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

Title	大脳皮質構造の形成機構
Sub Title	Mechanisms of cerebral cortical development
Author	仲嶋, 一範(Nakajima, Kazunori)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2021
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	大脳皮質神経細胞は脳室面近くで誕生し、脳の表層に向かって移動する。脳の最表層に豊富に存在する細胞外糖タンパク質リーリンは、移動する神経細胞に働きかけてその移動をコントロールする働きを持ち、その欠損は大脳皮質層構造の全体的な逆転を引き起こすことが知られている。リーリンは2種類の受容体と結合して働くが、これら受容体の移動神経細胞に対する機能の違いについてはよくわかっていなかった。本研究では、2種類の受容体が別の機能を持つのかを調べるために、リーリンを人為的に本来とは異なる場所で（異所的に）発現させる実験系を用いた。発生途中のマウス大脳皮質にリーリンを人為的に強制発現させると、神経細胞はその異所的に発現したリーリンの周囲に集まって細胞凝集塊を作ることを以前我々は見出した。その際、神経細胞はリーリンが濃縮して存在する中心部分には侵入せず、その周囲に規則正しく整列して凝集塊を作る。リーリンの受容体のうちApoER2を欠損したマウスでリーリンを人為的に強制発現させると、神経細胞はリーリンに反応せず集合しないことを我々は以前報告した。今回の研究では、もう一つの受容体であるVLDLRを欠損したマウスを用いて調べたところ、神経細胞はリーリンに反応して集合するものの、正しい位置に停止できず不規則に並ぶことを見出した。またVLDLRを欠損したマウスの発生過程の脳でも、神経細胞が本来停止すべき位置で停止せず、それを越えてしまうことも観察された。これらの結果は、リーリンは神経細胞に対して、まずApoER2を介して集合させ、次にVLDLRを介して正しい位置に留まらせて整列させることを示しており、同じ分子が2種類の受容体を使い分けることで別の働きをしていることが明らかになった。今後、受容体の使い分けを可能にするメカニズムを解明することにより、脳作りの基盤の理解につながると期待される。 In the developing cerebral neocortex, migrating neurons stop migration and form layers beneath the marginal zone (MZ). Reelin plays essential roles in these processes via its receptors, apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) and very low density lipoprotein receptor (VLDLR). Although we recently reported that Reelin causes neuronal aggregation via ApoER2, which is thought to be important for the subsequent layer formation, it remains unclear what effect Reelin exerts via the VLDLR. In this study, we found that ectopic Reelin overexpression in the Vldlr-mutant cortex causes neuronal aggregation, but without a MZ-like cell-sparse central region that is formed when Reelin is overexpressed in the normal cortex. We also found that both the early-born and late-born Vldlr-deficient neurons invade the MZ and exhibit impaired dendrite outgrowth from before birth. These results suggest that VLDLR is not a prerequisite for Reelin-induced neuronal aggregation and that the major role of VLDLR is to suppress neuronal invasion into the MZ during neocortical development.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0046

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.

2021 年 4 月 6 日

2020 年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	教授	補助額	1,500　千円
	氏名	仲嶋 一範	氏名（英語）	Kazunori NAKAJIMA		

研究課題（日本語）

大脳皮質構造の形成機構

研究課題（英訳）

Mechanisms of cerebral cortical development

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
仲嶋　一範（Kazunori NAKAJIMA）	医学部・解剖学教室・教授

１．研究成果実績の概要

大脳皮質神経細胞は脳室面近くで誕生し、脳の表層に向かって移動する。脳の最表層に豊富に存在する細胞外糖タンパク質リーリンは、移動する神経細胞に働きかけてその移動をコントロールする働きを持ち、その欠損は大脳皮質層構造の全体的な逆転を引き起こすことが知られている。リーリンは 2 種類の受容体と結合して働くが、これら受容体の移動神経細胞に対する機能の違いについてはよくわかっていなかった。本研究では、2 種類の受容体が別の機能を持つのかを調べるために、リーリンを人為的に本来とは異なる場所で（異所的に）発現させる実験系を用いた。発生途中のマウス大脳皮質にリーリンを人為的に強制発現させると、神経細胞はその異所的に発現したリーリンの周囲に集まって細胞凝集塊を作ることを以前我々は見出した。その際、神経細胞はリーリンが濃縮して存在する中心部分には侵入せず、その周囲に規則正しく整列して凝集塊を作る。リーリンの受容体のうち ApoER2 を欠損したマウスでリーリンを人為的に強制発現させると、神経細胞はリーリンに反応せず集合しないことを我々は以前報告した。今回の研究では、もう一つの受容体である VLDLR を欠損したマウスを用いて調べたところ、神経細胞はリーリンに反応して集合するものの、正しい位置に停止できず不規則に並ぶことを見出した。また VLDLR を欠損したマウスの発生過程の脳でも、神経細胞が本来停止すべき位置で停止せず、それを越えてしまうことも観察された。これらの結果は、リーリンは神経細胞に対して、まず ApoER2 を介して集合させ、次に VLDLR を介して正しい位置に留まらせて整列させることを示しており、同じ分子が 2 種類の受容体を使い分けることで別の働きをしていることが明らかになった。今後、受容体の使い分けを可能にするメカニズムを解明することにより、脳作りの基盤の理解につながると期待される。

