

リーリングナルによる神経細胞配置決定の滑脳症・統合失調症病態への寄与

廣田ゆき

慶應義塾大学 医学部 解剖学教室

【研究の背景】

哺乳類大脳皮質の層形成過程では、脳室付近で誕生した興奮性神経細胞は放射状に移動したのちに停止し、最終的に機能する場所へ配置される。神経細胞の移動停止制御機構は、高次脳機能獲得機構と神経細胞移動異常に起因する病態の解明のために重要な課題であるが、神経細胞移動促進機構の研究に比較すると立ち後れている。細胞外糖タンパク質であるリーリンは胎生期の神経細胞移動と層形成に重要な役割を担うことが知られている¹⁾。私達は最近、リーリン受容体 VLDLR が阻害されると移動停止のみが異常となり、神経突起形成を介して移動停止を制御することを提唱した²⁾。しかしながら、大脳皮質の最も表層にある辺縁帯内に到達した移動中の神経細胞が、どのような仕組みで正しく細胞配置を決定できるのかは不明な点が多く残されている。

【目 的】

本研究では上記の背景をふまえ、リーリングナルによる樹状突起形成と細胞配置決定制御メカニズムの解明を目的とした。

【方 法】

- (1)リーリングナルが樹状突起伸長を介してニューロン移動を停止させるかを、リーリン受容体ノックアウトマウスにおいて、辺縁帯直下での移動停止を回復させた下流因子を発現させ検討した。VLDLR ノックアウトマウスの脳室帯に Akt、integrin $\alpha 5$ および細胞標識のために GFP を子宮内エレクトロポレーションによって発現させ、脳表層に到達したニューロンの樹状突起の形態を解析した。
- (2)ニューロンが移動を停止させ樹状突起が正しく脳の表面に向かって配向するメカニズムとして、細胞接着分子の細胞内局在に着目した。移動を停止させつつある神経細胞において、細胞体と樹状突起の配置に関与する分子の候補として、single RNA-seq の公共データベースを用い、大脳皮質の表層に到達した新生ニューロンに発現する膜分子を探索し、その細胞内局在と機能を解析した。

【結 果】

- (1)VLDLR ノックアウトマウスに Akt、integrin $\alpha 5$ を発現させた結果、辺縁帯への細胞体の進入が抑制された一方で、樹状突起の形態は回復を認めなかった。この結果から、辺縁帯への細胞進入の阻止は、樹状突起の正常な形成のみで制御されるものではないと考えられた。
- (2)single RNA-seq の公共データベースより、表層ニューロンのマーカーである Cux1 陽性細胞において、同一細胞内に複数の細胞接着分子の mRNA の発現を見出した。これらの細胞接着分子の細胞内局在を解析した結果、Cadherin-6、Cadherin-8、Cadherin-11 が表層に到達したニューロンにおいて、辺縁帯内に伸長する樹状突起に選択的に局在することを見出した。さらに、ノックダウン実験を行ったところ、Cadherin-6、Cadherin-8 の阻害によりニューロン移動が障害され

ることを見出した。

【考 察】

- (1) リーリン受容体ノックアウトマウスにおいて、下流分子の過剰発現により辺縁帯への細胞体の進入が抑制された際に、樹状突起の形態は回復を認めなかったことから、辺縁帯への細胞進入の阻止と樹状突起の正常な形成は独立して制御される可能性が示唆された。
- (2) 辺縁帯直下でニューロンが停止する時期に、同一細胞に複数の細胞接着分子が発現し、樹状突起に選択的に局在することが明らかになった。また、機能阻害実験によりこれらの分子のニューロン移動と配置決定への寄与が示された。これらの細胞接着分子はホモフィリックな結合を制御することが知られていることから、辺縁帯内で樹状突起同士を結合させ、ニューロンの配向・配置に関与すると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

近年、リーリンの機能低下が精神神経疾患の発症に関連することが明らかにされている。また、神経細胞移動停止は層構造の基盤となるプロセスであり、大脳皮質形成を理解し、ヒトの高次脳機能の基盤を明らかにするために重要な課題である³⁾。本研究で得られた成果は大脳皮質形成における樹状突起への細胞接着因子局在と細胞配置の決定機構の一端を明らかにし、大脳皮質形成異常を伴う神経疾患の病態解明および治療法確立への一助となると考えている。

【参考・引用文献】

1. Hirota, Y., Nakajima, K. Control of Neuronal Migration and Aggregation by Reelin Signaling in the Developing Cerebral Cortex. *Front. Cell Dev. Biol.*, Apr 26;5:40. 2017.
2. Hirota, Y. and Nakajima, K. VLDLR is not essential for Reelin-induced neuronal aggregation but suppresses neuronal invasion into the marginal zone. *Development*. 147: dev189936. 2020.
3. Hirota Y, Ohtaka-Maruyama C, Borrell V: Editorial: The Extracellular Environment in Controlling Neuronal Migration During Neocortical Development. *Front. Cell Dev. Biol.* 9, 673825. 2021.