

大脳皮質抑制性ニューロン皮質内分布とシナプス結合決定のメカニズム

Mechanism governing the positioning and synaptic contacts of cortical inhibitory neurons

村上 富士夫 (MURAKAMI FUJIO)

大阪大学・大学院生命機能研究科・特任教授



研究の概要

大脳皮質が担う高次機能は興奮性と抑制性ニューロン (IN) で構成される神経回路の働きに依存する。皮質の神経細胞のうち後者の割合は少ないが、極めて多様である。そのため IN が形成する局所回路は極めて複雑であり、その機能の全容は不明である。本研究では IN の移動の終了と最終分布位置決定の機構を解明すると共に、多様性出現の機構の解明を目指す。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学 発生・発達・再生神経科学
神経発生・分化・異常 神経細胞学 脳発達障害

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質によって担われる高次機能は興奮性と抑制性ニューロンで構成される神経回路の働きに依存する。皮質を構成する神経細胞のうち後者の占める割合は2割程度であるものの、形態的にも、電気生理学的にも、分子的にも極めて多様である。そのため介在ニューロンによって形成される局所回路は極めて複雑なものとなっており、その機能の全容の解明には至っていない。

2. 研究の目的

本研究では介在ニューロンの移動の終了と最終分布位置決定の機構を解明すると共に、それを切り口として多様性出現の機構の解明を目指す。特にシナプス活動を含む環境要因による影響を想定し、その関与の有無を検討する。また移動と興奮性細胞とのシナプス結合との関係も明らかにする。

3. 研究の方法

本研究ではまずリアルタイムイメージング、特にマウス胎仔からの in vivo imaging を駆使して辺縁帯から皮質板への介在ニューロンの移動のモードを解析する。その知見に基づき、皮質板への移動の分子機構の解明を進める。具体的には髄膜や皮質板の誘引・反発機構やそれらに対する介在ニューロンの反応性の変化とその分子機構を解明する。また、皮質板の最終位置の決定に環境因子（他の神経細胞からのシナプス入力を含む）が関与している可能性を検討するために、興奮性細胞の移動に変化を起こさせて、その影響を評価し、関与を示す結果が得られた場合はその分子機構に向けての研究に着手する。さらに、介在ニューロンの辺縁帯での移動の結果たどり着いた位置と興奮性ニューロンとのシナプス結合との間の関係を明らかにする。

4. これまでの成果

① 神経細胞の移動能制御のメカニズム：

GAD67-GFP マウスの解離培養系と2連子宮内電気穿孔法（発生の異なる時期に同じ胎仔に2度続けて遺伝し導入をおこなう）で標識された誕生時期の異なる細胞同一の条件下で、尚かつ *in vivo* に極めて近い標本で観察するという方法とを組みあわせて発生の進行に伴う細胞の移動能の低下が如何なる要素によって制御されているかを検討し、外来の分泌因子の他に細胞内在的な制御が重要な役割を果たしていることを明らかにした

(Inamura et al., 2012)。

②生きた胎仔を用いた介在ニューロンの移動のイメージング:電気穿孔法を用いて介在ニューロンを予め標識しておいたマウス胎仔を用いてイメージングを実施し、辺縁帯では、介在ニューロンはそれまでの *in vitro* 標本の解析から予想された移動、すなわち接線面で全方向に向かう移動を示した。また移動方向の転換が起こる際には、先端突起が曲がるのではなく、先端突起の分枝のうちの一つを選ぶこと、又前進の際にはGolgi体・中心体が先に動いてその後核が動くパターンのものでないものがあることを明らかにした (Yanagida et al., 2012)。

③軸索伸長の初期過程:介在ニューロンが成熟していく過程を長時間に亘って観察し、ウニのように多くの棘状の突起を持ち、それを伸縮させながら移動している細胞から突然にその中の一本が急激に伸び出して、軸索のような長い突起になることを確認した。このことは、移動細胞が一旦その極性を失うが、何らかの新たな機構により、成熟神経細胞の極性が獲得されることを意味している

(Yamasaki et al., 2010)。

5. 今後の計画

皮質介在ニューロンは内側基底核隆起の他に10-20%程度の細胞が尾側基底核隆起から

も生み出されるため、これらの部位からの細胞も混在する可能性があり、これまでの方法だと結果にばらつきが生じてしまうという問題点があった。そこで今後はこの二つの異なる部位に由来する神経細胞を区別できるトランスジェニックマウスと子宮内電気穿孔法を組み合わせる研究を遂行する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. M. Torigoe, K. Yamauchi, A. Tamada, and F. Murakami, Eur J Neurosci (in press)
2. M. Shinohara, Y. Zhu and F. Murakami, J Comp. Neurol., (in press)
3. Y. Zhu, F. Murakami, Dev Neurobiol, 72:1349-62, 2012
4. Y. Hatanaka, K. Yamauchi and F. Murakami, Dev Growth Differ., 54:398-407, 2012
5. M. Yanagida, R. Miyoshi, R. Toyokuni, Y. Zhu and F. Murakami, Proc Natl Acad Sci U S A, 109:16737-42, 2012.
6. N. Inamura, T. Kimura, S. Tada, T. Kurahashi, M. Yanagida, Y. Yanagawa, K. Ikenaka, and F. Murakami, J Neurosci, 32: 6032-6042, 2012,
7. Y. Wada, K. Yamauchi, F. Murakami, Y. Tanabe, Dev Neurobiol. 29:1649-1659, 2012
8. K. Nishida, K. Nakayama, S. Yoshimura and F. Murakami, Mol Cell Neurosci, 46:662-670, 2011
9. E. Yamasaki, DH Tanaka, Y. Yanagawa, and F. Murakami, J. Neurosci, 30: 15221-15227, 2010
10. D.H. Tanaka, S. Mikami, T. Nagasawa, J. Miyazaki, K. Nakajima and F. Murakami, Cerebral Cortex, 20: 2810-2817, 2010
11. A. Tamada, S. Kawase, F. Murakami, and H. Kamiguchi, J Cell Biol, 188:429-441, 2010
12. K. Nishida, M. Hoshino, Y. Kawaguchi, and F. Murakami, J Biol Chem, 285:373-380, 2010

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/murakami-lab/>

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/gcoe/j/events/achievement/cortical/>

http://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/ResearchRelease/2012/09/20120925_1