

【目的】 発生期の脳において、細胞生産を担う神経前駆細胞は細胞産生のパターンを変化させることで、未分化細胞と分化細胞の比率を調節している。この生産機構の高度な調節により組織内の細胞数と細胞種の割合は担保されているが、これが破綻すると皮質形成異常を誘引してしまうため、生産機構を理解することは疾患の予防や治療応用の道を切り開くと考えられている。近年、細胞周期における G1 期の長さが細胞産生のパターンを変化させることが発見された。組織の成長に伴い G1 期長が進展することは見出されているが、G1 期長を調節する仕組みは未解明のままである。本研究では、細胞周期の進行とシンクロナイズした上皮組織特有の核運動に着目し、神経前駆細胞の動態がもたらす細胞周期長の調節機構の解明を目指した。

【方法】 子宮内電気穿孔法を用いて *Neurog1/2* (*Ngn1/2*) あるいは *Lzts1* を遺伝子導入して、神経前駆細胞の核運動が起きる脳室帯を人為的に薄くした。薄化した脳室帯における神経前駆細胞の細胞周期長の変化を調査するために、EdU と BrdU の時間差ラベリングを行い、免疫組織学的に細胞周期の短縮の有無を解析した。また、同手法と *Tbr2* 抗体染色を併用し、神経前駆細胞より産生された細胞の分化度を算出した。

【結果】 細胞産生パターンの転換が起きる胎生 11 日から 13 日にかけて、脳室帯の肥厚と細胞密度の増加が確認された。また、それに伴い核運動の速度がグラディエントに減衰することも見出された。発生の進行に伴う脳室帯の状況変化は、核運動に費やす時間を変化させる要因の一つである可能性が示唆された。人為的に薄化した脳室帯における細胞周期長の変化を調査した結果、G1 期の有意な短縮が認められた。脳の組織培養を用いた神経前駆細胞のライブ観察から、薄化した脳室帯内の細胞は通常で核運動を行うが、脳室帯が薄いため G1 期に起こる脳室帯下端から上端までの核移動に費やす時間が短縮されることが分かった。これらの結果から、核運動に費やされる時間が G1 期を規定している可能性が示唆された。また、薄化した脳室帯内で産生された細胞の細胞運命を調査した結果、有意に未分化細胞の産生が増加したことが認められた。以上の結果より、神経前駆細胞における核運動の進行が細胞周期の進行へフィードバックされ、最終的に細胞産生パターンに変化をもたらすことが明らかとなった。

発生中の神経前駆細胞における細胞周期長の変化と細胞産生パターン転換の機構

