

Title	MeCP2を介する小脳神経回路制御機構の解明
Sub Title	Regulation of cerebellar neuronal circuitry by MeCP2
Author	石田, 綾(Ishida, Aya)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>Rett症候群(RTT)は、メチル化CpG結合タンパク(MeCP2)の欠失変異を原因とする小児神経疾患である。MeCP2は様々な神経細胞に発現し、RTTでは様々な神経症状をきたす。申請者は2017年までにBaylor医科大学(Zoghbi研究室)に在籍し、抑制性神経細胞のサブタイプが特異的なRTT関連症状に寄与することを解明した(Neuron, 2015)。さらにMeCP2の分子機能を明らかにするため、MeCP2とリンカーヒストンH1との関係に着目して研究を行った。MeCP2は生化学的にH1と多くの共通点を持ち、二つの分子は競合的な関係にあると以前から考えられてきた。しかし申請者がH1.0とMeCP2のChIP-Seqによる解析を行ったところ、従来の仮説に反してMeCP2とH1.0は独立してDNAに結合することが明らかになった(Nature Neuroscience, 2018, accepted)。</p> <p>一方、RTTの小脳機能障害については研究がすすんでおらず、MeCP2が小脳神経回路の形成、機能にはたす役割については不明である。そこで本課題は、MeCP2を介する小脳機能制御機構について明らかにすることを目的とした。本年度は、MeCP2-Tg1(過剰発現)マウスを用いて小脳依存的な学習課題(Optokinetic Response OKR)と小脳の組織学的解析を行った。OKRの解析の結果、課題開始から60分後の眼球偏位度は、Tg1マウスは野生種マウスと同等であった。しかしMeCP2-Tg1マウスでは学習の成立により時間がかかる傾向があり、課題開始から20-30分後の眼球偏位度を測定したところ、野生種よりも小さい傾向がみられた。一方、Tg1マウスの小脳には解剖学的に大きな異常は見られなかった。これらの結果から、MeCP2は小脳において成熟した神経細胞間の伝達効率の変化など、機能的な調節を行っている可能性が高いと考えられた。今後は、MeCP2欠損マウスの解析と小脳スライスの電気生理学実験を行い、MeCP2の発現量がシナプス機能に果たす役割を追及する。</p> <p>Rett syndrome (RTT) is a childhood neurological disorder caused by mutation in the gene encoding MeCP2. I started research on MeCP2 as a postdoctoral fellow at Baylor College of Medicine, under the mentorship of Dr. Zoghbi. During the fellowship, I discovered that the specific RTT-related symptoms are reproduced by deleting MeCP2 in specific subtypes of inhibitory neurons in mice (Neuron, 2015). To elucidate the molecular function of MeCP2, I tested a long-prevailing hypothesis on the molecular function of MeCP2, which postulated that MeCP2 competes with linker histone H1 for DNA binding. I performed ChIP-Seq for Flag-tagged H1.0 and found that functional binding of MeCP2 and H1.0 are largely independent (Nature Neuroscience, 2018). Although RTT patients develop cerebellar dysfunctions over time, how MeCP2 regulates cerebellar neuronal circuitry has not been clarified. Therefore, in this project, I aimed to clarify the role of MeCP2 in the cerebellar circuitry function. In year 2017, I examined cerebellar dependent learning (optokinetic response ; OKR) in MeCP2-Tg1 (overexpressing) mice. I found that the magnitude of ocular response 60 min after the start of visual stimuli was comparable between Tg1 and wild-type mice. However, Tg1 mice showed slower adaptation, as the magnitude of response 20-30 min after the onset was reduced when compared to wild-type mice. Gross histological analysis of the cerebellum of Tg1 mice showed no abnormality, suggesting that MeCP2 overexpression affected cellular function of mature neurons rather than development. I am currently performing electrophysiological recordings to further investigate the role of MeCP2 in the regulation of cerebellar synaptic function.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170282">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170282</a>

