

大脳新皮質の形成とリーラーマウス

寺島俊雄

元神戸大学大学院医学研究科生理学・細胞生物学講座 神経発生学分野

リーラーマウス（以下リーラー）は 1949 年に発見された自然発症性の神経奇形マウスである。リーラーは、その名前の通り（reel<転がる）、失調歩行など小脳性運動失調を特徴とするマウスであるが、大脳皮質の層構造に異常を呈する。ウイバー、スタゲラーなど小脳に異常をもつミュータントマウスは数多く知られているが、小脳と大脳皮質の双方に障害を持つ神経奇形マウスは乏しい。大脳新皮質の細胞層（2/3 層～6 層）は、その発生過程で既に移動を終えた先行ニューロンを後続ニューロンが乗り越える結果、発生の早期に生まれたニューロンほど大脳新皮質の深層を占める。これをインサイド・アウト構造という。リーラーでは、後続ニューロンが先行ニューロンを乗り越えられないために、深層ほど発生後期に生まれたニューロンに占められる。これをアウトサイド・イン構造という。このためリーラーの大脳新皮質の層構造は逆転する。1995 年、リーラーの原因遺伝子リーリンがクローニングされた。リーリンがコードするリーリントタンパク質は大脳新皮質の第 1 層のカハール・レチウスの水平細胞が産生する分泌性タンパク質で、このタンパク質を欠損するリーラーでは、プレプレート内に皮質板ニューロンが進入できない。つまりリーラーマウスはプレプレートが上半の皮質第 1 層（分子層、辺縁層）と下半のサブプレートに分離できない（これをスーパープレートという）。また皮質板ニューロンがスーパープレート直下にアウトサイド・イン形式で溜まるため、大脳新皮質の層構造が逆転する。このようにリーラーの大脳新皮質の研究から、リーリントタンパク質の機能が解明され、さらにカハール・レチウス水平細胞やサブプレートニューロンの機能、皮質板のインサイド・アウト構造など大脳新皮質の形成に関する事実が明らかになった。

リーリンは大脳新皮質のカハール・レチウス水平細胞ばかりではなく、中枢神経系の多くの領域に発現し、しかも発現部位ではリーラーで異常のあることがわかってきた。海馬、嗅球、中脳ドーパミンニューロン、鰓弓支配運動性神経核などである。リーリンの広範な脳内分布と、それを反映してリーラーマウスの呈するさまざまなフェノタイプを示すことにより、中枢神経系の組織形成におけるリーリンの機能について紹介したい。