4931414P19Rik, a microglia chemoattractant secreted by neural progenitors, modulates neuronal migration during Corticogenesis

4931414P19Rikは神経前駆細胞から分泌されるミクログリアの走化性物質であり、皮質形成中のニューロンの移動を調節する

Ivan Mestres, Federico Calegari
Development 2023 May 1

2025.7.7 S.S.

Introduction

Ivan Mestres　Federico Calegari

ドイツ ドレスデン工科大学

神経幹細胞の増殖・分化についてやER-ゴルジトランスポート・核膜機能・ミクログリアとの相互関係など神経発生における多面的なメカニズムを研究

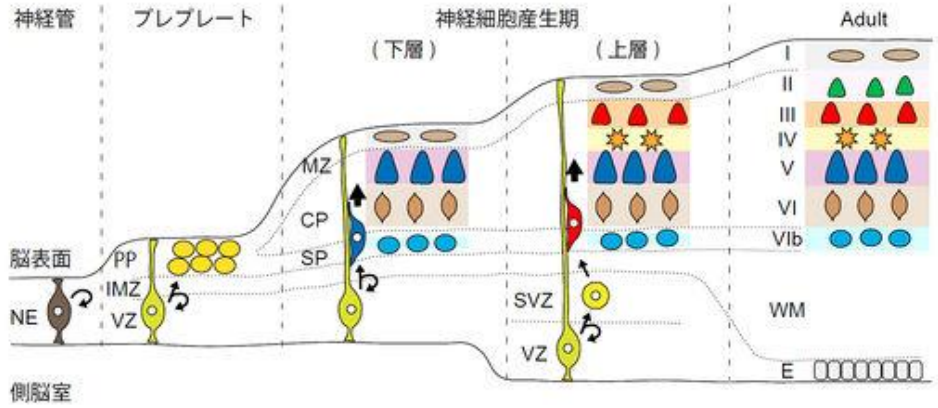
神経前駆細胞において特異的にアップレギュレートされる遺伝子のサブセットを特定。この中にこれまでに同定されていたが未評価の転写産物の4931414P19Rik(P19）を発見→役割を調べたい

Introduction

- ニューロン新生とミクログリアのコロニー形成時期

時期	神経系の状態	ミクログリアの状態
E9–10	神経新生開始	脳内に進入開始
E10–E14	ニューロン産生中	VZ/SVZやIZに存在。CPにはあまりいない
E18以降	神経新生ほぼ終了	CPにもコロニー形成を始める

・ミクログリアの移動を制御するメカニズムは？
・ミクログリアの局在が神経細胞の運命決定及びニューロンに移動に何らかの役割を果たすのか



Abstract

- 皮質形成時に神経前駆細胞でアップレギュレートされる4931414P19Rik(P19)

- 神経前駆細胞によるP19分泌は、ミクログリアを誘引、蓄積させ、直接的にニューロンの移動を阻害する

→皮質形成における神経免疫クロストークのキープレイヤー？

Figure1 P19は皮質形成のup-switch 遺伝子

1，頂端前駆細胞　Apical progenitors
　　脳室帯VZに位置　脳室表面に接し幹細胞様の性質

２，基底前駆細胞　Basal progenitors
　　脳室下帯SVZに移動して分布

３，新生ニューロン
　　中間帯IZ→皮質板CPへ移動

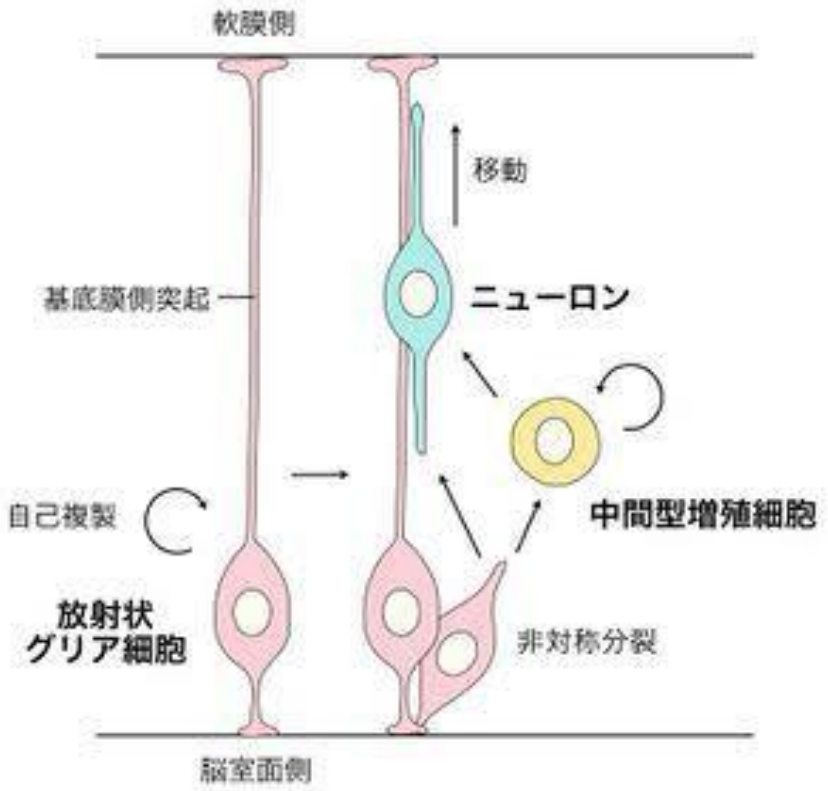
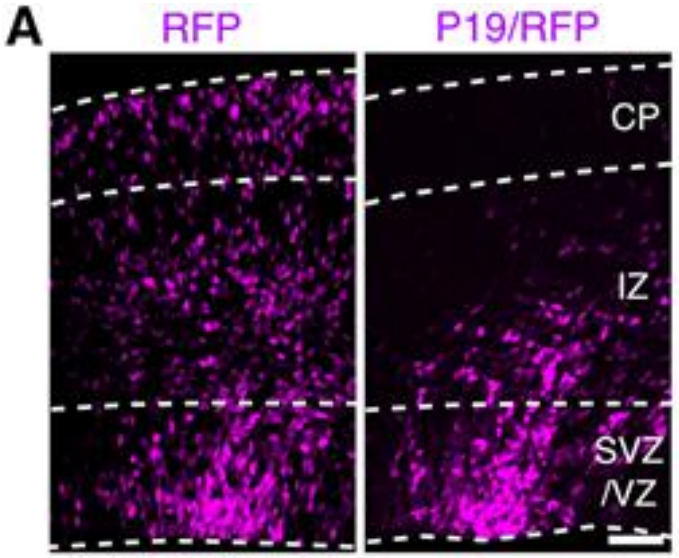
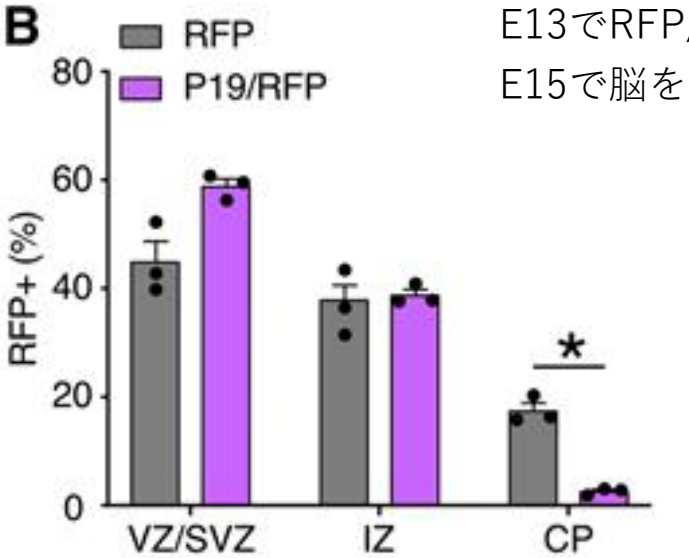


