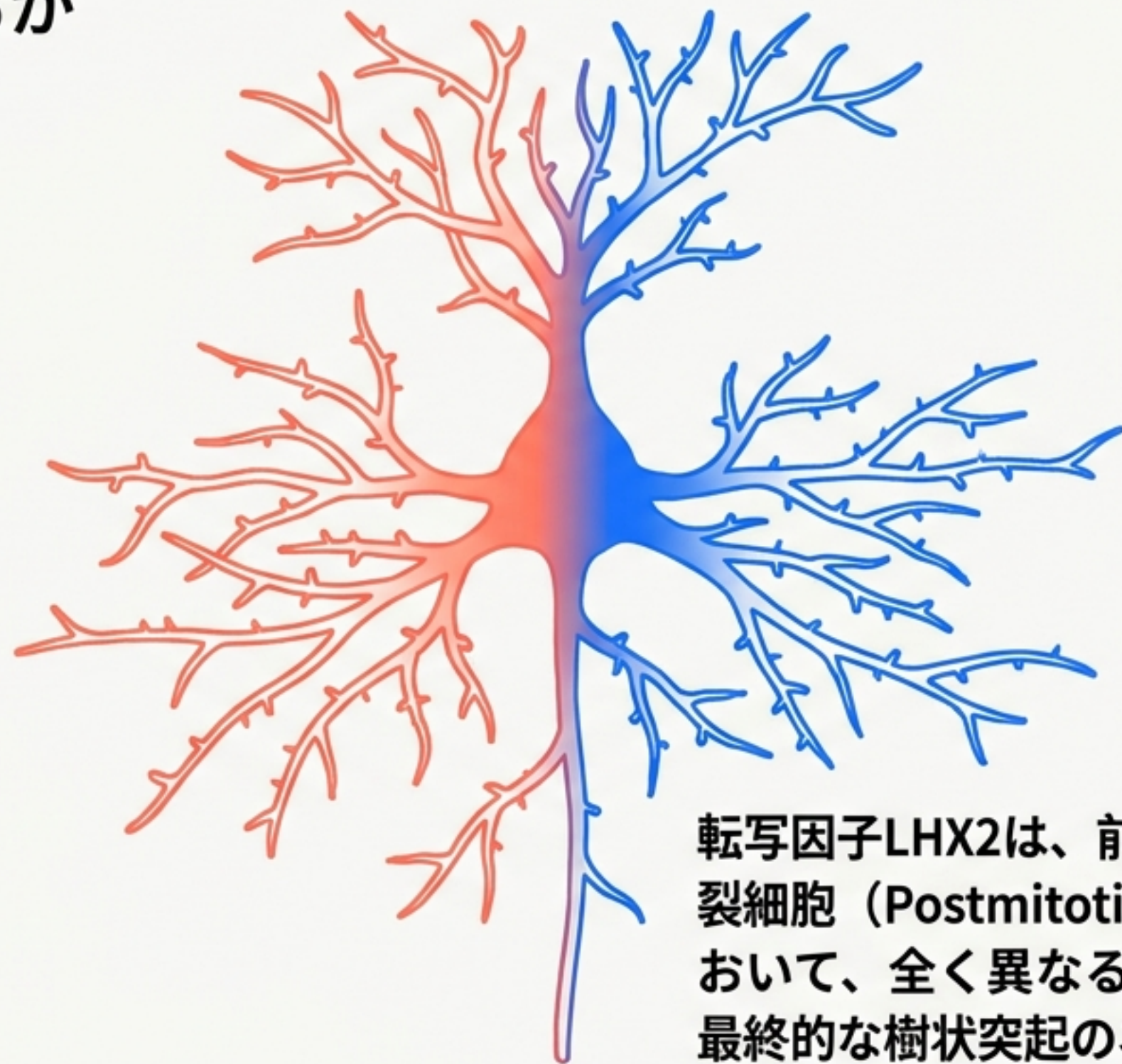


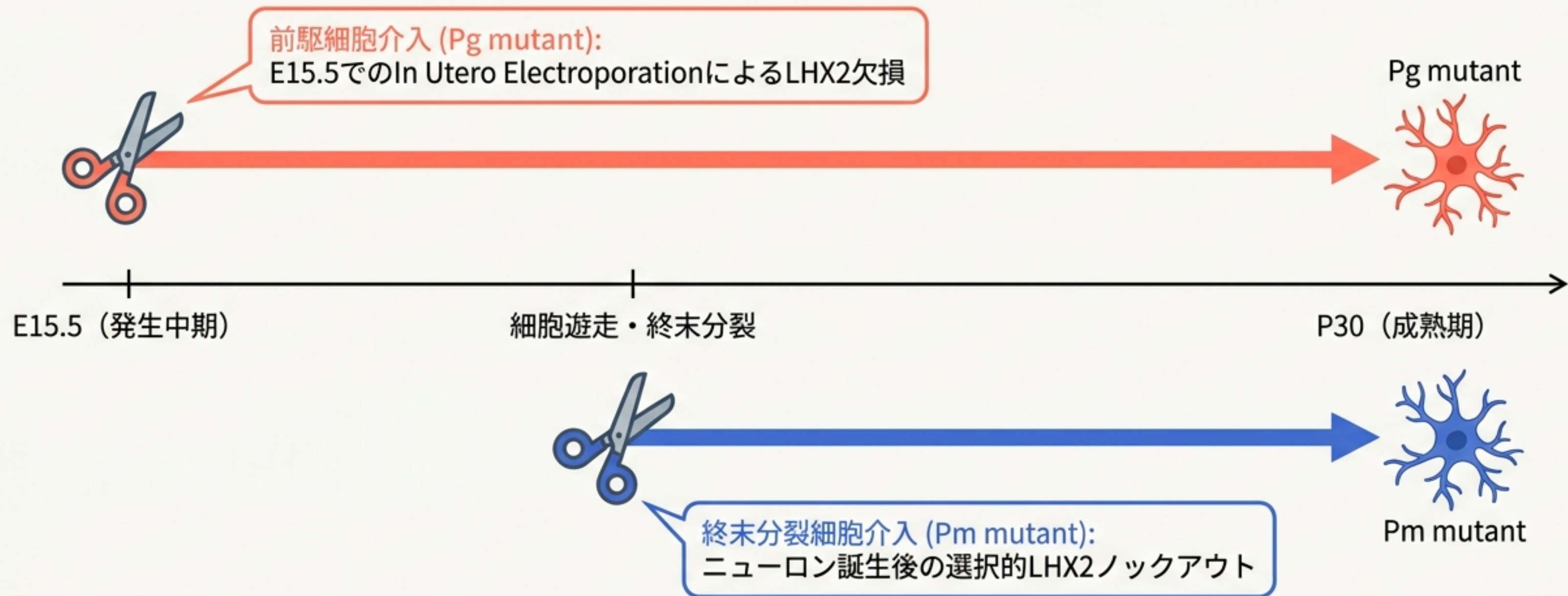
# 形態形成の時間的オーケストレーター

LHX2はいかにして大脳新皮質第II/III層ニューロンの樹状突起を組み上げるか



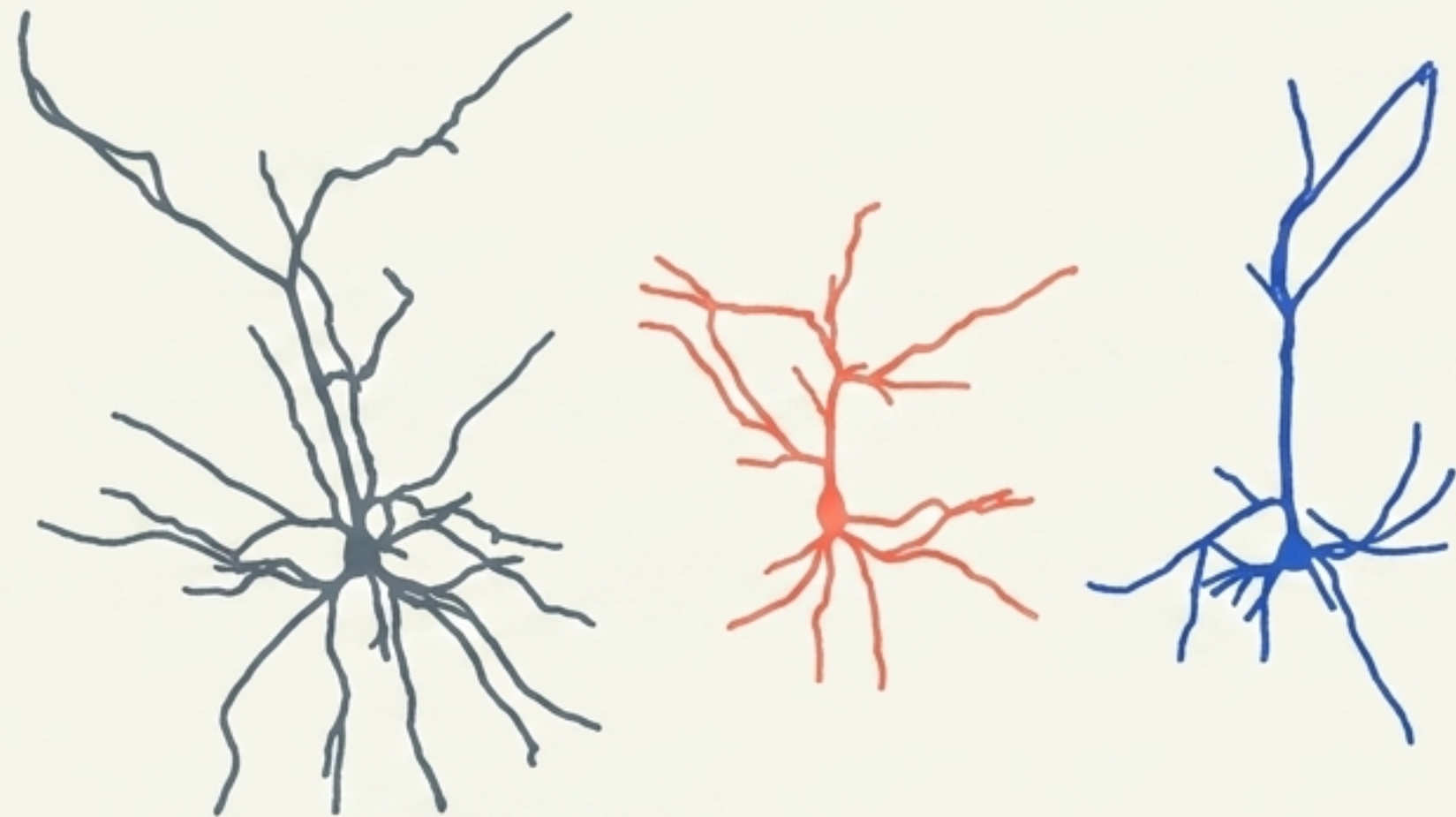
転写因子LHX2は、前駆細胞 (Progenitor) と終末分裂細胞 (Postmitotic) の異なる発生タイミングにおいて、全く異なる分子メカニズムを駆動させ、最終的な樹状突起のネットワーク構築を指揮する。

# 時間軸モデルの導入：2つの異なる介入点



介入タイミングは異なるが、P30で観察される形態的欠陥（樹状突起の萎縮）は驚くほど類似している。我々はこの「結果の類似」から「原因（メカニズム）の違い」へと遡る。

