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

Title	The Caudal Migratory Stream : A Novel Migratory Stream of Intemeurons Derived from the Caudal Ganglionic Eminence in the Developing Mouse Forebrain
Sub Title	尾側細胞移動経路 : マウス発生期終脳における尾側基底核原基に由来する抑制性神経細胞の新しい細胞移動経路
Author	四津, 真人
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.19-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0019

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.

The Caudal Migratory Stream: A Novel Migratory Stream of Interneurons Derived from the Caudal Ganglionic Eminence in the Developing Mouse Forebrain

(尾側細胞移動経路：マウス発生期終脳における尾側基底核原基に由来する抑制性神経細胞の新しい細胞移動経路)

四　津　　真　人

内容の要旨

脳の神経細胞には、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞とがある。マウスの大脳の発生過程において、抑制性神経細胞は腹側の基底核原基ganglionic eminence（GE）で誕生して脳表面に平行に移動して大脳皮質、海馬、嗅球などに進入することが知られている。GEは解剖学的特徴と遺伝子発現パターンの特徴から３つの細胞産生領域［内側基底核原基medial ganglionic eminence（MGE），外側基底核原基lateral ganglionic eminence（LGE），尾側基底核原基caudal ganglionic eminence（CGE）］に分けることが出来る。MGEが主要な抑制性神経細胞の産生領域であるが、LGE、CGEも大脳皮質、海馬、嗅球の抑制性神経細胞を産生する。近年、GEに由来する抑制性神経細胞の細胞移動機構を明らかにする試みが盛んになされて来たが、その三次元的な移動プロファイルは明らかでなく、また、これらの研究がMGE/LGE由来の抑制性神経細胞を対象としていたため、CGEに由来する抑制性神経細胞の細胞移動機構は未だほとんど分かっていない。本研究ではマウス発生期終脳における各GEに由来する抑制性神経細胞の細胞移動経路、特にCGEに由来する抑制性神経細胞の細胞移動経路を明らかにするために以下の実験を行った結果、CGEから海馬へと続く抑制性神経細胞の新規の細胞移動経路を発見し、“尾側細胞移動経路Caudal Migratory Stream（CMS）”と命名した。

本研究で用いた手法としては、GEの各部分に由来する抑制性神経細胞の細胞移動経路を３次元的に解析することを可能にするために、大脳半球の小さな限られた部位に遺伝子を導入することが出来る“局所電気穿孔法”を新たに確立した。この技術を用いて胎生13.5日目のマウス大脳半球のMGEまたはCGEに赤色蛍光タンパク質を発現するプラスミドを導入し、全大脳半球培養法をもちいて40時間培養し解析した。さらに培養後の大脳半球のタイムラプス解析、*in vivo*における免疫組織学的解析、移植実験によりCMSを通る抑制性神経細胞の細胞移動の特徴を解析した。

実験結果としては、MGEに由来する抑制性神経細胞は外側方に移動し大脳皮質全体に広がって分布したのに対して、CGEに由来する抑制性神経細胞の大部分は大脳半球の最尾側端に向かって尾側に移動した。タイムラプス解析と*in vivo*における免疫組織学的解析により、CGEに由来する抑制性神経細胞の少なくとも一部が、CGEより尾側に移動し海馬にまで達する細胞移動経路に沿って移動することを見いだした。移植実験により、CGEに由来する抑制性神経細胞の尾側方向への細胞移動は胎生13.5日目までに細胞内在的に決定され、CGEという環境もこの尾側方向への細胞移動に必要であることが分かった。このCGE由来の抑制性神経細胞のGEから海馬へと続く細胞移動経路は、これまでよく知られていたMGE/LGEからの抑制性神経細胞の移動経路とは異なるため、この新規の細胞移動経路をCMSと名付けた。