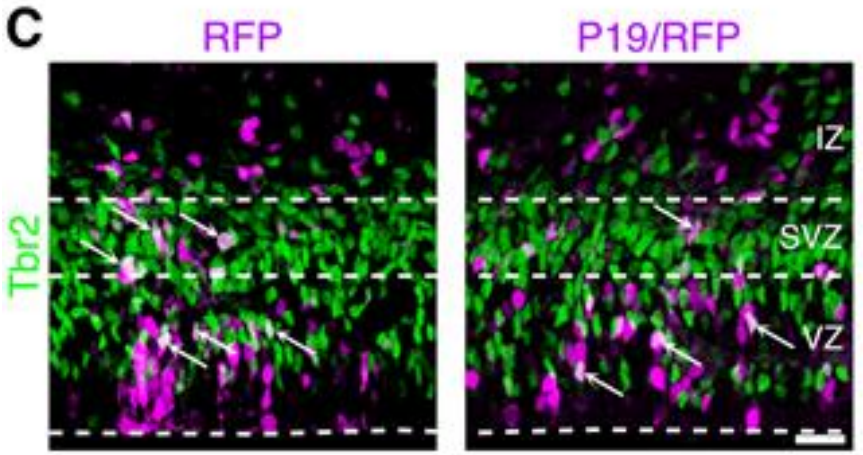
Figure1 P19は皮質形成のup-switch 遺伝子

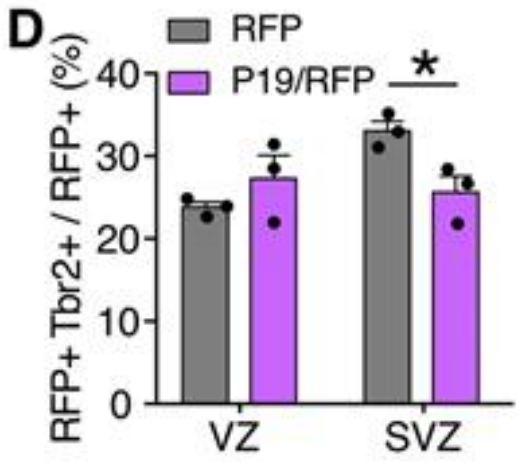




E13でRFP/P19共発現プラスミドを子宮内エレクトロポレーション
E15で脳を採取

P19群はCP(皮質板)に到達した
RFP＋細胞が減少

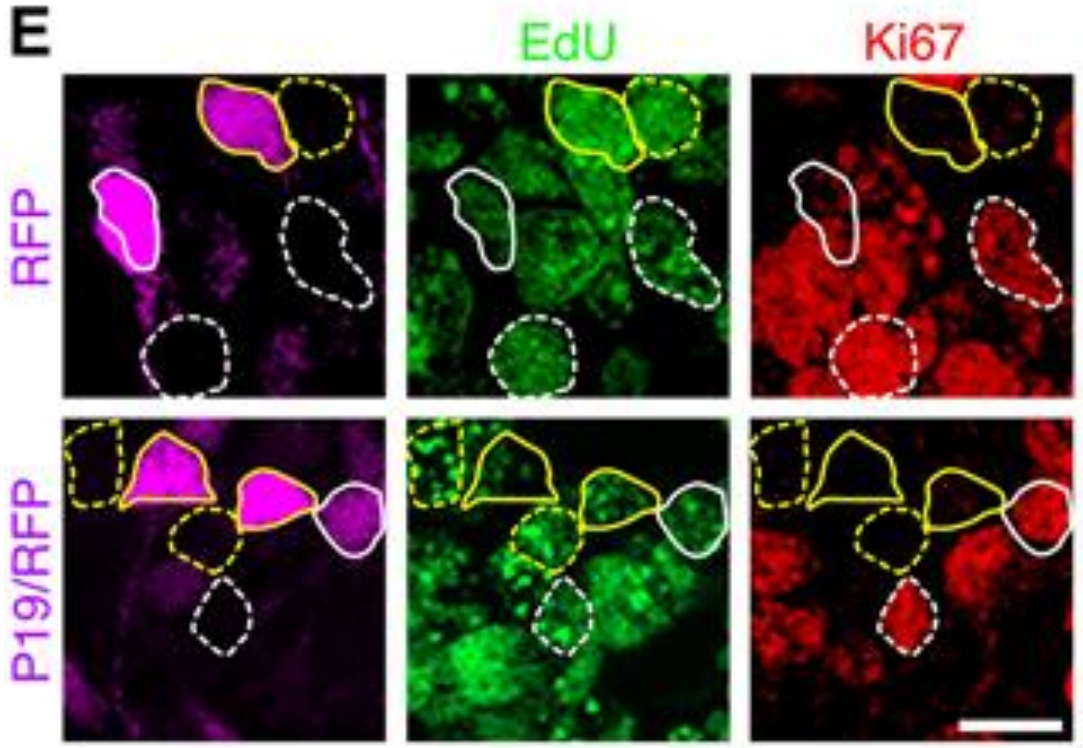


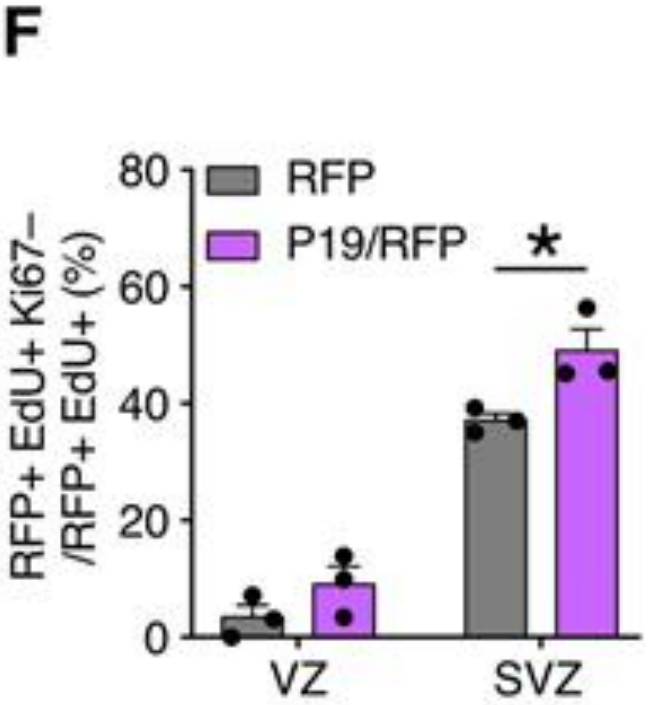


SVZでTbr2＋RFP＋細胞の割合が軽微に減少

