

## 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	シン ミンギョン
主 論 文 題 名				
Both excitatory and inhibitory neurons transiently form clusters at the outermost region of the developing mammalian cerebral neocortex (発生期大脳新皮質の最表層では興奮性神経細胞と抑制性神経細胞が一過性のクラスターを形成する)				
(内容の要旨)				
<p>哺乳類の大脳新皮質の発達過程では、脳室側に存在する神経幹細胞から誕生した興奮性の神経細胞は脳表面側に向かって移動する。先行研究では、発達中のマウス大脳新皮質では、その最表層に位置する辺縁帯の直下において、NeuN陰性の比較的未成熟な神経細胞が濃縮した帯状の領域が存在することが見出され、‘primitive cortical zone (PCZ)’と命名された。このPCZは、大脳新皮質の層構造形成に必須の分子リーリンを欠損するマウスでは観察できないこと、リーリンを異所性に強制発現した際に形成される細胞凝集塊のリーリン周囲の構造に類似していること等から、その形成にリーリンが関わっていると考えられている。また、リーリンが細胞接着分子を制御することから、PCZにおいても神経細胞同士の接着が亢進していることが想定される。そこで本研究では、PCZにおいて神経細胞同士がどのように接着して配列しているのかを明らかにすることを旨とした。</p> <p>発達中のマウス大脳新皮質において、脳室面に蛍光タンパク質の発現ベクターを導入し興奮性神経細胞をラベルしたところ、それらは遺伝子導入5日後にPCZの中で最も多く観察され、そのさらに1~1.5日後には、より分化したNeuN陽性の神経細胞に成熟してPCZから離脱した。電子顕微鏡を用いてPCZの神経細胞同士がどのように接着しているのかを調べたところ、PCZを構築する神経細胞同士は辺縁帯に対して法線方向に並んでいる傾向があり、互いに細胞体で直接接していることが分かった。細胞体同士の接触があることから、PCZで観察されたこの神経細胞集団を‘primitive neuronal cluster’と命名した。このクラスターは概ね法線方向に3~7個、接線方向に1~2個並んだ細胞で形成され、主にはNeuN陰性の未熟な神経細胞で構成されていた。哺乳類の大脳新皮質では、神経細胞は概ねその誕生時期依存的にinside-out様式で配置されることから、クラスターを形成する神経細胞の誕生時期を、連続子宮内電気穿孔法等を用いて調べた。その結果、早生まれの神経細胞は、遅生まれの神経細胞が取り込まれるにつれてクラスター内で深い位置に移っていくことが分かった。大脳新皮質には興奮性神経細胞だけではなく、腹側終脳で生まれて脳表面に平行に移動して皮質に入る抑制性神経細胞も分布している。そこで、抑制性神経細胞を蛍光ラベルしてクラスターとの関係を調べたところ、抑制性神経細胞は興奮性神経細胞と接してクラスターの中に存在することが分かった。平均6個の神経細胞で形成されるクラスターの中に、抑制性神経細胞は平均0.7個含まれていた。さらに、類似したクラスターはマウスだけではなく、ヒトを含む霊長類でも存在することが分かった。</p>				