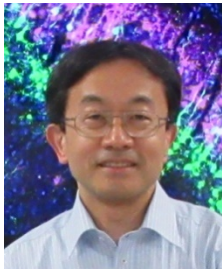


【基盤研究(S)】
大区分G



研究課題名 脳皮質の構築機構の解明

慶應義塾大学・医学部・教授

なかじま かずのり

仲嶋 一範

研究課題番号： 20H05688 研究者番号：90280734

キーワード： 脳皮質、発生分化、形態形成、ニューロン、グリア細胞

【研究の背景・目的】

我々の脳には、皮質と呼ばれる特徴的な構造があります。皮質では、脳の表面に無数のニューロン（神経細胞）たちが層構造を作って並んでいます。特に大脳皮質はヒトで大きく発達して様々な高次脳機能を営んでおり、まさにヒトをヒトたらしめている進化の最高傑作とも言われています。

本研究では、主にマウスをモデルとして、脳皮質の三次元的な基本構造が、それを構成する細胞たちの相互作用を通して発生期に構築されていくメカニズムを明らかにすることを目指します。まずは大脳皮質ニューロンが産生されて移動し、それぞれ特異的な機能を担うニューロンへと適切に分化して、脳表面近くで整然と層状に配列していくしくみを明らかにすることを目指します。また、脳においてニューロンより圧倒的に多く存在するグリア細胞のうち、特に脳機能に積極的に関与する主要な構成細胞であるにも関わらず発生過程の知見が乏しいアストロサイトについて、どこでどのように産生され、分化し、皮質内に広く分布していくのかを明らかにすることを目指します。さらに、皮質ニューロンの数を増やすためには、脳表面にシワを作って脳皮質の表面積を増やすことが重要ですが、この組織全体のグローバルな形態変化が、細胞間相互作用などにより制御される可能性の検証を試みます。

【研究の方法】

大脳皮質のニューロンは、脳表面直下に“inside-out”と呼ばれる様式で層構造を作っていきます（図1）。この様式での細胞配置を制御しているのがリーリンという分子で、脳表面にある辺縁帯のカハール・レチウス細胞という分子から分泌されます。私たちは、リーリンを本来と異なる部位で強制発現させる実験により、リーリンが単独でこの“inside-out”様式でのニューロン配

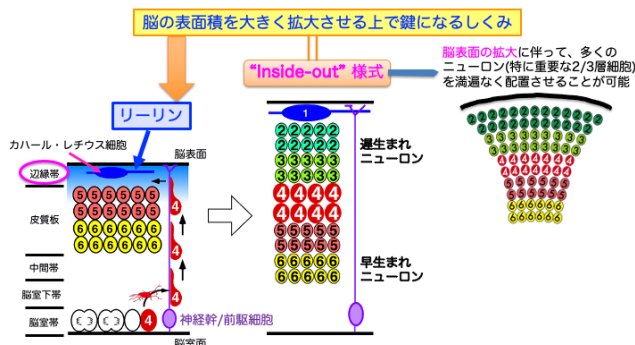


図1 “inside-out 様式”による大脳皮質の形成

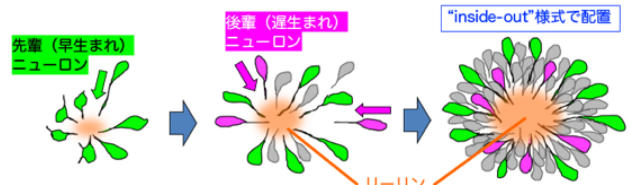


図2 リーリンによるニューロン配置の制御

置を実現していることを見出しました（図2）。そこで本研究では、その分子機構を調べます。また、各ニューロンの最終分化運命が、細胞外因子によって変化しうることも見出しましたので、その機序を検討します。アストロサイトについては、ニューロンとは全く異なる移動様式を取ることを最近見つけましたので、その動態と分化の制御機構を探ります。また、リーリンは脳のシワ形成にも重要な役割を果たしますので、リーリンがその標的細胞にいかなる変化を惹起するのかを調べ、組織全体の形態変化を制御するしくみを明らかにします。

【期待される成果と意義】

様々な精神神経疾患の背景に、発生過程における脳皮質の微細な異常が存在する可能性が近年注目されています。特にリーリンは統合失調症などとの関連が具体的に報告されており、本研究の成果はそれら疾患の病態解明に繋がる可能性も期待されます。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Matsunaga, Y., Noda, M., Murakawa, H., Hayashi, K., Nagasaka, A., Inoue, S., Miyata, T., Miura, T., Kubo, K., and Nakajima, K. "Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 114 (8), 2048-2053 (2017).
- ・ Oishi, K., Aramaki, M., and Nakajima, K. "Mutually repressive interaction between Brn1/2 and Rorb contributes to establishment of neocortical layer 2/3 and layer 4." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 113 (12), 3371-3376 (2016).

【研究期間と研究経費】

令和2年度～6年度 151,300千円

【ホームページ等】

<https://www.nakajimabio.com>
kazunori@keio.jp