２．研究成果実績の概要（英訳）

In the developing cerebral neocortex, migrating neurons stop migration and form layers beneath the marginal zone (MZ). Reelin plays essential roles in these processes via its receptors, apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) and very low density lipoprotein receptor (VLDLR). Although we recently reported that Reelin causes neuronal aggregation via ApoER2, which is thought to be important for the subsequent layer formation, it remains unclear what effect Reelin exerts via the VLDLR. In this study, we found that ectopic Reelin overexpression in the Vldlr-mutant cortex causes neuronal aggregation, but without a MZ-like cell-sparse central region that is formed when Reelin is overexpressed in the normal cortex. We also found that both the early-born and late-born Vldlr-deficient neurons invade the MZ and exhibit impaired dendrite outgrowth from before birth. These results suggest that VLDLR is not a prerequisite for Reelin-induced neuronal aggregation and that the major role of VLDLR is to suppress neuronal invasion into the MZ during neocortical development.

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）
Kanehiro Hayashi, Katsutoshi Sekine, Hidenori Tabata, and Kazunori Nakajima	Cell polarity and initiation of migration.	Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Axons and Dendrites, 2nd Edition, , Elsevier	2020 年 6 月
Yuki Hirota and Kazunori Nakajima	VLDLR is not essential for Reelin-induced neuronal aggregation but suppresses neuronal invasion into the marginal zone.	Development	in press
Himari Ogino, Tsuzumi Nakajima, Yuki Hirota, Kohki Toriuchi, Mineyoshi Aoyama, Kazunori Nakajima, and Mitsuharu Hattori	The secreted glycoprotein Reelin suppresses the proliferation and regulates the distribution of oligodendrocyte progenitor cells in the embryonic neocortex.	J. Neurosci.	2020 年 9 月
Takao Kohno, Keisuke Ishii, Yuki Hirota, Takao Honda, Makoto Makino, Takahiko Kawasaki, Kazunori Nakajima, and Mitsuharu Hattori	Reelin-Nrp1 interaction regulates neocortical dendrite development in a context-specific manner.	J. Neurosci.	2020 年 10 月

Satoshi Yoshinaga, Minkyung Shin, Ayako Kitazawa, Kazuhiro Ishii, Masato Tanuma, Atsushi Kasai, Hitoshi Hashimoto, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima	Comprehensive characterization of migration profiles of murine cerebral cortical neurons during development using FlashTag labeling.	iScience	in press
本田岳夫、宮川拓、仲嶋一範	CRISPR/Cas9 によるゲノム編集により HA タグラベルした Dab1 発現マウスの解析（Analysis of HA-tagged-Dab1-expressing mice using CRISPR/Cas9-mediated genome editing）	第 43 回日本神経科学大会	2020 年 7 月
大石康二、仲嶋一範	皮質下投射ニューロンへの分化リプログラミング時における転写制御機構	第 43 回日本神経科学大会	2020 年 7 月
長谷川紘之、大石康二、山本亘彦、仲嶋一範	大脳新皮質第４層ニューロンのサブタイプ特異的分化に寄与する細胞外シグナルの解析	第 43 回日本神経科学大会	2020 年 7 月
久保健一郎、出口貴美子、吉永怜史、野々村美康、大島鴻太、高杉聡、北澤彩子、井上健、仲嶋一範	発生段階における虚血等による脳傷害が脳の発達に与える影響の解析	第 123 回日本小児科学会学術集会	2020 年 8 月
仲嶋一範	脳が作られるしくみ1	栄光学園 OB ゼミ	2020 年 9 月
仲嶋一範	脳が作られるしくみ2	栄光学園放課後ゼミ	2020 年 9 月
廣田ゆき、仲嶋一範	VLDLR は大脳皮質発生において神経細胞の凝集の促進ではなく辺縁帯内への神経細胞の進入を阻止することによって神経細胞の配置を制御する	第 63 回日本神経化学会大会	2020 年 9 月
北澤彩子、大石康二、吉永怜史、シンミンギョン、林周宏、久保健一郎、仲嶋一範	マウス大脳新皮質錐体細胞との比較による海馬 CA1 錐体細胞の移動制御要因の解明	日本解剖学会第 108 回関東支部学術集会	2020 年 10 月
田畑秀典、八谷剛史、下田耕治、林周宏、永田浩一、榊原康文、仲嶋 一範	ヒト巨大脳獲得への関与が示唆される遺伝子とその転写調節領域の進化	第 43 回日本分子生物学会年会	2020 年 12 月
仲嶋一範	中枢神経系の構造と発生過程	東京大学理学部生物学科生物科学特別講義 II	2021 年 1 月
仲嶋一範	動く細胞が大脳皮質を作るしくみ	東京大学大学院理学系研究科生物科学セミナー	2021 年 1 月
廣田ゆき、齋藤里香穂、佐野ひとみ、仲嶋一範	マウス大脳皮質層形成における辺縁帯への移動ニューロンの細胞体進入阻止機構	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