

Title	発生期脳室下帯における多極性双極性ニューロン変換の分子機構
Sub Title	Molecular mechanisms underlying transition from multipolar to bipolar neurons in the developing neocortex
Author	廣田, ゆき (Hirota, Yuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>大脳新皮質形成過程においては莫大な数の幼若ニューロンが組織内を長距離移動し、秩序ある層構造を形成する。脳室帯で誕生して移動開始直後のニューロンは多極性の形態を持ち、多極性細胞移動と呼ばれるユニークな移動様式を示したのちに双極性ニューロンへと変換するが、その制御機構には不明な点が多く残されている。細胞外糖蛋白質リーリンは受容体ApoER2とVLDLRに結合してシグナルを伝達することによって発生期大脳皮質のニューロンの放射状移動を制御する。我々は昨年度までにApoER2ノックアウトマウスにおいて(1)中間帯での多極性細胞移動を含むニューロン移動が障害されること、(2)ニューロンが辺縁帯直下で正常に停止せず辺縁帯内部へ侵入すること、(3)リーリンシグナル下流で働く因子のうち、Rap1, integrin, Aktが辺縁帯直下でのニューロンの移動停止に、Aktが中間帯でのニューロン移動をApoER2下流で制御することを明らかにした。今年度はApoER2が上記の通り2つの異なる機能を中間帯および辺縁帯直下で遂行するメカニズムを明らかにするために、ApoER2と結合して機能を修飾するコレセプターの存在を想定し、ApoER2と結合する分子を探索した。その結果、中間帯で発現する複数の受容体分子がApoER2と結合することを生化学的手法により見出した。また、ApoER2のノックアウトマウスを用いた初代培養実験により、ApoER2を欠損したニューロンではこれらの受容体分子を介して従来示すリガンドへの反応性を低下させることを見出した。これらの結果はApoER2が受容体複合体を形成することによりニューロン移動を制御する可能性を示唆している。</p> <p>The extracellular glycoprotein Reelin sends signals to various downstream molecules by binding to its receptors, ApoER2 and VLDLR and exerts crucial roles in the neuronal migration. In the developing neocortex, Reelin is expressed at a high level in the marginal zone and at a low level in the lower part of the intermediate zone. Previous studies have shown that the Reelin signal controls behavior of migratory neurons in these regions, however, the cellular and molecular functions of Reelin signaling in the cortical development are not yet fully understood.</p> <p>In present study, we examined the migratory behavior of Apoer2-deficient neurons in the developing brain. Stage-specific labeling of newborn neurons revealed that the neurons ectopically invaded the marginal zone and that neuronal migration of both early- and late-born neurons was disrupted in the intermediate zone in the Apoer2 KO mice. Rescue experiments showed that ApoER2 functions both in cell-autonomous and non-cell-autonomous manners, that Rap1, integrin, and Akt are involved in the termination of migration beneath the marginal zone, and that Akt also controls neuronal migration in the intermediate zone downstream of ApoER2. These data indicate that ApoER2 controls multiple processes in neuronal migration, including the early stage of radial migration and termination of migration beneath the marginal zone in the developing neocortex. We also searched for binding partner of ApoER2 and found that several receptor molecules are required for repulsive response of neurons to ligands secreted from cortical plate neurons. These observations suggest that ApoER2 regulates the neuronal migration via formation of receptor complex.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=201700001-20170305

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	廣田 ゆき	氏名 (英語)	Yuki Hirota		
研究課題 (日本語)						
発生期脳室下帯における多極性-双極性ニューロン変換の分子機構						
研究課題 (英訳)						
Molecular mechanisms underlying transition from multipolar to bipolar neurons in the developing neocortex						
1. 研究成果実績の概要						
<p>大脳新皮質形成過程においては莫大な数の幼若ニューロンが組織内を長距離移動し、秩序ある層構造を形成する。脳室帯で誕生して移動開始直後のニューロンは多極性の形態を持ち、多極性細胞移動と呼ばれるユニークな移動様式を示したのちに双極性ニューロンへと変換するが、その制御機構には不明な点が多く残されている。細胞外糖蛋白質リーリンは受容体 ApoER2 と VLDLR に結合してシグナルを伝達することによって発生期大脳皮質のニューロンの放射状移動を制御する。我々は昨年度までに ApoER2 ノックアウトマウスにおいて(1)中間帯での多極性細胞移動を含むニューロン移動が障害されること、(2)ニューロンが辺縁帯直下で正常に停止せず辺縁帯内部へ侵入すること、(3)リーリンシグナル下流で働く因子のうち、Rap1、integrin、Akt が辺縁帯直下でのニューロンの移動停止に、Akt が中間帯でのニューロン移動を ApoER2 下流で制御することを明らかにした。今年度は ApoER2 が上記の通り2つの異なる機能を中間帯および辺縁帯直下で遂行するメカニズムを明らかにするために、ApoER2 と結合して機能を修飾するコレセプターの存在を想定し、ApoER2 と結合する分子を探索した。その結果、中間帯で発現する複数の受容体分子が ApoER2 と結合することを生化学的手法により見出した。また、ApoER2 のノックアウトマウスを用いた初代培養実験により、ApoER2 を欠損したニューロンではこれらの受容体分子を介して従来示すりガンドへの反応性を低下させることを見出した。これらの結果は ApoER2 が受容体複合体を形成することによりニューロン移動を制御する可能性を示唆している。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The extracellular glycoprotein Reelin sends signals to various downstream molecules by binding to its receptors, ApoER2 and VLDLR and exerts crucial roles in the neuronal migration. In the developing neocortex, Reelin is expressed at a high level in the marginal zone and at a low level in the lower part of the intermediate zone. Previous studies have shown that the Reelin signal controls behavior of migratory neurons in these regions, however, the cellular and molecular functions of Reelin signaling in the cortical development are not yet fully understood.</p> <p>In present study, we examined the migratory behavior of Apoer2-deficient neurons in the developing brain. Stage-specific labeling of newborn neurons revealed that the neurons ectopically invaded the marginal zone and that neuronal migration of both early- and late-born neurons was disrupted in the intermediate zone in the Apoer2 KO mice. Rescue experiments showed that ApoER2 functions both in cell-autonomous and non-cell-autonomous manners, that Rap1, integrin, and Akt are involved in the termination of migration beneath the marginal zone, and that Akt also controls neuronal migration in the intermediate zone downstream of ApoER2. These data indicate that ApoER2 controls multiple processes in neuronal migration, including the early stage of radial migration and termination of migration beneath the marginal zone in the developing neocortex. We also searched for binding partner of ApoER2 and found that several receptor molecules are required for repulsive response of neurons to ligands secreted from cortical plate neurons. These observations suggest that ApoER2 regulates the neuronal migration via formation of receptor complex.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Hirota, Y., Kubo, K., Fujino, T., Yamamoto, T., Nakajima, K.	ApoER2 controls not only neuronal migration in the intermediate zone, but also termination of migration in the developing cerebral cortex.	Cerebral Cortex	2018年1月			
Hirota, Y., Nakajima, K.	Control of Neuronal Migration and Aggregation by Reelin Signaling in the Developing Cerebral Cortex.	Front. Cell Dev. Biol.	2017年4月			