

Title	Expression profiles of Insulin-like growth factor binding protein-like 1 in the developing mouse forebrain
Sub Title	マウス発生期前脳におけるIGFBPL-1遺伝子の発現様式
Author	榎田, 裕子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.15-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0015">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0015</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.

# Expression profiles of Insulin-like growth factor binding protein-like 1 in the developing mouse forebrain

(マウス発生期前脳におけるIGFBPL-1遺伝子の発現様式)

権田 裕子

## 内容の要旨

大脳皮質神経細胞は、主として終脳の脳室に面した脳室帯で誕生し、脳室帯から脳表面へと放射状に移動することにより、6層からなる多層構造を構築する。従来の実験により、神経細胞の最終配置決定には細胞自体の潜在的能力と脳室帯における分泌因子及び膜貫通領域を持つ因子が重要であると考えられているが、その分子基盤は未だに解明されていない。それらの分子を同定するために、DNAマイクロアレイと物理化学的アルゴリズムを用いて解析を行い、発生早期に発現の高い分泌性分子の1つとして、Insulin-like growth factor binding protein-like 1 (IGFBPL-1) が得られた。脳内でのIGFBPL-1の分布および機能はまだ全くわかっていないため、本研究では、発生期におけるIGFBPL-1遺伝子の発現様式を明らかにするために、*in situ* hybridization法を用いてマウス発生期の前脳におけるIGFBPL-1 mRNAの分布様式を解析した。

胎生12日目では、IGFBPL-1 mRNAの発現は新外套のプレプレート、背側視床、視床上部の分化の進んだ部分および海馬に認められた。視床上部の発現は神経上皮では認められず、その周りの分化の進んだ部分に見られた。また、新外套の背内側は外側よりも発現が強く、最も内側の海馬の部分で強い発現が認められた。胎生14日目になると、強い発現が新外套の脳室下帯と中間帯、海馬、視床上部の分化の進んだ部分および背側視床に認められた。新外套において、IGFBPL-1 mRNAの発現は脳室帯ではわずかであったが、脳室帯から脳室下帯に移動して神経分化を開始し始めた細胞 (NeuroD陽性細胞) では発現が劇的に増加していた。胎生14日目の発現は解析した全ての発生時期の中で最も強く、その後、IGFBPL-1 mRNAのシグナルは減少した。胎生16日目、18日目ではIGFBPL-1 mRNAはかなり減少し、海馬と新外套の脳室下帯に認められた。海馬での発現は吻側から尾側にかけて見られ、新外套ではIGFBPL-1 mRNAは脳室帯では全く認められなかった。生後8日目では、IGFBPL-1 mRNAの発現は胎生期よりさらに減少し、歯状回の顆粒細胞層でのみ認められた。さらに生後20日目になると、IGFBPL-1の発現は誕生直後の歯状回神経細胞が局在する顆粒細胞層深部に認められ、NeuroD陽性細胞の分布と一致していた。次にIGFBPL-1タンパク質の分布についてウエスタンブロッティング法を用いて検討した。その結果、胎生14日目まではタンパク量の増加が見られたが、その後、タンパク量は減少し、この結果はmRNAと一致していた。以上の結果より、IGFBPL-1は、神経細胞として分化を開始し始めた細胞が局在している部分に発現する傾向があることが示唆された。

## 論文審査の要旨

大脳皮質神経細胞の多くは脳室面で誕生し、最終分裂を終えた細胞がその後脳表面に移動して皮質層構造を形成することが知られている。本研究では、このプロセスを制御する分子基盤を解明するためにGeneChip等による解析を行い、脳室面近くで強く発現する分泌性分子の1つとして、Insulin-like growth factor binding protein-like 1 (IGFBPL-1) を同定した。IGFBPL-1の分布および機能はまだ全く知られていないため、本研究では、発生期におけるIGFBPL-1遺伝子の発現様式を解析した。IGFBPL-1 mRNAの分布は、胎生期では胎生14日目特に強く、新外套の脳室下帯と中間帯、背側視床、視床上部の分化の進んだ部分および海馬に認められた。その後発現は減少し、生後20日目になると、IGFBPL-1遺伝子の発現は誕生直後の歯状回神経細胞が局在する顆粒細胞層深部に認められ、NeuroD陽性細胞の分布と一致していた。以上の結果より、IGFBPL-1は、神経細胞として分化を開始し始めた細胞が局在している部分に発現する傾向があることが示された。

審査では、今回検討したIGFBPL-1と類似したドメイン構造を持ち、IGFと結合することが既に証明されているIGFBP群も脳の発生と関係するものなのか、またその発現は見ているのかという質問がなされた。これに対して、先行研究よりIGFBP-1、IGFBP-2は脳形成との関連性が示唆されているが、IGFBP-3、IGFBP-4のトランスジェニックマウスでは脳の表現型には特に異常が認められないとの返答がされた。また、IGFBP群の発現に関しては既に多数の報告があること、及び、申請者が行ったBiacoreを用いた解析によりIGFBPL-1にはIGFは結合しないことが示唆されたため、IGFBPL-1の“IGF結合ドメイン”は実は別の機能を有している可能性を今後検討する必要があると回答された。さらに、IGFBPL-1は神経細胞移動に関わる分子なのか、またどのように神経細胞移動を制御するかと考えるかとの質問がなされた。これに対し、現在、子宮内マウス電気穿孔法を用いて神経細胞移動に関する解析を行っているが、IGFBPL-1過剰発現細胞は大脳皮質の下方に留まる傾向があり、今後さらに検討が必要であるとの返答がされた。また、神経細胞移動の制御機構に関しては、IGFBPL-1はプロテアーゼインヒビターのドメインを持つことが推測されたことより、過剰発現した細胞は神経細胞移動の際に周囲のタンパク質を分解できなくなったために移動が阻害された可能性があるとの返答がされた。

以上のように、本研究は未だに検討されるべき点を残しているものの、今まで全く知見のなかったIGFBPL-1の大脳における詳細な発現様式を明らかにした点、さらにIGFBPL-1が生後においても神経細胞の産生が起こっている部位に発現し続けるという知見を見いだし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  
解剖学 相磯 貞和 内科学 鈴木 則宏  
小児科学 高橋 孝雄  
学力確認担当者：  
審査委員長：相磯 貞和

試問日：平成18年12月27日