

## 自己評価報告書

平成23年 4月13日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20240029

研究課題名（和文） 脊髄と小脳の神経回路網を構築する機構

研究課題名（英文） Mechanisms to form neural circuits of the spinal cord and cerebellum

## 研究代表者

斎藤 哲一郎 (SAITO TETSUICHIRO)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00202078

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学

## 1. 研究計画の概要

脊髄と小脳の共通点を軸に、神経回路網の構築機構を互いに比較しながら解析することにより、神経細胞の誕生から神経回路網の形成までを制御する普遍的プログラムを解明することを目的とする。特に、申請者等が明らかにしてきた *Mbh1* や電気穿孔法などを駆使することにより、細胞系譜や分化因子の視点で脊髄神経回路網の構築機構を明らかにするとともに、小脳の初期発生機構を分子レベルで明らかにし、両研究の成果を統合することにより、神経回路網の設計図を解明することを目指す。

## 2. 研究の進捗状況

研究代表者等が開発したマウス胎児の電気穿孔法やトランスジェニックマウス等を用い、脊髄の代表的な神経の交連神経回路を構築する機構を遺伝子カスケードのレベルで明らかにし、因子間の制御機構を同定するとともに、小脳の初期発生を制御する因子間の相互作用と下流因子の機能を解明した。具体的には、脊髄に関して次のことを明らかにした。

- (1) Bar 型ホメオボックス遺伝子の *Mbh1* と *Mbh2* は、交連神経細胞の分化運命を決定し、軸索の方向を制御する遺伝子群の発現を時間的に精巧に調節する。
- (2) *Mbh1* と *Mbh2* は LIM 型ホメオボックス遺伝子の *Lhx2* と *Lhx9* の発現を一過的に誘導し、*Lhx2* は *Robo* の働きを抑える *Rig1* と交連神経マーカーの *Tag1* を誘導する。
- (3) セマフォリン受容体の *Nrp2* は *Lhx2* や *Lhx9* を介さずに *Mbh1* と *Mbh2* の働

きで恒常的に誘導される。

- (4) ネットリン受容体 *Dec* の量は、*Mbh1* と *Mbh2* を介して転写後制御を受ける。

また、小脳に関しては、

- (5) HLH 型転写因子の *Math1* と *Ptf1a* が互いに発現を抑制し合うことにより、それぞれ顆粒細胞とプルキンエ細胞を生み出すドメインを決める。
- (6) *Math1* は *Mbh1* と *Mbh2* を直接に誘導し、*Mbh1* と *Mbh2* は顆粒細胞の移動と個性決定を制御する。

以上の結果により、交連神経を生み出す脊髄の背側部と小脳の神経回路の構築では、共通の遺伝子カスケードが働いていることが初めて明らかとなった。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

脊髄の交連神経回路の構築を制御する遺伝子カスケードと転写因子を中心とした小脳の発生初期の機構の解明に成功しており、当初の大きな目的をほぼ達成している。

## 4. 今後の研究の推進方策

研究は順調に進展しており、研究計画の変更はない。これまでの研究で明らかとなった *Mbh1* と *Mbh2* の下流カスケードの解析を継続することにより、神経回路構築の機構をより詳細に分子レベルで解明する。

## 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Daisuke Kawauchi, Yuko Muroyama,

Tatsuya Sato and Tetsuichiro Saito (2010) Expression of major guidance receptors is differentially regulated in spinal commissural neurons transfected by mammalian *Barh* genes. *Dev. Biol.* **344**, 1026-1034. 査読有

② Tetsuichiro Saito (2010) Embryonic *in vivo* electroporation in the mouse. in “Guide to Techniques in Mouse Development, Part B” edited by Paul M. Wasserman and Philip M. Soriano. *Methods in Enzymology* **477**, pp37-50. Academic Press. 査読無

③ Yuko Muroyama and Tetsuichiro Saito (2009) Identification of *Nepro*, a gene required for the maintenance of neocortex neural progenitor cells downstream of Notch. *Development* **136**, 3889-3893. 査読有

④ Daisuke Kawauchi and Tetsuichiro Saito (2008) Transcriptional cascade from *Math1* to *Mbh1* and *Mbh2* is required for cerebellar granule cell differentiation. *Dev. Biol.* **322**, 345-354. 査読有

⑤ Satoru Miyagi, Shinji Masui, Hitoshi Niwa, Tetsuichiro Saito, Takuya Shimazaki, Hideyuki Okano, Masazumi Nishimoto, Masami Muramatsu, Atsushi Iwama and Akihiko Okuda (2008) Consequence of the loss of Sox2 in the developing brain of the mouse. *FEBS Lett* **582**, 2811-2815. 査読有

[学会発表] (計6件)

① Tetsuichiro Saito: Major guidance receptor genes are differentially regulated downstream of *Barh* genes in commissural neurons (2010年11月3日, San Diego, U.S.A.)

② 斎藤哲一郎 「神経回路の構築を制御する遺伝子カスケード」 第1回発生システムシンポジウム 「細胞と個体をつなぐメカニズム」 (2010年2月15日、千葉)

③ 斎藤哲一郎 「神経ネットワークを構築する機構」 第3回ちば Basic & Clinical Research Conference (2010年2月6日、千葉)

④ 室山優子、斎藤哲一郎 「大脳皮質神経前駆細胞の維持における Notch 下流因子 *Nepro* の機能」 第32回日本分子生物学会年会 (2009年12月10日、横浜)

⑤ 室山優子 「マウス脊髄における部域特異的な細胞分化制御」 第5回 Chiba Neuroresearch Meeting (2009年5月30日、千葉)

⑥ 川内大輔、斎藤哲一郎 「小脳ニューロンの個性決定に関わる転写因子間の相互抑制」 第31回日本神経科学大会 (2008年7月9日、東京)

[図書] (計2件)

① Tetsuichiro Saito (2010) *Nepro*: A novel Notch effector for maintenance of neural progenitor cells in the neocortex. in “Notch signaling in embryology and cancer” edited by Jorg Reichrath and Sandra Reichrath. pp1-10. Landes Bioscience.

② Tetsuichiro Saito (2009) Transcriptional factor. in “Encyclopedia of Neuroscience” edited by Marc D. Binder, Nobutaka Hirokawa and Uwe Windhorst. pp4096-4099. Springer.

[その他]

ホームページ:

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/dev/index.html>