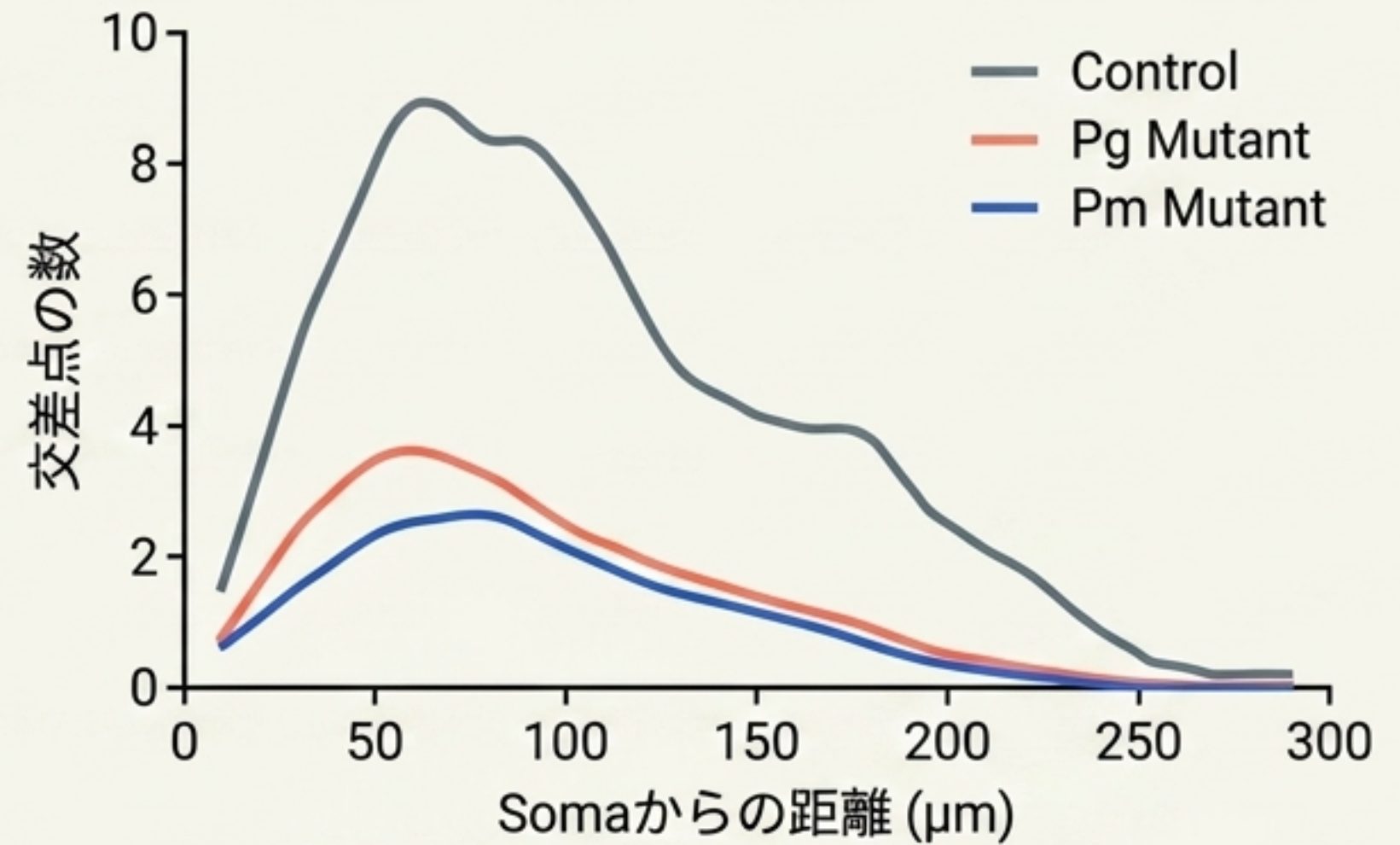
# 共通の表現型 I : 樹状突起ネットワークの劇的な萎縮



Control

Pg Mutant

Pm Mutant

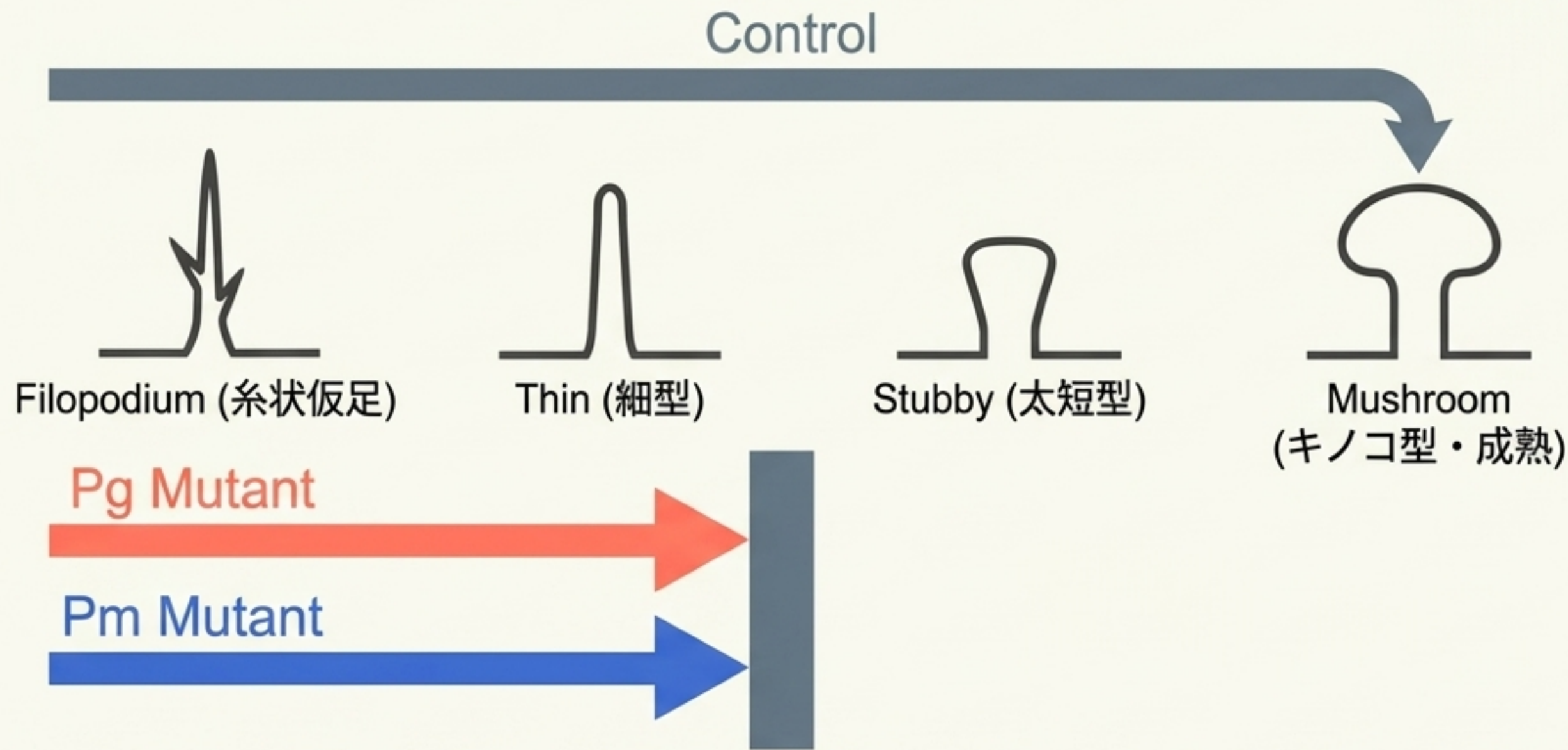


- Pg/Pm両変異体において、樹状突起の総延長と分岐複雑性が有意に減少。
- 前駆細胞欠損 (Pg Mutant) の方が、より重篤な形態異常を示す。

※脳梁への軸索投射や細胞マーカーは正常であり、細胞の運命決定ではなく「樹状突起の成長」のみが特異的に阻害されている。

# 共通の表現型 II：シナプス形成の構造的未成熟化

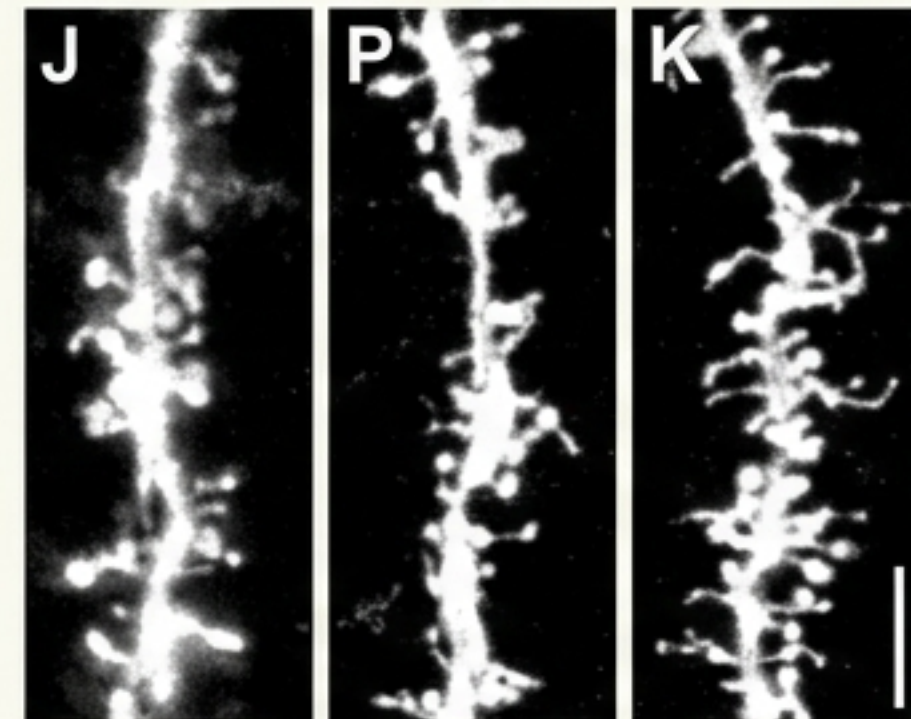
## Spine Maturation Model



LHX2の欠損は樹状突起の「長さ」だけでなく、「機能的単位（スパイン）」の成熟プロセスも阻害する。両変異体において未成熟なThinスパインが異常増加し、成熟したMushroomスパインが減少している。

