of them showed normal karyotype, 2 with abnormal karyotype, 4 with abnormal copy numbers by DNA chip, and 6 cases showed unique gene mutation. Neuropathological analysis revealed holoprosencephaly, variable migration disorders, disrupted cellular proliferation and differentiation, cerebellar agenesis/hypoplasia with hydrocephalus, and hydrocephalus with *LICAM* mutation. I herein report three cases including semilobar holoprosencephaly, arthrogryposis multiplex and thanatophoric dysplasia. I emphasize that fetuses with abnormal brain development diagnosed prenatally turned out to consist of various types of brain anomalies after

平成28年3月7日受付

*連絡先 伊東恭子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
kxi14@koto.kpu-m.ac.jp

neuropathological examination. Cooperative studies using neuroimaging, molecular genetics and neuropathology might provide us with better understanding on the pathogenesis of brain anomalies and promise fetal molecular therapy in the future.

Key Words: Brain anomaly, Fetus, Neuropathology, Gene.

はじめに

ヒト中枢神経系の発生は、器官形成期ならびに組織形成期から構成される¹⁾。器官形成期においては、神経管形成（胎生3～5週）、脳胞形成（胎生5～10週）、脳溝形成（胎生2～5月）が主たるイベントである。また、脳の形づくりに必須の組織形成に着目すると、マトリックス細胞の分裂・増殖（胎生2～4月）、神経細胞死（胎生2～4月）、神経細胞・グリアへの分化（神経細胞では胎生2～5月、グリア細胞では胎生5月以降）、神経細胞移動（胎生2～5月）、シナプス形成、髄鞘化（胎生5月以降）がイベントとしてあげられる。脳形成が正常に遂行されるためには、これらが領域・時系列的に過不足なく進行することが重要である。脳形成異常の原因は、遺伝要因などの内因と、感染症、中毒、放射線など環境要因からなる外因に大別される。いずれの場合においても、脳形成異常の病態は複雑であり、ゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノムなど分子レベルでの変動、それらに起因する細胞の機能、形態の変化、回路網の形成かく乱が表現型として表れる。したがって、脳形成異常の病態解明のためには、その正確な神経病理学的解析を基盤に置きつつ、分子レベルでのメカニズム解明をすすめる必要がある。

筆者は胎児期に脳形成異常と診断され、在胎20週前後で病理解剖を施行した胎児の脳について、病理学的解析を行ってきた²⁻⁴⁾。症例には、脳分離障害、神経細胞移動異常、神経細胞増殖異常、小脳形成異常を伴う水頭症、*LICAM* 遺伝子異常に伴う水頭症などが含まれた。これらの中には、胎児期画像診断を契機として遺伝子異常・染色体異常が明らかになり、詳細な病

理組織学的検索に至った症例がみられた一方、脳形成異常の病理組織学的診断が明らかになっても、依然として病因の不明な例が残されている。現在、遺伝子変異を有したヒト胎児脳から樹立した神経幹細胞（neural stem cells; NSCs）を用いて、*in vitro* の系ではあるが3次元構造を有したミニブレインモデルを構築し、脳形成異常の病態解明を行っている。本項では、我々が病理学的に解析した中で、興味深い表現型を示した症例を紹介し、あわせて今後の方向性を考察する。

症 例

胎児期に脳形成異常と診断され、在胎20週前後で病理解剖となった胎児の脳発達異常について、病理学的解析ならびに遺伝子検索を行った。全症例のプロフィールを表1に示す。各症例の性別、出生時胎齡（GA）、染色体核型（G-band法）/DNA chip（array CGH）、遺伝子変異、病理学的診断を簡略に示した。脳分離障害である全前脳症:4例、タナトフォリック骨異形成症（以下TD）:3例、神経細胞分化・移動異常:4例、*LICAM* 遺伝子異常に伴う水頭症:2例、脳梁低形成・小脳形成異常を伴った水頭症:6例、孔脳症:2例、Dandy-Walker variant:3例、脊髄低形成による致死性先天性関節拘縮症:1例などが含まれた。このうち、全前脳症、致死性先天性関節拘縮症、TDの3症例に関して以下で解説する²⁻⁴⁾。

