

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	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>大脳皮質ではニューロンの約70%が興奮性ニューロンであり、発生過程においてこれらのニューロンは外套の脳室に面した脳室帯とそのすぐ上部にある脳室下帯で産生される。その後、ニューロンは複数の異なる移動様式を示しながら放射状に脳表層へ向かって移動し、皮質板を形成する。巨大細胞外糖タンパク質であるリーリンは主に辺縁帯に含まれるカハールレチウス細胞から分泌され、受容体ApoER2とVLDLRに結合することによってシグナルを伝達し、大脳皮質形成を制御する。これまでの研究でリーリンシグナルがニューロン移動過程において複数のステップを制御することが明らかになってきた。我々は最近、Apoer2 KOにおいてニューロンが辺縁帯内部へ侵入することを報告した。このことはリーリンシグナルがニューロン移動停止において重要な機能を果たすことを示唆している。一方、Vldlr KOマウスに関しては辺縁帯に存在するニューロンの数が増加することが報告されていたが、ニューロン移動の詳細は調べられていなかった。私たちはVldlr KOマウスにおいて脳室帯で産生されたマウスを子宮内エレクトロポレーションによって標識し、移動を追跡した。その結果、ニューロンの放射状移動は正常に行われる一方で、辺縁帯直下でのニューロン移動停止が損なわれて過剰な移動を生じ、少数の細胞は辺縁帯内部に進入することを見出した。また辺縁帯に分布するVLDLR欠損ニューロンは樹状突起の形成不全を生じていた。さらに、リーリンシグナル下流で機能することが知られる分子のうち、Akt, Rap1, integrin $\alpha 5 \beta 1$の導入により移動の表現型がレスキューされることを見出した。これらの結果からVLDLRは樹状突起形成を介してニューロンの移動を正常に停止させることが示唆された。</p> <p>During neocortical development, excitatory neurons generated in the ventricular zone migrate towards the pial surface. Neurons stop migrating when they reach at just beneath the marginal zone, then following neurons pass through preceding neurons to establish superficial layers, resulting in a so-called "inside-out" pattern. This layer formation is regulated by several signaling cascades, including the Reelin signaling. Reelin is a glycoprotein mainly secreted by Cajal-Retzius neurons in the marginal zone, and known to function via its lipoprotein receptors, apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) and very low density lipoprotein receptor (Vldlr), and the cytoplasmic adaptor protein disabled 1 (Dab1). The Vldlr single mutant shows invasion of migrating neurons into the MZ without defect in the radial migration, whereas reeler mice lacking the Reelin protein, Apoer2/Vldlr double knockout mice and Dab1 mutants show severe migration defects with roughly inverted formation of the cortical layers, suggesting that Vldlr has specific roles for termination of neuronal migration beneath the MZ. However, precise mechanisms by which Reelin signaling controls the termination of neuronal migration remains unclear. Here, to gain insight into the role of Vldlr-mediated Reelin signaling during cortical development, we examined the migratory behavior of Vldlr-deficient neurons in the developing brain. Stage-specific labeling of newborn neurons revealed that the both the earlier-born and later-born neurons ectopically invaded the MZ in the Vldlr mutants and that Vldlr-deficiency significantly impaired dendrite outgrowth in the MZ. Rescue experiments showed that Vldlr has a cell-autonomous function and that adhesion molecules function downstream of Vldlr. These results suggest that Vldlr controls the proper termination of radial migration during cortical development.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180368

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	300 (A) 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>大脳皮質ではニューロンの約70%が興奮性ニューロンであり、発生過程においてこれらのニューロンは外套の脳室に面した脳室帯とそのすぐ上部にある脳室下帯で産生される。その後、ニューロンは複数の異なる移動様式を示しながら放射状に脳表層へ向かって移動し、皮質板を形成する。巨大細胞外糖タンパク質であるリーリンは主に辺縁帯に含まれるカハルレチウス細胞から分泌され、受容体 ApoER2 と VLDLR に結合することによってシグナルを伝達し、大脳皮質形成を制御する。これまでの研究でリーリンシグナルがニューロン移動過程において複数のステップを制御することが明らかになってきた。我々は最近、Apoer2 KO においてニューロンが辺縁帯内部へ侵入することを報告した。このことはリーリンシグナルがニューロン移動停止において重要な機能を果たすことを示唆している。一方、Vldlr KO マウスに関しては辺縁帯に存在するニューロンの数が増加することが報告されていたが、ニューロン移動の詳細は調べられていなかった。私たちは Vldlr KO マウスにおいて脳室帯で産生されたマウスを子宮内エレクトロポレーションによって標識し、移動を追跡した。その結果、ニューロンの放射状移動は正常に行われる一方で、辺縁帯直下でのニューロン移動停止が損なわれて過剰な移動を生じ、少数の細胞は辺縁帯内部に進入することを見出した。また辺縁帯に分布する VLDLR 欠損ニューロンは樹状突起の形成不全を生じていた。さらに、リーリンシグナル下流で機能することが知られる分子のうち、Akt, Rap1, integrin $\alpha 5 \beta 1$ の導入により移動の表現型がレスキューされることを見出した。これらの結果から VLDLR は樹状突起形成を介してニューロンの移動を正常に停止させることが示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>During neocortical development, excitatory neurons generated in the ventricular zone migrate towards the pial surface. Neurons stop migrating when they reach at just beneath the marginal zone, then following neurons pass through preceding neurons to establish superficial layers, resulting in a so-called "inside-out" pattern. This layer formation is regulated by several signaling cascades, including the Reelin signaling. Reelin is a glycoprotein mainly secreted by Cajal-Retzius neurons in the marginal zone, and known to function via its lipoprotein receptors, apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) and very low density lipoprotein receptor (Vldlr), and the cytoplasmic adaptor protein disabled 1 (Dab1). The Vldlr single mutant shows invasion of migrating neurons into the MZ without defect in the radial migration, whereas reeler mice lacking the Reelin protein, Apoer2/Vldlr double knockout mice and Dab1 mutants show severe migration defects with roughly inverted formation of the cortical layers, suggesting that Vldlr has specific roles for termination of neuronal migration beneath the MZ. However, precise mechanisms by which Reelin signaling controls the termination of neuronal migration remains unclear. Here, to gain insight into the role of Vldlr-mediated Reelin signaling during cortical development, we examined the migratory behavior of Vldlr-deficient neurons in the developing brain. Stage-specific labeling of newborn neurons revealed that the both the earlier-born and later-born neurons ectopically invaded the MZ in the Vldlr mutants and that Vldlr-deficiency significantly impaired dendrite outgrowth in the MZ. Rescue experiments showed that Vldlr has a cell-autonomous function and that adhesion molecules function downstream of Vldlr. These results suggest that Vldlr controls the proper termination of radial migration during cortical development.</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)			
廣田ゆき, 仲嶋一範	リーリンシグナルによるニューロン移動停止制御機構	第124回日本解剖学会総会 全国学術集会	2019年3月			
廣田ゆき, 仲嶋一範	リーリンシグナルによるニューロン移動停止制御機構	第41回日本分子生物学会年会	2018年11月			
廣田ゆき, 仲嶋一範	大脳皮質発生におけるリーリンシグナルの機能	2018年度生理学研究所研究会「神経発達・再生研究会」	2018年10月			
Yuki Hirota, Kazunori Nakajima	How does Reelin signaling control the termination of neuronal migration?	第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会合同年会	2018年9月			