

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	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>哺乳類の大脳新皮質の神経細胞は脳室面近くで誕生後、脳表面近くへと移動し、6層構造を形成する。その際、脳表面の辺縁帯直下において、遅生まれの神経細胞は早生まれの神経細胞を追い越す結果、早生まれ細胞ほど深層に、遅生まれ細胞ほど表層近くに配置されることが知られている (inside-out様式)。この層形成過程はリーリン分子やその下流因子Dab1によって制御され、その経路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。遅生まれ、すなわち本来浅層に配置されるべき神経細胞はDab1が欠損しても皮質板に進入できるが、Dab1は移動細胞内在的に機能すると考えられており、なぜリーリン/Dab1欠損マウスで層構造が逆転するのか不明であった。本研究で我々は、Dab1 floxマウスに子宮内電気穿孔法 (EP) でCreを導入し、早期と後期の神経幹細胞でそれぞれDab1を欠損させる実験を行った。その結果、ラベルされたDab1欠損神経細胞は早期EPでサブプレート直下に停止し、後期EPでサブプレートを越えて皮質板に進入した。しかしながら、早期EPにおいて、浅層神経細胞マーカー陽性の遅生まれ神経細胞が頻繁にサブプレート直下に多数滞留することを新たに見出した。早期EPの効率の低減や、早生まれ細胞へのDab1発現ベクターの導入を行なったところ、浅層神経細胞の滞留は見られなくなった。以上の結果は、Dab1を欠損した早生まれ神経細胞は、異常な凝集をすることによって、後輩の遅生まれ神経細胞の移動 (通過) を阻害することを示唆する。リーリン-Dab1シグナルは、移動途中の異常な細胞間相互作用を防ぐことによって後輩神経細胞の通過を可能にし、inside-out様式での細胞配置を実現していると考えられた。これらの結果は、Dab1が実は細胞外に影響する重要な機能を有していることを意味する。</p> <p>The mammalian neocortex has a 6-layered cytoarchitecture, where early- and late-born neurons are positioned deeply and superficially, respectively. Inverted lamination has been observed in mice defective in the Reelin/Disabled-1 (Dab1) pathway. Considering that Dab1-deficient superficial layer neurons can migrate into the Dab1 +/+ cortical plate and that Dab1 is thought to function cell-autonomously, it is unclear why superficial layer neurons are positioned below deep layer neurons in Reelin/Dab1-deficient mice. Here, we reconfirmed that Dab1 -/- superficial layer neurons enter the cortical plate using in utero electroporation on embryonic day (E) 14.5 Dab1-floxed mice. Electroporation in E12.5 Dab1-floxed mice reconfirmed that many deep layer neurons were mispositioned below the subplate. We also found an accumulation of Dab1-deficient superficial layer neurons below the cortical plate in many of these brains, in which deep layer neurons below the subplate showed high cell density. These phenotypes were rescued by decreasing the knockout probability and by expressing Dab1 in deep layer neurons. These observations suggest that cell-dense Dab1 -/- deep layer neurons prevent Dab1 -/- superficial layer neurons from entering the cortical plate. This reflects a non-cell-autonomous function of Dab1 and may explain the preplate splitting failure and outside-in lamination observed in Reelin/Dab1-deficient mice.</p>
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=KO12003001-20210002-0049