症例 1

在胎20週齡、死産男児²⁾。在胎18週において、胎児エコー、MRIで、*semilobar*型の全前脳症と画像診断されたが、3Dエコーでは顔面形成異常はみられなかった。（図1A-E）。病理学的には、肉眼的に前頭葉吻側から眼窩葉、側

表 1

| M/F | GA (W) | K/DNA chip | Gene mutation | Pathological diagnosis | |
|-----|--------|------------|-------------------------|---------------------------------|--|
| 1 | M | 20 | 46XY | LICAM,Fukutin,TUBA1A,LIS1:WT | Lissencephaly type II (Walker-Warburg syndrome) |
| 2 | M | 19 | 46XY | LICAM; c.818-820 del(CCA) | X-linked hydrocephalus (LICAM) |
| 3 | M | 21 | 46XY | | Porencephaly, Dandy-Walker variant |
| 4 | M | 20 | 46XY | | CCH, CH |
| 5 | M | 20 | 46XY/ZIC2 deletion | | Holoprosencephaly(semilobar) |
| 6 | F | 20 | 46XX | | Agensis of cerebellum with aqueduct stenosis |
| 7 | F | 21 | ND | FGFR3:c.742 C→C/T, R248C | TD1: Temporal and hippocampal dysplasia |
| 8 | F | 20 | 46XX, 15q partial | | Normal brain, TAPVD, SUA |
| 9 | F | 21 | 46XX/Normal | | Multiple nodular heterotopia of the cerebrum and cerebellum |
| 10 | F | 21 | ND | GLE1: A841G (Ile243Val) hetero | LCCS type 1 with hypoplasia of the spinal cord and brainstem |
| 11 | M | 17 | 46XY/Duplication of | | CCH |
| 12 | F | 20 | 46XX/Normal | | CCH, Hydrocephalus with aqueduct stenosis |
| 13 | M | 21 | 46XY/Normal | | CCH, Hydrocephalus with CH |
| 14 | F | 21 | ND | | Multifocal cobblestone-like migration disorder |
| 15 | F | 21 | 47XX+13 | | Holoprosencephaly (lobar type), Retinal dysplasia |
| 16 | F | 20 | ND/6q terminal deletion | | CCH, CH |
| 17 | F | 20 | 46XX/Normal | | Holoprosencephaly (semilobar type) |
| 18 | F | 21 | ND | | Dandy Walker malformation |
| 19 | F | 20 | ND | | Porencephaly, CH |
| 20 | M | 20 | 46XY/1p36 deletion | | 1p36 deletion syndrome: hemi-lissencephaly type 2, CCH |
| 21 | M | 20 | ND | FGFR3: ex14 c.1948 A→A/G, K650E | TD2: Temporal and hippocampal dysplasia |
| 22 | F | 20 | ND | | Semilobar holoprosencephaly with dorsal sac, Dandy-Walker's cyst |
| 23 | M | 20 | ND | FGFR3: ex14 c.1948 A→A/G, K650E | TD2: Temporal and hippocampal dysplasia |
| 24 | M | 21 | ND | LICAM; Intron 6 694+6 G→A | X-linked hydrocephalus (LICAM) |

K: Karyotype GA: Gestational age CCH: Corpus callosum hypoplasia/agenesis CH: Cerebellar hypoplasia
TAPVD: total anomalous pulmonary venous drainage SUA: single umbilical artery ND: not done WT: wild type

頭葉, 後頭葉尾側に左右分離がみられたが, 頭頂葉は不分離で, 冠状に横断するシルビウス裂がみられた (図 1F, G). 未熟な嗅球が存在し, 脳梁は完全欠損するも, 基底核, 視床は分離し, 脳幹は正常であった. 組織学的には嗅球脳室が遺残, 背側海馬, 扁桃核は側頭葉腹側に存在した. 大脳の左右分離部と不分離部の境界領域では背側と腹側で神経細胞移動方向の差異がみられた. DNA chip (array CGH) で, *ZIC2* deletion のヘテロ結合体であることが判明した. *ZIC2* deletion に起因する全前脳症の報告は少なく⁵⁾⁶⁾, 特異的な冠状シルビウス裂を伴った例として, 病理学的に興味深いと考えられた.