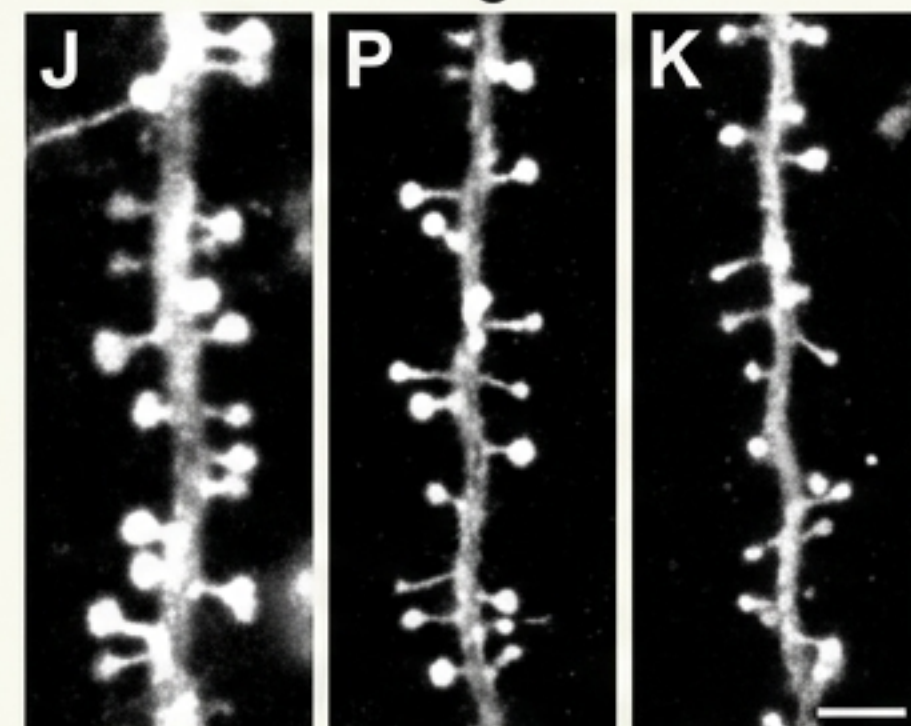
## Apical dendrite spines

Ctrl      Pg      Pm



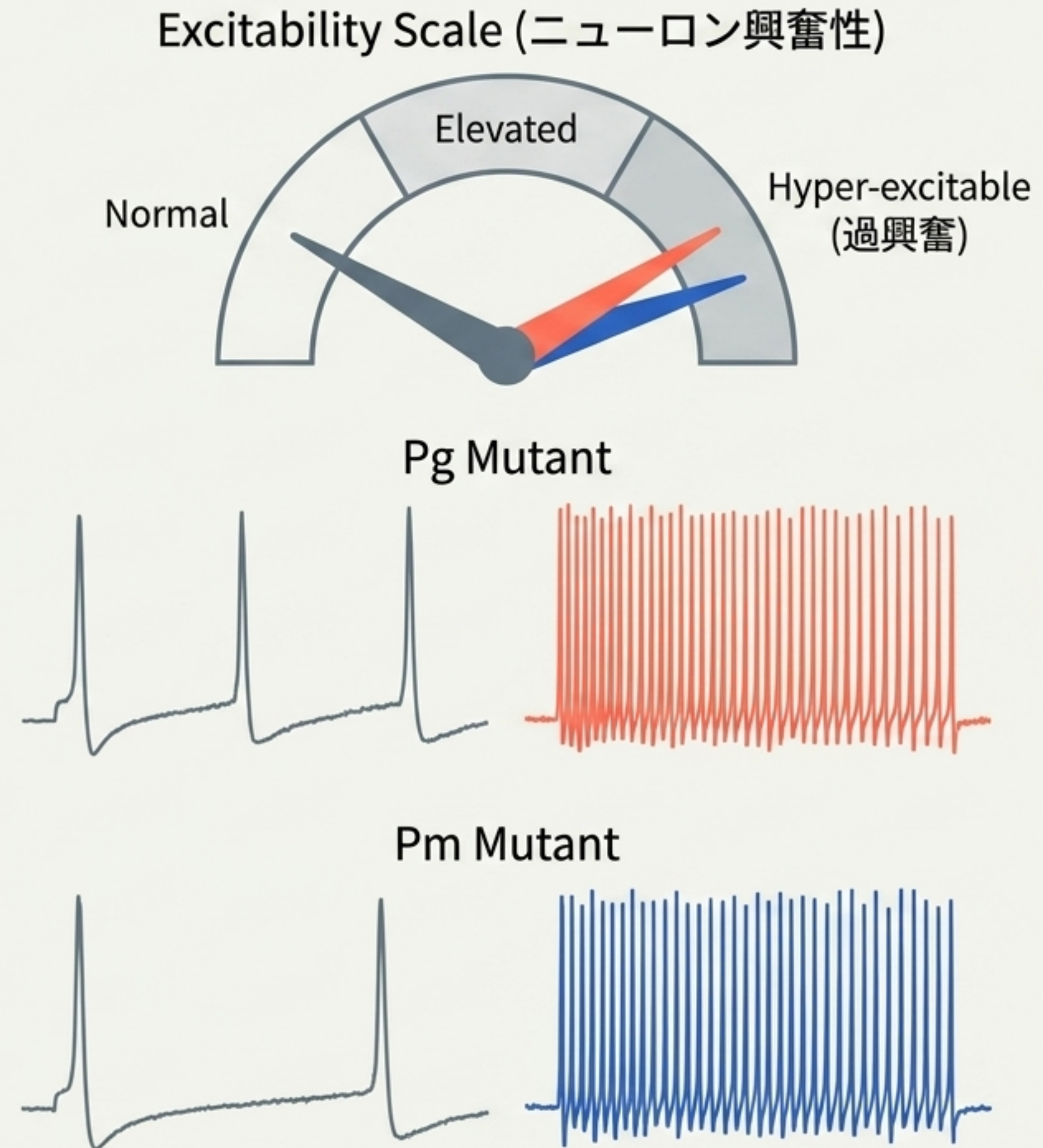
## Basal dendrite spines

Ctrl      Pg      Pm



# 形態異常の機能的帰結： ニューロンの過興奮性

- 発火頻度 (Firing rate) の劇的な上昇
- 樹状突起の分岐減少が入力抵抗 (Input resistance) を変化させ、細胞全体の興奮性レベルを押し上げる
- LHX2の欠損は物理的構造を縮小させさせるだけでなく、回路を電氣的に不安定な状態へと導く

