

【目的】 生物種に応じた多様な組織形態を示す脳も、もとは一層の神経上皮から生じる。脳室面側で未分化な神経前駆細胞（放射状グリア：radial glia あるいは apical radial glia：aRG）の分裂により誕生したニューロン系分化細胞（young neuron と中間前駆細胞 IP）は、脳室面にある上皮細胞の頂端側の細胞接着構造から離脱し、脳表面側へと向けた移動を開始する。微小管関連分子 Lzts1（Leucine zipper tumor suppressor 1）は分化細胞の apical 側アドヘレンス・ジャンクションに局在しこの細胞離脱に際して実行役分子として働く。Lzts1 による細胞離脱は上皮間葉転換（EMT）の一種とも捉えることができるが、同様のメカニズムは、脳の発生だけでなく、他の組織・器官の発生過程で観察される EMT も制御している可能性がある。Lzts1 の作用、例えばアクトミオシン系の活性化は線維芽細胞株（NIH3T3）でも確認されることから、少なくとも一部の Lzts1 の下流の分子機構には普遍性があることが示唆される。そこで本研究では、幼若ニューロンの離脱と同様の機構が、細胞移動、あるいは、EMT として知られる他組織における類似の現象にも関与しているのかを明らかにするため、発生過程でどのような細胞が Lzts1 を発現しているのかを検討した。また、Lzts1 が細胞離脱だけでなく細胞移動の制御にも関わっているかを大脳皮質ニューロンの移動に注目して評価した。さらに Lzts1 の細胞離脱・細胞移動での細胞内分子機構を明らかにするためにヒト培養細胞株を用いた実験モデルの樹立を試みた。

【方法】 胎生中期マウスを用いて器官形成時における各組織における Lzts1 発現・局在を免疫組織学的に評価した。また発生時期の脳については子宮内エレクトロポレーション法を用いた *de novo* ゲノム編集を介した Lzts1 ノックアウトによる Loss-of-function 型の機能実験を行い、Lzts1 ノックアウトが大脳皮質ニューロンの移動と配置に与える影響を評価した。さらにヒト由来各種細胞株を使用して蛍光タンパク融合型 Lzts1 の発現誘導と内在性の Lzts1 局在を検討した。

【結果】 器官形成時における各組織における Lzts1 発現・局在を免疫組織学的な手法により評価し、腸管壁の筋層内を移動中の腸管神経系前駆細胞など、中枢神経系以外の一部組織でも Lzts1 が発現していることを見出した。また発生時期の脳では、Lzts1 が幼若ニューロン分化細胞の離脱を制御しているだけでなく、離脱後の正確なニューロン配置の制御においても必要であることを確認した。あわせて、Lzts1 による特徴的な細胞離脱および移動をもたらす細胞内分子機構について検証するためのヒト由来細胞株実験モデルを確立した。これにより、今後これらの実験モデルを使用して、Lzts1 の発現変化が細胞骨格および接着状態の動態に及ぼす影響と器官形成におけるその機能を評価することが可能となった。

Lzts1 は神経上皮構造から分化細胞が離脱する際の実行役分子である

