

論 文 内 容 要 旨

Identification of genes regulating GABAergic
interneuron maturation

(GABA 作動性介在神経細胞の成熟を制御する遺伝
子の同定)

Neuroscience Research, 2017, in press.

指導教員：内匠 透 教授
(理化学研究所 脳科学総合研究センター)

福本 景太

大脳皮質を構成する神経細胞は大きく二つに分類される。1つはグルタミン酸作動性の錐体神経細胞、そしてもう1つはGABA作動性の介在神経細胞である。胚発生期において、前者は大脳皮質内を脳室帯から垂直に移動し層を形成するが、後者であるGABA作動性介在神経細胞は大脳基底核原基から、より長い移動を開始する。そして生後間もなく大脳皮質に到達したGABA作動性介在神経細胞は、神経突起を伸ばすことで局所的なニューラルネットワークを築く。このGABA作動性介在神経細胞の移動、神経突起伸長が阻害されると、てんかんや統合失調症、自閉症などの精神疾患等を発症する。以上のことから、GABA作動性介在神経細胞の正常な発達は大変重要であると言われている。

これまでの研究では、大脳発生初期において大脳基底核原基から移動するGABA作動性介在神経細胞の解析は行われており、Dlx1/2やNkx2-1などをキーとするいくつかの遺伝子が制御因子として良く知られていた。しかし発達後期におけるGABA作動性介在神経細胞の成熟、すなわち神経突起伸長に関するシグナル分子はまだあまり解析されていない。そこで我々はまず、GABA作動性介在神経細胞特異的にGFPが発現するGAD67-GFPノックインマウスを使用したFACS-arrayにより、生後0日齢の大脳皮質に存在するGABA作動性介在神経細胞を分離・回収、その後遺伝子解析を行った。

大脳皮質におけるGABA作動性介在神経細胞特異的に発現が上昇していた遺伝子は132個、減少していた遺伝子は115個だった。その中でも、優位にGABA作動性介在神経細胞に発現しており遺伝子発現の上昇レベルが高く、さらにはGABA作動性介在神経細胞における機能が未知であるDgkg、Vstm2a、AW551984に着目し、さらなる解析を行った。

大脳基底核から大脳皮質へ移動するGABA作動性介在神経細胞には、パルブアルブミン陽性細胞、ソマトスタチン陽性細胞、血管作動性腸管ペプチド陽性細胞など数種類に分けられ、各々機能が異なる。これらの中でDgkgとAW551984はソマトスタチン陽性のGABA作動性介在神経細胞で優位に発現しており、またVstm2aは血管作動性腸管ペプチド陽性細胞で強く発現していた。

In vitroにてGABA作動性介在神経細胞を培養した所、培養時間が進むにつれてこれら3つの遺伝子発現は上昇した。このことから上記3つの遺伝子はGABA作動性介在神経細胞の成熟に沿った発現様式を持っていることが明らかとなった。

次に、上記3つの遺伝子の過剰発現による神経突起伸長への影響を検討した。その結果、Dgkgの過剰発現が神経突起伸長を大きく促進することが明らかとなった。逆にDgkgをノックダウンすることで遺伝子発現を減少した際には、神経突起伸長が抑制された。

以上の結果より、DgkgはGABA作動性介在神経細胞の成熟とともに上昇する発現様式を持つ遺伝子であり、DgkgによりGABA作動性介在神経細胞の神経突起伸長が制御されていることが明らかとなった。