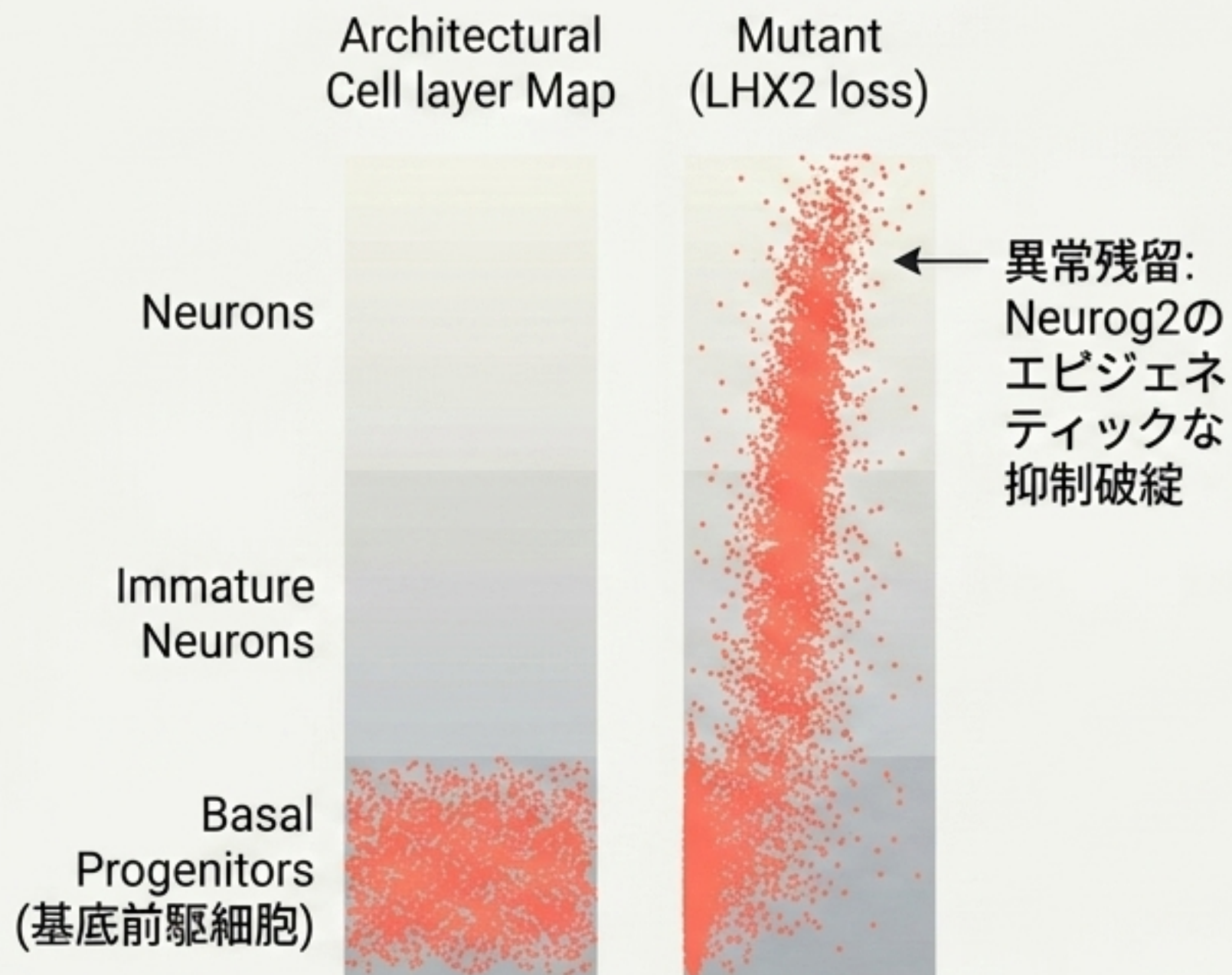


# 表現型とメカニズムの診断マトリックス

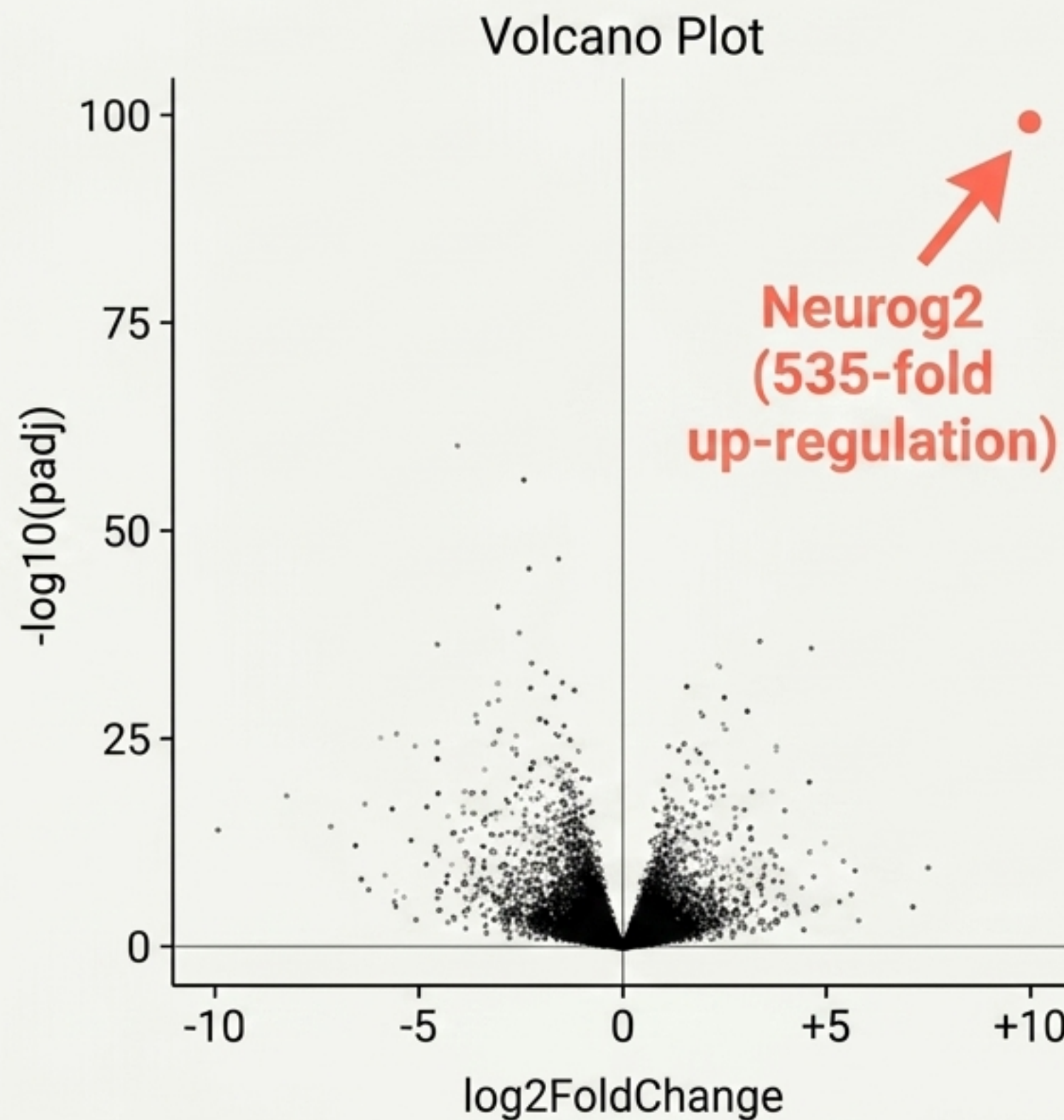
	Control	Pg Mutant (前駆細胞欠損)	Pm Mutant (終末分裂細胞欠損)
樹状突起の複雑性	正常	重度の減少(↓↓)	減少(↓)
スパイン形態	成熟 (Mushroom)	未成熟 (Thin)	未成熟 (Thin)
細胞の興奮性	正常	過興奮(↑)	過興奮(↑)
細胞運命と軸索投射	正常	正常	正常
