Sub Title Causal relationship between a mutation in the Reelin gene and a psychiatric disorder Author 林、周気(Hayashi, Kanehiro) Publisation year 2021 Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.) Jal C DOI Abstract 分泌性糖タンパク質Reelinは脳の形成に必須な分子であり、複数の精神疾患で原因遺伝子の一つ として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの酸製品ps57Val (D557V) が見つか った。本研究では、この変異により生じるReelinの機能変化をn vitroやin vivoで解析した。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異はReelinの細胞外への分泌量を減少させること を明らかとした。また、Reelinは分泌後にN末端、C未端が部分切断されるが、変異体ではその切 断量も減少していることも明らかにした。一方、Reelinを見容すな神経細胞では、野生型およびD 557V変異型受容でボシグナル配列とは離れているため、この変異により分泌量が低下する構造機能メカニズ ムを今後解析していく子でである。 あい、Reelin D557V変異型でウスを作製し、この変異ガマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelinを発見するカハール・レチウス細胞が気素でれくした。また観告もあり、今後、この変異マウスの個体に及び手影響を解析した。そ の結果、Reelinを発見するカハール・レチウス細胞が 変異マウスでは、上下に乱れ、時には22細胞が異常に配置すていることを見出した。す なわち、通常は未脳の質素層下の辺縁帯の下半分にほぼっ列に並た。の変異マウスの何勤解析を実 施し、Reelin D557V変異と構体疾患との間の因果関係を明らかにしていく予定である。 Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorder. Reinely, a novel mutation of Reelin, Asp557Val (D557V), was found in patients with a psychiatric disorder. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vitro and in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N and C-termin in Gelein are partially cleaved after secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin D557V mutation is distant from the extracellular secretory signal sequence, we will analyze the structure-function mechanism by which this mutation reduces secretion.	Title	Reelin遺伝子の変異による統合失調症発症のメカニズム					
Author 林、周宏(Hayashi, Kanehiro) Publisher 慶應義塾大学 Publisher 慶應義塾大学 Publication year 2021 Juitie 学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.) Jabstract 分泌性増タンパク質Reelinは脳の形成に必須な分子であり、複数の精神疾患で原因遺伝子の一つ として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの変異Asp557Val (D557V)が見つか った。本研究では、この変異により生じるReelinの機能変化をin vitroやin vivoで解析した。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異はReelinの細胞外への分逸量を減少させること を明らかとした。また、Reelinは分泌後にN末端。C未満が許分切断されるが、変異なてはそつ切 断量も減少していることも明らかにした。一方、Reelinを受容すな神経細胞では、野生型およびD 557V変異型愛容で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。Reelinの5557V変異間の所は、細 胞外分泌シグナル彫列とは離れていなため、この変異により分泌量が低下する構造機能メカニズ 人を今後解析していく予定である。 続いて、Reelin D557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelinを発現するカハール・レチウス細胞が貫案にごがホール・レチウス細胞が 変異マウスでは、上下に乱れ、時には24脳が重なってシホーしていた。ある精神疾患者でカハー ル・レチウス細胞の配置の乱れが観察された報告もあり、今後、この変異マウスの行動解析を実 施し、Reelin D557V変異と精神疾患との間の因果関係を明らかにしていく予定である。 Reelin, a secreted glycoprotin, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorder. In this study, we analyzed the functional alternation reduces by this mutation in vitro ad in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N- and C-termini of Reelin are partially cleaved after secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N- and C-termini of Reelin are partially cleaved after secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N- and C-termini of Reelin are partially cleaved after secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N- and C-termine in the lower half of							
Publisher 要應義塾大学 Publication year 2021 Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.) JaLC DOI Abstract 分泌性槽タンパク質Reelinは脳の形成に必須な分子であり、複数の精神疾患で原因遺伝子の一つ として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの愛麗Asp557Val (D557V)が見つか った。本研究では、この変異により生じるReelinの機能変化をin vitoで削けいいな可解けた。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異はReelinの細胞外への分泌量を減少させること を明らかとした。また、Reelinは分泌後にN末端、C未識が部分切断されるが、変異体ではその切 断量も減少していることとも明らかにした。一方、Reelinを受容する神経細胞では、野生型およびひ 557V変異型受容で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。ReelinのD557V変異箇所は、細 胞外分泌シグナル配列とは離れているため、この変異成すなフス体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelin D557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelin D557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、ReelinのD557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、ReelinのD557V変異と精神疾患との間の異関係を明らかにしていくうたである。 Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorders. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the ED557V mutation is distant from the extracellular secretory ginal sequence, we will analyzed the for disordare. Next, we generated Reelin D557V mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation in vib and through the Cajal-Retzius cells are normally arranged in a row in the lower half of the Marginal zone below the surface of the ccrebral cortex, these cells in the soverheid distruction of fieled real-Retzius cells is reported in a patient with the psychiatric disorder, we plan to analyzed the behavioral tests on these mutant mice, which may clarify the causal relationship between the Reelin D557V mutation and the psychiatric disorder, we plan to analyze the behavioral tests on these							
