

氏 名	やま ざき ひろ し 山 崎 博 司
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2880 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	Distinct ontogenic and regional expressions of newly identified Cajal-Retzius cell-specific genes during neocorticogenesis (大脳新皮質形成期における Cajal-Retzius 細胞特異的遺伝子の網羅的解析)
論文調査委員	(主 査) 教 授 河 野 憲 二 教 授 金 子 武 嗣 教 授 高 橋 良 輔

論 文 内 容 の 要 旨

Cajal-Retzius (CR) 細胞は大脳新皮質形成の最初期(マウスでは embryonic day 10.5~11.5 (E10.5~11.5))に現れ新皮質最表層で密な plexus を形成するが、生後直後からその数を減らし始め postnatal day 10 (P10) のにはほぼ消滅する。CR 細胞はこの空間的、時間的な特徴から大脳新皮質神経回路網形成、発達への関与が示唆されてきたが、新皮質形成の過程で細胞外基質タンパク Reelin により錐体細胞の移動を制御すること以外その機能や発現遺伝子のほとんどが不明である。当研究室ではこれまでに、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ2プロモーターを用い胎児期及び新生児期大脳新皮質に於いて CR 細胞特異的に human interleukin-2 receptor/green fluorescent protein (hIL-2R/GFP) 融合タンパクを発現させたトランスジェニックマウスを作成することに成功している。

本研究では CR 細胞の機能を発現遺伝子の側面から解明するため、fluorescence-activated cell sorting によりこのトランスジェニックマウスの E13.5 及び P2 大脳新皮質から GFP 陽性 CR 細胞を99%以上の純度で精製し、GeneChip を用いた genome-wide 解析により49個の CR 細胞特異的遺伝子を同定した。このうち3遺伝子は CR 細胞マーカー遺伝子であり、残り46遺伝子中44遺伝子に関しては CR 細胞に於ける発現は新規報告であった。各 CR 細胞特異的遺伝子について E13.5 から P2 にかけての発現量変化に注目すると、E13.5 CR 細胞特異的遺伝子の81.5% (22/27) が P2 CR 細胞に於いても高発現を保つのに対し、P2 CR 細胞特異的遺伝子の57.6% (19/33) は E13.5 CR 細胞では殆ど発現しておらず P2 CR 細胞でのみ高発現を示していた。これは CR 細胞が発生の過程でその発現遺伝子を変化させ、E13.5 から P2 の間にさらなる特異的機能を獲得したことを示唆しており興味深い。

49個の CR 細胞特異的遺伝子は、それぞれの発現量変化を基に CR 細胞での発現量が恒常的に高いグループ1遺伝子群(25遺伝子)、E13.5 CR 細胞でのみ高発現を示すグループ2遺伝子群(5遺伝子)、P2 CR 細胞でのみ高発現を示すグループ3遺伝子群(19遺伝子)の3群に分類できる。グループ1遺伝子群は CR 細胞の包括的な性質を規定しうる遺伝子群であり、*reelin*, *calretinin* 等の CR 細胞マーカーだけでなく、イオンチャネル調節サブユニットや細胞外基質又は細胞接着分子修飾タンパクに分類される類似機能を持つ遺伝子群を含んでいる。グループ2遺伝子群のうち3遺伝子は、それぞれ CR 細胞の起源と考えられている領域群中の異なる領域に発現しており、これは CR 細胞の不均一性を示唆している。グループ3遺伝子群の多くは細胞間情報伝達に関わる分泌型あるいは膜タンパクをコードしており、これらは各々異なる経時的発現上昇パターンを示す。注目すべき事に、この中でも特に発現量上昇が顕著な遺伝子群にはシナプス伝達やその調節に関与しているものが多い。

このように CR 細胞は様々な特異的遺伝子を発現しており、かつ発生の過程でその性質を大きく変えることにより、新皮質形成に於ける錐体細胞移動だけでなく、新皮質神経回路網形成、発達に於いても重要な役割を果たしていると考えられる。

論文審査の結果の要旨

Cajal-Retzius (CR) 細胞は脳新皮質形成期に新皮質最表層で密な plexus を形成し、新皮質神経回路網形成に置いて重要な役割を担っている。CR 細胞機能に関しては CR 細胞が分泌する *reelin* が錐体細胞移動を制御すること以外全く不明である。

申請者は CR 細胞の機能を解明する目的で、CR 細胞特異的に GFP を発現するトランスジェニックマウスから GFP 陽性 CR 細胞を FACS を用いて精製し、GeneChip 解析により49個の CR 細胞特異的遺伝子を同定した。これら CR 細胞特異的遺伝子は経時的な発現量変化の違いから3群に分類された。恒常的に高発現を示す遺伝子群は *reelin* だけでなくイオンチャネル調節サブユニットや細胞外基質又は細胞接着分子修飾タンパクを多量に含むこと、また新生児期で高発現を示す遺伝子群はシナプス伝達や細胞間情報伝達に関わる遺伝子を多く含むこと、胎児期でのみ発現量が高い遺伝子群は CR 細胞の起源と目される複数の領域で異なった発現を示すことを明らかにした。

以上の結果は CR 細胞の起源が複数存在し、CR 細胞は CR 細胞に特異的な多様な遺伝子の発現を経時的に変化することによって単に胎児期の脳新皮質神経回路網形成のみならず新生児期の神経回路網の発達にも関与している事を示すものであり、本研究は神経科学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本研究は博士(医学)の学位論文として価値ある物と認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年2月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。