

Title	ニューロン反発因子を介した大脳皮質形成機構
Sub Title	Repulsive signals controlling neuronal migration during neocortical development
Author	廣田, ゆき (Hirota, Yuki)
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	<p>哺乳類大脳皮質形成過程では、脳室帯で誕生した興奮性ニューロンは脳表層に向けて移動し、最表層である辺縁帯に到達すると移動を停止する。それにより後続のニューロンが停止したニューロンを追い越して最表層に到達し、多種サブタイプから成る層構造を形成する。ニューロン移動停止はその実現に貢献する重要なステップであるが、その制御機構には不明な点が多く残されている。本研究では、大脳皮質形成において多様な機能を有するリーリングナルに着目し、リーリン受容体VLDLRが辺縁帯でのニューロン移動停止に必要であることを報告した。さらに、表層付近でのニューロン移動停止が辺縁帯に存在する複数のニューロン反発因子により制御されることを見出した。これらのうち、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン ( CSPG ) に着目し、まず培養下において移動ニューロンがCSPGから強い反発を受けることを明らかにした。この反発作用はCSPGをコンドロイチン硫酸分解酵素で前処理することにより減弱したことから、コンドロイチン硫酸鎖がニューロンの反発に関与することが明らかとなった。また、CSPGの受容体として知られる分子のうち、辺縁帯直下の移動ニューロンに発現するものをmRNA発現公共データベース(Genepaint, 独マックスプランク研究所、Allen brain atlas, 米Allen脳科学研究所)から探索し、4種類 ( PTPRS,PTPRF/LAR, NgR1, NgR3 ) に着目した。これらのニューロン移動停止における機能を調べるために、RNA干渉法による生体内での機能阻害を行ったところ、PTPRS,PTPRF/LARにおいてニューロン移動パターンに異常が見られた。このことから、CSPGによりニューロン移動が制御されている可能性が示唆された。</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. We recently showed that, Vldlr, one of major Reelin receptors, has essential roles in the termination of neuronal migration beneath the marginal zone. We also found the several repulsive molecules are highly expressed in the marginal zone, suggesting their roles in the termination of neuronal migration. In present study, we focused on the CSPG and found that migrating neurons are repelled by CSPG in vitro. Treatment with Chondroitinase ABC decreased the repulsive effects of CSPG, suggesting that chondroitin chains is involved in the repulsive activity. We investigated the expression of CSPG receptors using public mRNA expression databases and found that four receptors ( PTPRS,PTPRF/LAR, NgR1, NgR3 ) are expressed in the migrating neurons near the marginal zone. Knockdown experiments for these receptors revealed that inhibition of PTPRS and PTPRF/LAR affect the neuronal migration, suggesting that CSPG has functions in the neuronal migration during neocortical development.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200306">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200306</a>

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)						
ニューロン反発因子を介した大脳皮質形成機構						
研究課題 (英訳)						
Repulsive signals controlling neuronal migration during neocortical development						
1. 研究成果実績の概要						
<p>哺乳類大脳皮質形成過程では、脳室帯で誕生した興奮性ニューロンは脳表層に向けて移動し、最表層である辺縁帯に到達すると移動を停止する。それにより後続のニューロンが停止したニューロンを追い越して最表層に到達し、多種サブタイプから成る層構造を形成する。ニューロン移動停止はその実現に貢献する重要なステップであるが、その制御機構には不明な点が多く残されている。本研究では、大脳皮質形成において多様な機能を有するリーリングナルに着目し、リーリン受容体 VLDLR が辺縁帯でのニューロン移動停止に必要であることを報告した。さらに、表層付近でのニューロン移動停止が辺縁帯に存在する複数のニューロン反発因子により制御されることを見出した。これらのうち、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)に着目し、まず培養下において移動ニューロンがCSPG から強い反発を受けることを明らかにした。この反発作用は CSPG をコンドロイチン硫酸分解酵素で前処理することにより減弱したことから、コンドロイチン硫酸鎖がニューロンの反発に関与することが明らかとなった。また、CSPG の受容体として知られる分子のうち、辺縁帯直下の移動ニューロンに発現するものを mRNA 発現公共データベース(Genepaint, 独マックスプランク研究所、Allen brain atlas, 米 Allen 脳科学研究所)から探索し、4 種類 (PTPRS,PTPRF/LAR, NgR1, NgR3) に着目した。これらのニューロン移動停止における機能を調べるために、RNA 干渉法による生体内での機能阻害を行ったところ、PTPRS,PTPRF/LAR においてニューロン移動パターンに異常が見られた。このことから、CSPG によりニューロン移動が制御されている可能性が示唆された。</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. We recently showed that, Vldlr, one of major Reelin receptors, has essential roles in the termination of neuronal migration beneath the marginal zone. We also found the several repulsive molecules are highly expressed in the marginal zone, suggesting their roles in the termination of neuronal migration. In present study, we focused on the CSPG and found that migrating neurons are repelled by CSPG in vitro. Treatment with Chondroitinase ABC decreased the repulsive effects of CSPG, suggesting that chondroitin chains is involved in the repulsive activity. We investigated the expression of CSPG receptors using public mRNA expression databases and found that four receptors (PTPRS,PTPRF/LAR, NgR1, NgR3) are expressed in the migrating neurons near the marginal zone. Knockdown experiments for these receptors revealed that inhibition of PTPRS and PTPRF/LAR affect the neuronal migration, suggesting that CSPG has functions in the neuronal migration during neocortical 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)			
Hirota, Y. and Nakajima, K.	VLDLR is not essential for Reelin-induced neuronal aggregation but suppresses neuronal invasion into the marginal zone.	Development	2020年6月			
廣田ゆき、仲嶋一範	VLDLR controls the positioning of pyramidal neurons by suppressing neuronal invasion into the marginal zone, rather than by promoting neuronal aggregation, during neocortical development	第 63 回日本神経化学会大会合同大会	2020年9月			
廣田ゆき、齋藤里香穂、佐野ひとみ、仲嶋一範	Mechanisms of the suppression of neuronal invasion into the marginal zone during layer formation of the mouse neocortex	第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会・第 98 回日本生理学会大会合同大会	2021年3月			