

二国間交流事業 共同研究報告書

平成23年4月14日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 大阪大学大学院生命機能研究科

職・氏名 教授 村上 富士夫
(ふりがな) むらかみ ふじお

1. 事業名 相手国（フランス）との共同研究 振興会対応機関（ INSERM ）

2. 研究課題名 大脳皮質抑制性介在ニューロンの移動におけるN-Cadherinの役割

3. 全採用期間

平成21年4月1日 ～ 平成23年3月31日（2年 ヶ月）

4. 研究経費総額

(1) 本事業により交付された研究経費総額 5000 千円

初年度経費 2500 千円、 2年度経費 2500 千円、 3年度経費 千円

(2) 本事業による経費以外の国内研究経費総額 500 千円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者

氏名 (ふりがな)	所属・職名	研究協力テーマ
田辺 康人 たなべ やすと	大阪大学大学院生命機能研究科・ 准教授	遺伝子改変マウス製作の技術指導
小林 裕明 こばやし ひろあき	大阪大学大学院生命機能研究科・ 助教	神経細胞移動におけるカルモジュリンの役割
山内 健太 やまうち けんた	大阪大学大学院生命機能研究科・ 特任研究員	神経細胞移動と極性形成
Y a n Z h u や ん と う ー	大阪大学大学院生命機能研究科・ 特任助教	神経細胞移動におけるケモカインの役割
柳田 光俊 やなぎだ みつとし	大阪大学大学院生命機能研究科・ 博士後期課程5年	神経細胞移動の in vivo イメージング

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 フランス国立保健医学研究所ムーラン研究所・主席研究員・Metin Christine

(3) 相手国参加者（代表者の氏名の前に○印を付すこと）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
○Metin Christine	フランス国立保健医学研究所ムー ラン研究所・主席研究員(フランス)	Role of N-Cadherin in migration of cortical interneurons
MEGE Rene-Marc	CNRS Research Director(フランス)	Formation and dynamics of N-Cadherin adhesion
LUCCARDINI Camilla	University Paris BIRBES Helene 6 (P & M Curie) Postdoctoral fellow (フランス)	Electroporation of N-Cadherin constructs
PLESTANT Charlotte	University Paris 6 (P & M Curie) Master student(フランス)	Analysis of N-Cadherin knockout mice
VIOU Lucie	University Paris 6 (P & M Curie) Master student(フランス)	Analysis of N-Cadherin knockout mice and electroporated ones

6. 研究概要（研究の目的・内容・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

神経細胞移動は脳の形態形成にとって不可欠な重要な現象であり、その分子機構の解明は脳の発生の理解にとって極めて重要である。N-Cadherin の神経細胞移動における役割に関しては我々自身が小脳菱脳唇由来の小脳前核細胞に対して行った研究がある(Taniguchi et al., 2006)。この研究ではまず後脳展開培養標本を用いて小脳前核細胞の接線方向への移動を再現し、移動細胞にN-Cadherin 遺伝子の全長、細胞内あるいは外ドメインを欠損させたドミナントネガティブ体を電気穿孔法により導入し、N-Cadherin の機能を阻害すると移動速度が遅れることを確認した。また *in vivo* 標本を用いた実験も行い、同様な結果を得た。これらの結果から少なくとも小脳前核細胞の移動においては N-Cadherin が促進的に作用していることが明らかになった。しかしながら、N-Cadherin は発生期の脳に広く発現しており、より広範な部位での役割が想像されるが、今のところその役割が小脳前核細胞に限られるのか否か不明である。また N-Cadherin が如何なる機序によって細胞移動を制御するのかは明らかではない。

本研究ではこれらの研究をさらに発展させ大脳皮質抑制性介在ニューロンを用いることでこれらの課題に取り組む。大脳皮質抑制性介在ニューロンはその発生や移動に関する知見が最も豊富なニューロンであり、移動中の動態に関する知見も豊富である。本研究の遂行により、神経細胞の移動を制御する分子機構の理解が大きく進展するものと期待される。また、N-Cadherin の形態形成や軸索突起伸長における役割については研究が進んでいるが、神経細胞移動に関しては上記の我々のグループの論文があるだけである。

本研究の遂行のため、大阪大学のグループは N-Cadherin 関連コンストラクトの供与、子宮内電気穿孔法による神経細胞の標識と遺伝子導入の技術をフランスのグループに供与した。またフランスのグループは *in vitro* での移動細胞の解析のための技術の供与を行った。

これらの相互協力の下、現在 N-Cadherin ノックアウトマウス、N-Cadherin を介在ニューロンに過剰発現させたマウス、ドミナントネガティブ体を発現させたマウスの表現型の解析を進めているが、ドミナントネガティブ体を発現させたマウスでは興味深い表現型が見つかり、その発現機構の追求を行っている。