①P19により基底前駆細胞への分化が抑制された
②ニューロンに分化した細胞がSVZに留まる事で相対的に減少した

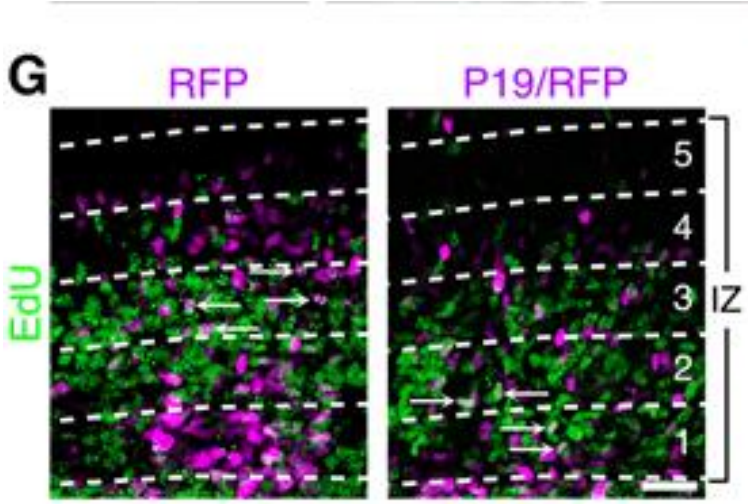
Figure1 P19は皮質形成のup-switch 遺伝子

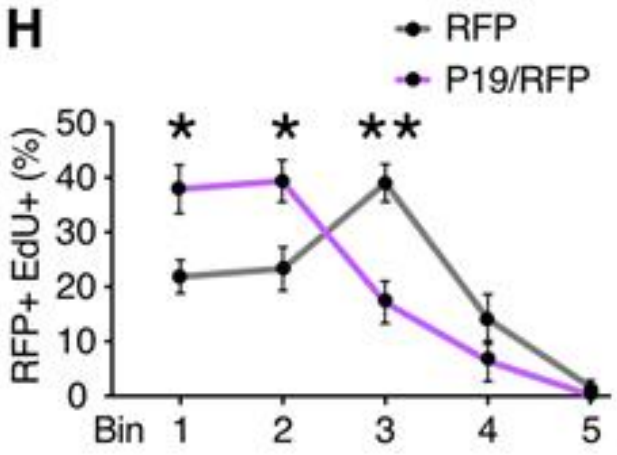




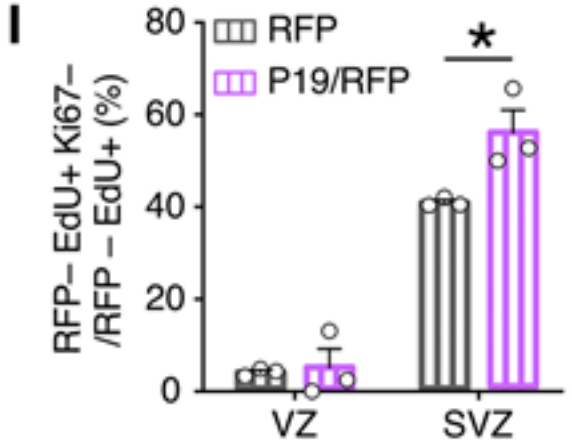
EdU＋Ki67－の割合がSVZで増加＝分化し終えて細胞周期を離脱したニューロンが増加
ニューロンに分化した後もCPに移動せずSVZにとどまっている？

