

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	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022.)
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。応募者はこれまでに、大脳皮質形成において多様な機能を有するリーリンシグナルに着目し、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 (Hirota and Nakajima., 2020)。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。本研究ではニューロン反発因子である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、その際にVLDLRの局在に影響を与えることを昨年度までに見出していた。そこでこの反発作用がCS鎖とCSPGコアタンパク質のどちらによるものかを調べるために、CS鎖を分解する酵素コンドロイチナーゼABCで前処理したところ、反発作用が減弱することを見出した。また、CSPGの受容体として知られる分子のうち、大脳皮質形成時期の移動ニューロンに発現するPTPRS,PTPRF/LARがニューロンの放射状移動と辺縁帯形成に関与することを昨年度までに見出していたが、これらの受容体はCS鎖依存的に下流シグナルを伝えることが報告されている。これらの知見より、辺縁帯に存在するCSPGはCS鎖依存的に辺縁帯の形成を制御す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. (Hirota and Nakajima., 2020). 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. Notably, VLDLR preferentially localized to neurite compared to cell body, suggesting that Reelin signaling is involved in neuronal repulsion mediated by CSPG. Pretreatment with Chondroitinase ABC, which removes CS-chains, significantly decreased repulsive responses. We also found that two CSPG receptors, PTPRS and PTPRF/LAR is required for both radial migration and cell aggregation caused by overexpression of Reelin, suggesting that CSPG controls these processes via CS-chain-dependent manner.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220276

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	補助額	1,000 (特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。応募者はこれまでに、大脳皮質形成において多様な機能を有するリーリングシグナルに着目し、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 (Hirota and Nakajima., 2020)。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。本研究ではニューロン反発因子である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、その際に VLDLR の局在に影響を与えることを昨年度までに見出していた。そこでこの反発作用が CS 鎖と CSPG コアタンパク質のどちらによるものかを調べるために、CS 鎖を分解する酵素コンドロイチナーゼ ABC で前処理したところ、反発作用が減弱することを見出した。また、CSPG の受容体として知られる分子のうち、大脳皮質形成時期の移動ニューロンに発現する PTPRS,PTPRF/LAR がニューロンの放射状移動と辺縁帯形成に関与することを昨年度までに見出していたが、これらの受容体は CS 鎖依存的に下流シグナルを伝えることが報告されている。これらの知見より、辺縁帯に存在する CSPG は CS 鎖依存的に辺縁帯の形成を制御す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. (Hirota and Nakajima., 2020). 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. Notably, VLDLR preferentially localized to neurite compared to cell body, suggesting that Reelin signaling is involved in neuronal repulsion mediated by CSPG. Pretreatment with Chondroitinase ABC, which removes CS-chains, significantly decreased repulsive responses. We also found that two CSPG receptors, PTPRS and PTPRF/LAR is required for both radial migration and cell aggregation caused by overexpression of Reelin, suggesting that CSPG controls these processes via CS-chain-dependent manner.</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)			
Honda T, Hirota Y, Nakajima K.	Heterozygous Dab1 null mutation disrupts neocortical and hippocampal development.	eNeuro	2023年3月			
廣田ゆき, 齋藤里香穂, 佐野ひとみ, 仲嶋一範.	Cadherin-6 regulates neuronal migration during neocortical development.	第45回日本神経科学大会・第64回日本神経化学学会大会・第32回日本神経回路学会大会合同大会	2022年6月			
Hirota Y, Saito R, Honda T, Sano H, Nakajima K.	Cadherin-6 controls radial migration of neurons during neocortical development.	第45回日本分子生物学会年会	2022年11月			