

Title	脳が作られるしくみ
Sub Title	Mechanisms of brain morphogenesis
Author	仲嶋, 一範(Nakajima, Kazunori)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	哺乳類の大脳新皮質や海馬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、整然とした層構造を形成する。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。しかしながら、その根底にある分子メカニズムは不明である。本研究では、Dab1の常染色体潜性突然変異を有するヘテロ接合体ヨタリマウスでは、出生後7日目に新皮質第1層が野生型マウスより薄くなることを見出した。子宮内エレクトロポレーションを用いた低密度細胞ラベル法により、ヘテロ接合体ヨタリマウスの表層ニューロンは、第1層よりも第2層内で頂端樹状突起が伸長する傾向があることが明らかになった。さらに、ヨタリマウスでは尾背側海馬のCA1錐体細胞層が異常に分裂しており、この分裂は主に胎生後期生まれの錐体細胞の移動不全が原因であることが、神経細胞の誕生日解析によって明らかになった。さらに、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた低密度細胞ラベル法により、層として分裂した部分の多くの錐体細胞の頂端樹状突起の向きが異常になっていることが示された。これらの結果は、Reelin-DAB1シグナル伝達経路による神経細胞の移動と配置の制御には、Dab1遺伝子の用量に関して脳領域ごとに固有の依存性があることを示唆している。また、本研究ではさらにアストロサイト前駆細胞の血管ガイド移動に関わる分子の検索を進めており、有力な候補分子を見出した。現在、それらを阻害した際のアストロサイトの皮質内分布への影響を検討している。 Neurons in the mammalian neocortex and hippocampus are born near the ventricular surface and then migrate toward the brain surface to form an orderly layered structure. In this process, it is known that late-born neurons overtake early-born neurons just below the marginal zone near the brain surface, resulting in the early-born cells being placed deeper and the late-born cells being placed closer to the surface (inside-out pattern). This stratification process is regulated by the Reelin molecule and its downstream factor DAB1, and defects in this pathway are known to cause an overall inversion of the stratification structure. However, the underlying molecular mechanisms remain elusive. In this study, we found that heterozygous yotari mice harboring a single autosomal recessive yotari mutation of Dab1 exhibited a thinner neocortical layer 1 than wild-type mice on postnatal day (P)7. However, a birth-dating study suggested that this reduction was not caused by failure of neuronal migration. In utero electroporation-mediated sparse labeling revealed that the superficial layer neurons of heterozygous yotari mice tended to elongate their apical dendrites within layer 2 than within layer 1. In addition, the CA1 pyramidal cell layer in the caudo-dorsal hippocampus was abnormally split in heterozygous yotari mice, and a birth-dating study revealed that this splitting was caused mainly by migration failure of late-born pyramidal neurons. Adeno-associated virus (AAV)-mediated sparse labeling further showed that many pyramidal cells within the split cell had misoriented apical dendrites. These results suggest that regulation of neuronal migration and positioning by Reelin-DAB1 signaling pathways has unique dependencies on Dab1 gene dosage in different brain regions. In addition, we are searching for molecules involved in the blood vessel-guided migration of astrocyte progenitors, and have found promising candidate molecules. We are currently examining the effects of inhibiting them on the intracortical distribution of astrocytes.
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=KO12003001-20230001-0039

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.