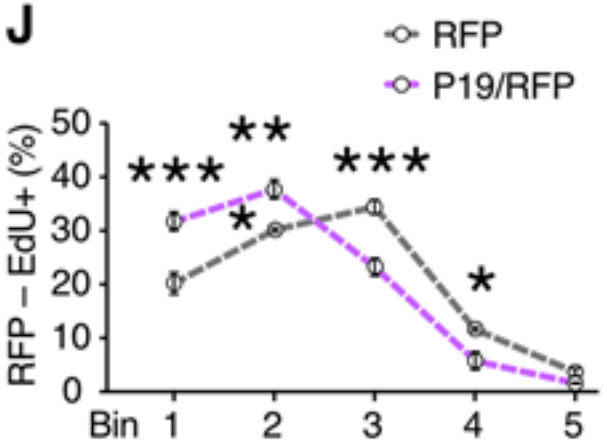
Figure1 P19は皮質形成のup-switch 遺伝子





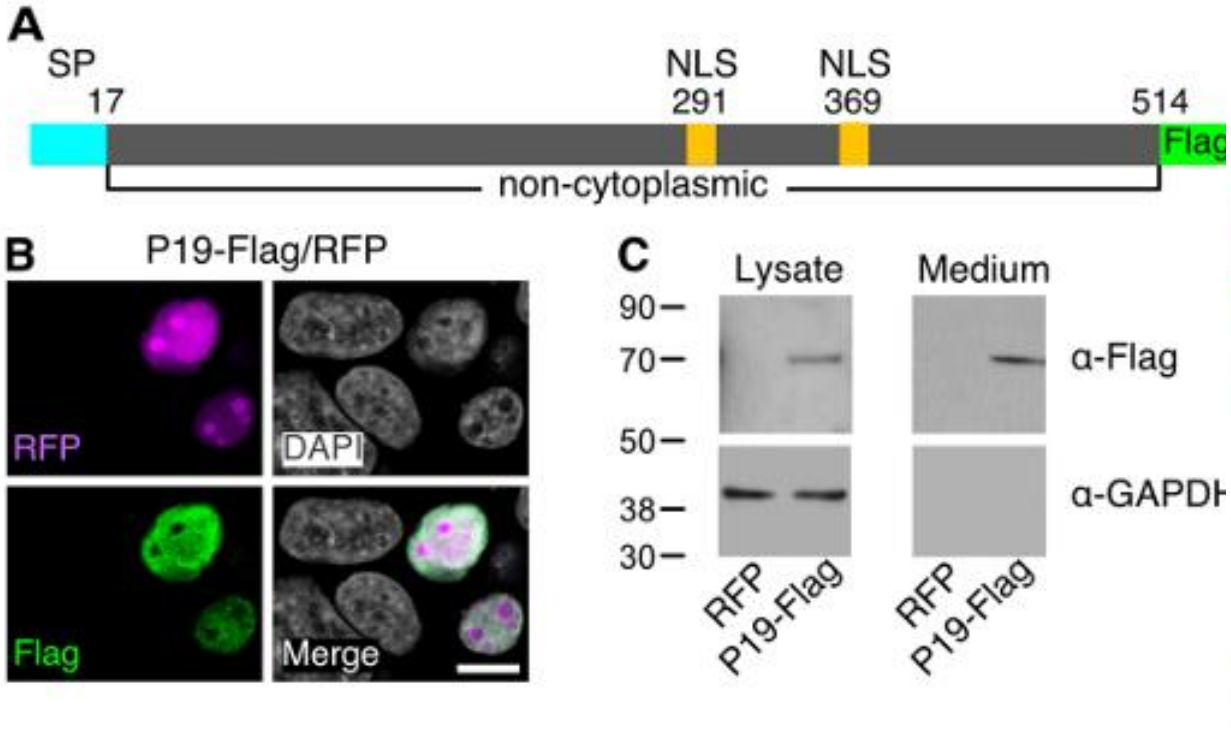
新生ニューロンがP19ではSVZ寄りに偏っている

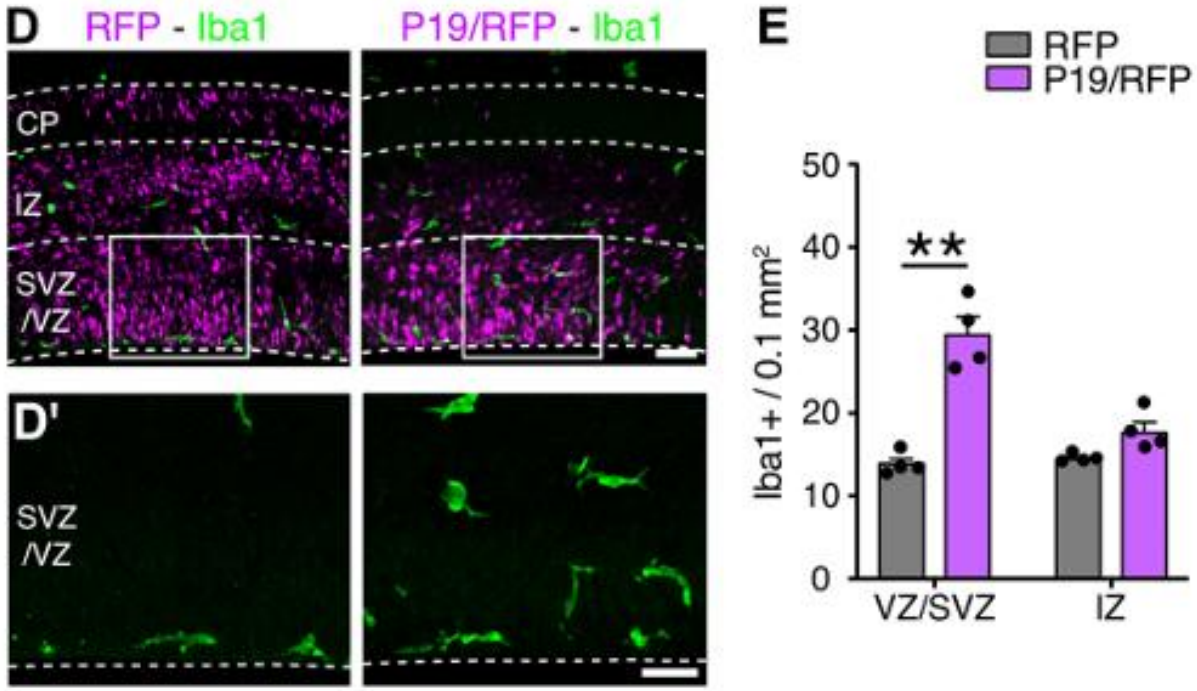




近傍のRFP－細胞について検討
・細胞周期離脱が同様に増加
・Bin 1、Bin 2 への偏りも同様にみられる
P19の効果が細胞外因性である事を示す

