

Title	発生期大脳皮質における抑制性神経細胞の分化制御機構
Sub Title	Regulatory mechanism for the differentiation of inhibitory neurons during mouse cortical development
Author	林, 周宏(Hayashi, Kanehiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>大脳皮質は興奮性神経細胞と抑制性神経細胞がバランスよく配置され活動することにより、その高次機能を可能としている。一方、そのバランスの不均衡は、てんかんや精神疾患に繋がること示唆されている。抑制性神経細胞は20種以上のサブタイプが存在するが、大部分が基底核原基で誕生し、大脳皮質内に移動する。そして、抑制性神経細胞の分化制御機構の多くは未だ不明である。以前、申請者らは抑制性神経細胞を分化誘導する因子として分泌性因子Xを同定し、初代培養神経細胞において、実際に分子Xが抑制性神経細胞の分化に影響を与えることを確認していた。本研究では、「発生期の脳皮質内で、分子Xがどのように抑制性神経前駆細胞を分化制御するか」を明らかにすることを目的として行った。</p> <p>始めに、分子Xおよびその受容体(X受容体)の発現領域、発現時期をマウス胎仔大脳皮質を用いたin situ hybridizationにより解析した。その結果、分子Xは少なくともマウス胎生10日目より、脈絡叢より分泌されていることが分かった。また、X受容体は抑制性神経前駆細胞が基底核原基にいる時期より発現していることを明らかにした。この結果は、分子Xによる抑制性神経細胞の分化制御は抑制性神経前駆細胞誕生時期より行われている可能性を示唆している。</p> <p>次に、X受容体を抑制性神経細胞特異的に欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを用いて、抑制性神経細胞の各サブタイプの割合を解析し、野生型と比較検討した。その結果、大脳皮質前頭前野で抑制性神経細胞のサブタイプの割合が変化しているのが確認された。この結果は、分子Xがin vivoでも抑制性神経細胞の分化制御に関与していることを示唆している。</p> <p>今後は、分子Xによる抑制性神経細胞分化制御の分子メカニズムを解明していくことを目指す。</p> <p>Balances of position and activity between excitatory and inhibitory neurons in the mammalian cortex enable higher brain functions. Conversely, it is suggested that the imbalance between these neurons may cause epilepsy and some mental diseases. Inhibitory neuron possesses over 20 kinds of subtypes and most of these neurons are born in the medial or lateral ganglionic eminences and migrate into the cortical plate. To date, the regulatory mechanism for the differentiation of inhibitory neurons are largely unknown. Previously, we identified the secreted factor X induces the differentiation of progenitor cells of inhibitory neurons on the primary cultured system. In this study, we aimed to clarify how the molecule X regulates the differentiation of progenitor cells of inhibitory neurons.</p> <p>In order to analyze the expression profile of the molecule X and its receptor (X receptor), in situ hybridization was performed by using mouse embryonic forebrain. The molecule X was expressed at least at embryonic 10 days from the choroid plexus. On the other hand, the X receptor was expressed in the progenitor cells of inhibitory neurons in the medial ganglionic eminence. This result suggests the possibility that the molecule X may affects the differentiation of inhibitory neurons around the day when these neurons are born.</p> <p>Next, the X receptor conditional knockout mouse was utilized. The populations of each subtype of inhibitory neurons in the cortex of the knockout mouse was counted and compared with those of wild-type mouse. The proportions of each subtype of inhibitory neurons were altered in the prefrontal cortex of the knockout mouse. The result suggests that the molecule X is involved in the regulation of differentiation of inhibitory neurons in vivo.</p> <p>In the future, we will clarify the molecular mechanism to regulate the differentiation of inhibitory neurons by the molecule X.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180351">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180351</a>

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	林 周宏	氏名 (英語)	Kanehiro Hayashi		
研究課題 (日本語)						
発生期大脳皮質における抑制性神経細胞の分化制御機構						
研究課題 (英訳)						
Regulatory mechanism for the differentiation of inhibitory neurons during mouse cortical development						
1. 研究成果実績の概要						
<p>大脳皮質は興奮性神経細胞と抑制性神経細胞がバランスよく配置され活動することにより、その高次機能を可能としている。一方、そのバランスの不均衡は、てんかんや精神疾患に繋がることが示唆されている。抑制性神経細胞は20種以上のサブタイプが存在するが、大部分が基底核原基で誕生し、大脳皮質内に移動する。そして、抑制性神経細胞の分化制御機構の多くは未だ不明である。以前、申請者らは抑制性神経細胞を分化誘導する因子として分泌性因子Xを同定し、初代培養神経細胞において、実際に分子Xが抑制性神経細胞の分化に影響を与えることを確認していた。本研究では、「発生期の脳皮質内で、分子Xがどのように抑制性神経前駆細胞を分化制御するか」を明らかにすることを目的として行った。</p> <p>始めに、分子Xおよびその受容体(X受容体)の発現領域、発現時期をマウス胎仔大脳皮質を用いたin situ hybridizationにより解析した。その結果、分子Xは少なくともマウス胎生10日目より、脈絡叢より分泌されていることが分かった。また、X受容体は抑制性神経前駆細胞が基底核原基にいる時期より発現していることを明らかにした。この結果は、分子Xによる抑制性神経細胞の分化制御は抑制性神経前駆細胞誕生時期より行われている可能性を示唆している。</p> <p>次に、X受容体を抑制性神経細胞特異的に欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを用いて、抑制性神経細胞の各サブタイプの割合を解析し、野生型と比較検討した。その結果、大脳皮質前頭前野で抑制性神経細胞のサブタイプの割合が変化しているのが確認された。この結果は、分子Xがin vivoでも抑制性神経細胞の分化制御に関与していることを示唆している。</p> <p>今後は、分子Xによる抑制性神経細胞分化制御の分子メカニズムを解明していくことを目指す。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Balances of position and activity between excitatory and inhibitory neurons in the mammalian cortex enable higher brain functions. Conversely, it is suggested that the imbalance between these neurons may cause epilepsy and some mental diseases. Inhibitory neuron possesses over 20 kinds of subtypes and most of these neurons are born in the medial or lateral ganglionic eminences and migrate into the cortical plate. To date, the regulatory mechanism for the differentiation of inhibitory neurons are largely unknown. Previously, we identified the secreted factor X induces the differentiation of progenitor cells of inhibitory neurons on the primary cultured system. In this study, we aimed to clarify how the molecule X regulates the differentiation of progenitor cells of inhibitory neurons.</p> <p>In order to analyze the expression profile of the molecule X and its receptor (X receptor), in situ hybridization was performed by using mouse embryonic forebrain. The molecule X was expressed at least at embryonic 10 days from the choroid plexus. On the other hand, the X receptor was expressed in the progenitor cells of inhibitory neurons in the medial ganglionic eminence. This result suggests the possibility that the molecule X may affect the differentiation of inhibitory neurons around the day when these neurons are born.</p> <p>Next, the X receptor conditional knockout mouse was utilized. The populations of each subtype of inhibitory neurons in the cortex of the knockout mouse was counted and compared with those of wild-type mouse. The proportions of each subtype of inhibitory neurons were altered in the prefrontal cortex of the knockout mouse. The result suggests that the molecule X is involved in the regulation of differentiation of inhibitory neurons in vivo.</p> <p>In the future, we will clarify the molecular mechanism to regulate the differentiation of inhibitory neurons by the molecule X.</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)			