

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19200031

研究課題名（和文） 中枢神経系における神経細胞社会の構築機構

研究課題名（英文） Mechanisms of the development of neuronal cell community in the central nervous system

研究代表者

仲嶋 一範（NAKAJIMA KAZUNORI）

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：90280734

研究代表者の専門分野：発生神経生物学

科研費の分科・細目：神経科学、神経化学・神経薬理学

キーワード：大脳皮質、発生・分化、神経科学、脳・神経、細胞移動

## 1. 研究計画の概要

大脳皮質の神経細胞は、多くが脳室面近くで誕生し、辺縁帯直下へと移動した後、誕生時期をほぼ共通にする細胞同士が集合して、脳表面に平行な6層からなる多層構造（皮質板）を形成する。我々は、独自開発した移動神経細胞の可視化法によって、脳室面近くで誕生した神経細胞がその後どのような挙動をとるかを観察した。その結果、多極性移動と命名した新たな細胞移動様式を見いだした。すなわち、脳室面で誕生した神経細胞の多くが、実は移動開始後に多極性に形態変化し、「脳室下帯」と呼ばれる脳室帯直上の部位で多くの細い突起をさかんに出し入れする特徴的な運動をすることがわかった。それらはその後、中間帯で再度双極性に形態変化し、放射状線維に沿って脳表面近くの辺縁帯直下へと向かう（ロコモーション）。辺縁帯直下で移動を終えつつある細胞は、核形態がヘテロクロマチン様からユークロマチン様に変化するとともに、同じ時期に誕生し個別に移動してきた細胞同士が再び凝集して新たな細胞間の関係を構築していくこと、それまで移動に使っていた先導突起を変化させて著明な樹状突起を分化成熟させること等様々な現象を一斉に示すことを見いだした。これらの事実は、辺縁帯直下で何らかのシグナルにより活発な転写が開始され、皮質形成において重要な一連の現象が開始される可能性を強く示唆する。しかしながら、その実態・機構は全く不明である。

そこで本研究では、大脳皮質神経細胞の移動過程のうち「脳室下帯」と辺縁帯直下の二カ所に特に注目し、移動神経細胞に対していかなる制御が行われるのかを明らかにすることを旨とする。

## 2. 研究の進捗状況

(1) マウス胎生 16.5 日目と 18.5 日目の両方の時期で共通して辺縁帯直下に強く発現する遺伝子群を同定し、発現様式によってそれらを分類した。次に、細胞移動終了のイベントが辺縁帯直下に限らず様々な皮質板部位で起こることが知られている複数の突然変異マウスで検討した結果、確かに細胞移動終了に関連したイベントに関わっていることが示唆された。さらに、上記のうち移動細胞側での発現が明瞭な 28 個の遺伝子について IPA (Ingenuity Pathways Analysis) を用いた解析を行なった結果、これらはカルシウムを中心としたネットワークで強く関連づけられることがわかった。また、樹状突起の形成を制御する分子や、辺縁帯から分泌され層形成を制御するリーリンによってカルシウムシグナルが増強される分子も同定された。

(2) 新たに辺縁帯直下で発現することを見いだしたカドヘリンファミリーの分子について、RNAi による阻害実験を子宮内胎児脳電気穿孔法により行った結果、層形成過程が乱れることを見いだした。

(3) マウス発生期の脳室面で大脳皮質脳室面で分裂を終えて誕生したニューロンの殆どが、脳室

帯直上で多極性移動細胞として丸一日滞留することを、*in vivo*における定量的解析で証明した。脳室帯直上の部位は、従来分裂細胞（神経前駆細胞）が高密度に局在する部位として認識され、またその意味で定義付けされた「脳室下帯」という名称で呼ばれてきたが、本研究により、その部位の多くの細胞は、実は分裂を終えて長時間滞留中の多極性移動神経細胞であることがわかった。そこで、その脳室帯直上の部位を多極性細胞蓄積帯（multipolar cell accumulation zone; MAZ）と命名して報告した。また、それらが将来大脳皮質浅層の錐体神経細胞に分化することも示した。さらに、滑脳症を含む重篤な脳奇形と関連する *Arx* が、MAZにおける多極性移動細胞の形態に影響し、その結果として細胞移動の進行を制御することを見いだした。

### 3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。  
（理由）目標として注目した「脳室下帯」と辺縁帯直下の双方において、移動神経細胞の *in vivo*での動態を解明するとともに、それを制御する分子機構の一端が明らかになりつつあるため。

### 4. 今後の研究の推進方策

(1) 辺縁帯直下でのイベントについては、IPAを使ったネットワーク解析によってカルシウムを中心にしたシグナル経路が重要な機能を担っていることが示唆されたため、今後は特にカルシウム関連分子に注目して解析を進めていく予定である。

(2) 形態学的に同定される「脳室下帯」は哺乳類に特徴的な構造であり、高次脳機能を直接担う皮質浅層の神経細胞群に将来分化するため、この構造が成立することは、系統発生・個体発生双方の観点で重要な意義を持つと考えられる。我々は上記の研究で、形態学的な「脳室下帯の成立」は多極性移動細胞がこの部位に長時間滞留することによって実現することを見いだしたため、その機構と意義を明らかにすることは、「進化の最高傑作」とも言われる我々の脳の構築原理に通じる重要なテーマであると考えられる。そこで、「脳室下帯」(実際には前述の通り MAZ)において多極性細胞が微小突起を盛んに伸縮しながら長時間滞留する機構とその生理的意義、その後脱出して皮質板へ向けて放射状移動を再開するまでに何が起きているのかを、生命情報科学者との連携によって今後さらに明らかにしていきたい。

### 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25件)

Differences of migratory behavior between direct progeny of apical progenitors and basal progenitors in the developing cerebral cortex. Hidenori Tabata, Shigeaki Kanatani, and Kazunori Nakajima. *Cereb. Cortex*, 19 (9), 2092-2105 (2009). 査読有り

Cell autonomous roles of ARX in cell proliferation and neuronal migration during corticogenesis. Gaëlle Friocourt, Shigeaki Kanatani, Hidenori Tabata, Masato Yozu, Takao Takahashi, Mary Antypa, Odile Raguénès, Jamel Chelly, Claude Férec, Kazunori Nakajima, and John G. Parnavelas. *J. Neurosci.*, 28 (22), 5794-5805 (2008). (G. Friocourt and S. Kanatani are co-first authors.) 査読有り

Identification of molecules preferentially expressed beneath the marginal zone in the developing cerebral cortex. Kashiko Tachikawa, Shinji Sasaki, Takuya Maeda, and Kazunori Nakajima. *Neurosci. Res.*, 60 (2), 135-146 (2008). 査読有り

Computational cell model based on autonomous cell movement regulated by cell-cell signalling successfully recapitulates the “inside and outside” pattern of cell sorting. Takuya T Maeda, Itsuki Ajioka, and Kazunori Nakajima. *BMC Syst. Biol.*, 1, 43 (16 pages) (2007).

[学会発表](計101件)

Kazunori Nakajima (*invited*)  
“Neuronal migration and layer formation in the developing cerebral cortex”  
Symposium: “Cell Behavior in 3D”  
American Association of Anatomists (AAA) Annual Meeting / Experimental Biology 2008 (EB 2008) Meeting, San Diego, CA, U.S.A., 2008年4月5日-9日

[図書](計4件)