Figure2 P19はミクログリアを牽引する化学物質

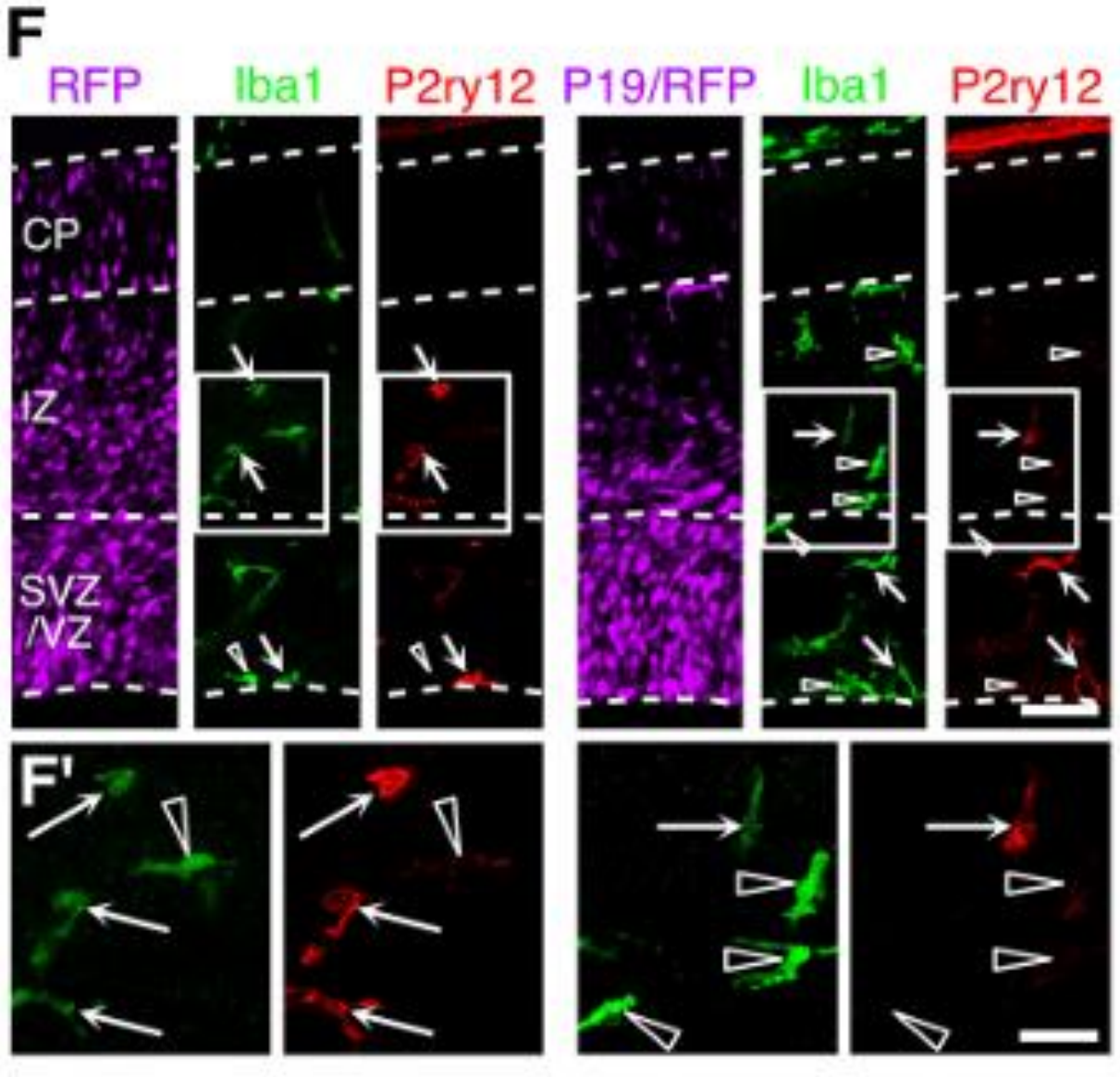


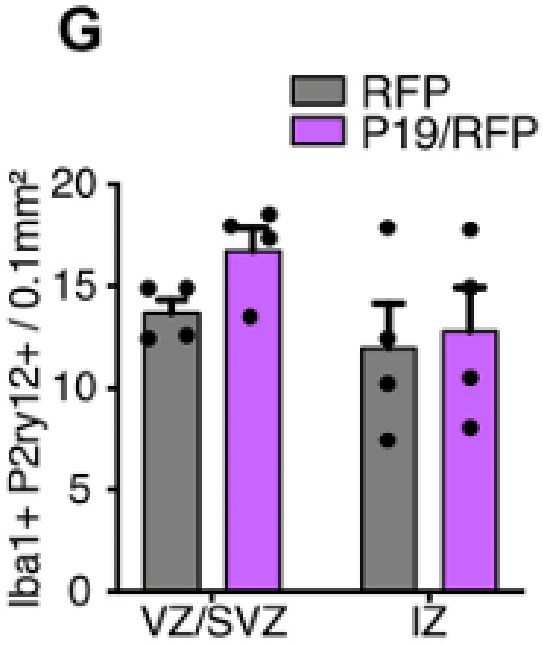


P19とRFP-FlagをHEK293細胞に共導入
P19は細胞核に局在、細胞外に分泌される

エレクトロポレーションにより、VZ/SVZにミクログリアが集積

Figure2 P19はミクログリアを牽引する化学物質

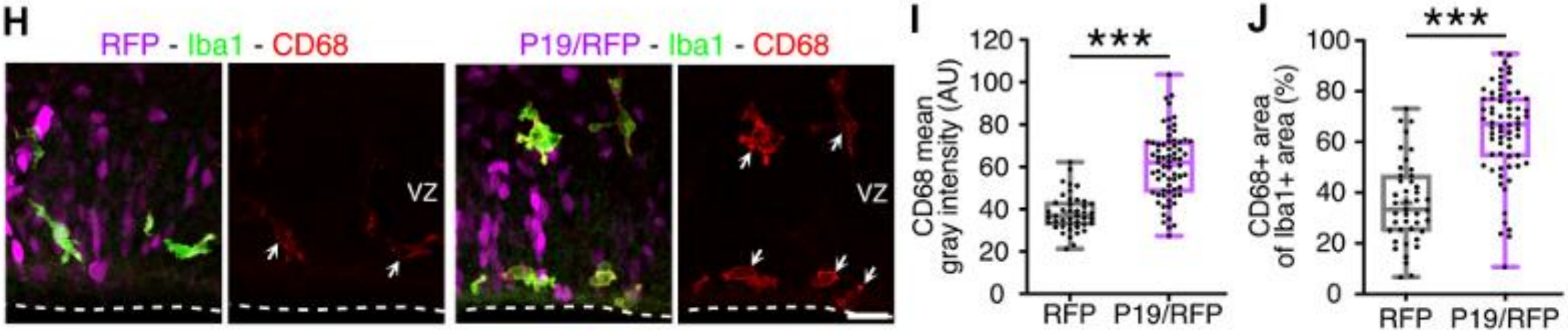




F：P2ry12の発現割合減少