症例 2

症例は, 在胎 21 週 3 日, 230g で死産の女児³⁾. 在胎 12 週に, 胎児エコーで, 胎動なく多発性関節拘縮症と画像診断された. 出生時, 肘関節の過屈曲, 屈指, 膝関節の過伸展・異常屈曲, 股関節の脱臼, ロッカーボトムフットがみとめられた (図 2A). 神経病理学的に, 大脳, 基底核, 視床, 中脳, 橋は胎齢相当の発達を示したが,

肉眼的に小脳・脳幹の発達遅延を有し, 脊髄は前根, 後根ともに細く, 横径が同胎齢の正常対照に比し約 1/2 であり高度の低形成を呈していた (図 2B, C). また, 肺低形成を伴っていた. 組織学的に, 脳幹の運動神経核 (疑核, 舌下神経核), 脊髄前角の運動神経細胞は頸髄から仙髄全長にわたって, 神経細胞数, 神経細胞のサイズ, 突起ならびに neuropil の発達がきわめて不良で, doublecortin の免疫染色性が低下し未熟な神経細胞の形態を示した (図 2D-K). 後索の神経束低形成もみられた. 大脳, 基底核, 視床, 小脳は構築的に正常で, 神経細胞移動異常はなかった. 横隔膜, 腸腰筋に群萎縮を主とする神経原性筋萎縮をみた. Lethal congenital contracture syndrome 1 (LCCS1)⁷⁾あるいは, Pena-Shokeir syndrome を疑い⁸⁾, 責任遺伝子の一つとして報告された mRNA export mediator: *GLE1* の検索を行った. *GLE1* mRNA A841G (ILE243Val) のヘテロ変異を認めたが, この変異箇所は両バリエーションに共通の配列領域で, 互いに性質の類似したアミノ酸への変異であり,

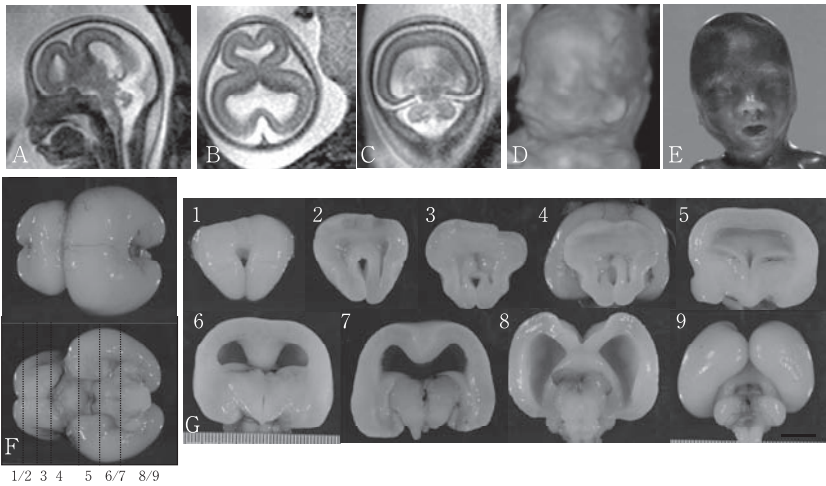


図1 A, B, C: 在胎 19 週齢における胎児脳 MRI 所見を示す。Semilobar type の全前脳症、大脳を前後に分ける脳腔状構造をみる。D: 在胎 19 週齢における胎児 3D エコーでは、顔面の形成異常はみとめられない。E: 在胎 20 週齢、病理解剖時に顔面形成異常はない。F, G: 脳の肉眼像では、大脳を前後に分かつ冠状溝がみられ、側頭葉、前頭葉・後頭葉の一部に左右分離をみる (F)。前額断では、側脳室の頭側、尾側は左右分離しているが、冠状溝の領域で、脳室は孔状に狭小化し、左右不分離の脳室腔に連続する (E)。Scale bar = 1 cm (cited from ref.2 with permission)

