



Title	BIG1 is Required for the Survival of Deep Layer Neurons, Neuronal Polarity, and the Formation of Axonal Tracts between the Thalamus and Neocortex in Developing Brain
Author(s)	Teoh, Jia Jie
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67042
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) TEOH JIA JIE			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	原田 彰宏
	副 査	大阪大学教授	河原行郎
	副 査	大阪大学教授	佐藤 真
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>BIG1は、低分子量GTP結合タンパク質Arfの活性化タンパク質であり、てんかん性脳症の候補遺伝子の1つである。我々はBIG1欠損マウスを分析し、BIG1が培養神経および個体での神経突起伸長および脳発生を調節することを見出した。BIG1欠損マウスでは大脳新皮質および海馬の大きさが減少し、深層ニューロンのアポトーシスを示した。新皮質の層構造は維持されたが、興奮性ニューロンは本来到達すべき標的層に達する前に蓄積した。また視床から皮質、視床から皮質への軸索走行異常が認められた。BIG1欠損神経細胞では極性化が遅延し、低濃度グルタミン酸に対する過敏性を示しアポトーシスによって死亡した。この研究は、発生中の胚の脳および神経極性の発生におけるDLニューロンの生存におけるBIG1の役割を示した。本研究は神経における低分子量GTP結合タンパク質の活性化が神経細胞の極性や細胞生存に重要なことを示し、学位に値すると思う。</p>			

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	TEOH JIA JIE
論文題名 Title	BIG1 is Required for the Survival of Deep Layer Neurons, Neuronal Polarity, and the Formation of Axonal Tracts between the Thalamus and Neocortex in Developing Brain (BIG1は神経細胞の極性、大脳皮質深層の神経細胞の生存と視床と大脳皮質の間の軸索形成に必要なである)
<p>論文内容の要旨</p> <p>BIG1, an activator protein of the small GTPase, Arf, and encoded by the <i>Arfgefl</i> gene, is one of candidate genes for epileptic encephalopathy. To know the involvement of BIG1 in epileptic encephalopathy, we analyzed BIG1-deficient mice and found that BIG1 regulates neurite outgrowth and brain development <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. The loss of BIG1 decreased the size of the neocortex and hippocampus. In BIG1-deficient mice, the neuronal progenitor cells (NPCs) and the interneurons were unaffected. However, Tbr1⁺ and Ctip2⁺ deep layer (DL) neurons showed spatial-temporal dependent apoptosis. This apoptosis gradually progressed from the piriform cortex (PIR), peaked in the neocortex, and then progressed into the hippocampus from embryonic day 13.5 (E13.5) to E17.5. The upper layer (UL) and DL order in the neocortex was maintained in BIG1-deficient mice, but the excitatory neurons tended to accumulate before their destination layers. Further pulse-chase migration assay showed that the migration defect was non-cell autonomous and secondary to the progression of apoptosis into the BIG1-deficient neocortex after E15.5. In BIG1-deficient mice, we observed an ectopic projection of corticothalamic axons from the primary somatosensory cortex (S1) into the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN). The thalamocortical axons were unable to cross the diencephalon–telencephalon boundary (DTB). <i>In vitro</i>, BIG1-deficient neurons showed a delay in neuronal polarization. BIG1-deficient neurons were also hypersensitive to low dose glutamate (5 μM), and died via apoptosis. This study showed the role of BIG1 in the survival of DL neurons in developing embryonic brain and in the generation of neuronal polarity.</p>	