本研究で確立した局所電気穿孔法は、既存の方法に比べて、①抑制性神経細胞等特定の細胞群への様々な遺伝子導入が可能であるため、強制発現法やRNA干渉法によりそれらの細胞の移動・分化に関わる分子メカニズムの解析が可能である、②脳の任意の局所への遺伝子導入が可能であるため特定の構造や細胞集団についての解析が可能である、③大脳等における細胞移動を三次元的に解析できる、などの特徴がある。

本研究ではCGE由来の抑制性神経細胞が実際に尾側に移動することを直接的に証明した。さらにCGE由来の抑制性神経細胞の少なくとも一部は海馬または尾側大脳皮質に向かって移動することを示した。このことは、海馬及び大脳皮質における抑制性神経細胞の起源について新しい知見を与えるものである。CMSの細胞移動の分子機構の解明が今後の課題である。

論文審査の要旨

脳の神経細胞には、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞とがある。マウス大脳の発生過程において、興奮性細胞は外套の脳室帯で誕生して放射状に脳表面へと移動し、皮質に進入するのに対して、抑制性神経細胞は腹側の基底核原基ganglionic eminence（GE）で誕生して脳表面に平行に移動して大脳皮質、海馬などに侵入することが知られている。本研究では、新たに“脳局所に対する電気穿孔による遺伝子導入法”を考案し、全大脳半球培養法と組み合わせる新しい実験系を確立した。それによって、GEに由来する抑制性神経細胞の三次元的細胞移動経路を明らかにするとともに、特に尾側基底核原基caudal ganglionic eminence（CGE）に由来する抑制性神経細胞の新しい細胞移動経路を発見した。すなわち、内側基底核原基medial ganglionic eminence（MGE）に由来する抑制性神経細胞は、外側方に移動し大脳皮質全体に広がって分布したのに対して、CGEに由来する抑制性神経細胞の大部分は大脳半球の最尾側端に向かって尾側に移動した。そこで、この尾側に向かう新規の細胞移動経路をcaudal migratory stream（CMS）と命名した。CMSはCGEから海馬へと続く細胞移動経路であり、このCMSの一部はcalbindin陽性細胞であること、CMSは胎生13.5日目までに細胞内在的に決定され、CGEという環境もCMSに必要であることを見いだした。

審査では、まず本研究で用いられた全大脳半球培養法では細胞移動に影響を与える可能性のある髄膜が保持されているのかどうか、また、従来知られていなかったCMSを発見できた理由について質問がなされた。それに対し、全大脳半球培養法では髄膜を保持したまま培養し、三次元観察できること、従来のスライス培養法では本来三次元的に移動する神経細胞の動きを限定してしまっている可能性が高く、本来の移動経路を見逃していたと考えられるとの回答がなされた。次に、CMSを制御する分子機構について、何が細胞の移動方向を決定しているのか、具体的にはエフリン-Eph系の関与の可能性、足場となる構造の有無について質問がなされ、これらは今後検討するべき課題として残っているとの回答がなされた。続いて、CGEとMGEの移動の違いはどの時期に決定され、最終的に機能まで異なる細胞になるのかどうか質問がなされた。それに対し、CGEとMGEは発現する転写因子が異なることから、細胞が誕生するかなり早期から異なる性質を獲得すべく運命付けされる可能性が考えられること、また最終的には機能の異なる細胞群になると考えられているが、成体のどの構造のどの細胞になるのかは今後検討すべき課題として残っているとの回答がなされた。また、新規の細胞移動経路であるCMSの意義について質問がなされ、海馬における細胞起源の検討、成体におけるニューロン新生との関わりなど、今後検討するべき課題であるとの回答がなされた。

以上のように、本研究ではさらに検討されるべき点を残しているものの、マウス大脳発生過程においてCGEから海馬へと続く新規の細胞移動経路caudal migratory stream（CMS）を見出し、海馬及び大脳皮質における抑制性神経細胞の起源について新しい知見を与えた点で有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　解剖学　仲嶋　一範
　　生理学　岡野　栄之　　内科学　鈴木　則宏
　　外科学　河瀬　　斌
学力確認担当者：
　審査委員長：岡野　栄之

試問日：平成18年 2月 2日