G：P2ry12＋細胞の絶対数に有意差なし

活性型ミクログリアが集積？

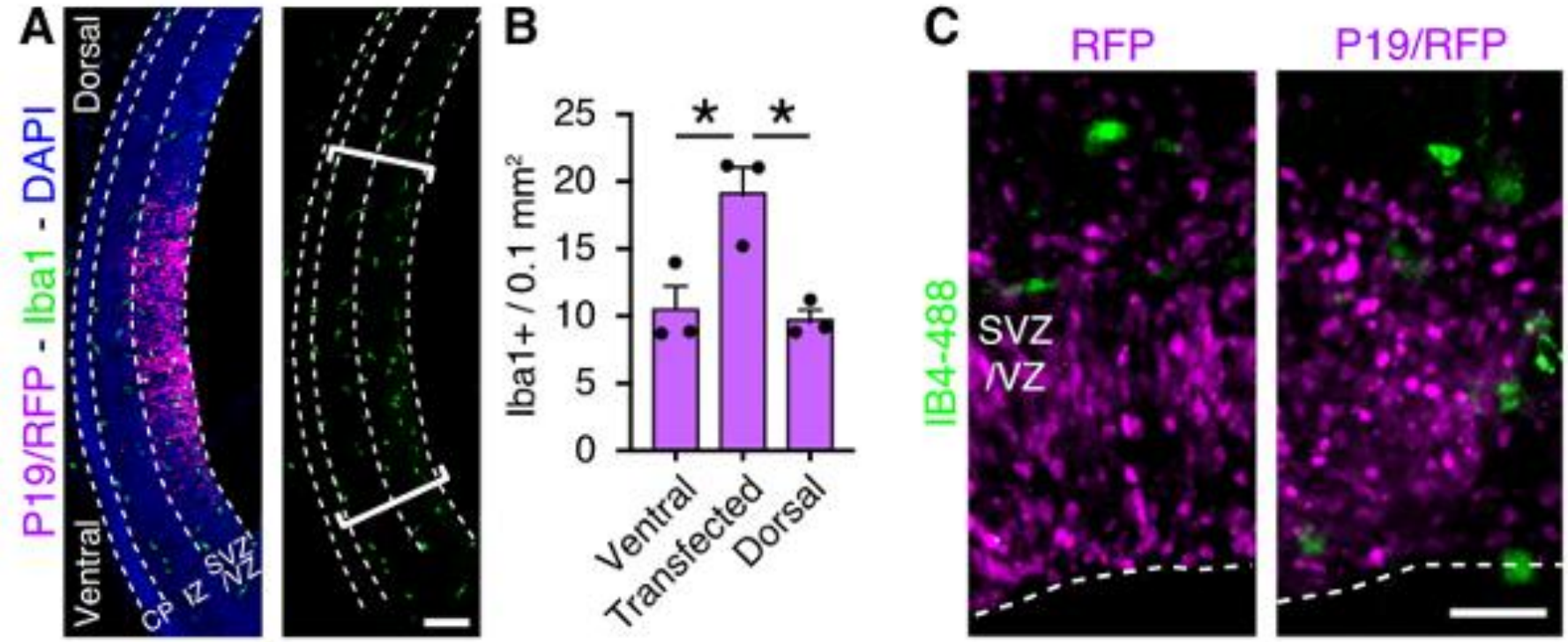
Figure2 P19はミクログリアを牽引する化学物質



P19ではCD68の平均蛍光強度、面積が有意に上昇

P19により活性型ミクログリアが集積

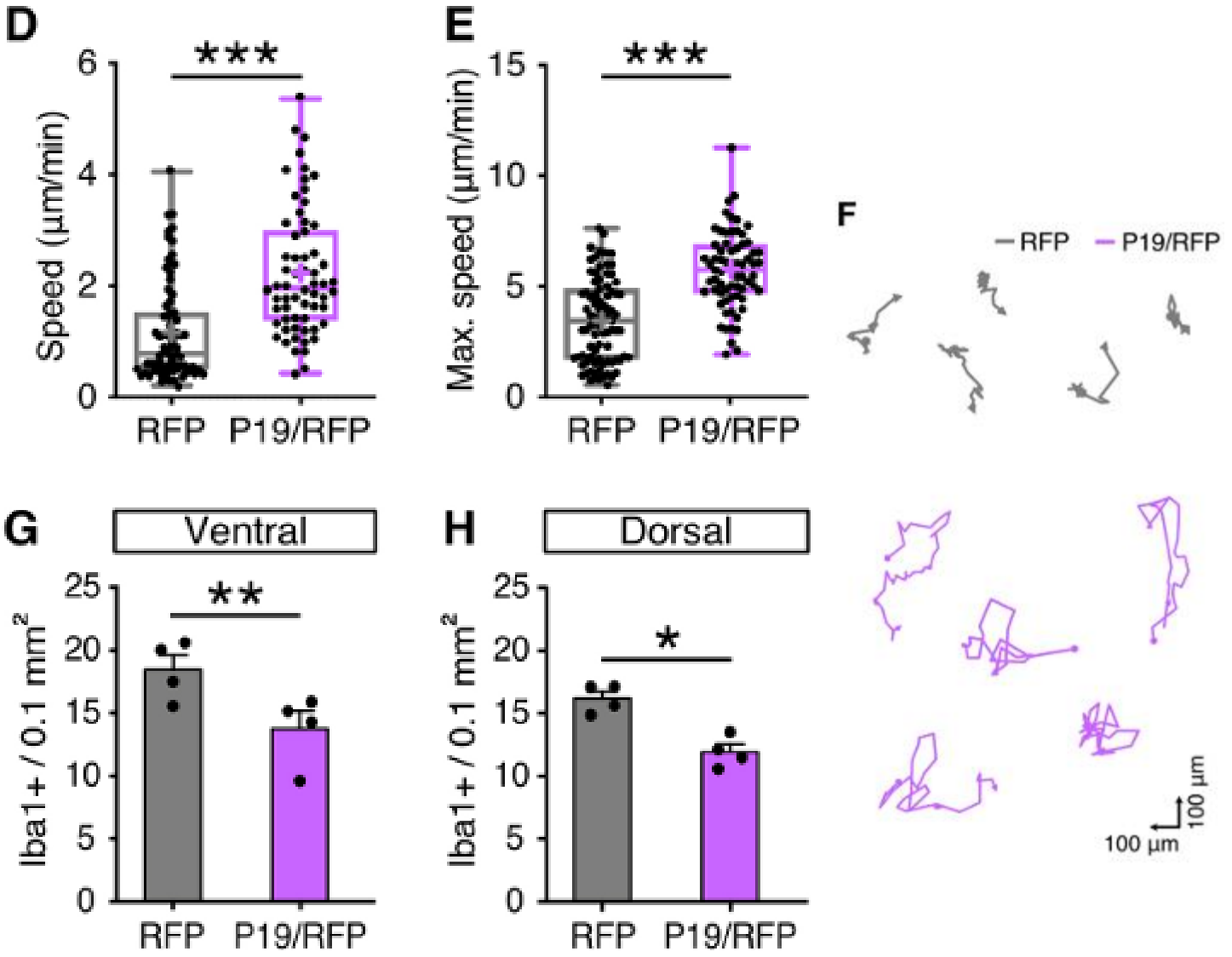
Figure 3 P19はミクログリアの移動速度を上げ化学的に誘引する



24時間後の時点でもP19を発現する領域にミクログリアが集積