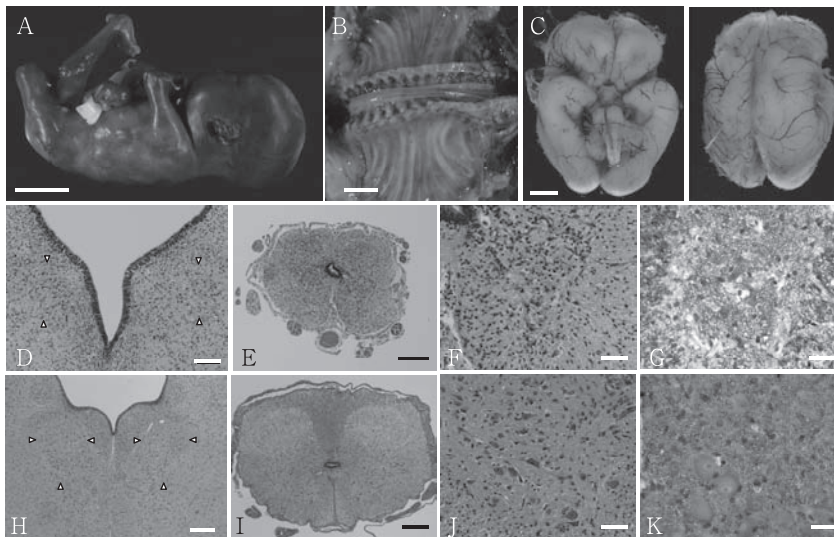


図2 A: 病理解剖時の全身像。肘関節の過屈曲、屈指、右膝関節の過伸展・左膝関節の異常屈曲、股関節の脱臼、ロッカーボトムフットをみとめる。B: 肋骨は細く、脊椎の高度低形成をみる。C: 脳幹はやや低形成を示す。D, H: 延髄背側の舌下神経核。当該症例では (D, 矢頭)、胎齢相当のコントロール (H, 矢頭) に比し、神経核の低形成、神経細胞の小型化をみる (D)。E-G, I-K: 胸髄。当該症例の脊椎 (E) は、コントロール (I) に比し、サイズが小さく、前角、後索の低形成を示す。前角の運動ニューロンは小型、未分化で (F, J)、胞体内の Tuj1 発現が不良である (G, K)。

Scale bar = 3 cm (A), 1 cm (B, C), 100 μ m (D, H), 250 μ m (E, I), 50 μ m (F, J), 25 μ m (G, K)

(cited from ref.3 with permission)

病態形成に重要な変異か否かの判断には蛋白機能の解析などを要すると考えられた。脊髄低形成による胎内での自発運動・呼吸運動障害により多発性関節拘縮，肺低形成を惹起したと推定されたが，分子生物学的な解析をさらに深めることによる病態の解明が望まれた。

症例 3

在胎 21 週で死産の女兒⁴⁾。在胎 18 週における胎児 3D エコーで，狭い胸郭，テレフォンレシーバー状の大腿骨をみとめ，タナトフォリック骨異形成症タイプ 1 が疑われた (図 3A,B)。出生時，肋骨短縮，四肢短縮，巨大な頭蓋などの骨形成異常をみとめた (図 3C)。神経病理学的に側頭葉から後頭葉に局限した大脳過形成による脳回様構造をみとめたが，前頭葉，頭頂葉，基底核，視床，小脳，脳幹は胎齢相当の正常発達であった (図 3D,E)。組織学的に側頭葉の過形成，神経細胞遊走異常による巣状のヘテロト