Publication year 2021 Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.) JaLC DOI							
Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書(2020.) JaLC DOI か泌性糖タンパク質Reelinは脳の形成に必須な分子であり、複数の精神疾患で原因遺伝子のつつ として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの変異Asp557Val(D557V)が見つか った。本研究では、この変異により生じるReelinの機能変化をin vitroやin vivoで解析した。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異はReelinの機能変化をin vitroやin vivoで解析した。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異はReelinの機能変化をin vitroやin vivoで解析した。そ がりらとした。また、Reelinは分泌後にN末端、た木満が部分切断されるが、変異体ではその切 断量も減少していることも明らかにした。一方、Reelinを受容する神経細胞では、野生型およびD 557V変異型愛客で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。ReelinのD557V変異箇所は、細 胞外分泌シグナル配列とは離れているため、この変異により分泌量が低下する構造機能メカニズ ムを含後解析していく予定である。 続いて、Reelinを発現するカパール・レチウス細胞が実常に配置されていることを見出した。す なたう、満常は太脳皮質表層下の辺縁帯の下半分にほぼ一列に並ぶカパール・レチウス細胞が 変異マウスマは、上下に乱れ、時には2細胞が重なって分かしていた。ある精神疾患患者でカパー ル・レチウス細胞の配置の乱れが観察された報告もあり、今後、この変異マウスの行動解析を実 施し、Reelin D557V変異と構神疾患との間の因果関係を明らかにしている予定である。 Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a cuasative gene in some psychiatric disorders. Recentry, a novel mutation of Reelin, Asp557Val (D557V), was found in patients with a psychiatric disorder. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vitro and in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion ying alterguence, we will analyze the structure-function mechanism by which this mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation or wite. We forund that the Cajal-Retzius cells hat express Reelin were abornmally located. Although the Cajal-Retzius cells nate asplayed the effect of this mutatinon on mice. We found that the cogial-Retzius cells i							
JaLC DOI Abstract 分泌性糖タンパク質Reelinは脳の形成に必須な分子であり、複数の精神疾患で原因遺伝子の一つ として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの変異Asp557Val(D557V)が見つか った。本研究では、この変異により生じるReelinの機能変化をin vitroやin vivoで解析した。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異はReelinの細胞外への分泌量を減少させること を明らかとした。また、Reelinは分泌後にN未端、C未端が部分切断されるが、変異体ではその切 断量も減少していることを明らかとした。一方、Reelinを受容する神経細胞では、野生型あよびD 557V変異型受容で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。ReelinのD557V変異箇所は、細 胞外分泌シグナル配列とは離れているため、この変異により分泌量が低下する構造機能メカニズ ムを今後解析していくうたでする。 続いて、Reelin D557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelinを発現するカハール・レチウス細胞が異常に配置されていることを見出した。す なわち、通常は木脳放質表層下の辺縁帯の下半分にほぼ一列に並ぶカハール・レチウス細胞が、 変異マウスでは、上下に乱れ、時には2細胞が重なって分布していた。ある精神疾患者でカハー ル・レチウス細胞の配置の乱れが観察された報告もあり、今後、この変異マウスの行動解析を実 施し、Reelin D557V変異と精神疾患との間の因果関係を明らかにしていく予定である。 Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorders. Recently, a novel mutation of Reelin, Asp557Val (D557V), was found in patients with a psychiatric Recently, a novel mutation of Reelin, Asp557Val (D557V), was found in patients with a psychiatric loreder. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin meta as also reduced in the mutant. Since the D557V vultation is distant from the extracellular secretory signal sequence, we will analyze the structure-function mechanism by which this mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation is classed as the reduced in the mutant. Since the D557V vultation in distent this cause sells in the lower half of the Marginal zone below the surface of the cerebral cortex, these cells in the user abnormally located. Although the Cajal-Retzius cells are normally arranged in a row in the lower half of the Marginal zone below the surface of the cerebral cortex, these cells in the usual relationship between the							