P19は短時間でミクログリアを誘引する

Figure 3 P19はミクログリアの移動速度を上げ化学的に誘引する



ミクログリアの移動速度はP19標的領域で上昇、カバーする領域も広い
P19＋細胞に隣接する領域ではIba１＋細胞数が減少

P19によってミクログリアは活性化、隣接領域から移動してくる

Figure 4　ミクログリア蓄積と神経細胞の移動障害の因果関係

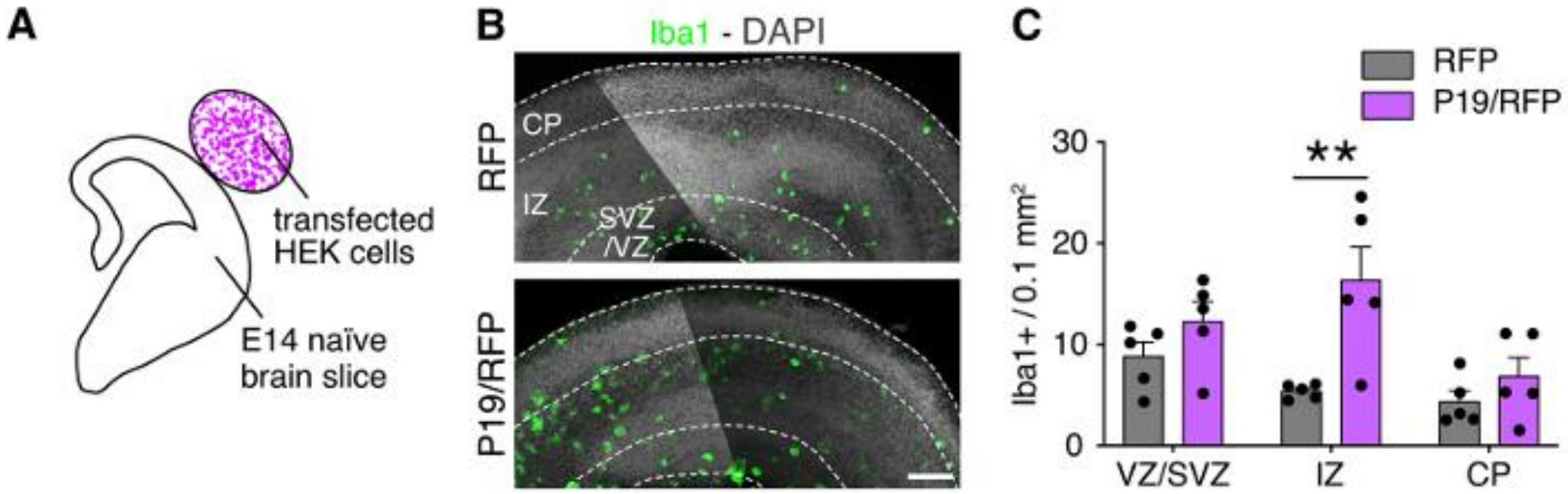
- ここまででP19が神経前駆細胞から分泌され、活性化ミクログリアを局所に誘引する事が予測される