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	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						
<p>哺乳類の大脳新皮質の神経細胞は脳室面近くで誕生後、脳表面近くへと移動し、6層構造を形成する。その際、脳表面の辺縁帯直下において、遅生まれの神経細胞は早生まれの神経細胞を追い越す結果、早生まれ細胞ほど深層に、遅生まれ細胞ほど表層近くに配置されることが知られている (inside-out 様式)。この層形成過程はリーリン分子やその下流因子 Dab1 によって制御され、その経路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。遅生まれ、すなわち本来浅層に配置されるべき神経細胞は Dab1 が欠損しても皮質板に進入できるが、Dab1 は移動細胞内在的に機能すると考えられており、なぜリーリン/Dab1 欠損マウスで層構造が逆転するのか不明であった。本研究で我々は、Dab1 flox マウスに子宮内電気穿孔法 (EP) で Cre を導入し、早期と後期の神経幹細胞でそれぞれ Dab1 を欠損させる実験を行った。その結果、ラベルされた Dab1 欠損神経細胞は早期 EP でサブプレート直下に停止し、後期 EP でサブプレートを越えて皮質板に進入した。しかしながら、早期 EP において、浅層神経細胞マーカー陽性の遅生まれ神経細胞が頻りにサブプレート直下に多数滞留することを新たに見出した。早期 EP の効率の低減や、早生まれ細胞への Dab1 発現ベクターの導入を行なったところ、浅層神経細胞の滞留は見られなくなった。以上の結果は、Dab1 を欠損した早生まれ神経細胞は、異常な凝集をすることによって、後輩の遅生まれ神経細胞の移動 (通過) を阻害することを示唆する。リーリン-Dab1 シグナルは、移動途中の異常な細胞間相互作用を防ぐことによって後輩神経細胞の通過を可能にし、inside-out 様式での細胞配置を実現していると考えられた。これらの結果は、Dab1 が実は細胞外に影響する重要な機能を有していることを意味する。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The mammalian neocortex has a 6-layered cytoarchitecture, where early- and late-born neurons are positioned deeply and superficially, respectively. Inverted lamination has been observed in mice defective in the Reelin/Disabled-1 (Dab1) pathway. Considering that Dab1-deficient superficial layer neurons can migrate into the Dab1 +/- cortical plate and that Dab1 is thought to function cell-autonomously, it is unclear why superficial layer neurons are positioned below deep layer neurons in Reelin/Dab1-deficient mice. Here, we reconfirmed that Dab1 +/- superficial layer neurons enter the cortical plate using in utero electroporation on embryonic day (E) 14.5 Dab1-floxed mice. Electroporation in E12.5 Dab1-floxed mice reconfirmed that many deep layer neurons were mispositioned below the subplate. We also found an accumulation of Dab1-deficient superficial layer neurons below the cortical plate in many of these brains, in which deep layer neurons below the subplate showed high cell density. These phenotypes were rescued by decreasing the knockout probability and by expressing Dab1 in deep layer neurons. These observations suggest that cell-dense Dab1 -/- deep layer neurons prevent Dab1 +/- superficial layer neurons from entering the cortical plate. This reflects a non-cell-autonomous function of Dab1 and may explain the preplate splitting failure and outside-in lamination observed in Reelin/Dab1-deficient mice.</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)			
Satoshi Yoshinaga, Takao Honda, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima	Dab1-deficient deep layer neurons prevent Dab1-deficient superficial layer neurons from entering the cortical plate.	Neurosci. Res.	in press			
Debabrata Hazra, Satoshi Yoshinaga, Keitaro Yoshida, Norio Takata, Kenji F. Tanaka, Ken-ichiro Kubo, and Kazunori Nakajima	Rhythmic activation of excitatory neurons in the mouse frontal cortex improves the prefrontal cortex-mediated cognitive function.	Cereb. Cortex	in press			
Hironori Takeda, Yoshitaka Kameo, Takahiro Yamaguchi, Kazunori Nakajima, and Taiji Adachi	Cerebellar foliation via non-uniform cell accumulation caused by fiber-guided migration of granular cells.	J. Biomech. Sci. Eng.	2021年4月			
仲嶋一範	動く細胞たちが脳を作るしくみ	慶應義塾大学薬学部「先端医科学研究」	2021年6月			
大石康二、元山純、仲嶋一範	大脳皮質グリア細胞分化における新規分子メカニズムの解析	第44回日本神経科学大会・CJK第1回国際会議	2021年7月			
大島鴻太、吉永怜史、北澤彩子、仲嶋一範、久保健一郎	脳の発生過程における前障神経細胞の移動様式の解明	第44回日本神経科学大会・CJK第1回国際会議	2021年7月			

齋藤里香穂、野崎恵太、佐野ひとみ、廣田ゆき、仲嶋一範	マウスの大脳新皮質神経細胞移動に関するカドヘリンの検索	第 64 回日本神経化学学会大会	2021 年 9 月
吉永怜史、石井一裕、岡本麻友美、宮田卓樹、仲嶋一範、久保健一郎	哺乳類大脳皮質発生において、サブプレートニューロンが整然と配置されるメカニズム	第 64 回日本神経化学学会大会	2021 年 9 月
仲嶋一範	動く細胞による大脳皮質の構築機構	シンポジウム“遺伝子発現制御から探る神経発生メカニズム”、第 94 回日本生化学学会大会	2021 年 11 月
林周宏、久保健一郎、仲嶋一範	分泌性糖タンパク質 Reelin による N-cadherin 動態制御	第 94 回日本生化学学会大会	2021 年 11 月
北澤彩子、吉永怜史、シンミンギョン、林周宏、佐野ひとみ、大石康二、久保健一郎、仲嶋一範	Investigation of the factors that determine migration mode of hippocampal or neocortical neurons by transplantation and a newly developed cell-reduced culture system	ワークショップ: “Mechanical properties of the extracellular environment for brain development and repair”、第 44 回日本分子生物学会年会	2021 年 12 月
大石康二、元山純、仲嶋一範	Regulation of the fate decision between neurons and glia during corticogenesis	ワークショップ: “Involvement of neurons-glia interactions in the brain formation during development”、第 44 回日本分子生物学会年会	2021 年 12 月
仲嶋一範	大脳皮質形成機構とその破綻	和歌山県立医科大学大学院特別講義	2022 年 2 月
Kazunori Nakajima	Control of astrocyte dispersion in the developing cerebral cortex.	International Symposium on Development and Plasticity of Nervous Systems	2022 年 3 月
笠井拓登、本田岳夫、廣田ゆき、仲嶋一範	生後小脳における正しい細胞配置と葉形成にプルキンエ細胞の Dab1 が必要である	第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会	2022 年 3 月
吉永怜史、本田岳夫、久保健一郎、仲嶋一範	哺乳類大脳皮質表層ニューロン移動途中における Dab1 の機能	第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会	2022 年 3 月