ピアがみとめられた (図 3F)。海馬は異形成で，脳表のくも膜腔内に遊走異常を示す細胞胞巣がみられ，これらの細胞は Tuj1 陽性の未熟な神経細胞マーカー，nestin 陽性の神経幹細胞のマーカーを示す細胞集団からなっていた (図 3G,H)。脳室帯・脳室下帯は厚く，Ki-67 陽性の細胞周期を回転する神経前駆細胞が多数みとめられた (図 3I)。脳の他の領域では，細胞構築に異常はなかった。体臓器では，肺低形成をみとめた。原因遺伝子 *FGFR3* の exon 7 に，C8526T (R248C) のヘテロ変異が確認された⁴⁾。

タナトフォリック骨異形成症 (以下 TD) は，*FGFR3* が原因遺伝子とされ，神経系を含む外胚葉，骨・結合組織などの中胚葉，肺を含む内胚葉，三系統の発生過程において，それぞれ異なった分子メカニズムが作用し，臓器形成異常を惹起する⁹⁾。ヒトの *FGFR3* K650E 変異に相当する K644E 変異を，中枢神経系特異的に導入

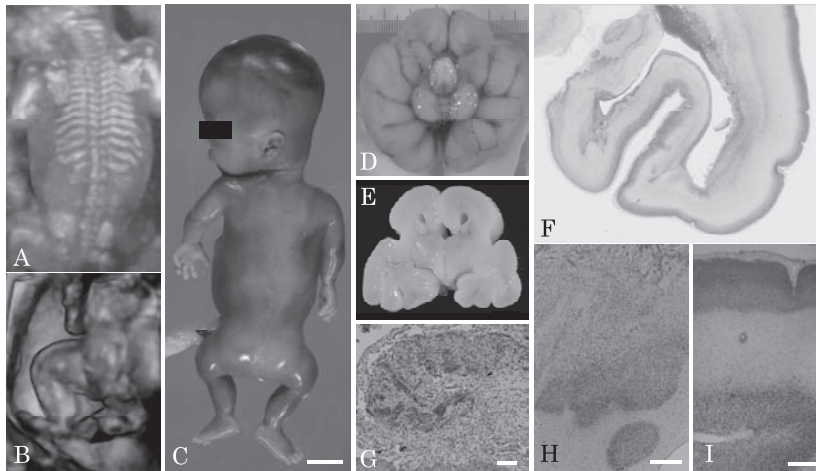


図 3 A,B: 在胎 18 週齢における胎児 3D エコーを示す。胸郭の狭小，彎曲した短い大腿をみる。C: 在胎 21 週齢の病理解剖時，長管骨の短縮，狭小な胸郭，テレフォンレシーバー様大腿をみる。クローバー葉頭蓋はみとめない。D,E: 脳の肉眼像で，側頭葉から後頭葉に，脳回に類似した大脳過形成をみる。F: 側頭葉の組織学的所見を示す。過形成性大脳組織に，多小脳回，巣状のヘテロトピア，海馬異形成をみる。G: 海馬のくも膜下腔に細胞遊走異常をみる。細胞の一部は doublecortin (未熟神経細胞マーカー) の発現を示す。H: 海馬の異形成。I: 厚い脳室帯・脳室下帯に細胞周期マーカー (Ki-67) 陽性の細胞をみとめる。

Scale bar = 2 cm (C), 1 cm (E), 80 μ m (G), 300 μ m (H), 600 μ m (I)

(cited from ref.4 with permission)

したトランスジェニックマウスでは、受容体型チロシンキナーゼの持続的活性化により、神経前駆細胞の産生とアポトーシスの制御がかく乱された結果として、大脳皮質層構造の保たれた大脳壁肥厚と脳室容積の増大、大脳の非対称性と神経細胞のヘテロトピア、海馬の異形成、小脳小葉構築の単純化をきたすことが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、尾・側方大脳領域特異的に生じる神経組織過形成、異形成のメカニズム解明には至っていない。我々は、当該患者脳から神経幹細胞を樹立し、ヒト大脳における側頭葉・後頭葉・海馬に領域特異的に発生する形成異常の病態解明を企図した。in vitro の系ではあるが、3D培養によるミニブレインを構築し、細胞増殖、分化、細胞死、細胞移動、神経回路形成などに関して詳細に解析し、ヒトの脳形成過程で惹起される分子かく乱メカニズムに迫ることを目指しており、現在興味深い結果が得られつつある。