2023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）						
脳が作られるしくみ						
研究課題（英訳）						
Mechanisms of brain morphogenesis						
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						
哺乳類の脳新皮質や海馬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、整然とした層構造を形成する。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。しかしながら、その根底にある分子メカニズムは不明である。本研究では、Dab1の常染色体潜性突然変異を有するヘテロ接合体ヨタリマウスでは、出生後7日目に新皮質第1層が野生型マウスより薄くなることを見出した。子宮内 エレクトロポレーションを用いた低密度細胞ラベル法により、ヘテロ接合体ヨタリマウスの表層ニューロンは、第1層よりも第2層内で頂端樹状突起が伸長する傾向があることが明らかになった。さらに、ヨタリマウスでは尾背側海馬のCA1錐体細胞層が異常に分裂しており、この分裂は主に胎生後期生まれの錐体細胞の移動不全が原因であることが、神経細胞の誕生日解析によって明らかになった。さらに、アデノ随伴ウイルス（AAV）を用いた低密度細胞ラベル法により、層として分裂した部分の多くの錐体細胞の頂端樹状突起の向きが異常になっていることが示された。これらの結果は、Reelin-DAB1シグナル伝達経路による神経細胞の移動と配置の制御には、Dab1遺伝子の用量に関して脳領域ごとに固有の依存性があることを示唆している。また、本研究ではさらにアストロサイト前駆細胞の血管ガイド移動に関わる分子の検索を進めており、有力な候補分子を見出した。現在、それらを阻害した際のアストロサイトの皮質内分布への影響を検討している。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Neurons in the mammalian neocortex and hippocampus are born near the ventricular surface and then migrate toward the brain surface to form an orderly layered structure. In this process, it is known that late-born neurons overtake early-born neurons just below the marginal zone near the brain surface, resulting in the early-born cells being placed deeper and the late-born cells being placed closer to the surface (inside-out pattern). This stratification process is regulated by the Reelin molecule and its downstream factor DAB1, and defects in this pathway are known to cause an overall inversion of the stratification structure. However, the underlying molecular mechanisms remain elusive. In this study, we found that heterozygous yotari mice harboring a single autosomal recessive yotari mutation of Dab1 exhibited a thinner neocortical layer 1 than wild-type mice on postnatal day (P)7. However, a birth-dating study suggested that this reduction was not caused by failure of neuronal migration. In utero electroporation-mediated sparse labeling revealed that the superficial layer neurons of heterozygous yotari mice tended to elongate their apical dendrites within layer 2 than within layer 1. In addition, the CA1 pyramidal cell layer in the caudo-dorsal hippocampus was abnormally split in heterozygous yotari mice, and a birth-dating study revealed that this splitting was caused mainly by migration failure of late-born pyramidal neurons. Adeno-associated virus (AAV)-mediated sparse labeling further showed that many pyramidal cells within the split cell had misoriented apical dendrites. These results suggest that regulation of neuronal migration and positioning by Reelin-DAB1 signaling pathways has unique dependencies on Dab1 gene dosage in different brain regions. In addition, we are searching for molecules involved in the blood vessel-guided migration of astrocyte progenitors, and have found promising candidate molecules. We are currently examining the effects of inhibiting them on the intracortical distribution of astrocytes.						
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）
Takao Honda, Yuki Hirota, and Kazunori Nakajima		Heterozygous Dab1 null mutation disrupts neocortical and hippocampal development.		eNeuro		2023年4月

Michio Miyajima, Hidenori Tabata, and Kazunori Nakajima	Migratory mode transition of astrocyte progenitors in the cerebral cortex: an intrinsic or extrinsic cell process?	Neural Regen. Res.	2023年7月
Keiko Morimoto, Hidenori Tabata, Rikuo Takahashi, and Kazunori Nakajima	Interactions between neural cells and blood vessels in central nervous system development.	BioEssays	2023年12月
Hidenori Tabata, Koh-ichi Nagata, and Kazunori Nakajima	Time-lapse imaging of migrating neurons and glial progenitors in embryonic mouse brain slices.	J. Vis. Exp.	2024年3月
Kazunori Nakajima	Cell migration in the developing cerebral cortex	Invited seminar at Center for Neuroscience Research, Children' s National Hospital	2023年11月
仲嶋一範	アストロサイトが大腦皮質内に分布するしくみ	生理研研究会「多次元脳形態研究会」	2023年12月
仲嶋一範	大腦皮質ニューロンの挙動を制御するメカニズム	生理研研究会「神経活動パターンと遺伝子発現から紐解く脳・神経回路発達メカニズムの解明」	2024年2月