慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	脳の神経回路基盤である細胞配置の変化によって生じる病態の解明
Sub Title	Analysis of the pathological mechanisms of changes in neuronal distributions in the brain
Author	久保, 健一郎(Kubo, Ken-ichiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	統合失調症や自閉症などの精神神経疾患の脳病理所見として、大脳皮質の神経細胞配置の変化が指摘されている。しかし、これまで、これらの神経細胞配置の変化は、あくまで脳の発生・発達期における障害の痕跡と捉えられ、神経細胞配置の変化それ自体の病態への関与は十分に検証されていない。本研究では、神経細胞配置の変化が、動物行動にどのような病的な影響を与えるのかを明らかにしようとした。 本年度、神経細胞配置の変化を検出するための鋭敏な方法として、FlashTag法の確立を行い、報告した。この方法は、神経細胞が移動を開始する脳室面に存在する細胞のみを可視化することができるため、これまで均一と思われていたマウス大脳新皮質の部位による移動度の違いを検出することができた。この方法を用いることで、今後、遺伝要員や環境要因による、微細な神経細胞配置の変化を明らかにすることができると期待される。また、正常のマウスの前頭前皮質に対して、部位特異的な遺伝子導入技術を用いて、蛍光タンパク質を発現するプラスミドと同時に、神経活動を操作するためのチャンネルロドプシン等を発現するプラスミドを導入した上で、光刺激を加え、動物行動への影響を観察した。その結果、正常のマウスにおいても、前頭前皮質での神経活動調節によって、動物の行動に変化が生じる可能性が示された。この知見について、論文化するための準備を進めた。 加えて、倫理委員会において申請が承認されたため、実際にヒトの死後脳組織を用いて、統合失調症患者と正常対照者の脳における、神経細胞配置の比較を開始した。また、これまでに得られたヒトとマウスの脳の発生過程の比較についての知見を俯瞰した総説を執筆した。これらの知見は、今後の研究で、発生過程における障害が想定されている精神神経疾患の病態に、神経細胞配置の変化がどのように関与するかを理解する上で、有用であると考えられる。 Abnormal neuronal cytoarchitectures have been reported as one of the neuropathological findings of neuropsychiatric disorders. However, the pathophysiological roles of these abnormal neuronal cytoarchitectures have not been fully understood. To understand them, we are investigating how these abnormal neuronal cytoarchitectures affect animal behaviors. We developed and reported a Flash-Tag technology to detect abnormal neuronal cytoarchitectures sensitively (Yoshinaga et al., iScience, 2021). By using this technology, we revealed a regional difference in the migratory behaviors during mouse neocortical development, which will enable us to investigate the effect of genetic or environmental factors on brain development in detail. We also prepared to report that light stimulation of transfected Channelrhodopsin 2 in the medial prefrontal cortex of intact mice affected some of animal behaviors. This finding will be useful to elucidate the pathophysiological roles of the abnormal neuronal cytoarchitectures. Moreover, we started to compare the distribution of neurons in the brains of schizophrenia patients and control subjects. To understand the structures of the human brains, we have reviewed findings from the studies on development of the human and mouse neocortices (Kubo and Deguchi, J. Obstet. Gynaecol. Res., 2020). Those findings will also be useful to understand how abnormal neuronal cytoarchitectures play pathophysiological roles in neuropsychiatric disorders.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200249

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.

2020年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2021年4月7日

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	1,000 （特A）千円
	氏名	久保 健一郎	氏名（英語）	Ken-ichiro Kubo		

研究課題（日本語）

脳の神経回路基盤である細胞配置の変化によって生じる病態の解明

研究課題（英訳）

Analysis of the pathological mechanisms of changes in neuronal distributions in the brain

１．研究成果実績の概要

統合失調症や自閉症などの精神神経疾患の脳病理所見として、大脳皮質の神経細胞配置の変化が指摘されている。しかし、これまで、これらの神経細胞配置の変化は、あくまで脳の発生・発達期における障害の痕跡と捉えられ、神経細胞配置の変化それ自体の病態への関与は十分に検証されていない。本研究では、神経細胞配置の変化が、動物行動にどのような病的な影響を与えるのかを明らかにしようとした。

本年度、神経細胞配置の変化を検出するための鋭敏な方法として、FlashTag 法の確立を行い、報告した。この方法は、神経細胞が移動を開始する脳室面に存在する細胞のみを可視化することができるため、これまで均一と思われていたマウス大脳新皮質の部位による移動度の違いを検出することができた。この方法を用いることで、今後、遺伝要員や環境要因による、微細な神経細胞配置の変化を明らかにすることができると期待される。また、正常のマウスの前頭前皮質に対して、部位特異的な遺伝子導入技術を用いて、蛍光タンパク質を発現するプラスミドと同時に、神経活動を操作するためのチャンネルロドプシン等を発現するプラスミドを導入した上で、光刺激を加え、動物行動への影響を観察した。その結果、正常のマウスにおいても、前頭前皮質での神経活動調節によって、動物の行動に変化が生じる可能性が示された。この知見について、論文化するための準備を進めた。

加えて、倫理委員会において申請が承認されたため、実際にヒトの死後脳組織を用いて、統合失調症患者と正常対照者の脳における、神経細胞配置の比較を開始した。また、これまでに得られたヒトとマウスの脳の発生過程の比較についての知見を俯瞰した総説を執筆した。これらの知見は、今後の研究で、発生過程における障害が想定されている精神神経疾患の病態に、神経細胞配置の変化がどのように関与するかを理解する上で、有用であると考えられる。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Abnormal neuronal cytoarchitectures have been reported as one of the neuropathological findings of neuropsychiatric disorders. However, the pathophysiological roles of these abnormal neuronal cytoarchitectures have not been fully understood. To understand them, we are investigating how these abnormal neuronal cytoarchitectures affect animal behaviors.

We developed and reported a Flash-Tag technology to detect abnormal neuronal cytoarchitectures sensitively (Yoshinaga et al., iScience, 2021). By using this technology, we revealed a regional difference in the migratory behaviors during mouse neocortical development, which will enable us to investigate the effect of genetic or environmental factors on brain development in detail.

We also prepared to report that light stimulation of transfected Channelrhodopsin 2 in the medial prefrontal cortex of intact mice affected some of animal behaviors. This finding will be useful to elucidate the pathophysiological roles of the abnormal neuronal cytoarchitectures.

Moreover, we started to compare the distribution of neurons in the brains of schizophrenia patients and control subjects. To understand the structures of the human brains, we have reviewed findings from the studies on development of the human and mouse neocortices (Kubo and Deguchi, J. Obstet. Gynaecol. Res., 2020). Those findings will also be useful to understand how abnormal neuronal cytoarchitectures play pathophysiological roles in neuropsychiatric disorders.

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）
Ken-Ichiro Kubo, Kimiko Deguchi	Human neocortical development as a basis to understand mechanisms underlying neurodevelopmental disabilities in extremely preterm infants	J Obstet Gynaecol Res	2020 Nov
Satoshi Yoshinaga, Minkyun Shin, Ayako Kitazawa, Kazuhiro Ishii, Masato Tanuma, Atsushi Kasai, Hitoshi Hashimoto, Shigeaki Kanatani, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima.	Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling	iScience	2021, in press