原因となる 主要分子経路	-	<b>Neurog2の異常な 上方制御</b>	<b>Wnt/<math>\beta</math>-Cateninシグナル の過剰活性</b>

発見：発達段階に応じたLHX2の介入は極めて類似した表現型のカスケードを引き起こすが、背後で駆動している分子ネットワークは完全に分断されている。

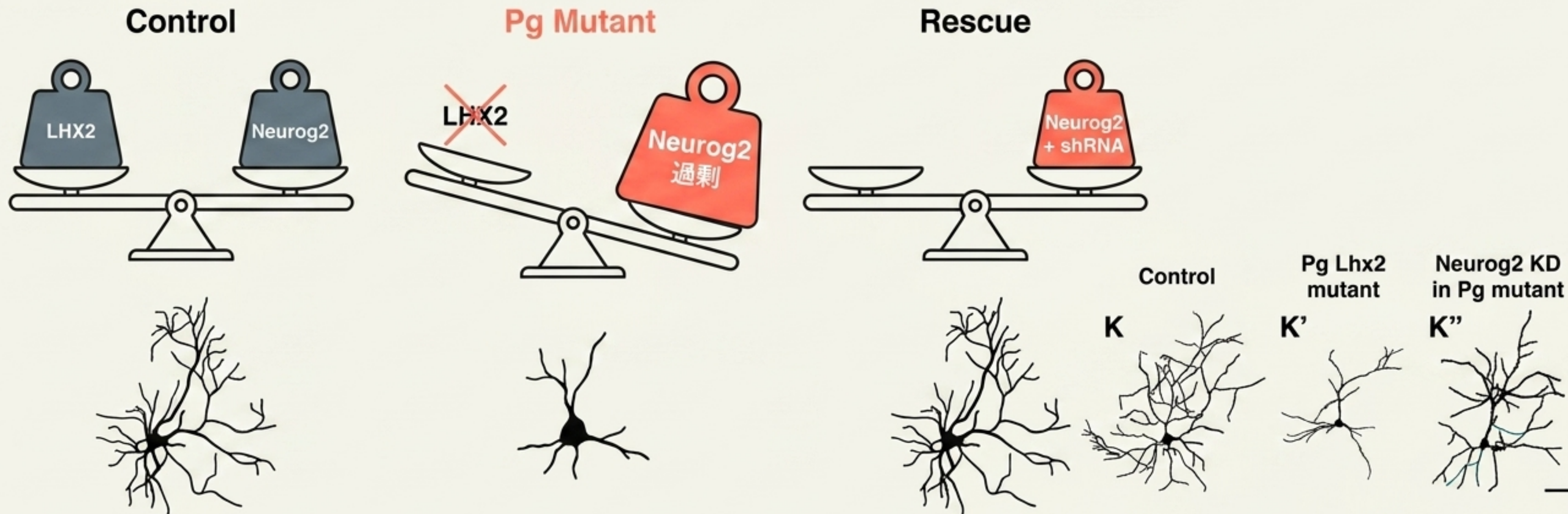
# 前駆細胞におけるLHX2の役割：Neurog2の厳格な封じ込め



通常、転写因子Neurog2は基底前駆細胞で一過性に発現し速やかに抑制される。しかし、前駆細胞段階でLHX2を失うと成長後もNeurog2が異常発現し続け、樹状突起形成の重大なブレーキとなる。