お わ り に

胎児画像診断で『胎児脳形成異常』と診断された症例には、病理学的表現型として多様な脳発達異常が含まれていた。症例1,3のように、胎児期画像診断を契機として遺伝子異常・染色体異常が明らかになり、詳細な病理組織学的検索に至った症例がみられた一方、症例2のよう

に、病理形態学的検索から既知の遺伝子異常が疑われ遺伝子診断を行うも異常を確定できなかった症例が存在した。脳形成異常の病理組織学的診断が明らかになっても、依然として病因の不明な例が残されており、その中には染色体のG-band法に加えて、100 kbでのコピー数変動を検出できるarray CGHを実施しても異常が見出されない症例が多かった。特に、本研究における胎児期脳形成異常症例の検討を総括すると、胎児画像診断・遺伝子診断で確定診断に至らなかった症例中に、大脳における分化方向の明らかでない細胞の増殖を伴う神経細胞移動異常を呈する症例が多くみられたので、脳発達異常の正確な神経病理学的解析を基盤に置きつつ、分子レベルでのメカニズム解明、さらに遺伝子異常を見出すための網羅的解析法の導入をすすめる必要があると考えられた。

臨床と病理や分子遺伝学などがタイアップし、遺伝子解析を含む脳形成異常の出生前診断精度の向上をめざすとともに、ヒト細胞を用いた実験病理学的研究による病態解明を推進することによって、将来的に胎内におけるレスキュー・分子標的治療への展開が可能となることを願っている。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Norman MG, McGillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ (1995) Congenital Malformation of the Brain. Pathological, embryological, clinical radiological and genetic aspects. Oxford University Press, New York.
- 2) Itoh K, Ogi H, Yaoi T, Yoshifuji K, Pooh R, Yamasaki M, Fushiki S. Semilobar holoprosencephaly with a unique traversed sylvian sulcus. Neuropathol Appl Neurobiol 2011; 137: 685-688.
- 3) Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S. Hypoplasia of the spinal cord in a case of foetal akinesia /arthrogryposis sequences. Neuropathol Appl Neurobiol 2013; 39: 441-444.
- 4) Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S. Brain malformation with loss of normal FGFR3 expression in thanatophoric dysplasia type I. Neuropathology 2013; 33: 663-666.
- 5) Cohen MM. Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions. Birth Defects Res Part A 2006; 76: 658-73.
- 6) Solomon BD, Lacbawan F, Mercier S, Clegg NJ, Delgado MR, Rosenbaum K, Dubourg C, David V, Olney AH, Wehner L-E, Hehr U, Bale S, Paulussen A, Smeets HJ, Hardisty E, Tylki-Szymanska, Pronicka E, Clemens M, McPherson E, Hennekam RCM, Hahn J, Stashinko E, Levey E, Wiczorek D, Roeder E, Schell-Apacik CC, Booth CW, Thomas RL, Kenwrick S, Cummings DAT, Bous SM, Keaton A, Balog JZ, Hadley

- D, Zhou N, Long R, Vélez JI, Pineda-Alvarez DE, Odent S, Roessler E, Muenke M. Mutations in *ZIC2* in human holoprosencephaly: description of a novel *ZIC2* specific phenotype and comprehensive analysis of 157 individuals. *J Med Genet* 2010; 47: 513-24.
- 7) Nousiainen HO, Kestilä M, Pakkasjärvi N, Honkala H, Kuure S, Tallila J, Vuopala K, Ignatius J, Herva R, Peltonen L. Mutations in mRNA export mediator *GLE1* result in a fetal motoneuron disease. *Nat Genet* 2008; 40: 155-157.
- 8) Hall JG. Pena-Shokeir phenotype (fetal akinesia deformation sequence). *Birth defects research (Part A)* 2009; 85: 677-694.
- 9) Hevner RF. The cerebral cortex malformation in thanatophoric dysplasia: neuropathology and pathogenesis. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 208-221.
- 10) Inglis-Broadgate SL, Thomson RE, Pellicano F et al. *FGFR3* regulates brain size by controlling progenitor cell proliferation and apoptosis during embryonic development. *Dev Biol* 2005; 279: 73-85.
- 11) Thomson RE, Kind PC, Graham NA et al. Fgf receptor 3 activation promotes selective growth and expansion of occipitotemporal cortex. *Neural Dev* 2009, 4: 4.