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	石田 綾	氏名 (英語)	Aya Ito-Ishida		
研究課題 (日本語)						
MeCP2 を介する小脳神経回路制御機構の解明						
研究課題 (英訳)						
Regulation of Cerebellar Neuronal Circuitry by MeCP2						
1. 研究成果実績の概要						
<p>Rett 症候群(RTT)は、メチル化 CpG 結合タンパク(MeCP2)の欠失変異を原因とする小児神経疾患である。MeCP2 は様々な神経細胞に発現し、RTT では様々な神経症状をきたす。申請者は2017年までに Baylor 医科大学(Zoghbi 研究室)に在籍し、抑制性神経細胞のサブタイプが特異的な RTT 関連症状に寄与することを解明した(Neuron, 2015)。さらに MeCP2 の分子機能を明らかにするため、MeCP2 とリンカーヒストン H1 との関係に着目して研究を行った。MeCP2 は生化学的に H1 と多くの共通点を持ち、二つの分子は競合的な関係にあると以前から考えられてきた。しかし申請者が H1.0 と MeCP2 の ChIP-Seq による解析を行ったところ、従来の仮説に反して MeCP2 と H1.0 は独立して DNA に結合することが明らかになった(Nature Neuroscience, 2018, accepted)。</p> <p>一方、RTT の小脳機能障害については研究がすすんでおらず、MeCP2 が小脳神経回路の形成、機能にはたす役割については不明である。そこで本課題は、MeCP2 を介する小脳機能制御機構について明らかにすることを目的とした。本年度は、MeCP2-Tg1 (過剰発現)マウスを用いて小脳依存的な学習課題(Optokinetic Response OKR)と小脳の組織学的解析を行った。OKR の解析の結果、課題開始から60分後の眼球偏位度は、Tg1 マウスは野生種マウスと同等であった。しかし MeCP2-Tg1 マウスでは学習の成立により時間がかかる傾向があり、課題開始から20-30分後の眼球偏位度を測定したところ、野生種よりも小さい傾向がみられた。一方、Tg1 マウスの小脳には解剖学的に大きな異常は見られなかった。これらの結果から、MeCP2 は小脳において成熟した神経細胞間の伝達効率の変化など、機能的な調節を行っている可能性が高いと考えられた。今後は、MeCP2 欠損マウスの解析と小脳スライスの電気生理学実験を行い、MeCP2 の発現量がシナプス機能に果たす役割を追及する。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Rett syndrome (RTT) is a childhood neurological disorder caused by mutation in the gene encoding MeCP2. I started research on MeCP2 as a postdoctoral fellow at Baylor College of Medicine, under the mentorship of Dr. Zoghbi. During the fellowship, I discovered that the specific RTT-related symptoms are reproduced by deleting MeCP2 in specific subtypes of inhibitory neurons in mice (Neuron, 2015). To elucidate the molecular function of MeCP2, I tested a long-prevailing hypothesis on the molecular function of MeCP2, which postulated that MeCP2 competes with linker histone H1 for DNA binding. I performed ChIP-Seq for Flag-tagged H1.0 and found that functional binding of MeCP2 and H1.0 are largely independent (Nature Neuroscience, 2018).</p> <p>Although RTT patients develop cerebellar dysfunctions over time, how MeCP2 regulates cerebellar neuronal circuitry has not been clarified. Therefore, in this project, I aimed to clarify the role of MeCP2 in the cerebellar circuitry function. In year 2017, I examined cerebellar dependent learning (optokinetic response; OKR) in MeCP2-Tg1 (overexpressing) mice. I found that the magnitude of ocular response 60 min after the start of visual stimuli was comparable between Tg1 and wild-type mice. However, Tg1 mice showed slower adaptation, as the magnitude of response 20-30 min after the onset was reduced when compared to wild-type mice. Gross histological analysis of the cerebellum of Tg1 mice showed no abnormality, suggesting that MeCP2 overexpression affected cellular function of mature neurons rather than development. I am currently performing electrophysiological recordings to further investigate the role of MeCP2 in the regulation of cerebellar synaptic function.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			