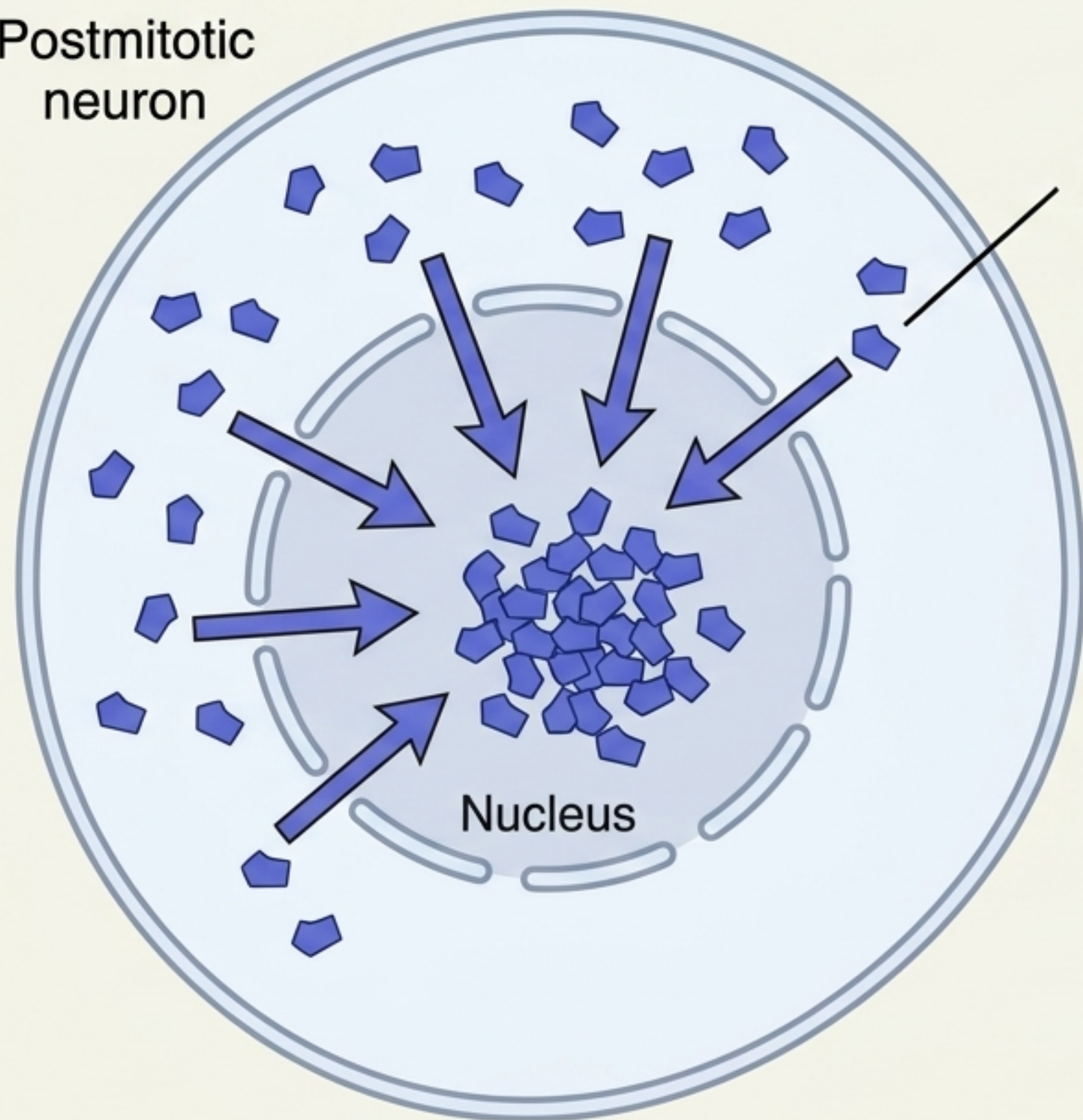
# バランスの回復：Neurog2ノックダウンによる表現型のレスキュー



結論：前駆細胞におけるLHX2の主要なタスクは、『Neurog2の発現を適切なタイミングで終了させる』ことである。過剰なNeurog2をノックダウンすることで、形態異常はコントロールレベルまで回復する。

# 終末分裂細胞におけるLHX2の役割：Wntシグナルの適切な調節

Postmitotic neuron



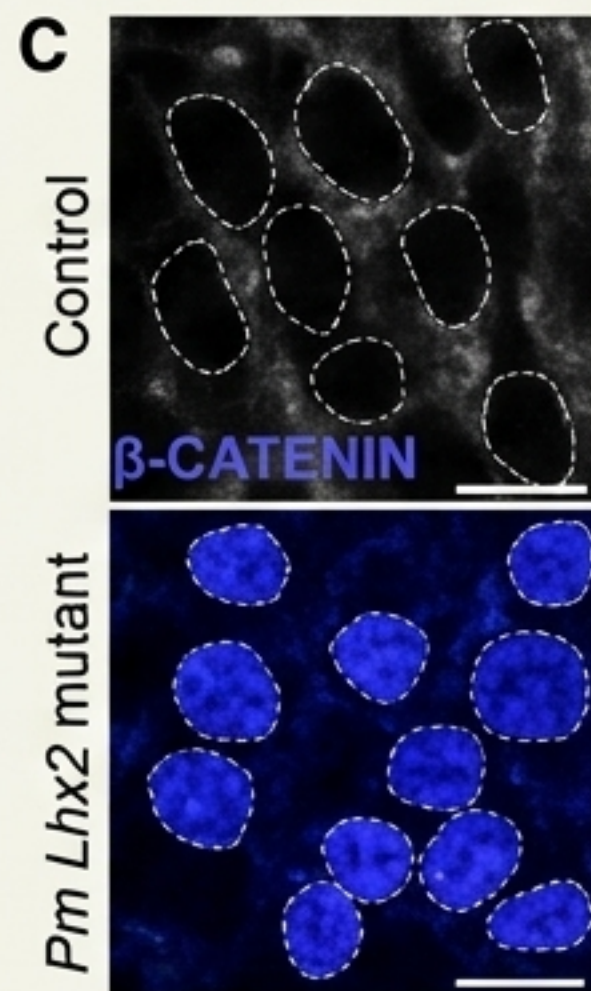
$\beta$ -カテニンの核内移行と蓄積  
(Nuclear localization)  
= Wntシグナルの過剰なオン状態