著者プロフィール



伊東 恭子 Kyoko Itoh

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学・教授

略 歴：1982年3月 神戸大学医学部医学科卒業

1982年7月 医療法人愛仁会高槻病院 小児科勤務

1992年4月 神戸大学医学部病理学第一講座助手, 1996年11月より講師

1993年6月～1996年10月 ドイツ連邦共和国 Ludwig-Maximilian 大学神経病理学教室へ留学

2000年10月～2002年7月 アメリカ合衆国 Case Western Reserve 大学神経科学教室へ留学

2002年8月 京都府立医科大学 講師 (附属脳・血管系老化研究センター病態病理学部門)

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 助教授 (分子病態病理学)

2008年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 准教授 (分子病態病理学)

2015年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授 (分子病態病理学)
京都府立医科大学医学部医学科病理学教室分子病態病理学部門 教授 (兼務)

専門分野：神経病理学, 発生神経生物学

主な業績：

英文著書

Itoh K. Clinical Neuroembryology. 2nd ed. In: ten Donkelaar HJ, Lammens M, Hori A, editors. Springer, Heidelberg: pp256-257, pp281-282, pp299, pp479-480, 2014.

和文著書

伏木信次, 伊東恭子. 第11章 神経・筋疾患. 解明病理学. 第2版 青笹克之編. 医歯薬出版株式会社, 東京: pp590-663, 2013.

英文原著

1. Itoh K, Cheng L, Kamei Y, Fushiki S, Kamiguchi H, Gutwein P, Stoeck A, Arnold B, Altevogt P, Lemmon V. Brain development in mice lacking L1-L1 homophilic adhesion. *J Cell Biol* 165: 145-154, 2004.
2. Itoh K, Fushiki S, Kamiguchi H, Arnold B, Altevogt P, Lemmon V. Disrupted Schwann cell-axon interactions in peripheral nerves of mice with altered L1-integrin interactions. *Mol Cell Neurosci* 30: 131-136, 2005.
3. Nishida A, Kataoka N, Takeshima Y, Yagi M, Awano H, Ota M, Itoh K, Hagiwara M, Matsuo M. Chemical treatment enhances skipping of a mutated exon in the dystrophin gene. *Nat Commun* 2: 308, 2011.
4. Tozawa T, Itoh K, Yaoi T, Tando S, Umekage M, Dai H, Hosoi H, Fushiki S. The shortest isoform of dystrophin (Dp40) interacts with a group of presynaptic proteins to form a presumptive novel complex in the mouse brain. *Mol Neurobiol* 45: 287-297, 2012.
5. Kishimoto T, Itoh K, Umekage M, Tonosaki M, Yaoi T, Fukui K, Fushiki S. Downregulation of L1 perturbs neuronal migration and alters the expression of transcription factors in murine neocortex. *J Neurosci Res* 91: 42-50, 2013.
6. Tonosaki M, Itoh K, Umekage M, Kishimoto T, Yaoi T, Lemmon VP, Fushiki S. L1cam is crucial for cell locomotion and terminal translocation of the soma in radial migration during murine corticogenesis. *PLOS ONE* 9: e86186, 2014.
7. Fujimoto T, Itoh K, Yaoi T, Fushiki S. Somatodendritic and excitatory postsynaptic distribution of neuron-type dystrophin isoform, Dp40, in hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 452: 79-84, 2014.
8. Itoh K, Fushiki S. The role of L1cam in murine corticogenesis, and the pathogenesis of hydrocephalus. *Pathol Int* 65: 58-66, 2015.