

2017.10.7

2) 8 : 20-9 : 00

A new mutant mouse strain (laggard) with hypomyelination and cerebellar ataxia is caused by mutation in kif14 gene

Toshio Terashima¹⁾ and Toshiaki Sakisaka²⁾

¹⁾Division of Anatomy and Neurobiology, ²⁾Division of Membrane Dynamics, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan

We found a new mutant mouse characterized by hypomyelination and cerebellar ataxia. These animals are characterized by general weakness in movements and retardation in growth which can be observed about 10 days after birth. They die by postnatal day 14. The mutation is inherited as an autosomal recessive trait. The size of the cerebellum is slightly reduced, but the cerebellar foliation appears to be normal. The optic nerves are slender. The main morphological abnormality is hypomyelination in the central nervous system. Immunohistochemical study with an antibody for myelin basic protein (MBP) has revealed that myelination is retarded through the central nervous system. Some granule cells in the outer granular layer of the cerebellar cortex failed to descend into the inner granular layer. Calbindin-immunohistochemistry has shown that distal dendrites of Purkinje cells are morphologically abnormal. Activated caspase-3 immunoreactive cells are elevated in the outer granular layer of the mutant cerebellar cortex, suggesting granule cells shows apoptosis. The laminar structures of the mutant cerebral cortex appear to be slightly disrupted. In the mutant, Cux-1 immunoreactive cells are decreased in number in the supragranular layers (II, III, IV), but increased in the layer V. In addition, large pyramidal cells are ectopically distributed in layer I of the mutant cortex. In the mutant hippocampus, laminar structure of granular layer in the dentate gyrus is disorganized. In spite of these abnormalities, the neural circuits of this mutant mouse appear to be normal. Injection of WGA-HRP into the eye ball resulted in anterograde labeling of optic tracts which terminated their targets, i.e., the contralateral lateral geniculate nucleus and optic tectum, appropriately. We tentatively named this mutant mouse laggard. Through linkage mapping, transgenic rescue experiments, and gene targeting, the causative mutation was identified in the kif14 gene, encoding a kinesin motor family protein. 【本文 単語数 295 文字】

2017.10.7
2) 8 : 20-9 : 00

髄鞘低形成と小脳性失調を示す新規ミュータント・ラガードは kif14 遺伝子の変異により発症する

寺島俊雄¹⁾、匂坂敏朗²⁾

神戸大学大学院医学研究科 神経発生学分野¹⁾、膜動態学分野²⁾

私たちは髄鞘低形成と小脳失調を特徴とする新規ミュータントマウスを発見し、この系統にラガード (laggard < のろま、ぐず) という名称を与えた。ラガードは生後 10 日目ほどで成長の遅れから同腹の正常マウスと区別でき、その後 次第に小脳性歩行失調を示して生後 14 日目までには死ぬ。遺伝形式は常染色体劣性遺伝性である。小脳はやや小さいが、小葉形成はほぼ正常である。脊髄や嗅球は半透明で、新聞紙の上に脳を置くと嗅球や脊髄を通して文字が判読できる。主要な形態異常は髄鞘の低形成である。ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) 抗体を用いた免疫染色により、中枢神経系全域にわたり髄鞘形成が乏しい。電子顕微鏡で視神経を観察すると、稀突起膠細胞によるコンパクトミエリンの形成が無い。小脳外顆粒層の顆粒細胞の内層への下降が障害され、プルキンエ細胞の位置異常が認められる。カスパーゼ-9 活性を示す細胞が外顆粒層に証明できることより、細胞移動障害を示した顆粒細胞はアポトーシスを起こすと思われる。大脳皮質層マーカー Cux-1 を発現する細胞は顆粒上層 (II/III, IV) で減少し、V 層で増加する。大型ニューロンが皮質 I 層に認められる。このような比較的弱い層構造異常が大脳皮質に認められる。嗅球のサイズは小さく、傍糸球体細胞と顆粒細胞は数が著しく減少し、傍糸球体細胞と僧帽細胞が広く散在する。このようにラガード脳は広範な形態異常があるにもかかわらず、神経回路網はほぼ正常である。WGA-HRP を眼球に注入し、視覚路を順行性に標識すると、外側膝状体や視蓋前域など正しい標的にラベルが認められた。連鎖解析、トランスジェニックマウスによるレスキュー実験、さらにノックアウトマウスの作成により、新規変異マウス・ラガードの原因遺伝子がキネシン スーパーファミリーの kif14 であることが判明した。ラガードの細胞構築異常は、citron-K ノルマウスに類似しており、Kif14 と citron-K 分子間に何らかの相互作用があることを示唆する。(本文文字数 793 字)

2017.10.7

2) 8 : 20-9 : 00

Curriculum Vitae

Toshio Terashima

1. Name: Toshio Terashima
2. Date of Birth: 22 / 7 / 1951
3. Sex: Male
4. Citizenship: Japanese
5. Marital Status: Married
6. Telephone: Home 03-3321-0980 Mobile 090-5658-9362
7. e-Mail: ttera_laplace_26@yahoo.co.jp
8. Current Position: Emeritus Professor, Kobe University School of Medicine
9. Present Address: 5-30-9 Matsubara, Setagaya-ku, Tokyo 156-0043, Japan
10. Education:
1970 - 1976 Akita University School of Medicine
11. Academic Appointments:
2016-present Emeritus Professor, Kobe University School of Medicine
1997-2016 Professor, Division of Anatomy and Neurobiology, Kobe University School of Medicine
1991-1997 Associate Director, Division of Anatomy and Embryology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience
1981- 1991 Associate Professor, Division of Anatomy, Hokkaido University School of Medicine
1976-1981 Research Associate, Division of Anatomy, Keio University School of Medicine