・P19の分泌は直接ミクログリアを引き寄せているのか？
（P19だけでミクログリアを誘引できる？P19＋神経前駆細胞が誘引している可能性も）

・P19によるミクログリアの誘引はその位置に依存せず起きるのか？

・ミクログリアの蓄積と神経移動障害に因果関係があるのか？

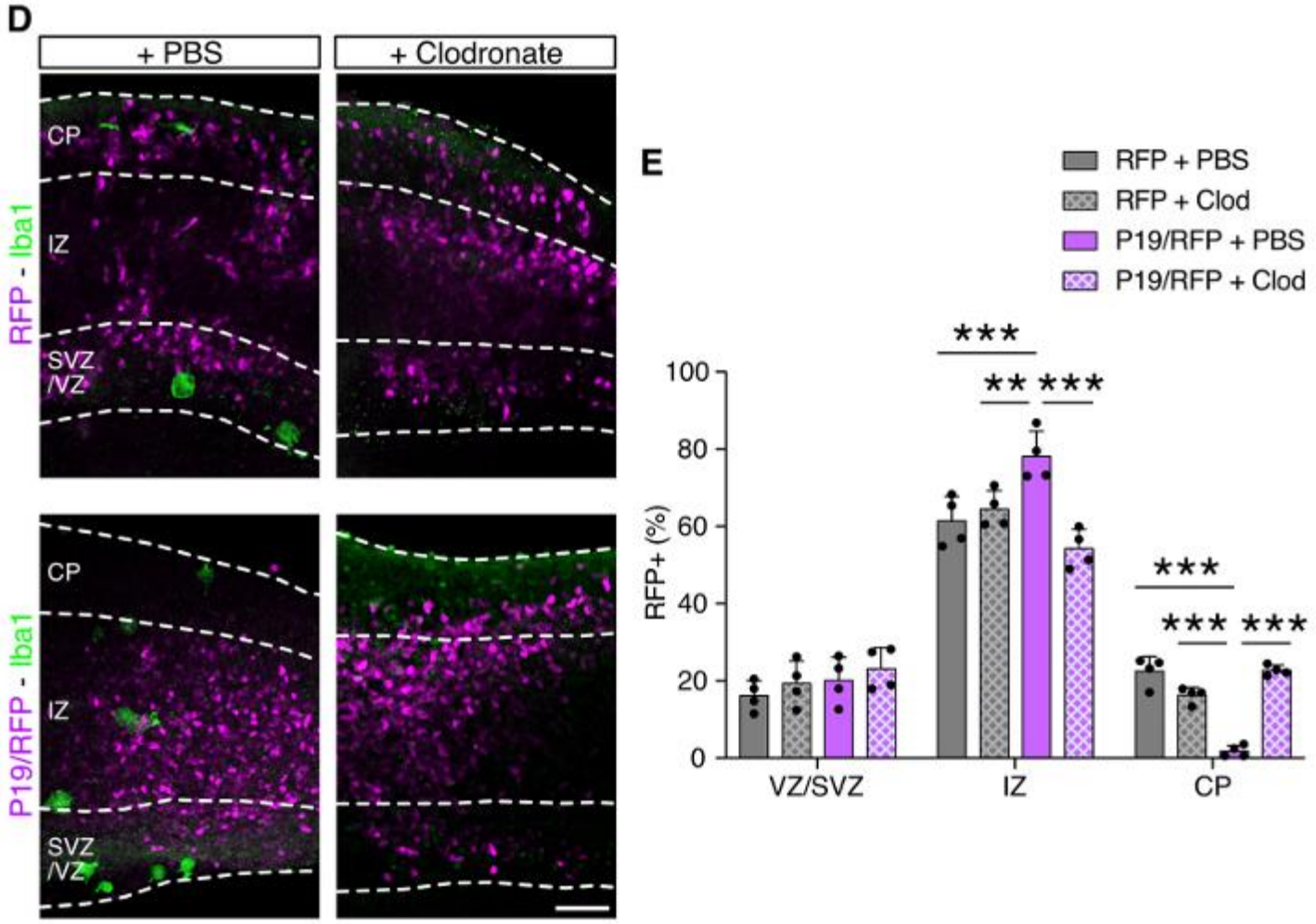
Figure 4　ミクログリア蓄積と神経細胞の移動障害の因果関係



- P19を神経前駆細胞ではなくHEK293細胞に発現させ、脳スライスの表面に接着させる(脳表側)
- P19群でミクログリアが皮質表面側に蓄積

P19 はどこから放出されるかに依存せず、ミクログリアを直接的に誘引

Figure 4　ミクログリア蓄積と神経細胞の移動障害の因果関係

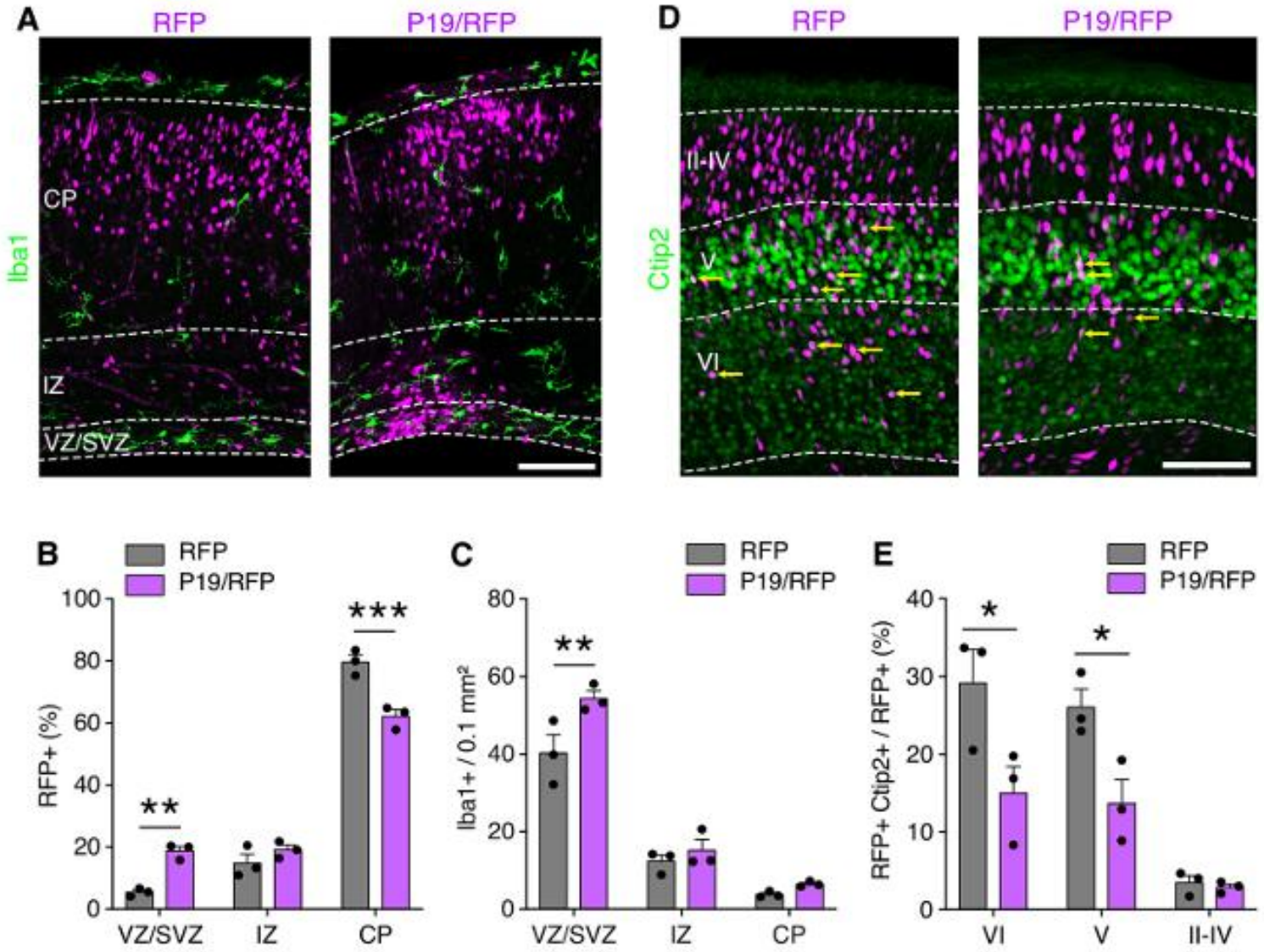


子宮内エレクトロポレーションと同時にミクログリアを除去

ミクログリアを除去すると神経移動障害がレスキュー

→ミクログリアの誘引と神経移動の因果関係が証明

Figure 5 移行の遅れにより皮質層状化の欠陥が引き起こされた



- E18で解析
  移動障害はE18でも持続
- Ctip2陽性ニューロンが減少

ミクログリアの蓄積は結果的に層構造の形成に影響を及ぼす

Discussion

・P19は神経前駆細胞によって分泌され、ミクログリアの誘引剤として機能、神経細胞の移動と層構造の形成に影響を与える。

→皮質形成に重要な神経免疫クロストークに

新たなキープレイヤー

・P19は脳のミクログリアのコロニー形成のトリガーと推測できる

・なお、P19が分泌タンパクである一方で核に局在する事はさらなる検討が必要