## The Wnt Paradox:

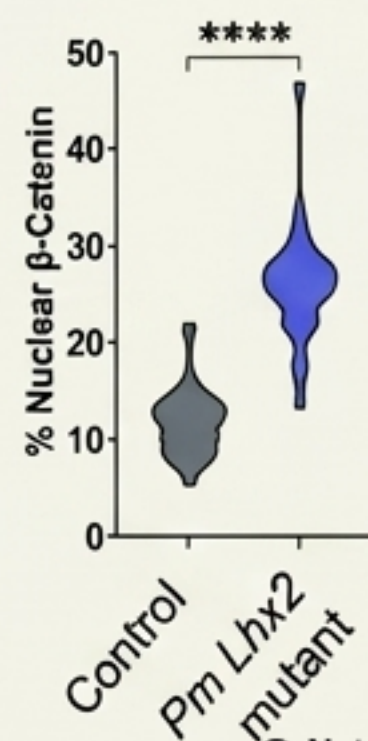
発生初期には必須であるWntシグナルも、成熟ニューロンにおいて過剰に活性化されると、かえって樹状突起の萎縮を招く。

## The Anomaly:

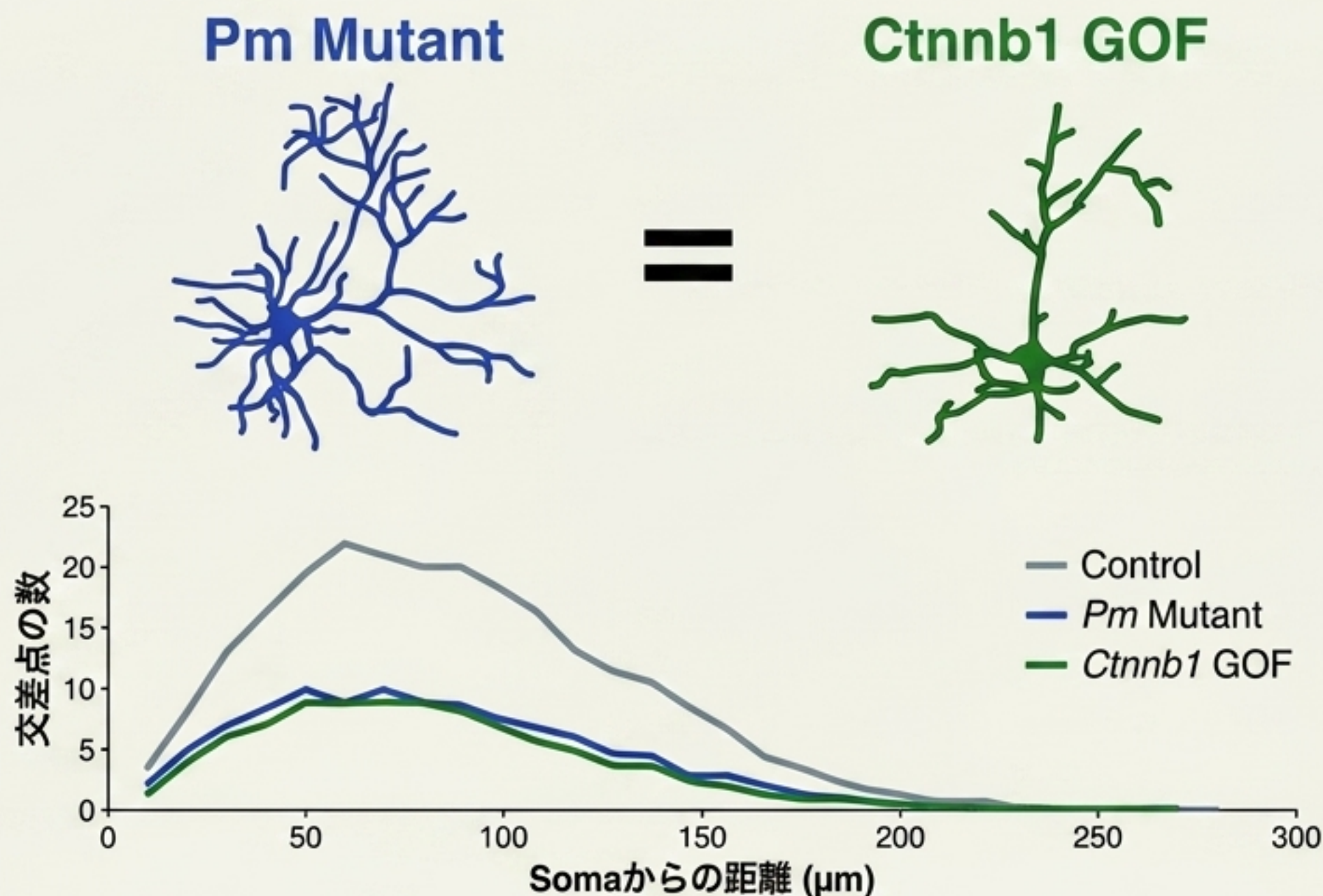
終末分裂後にLHX2を失うと、複数のWnt経路遺伝子がディスレギュレーションを起こし、 $\beta$ -カテニンが異常に核内へ移行・蓄積する。



**D** Nuclear  $\beta$  Catenin in layer II/III neurons



# 表現型の再現：Wntシグナルの過剰がもたらす形態的崩壊



証明：終末分裂後に人工的にβ-カテニンを活性化させたところ、LHX2のPm欠損と同一の樹状突起欠陥が正確に再現（フェノコピー）された。

後期（終末分裂細胞）におけるLHX2の形態形成制御は、Wnt/β-カテニン・カスケードの精密な調整を通じて行われている。

# 統合モデル：時間経過とともに役割を変えるダイナミックな指揮者



結論：LHX2は単なるオン・オフのスイッチではない。大脳皮質の発達という時間軸の中で、初期には未熟な因子の「蓋」として、後期には成熟シグナルの「バルブ」として振る舞い、最終的な神経回路を完成へと導く。