Abstract 分泌性糖タンパク質Reelinは脳の形成に必須な分子であり、複数の精神疾患で原因遺伝子の一つ として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの変異Asp557Val(D557V)が見つか った。本研究では、この変異により生じるReelinの細胞外への分泌量を減少させること を明らかとした。また、Reelinは分泌後にN末端、C末端が部分切断されるが、変異体ではその切 断量も減少していることも明らかにした。一方、Reelinを受容する神経細胞では、野生型およびD 557V変異型受容で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。ReelinのD557V変異箇所は、細 胞外分泌シグナル配列とは離れているため、この変異ばマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelin たび、予定である。 続いて、Reelin D557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelinを発現するカハール・レチウス細胞が異常に配置されていることを見出した。す なわち、適常は大脳皮質表層下の辺縁帯の下半分にほぼ一列に並ぶカハール・レチウス細胞が 変異マウスでは、上下に乱れ、時には2細胞が頂なって分布していた。ある精神疾患患者でカハー ル・レチウス細胞の置面もれが観察された粘色もあり、今後、この変異マウスの行動解析を実 施し、Reelin D557V変異と精神疾患との間の因果関係を明らかにしていく予定である。 Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorders. Recently, a novel mutation of Reelin, Asp557Val(D57V), was found in patients with a psychiatric disorder. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vitro and in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N- and C-termini of Reelin and na vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin as secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation is distant from the extracellular secretory signal sequence, we will analyze the structure-function mechanism by which this mutation reduce and analyzed the effect of this mutation on mice. We found that the Cajal-Retzius cells that express Reelin were abnormally located. Although the Cajal-Retzius cells are normally arranged in a row in the lower half of the Marginal zone below the surface of the cerebral cortex, these cells in the mutant mice were distribution of the Cajal-Retzius cells is reported in a patient with the psychiatric disorder, we plan to analyze the behavioral tests on these mutant mice, which may c		字事振興貸金研究成果実績報告書 (2020.)					
として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの変異Asp557Val(D557V)が見つかった。本研究では、この変異により生じるReelinの機能変化とにかいけつやin vivoで解析した。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異にReelinの細胞外への分泌量を減少させること を明らかとした。また、Reelinは分泌後にN末端、C末端が部分切断されるが、変異体ではその切 断量も減少していることも明らかにした。一方、Reelinを空容する神経細胞では、野生型およびD 557V変異型受容で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。ReelinのD557V変異箇所は、細 胞外分泌シグナル配列とは離れているため、この変異により分泌量が低下する構造機能メカニズ ムを今後解析していく予定である。 続いて、Reelin D557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelin を発現するカハール・レチウス細胞が異常に配置されていることを見出した。す なわち、通常は大脳皮質表層下の辺縁帯の下半分にほぼ一列に並ぶカハール・レチウス細胞が、 変異マウスでは、上下に乱れ、時には2細胞が重なって分布していた。ある精神疾患患者でカハー ル・レチウス細胞の配置の乱れが観察された報告もあり、今後、この変異マウスの行動解析を実 施し、Reelin D557V変異と精神疾患との間の因果関係を明らかにしていく予定である。 Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorders. Recently, a novel mutation of Reelin, Asp557Val (D557V), was found in patients with a psychiatric disorder. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N- and C-termini of Reelin are partially cleaved after secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutati. Since the D557V mutation is distant from the extracellular secretion yind secretion secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutati. Since the D557V mutation is distant from the extracellular secretory signal sequence, we will analyze the structure-function mechanism by which this mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutatin tice were abnormally located. Although the Cajal-Retzius cells are normally arranged in a row in the lower half of the Marginal zone below the surface of the cerebrai cortex, these cells in the mutant mice were distributed in a disroganized manner, sometimes with two cells overlapping. As the disordered distribution of the Cajal-Retzius cells is reported in a patient with the psychiatric disorder, we plan							
	Abstract	として挙げられている。最近、精神疾患患者で新たなReelinの変異Asp557Val(D557V)が見つかった。本研究では、この変異により生じるReelinの機能変化をin vitroやin vivoで解析した。初めに 培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異はReelinの細胞外への分泌量を減少させること を明らかとした。また、Reelinは分泌後にN末端、C末端が部分切断されるが、変異体ではその切 断量も減少していることも明らかにした。一方、Reelinを受容する神経細胞では、野生型およびD 557V変異型受容で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。ReelinのD557V変異箇所は、細 胞外分泌シグナル配列とは離れているため、この変異により分泌量が低下する構造機能メカニズ ムを今後解析していく予定である。 続いて、Reelin D557V変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。そ の結果、Reelinを発現するカハール・レチウス細胞が異常に配置されていることを見出した。す なわち、通常は大脳皮質表層下の辺縁帯の下半分にほぼ一列に並ぶカハール・レチウス細胞が、 変異マウスでは、上下に乱れ、時には2細胞が重なって分布していた。ある精神疾患患者でカハー ル・レチウス細胞の配置の乱れが観察された報告もあり、今後、この変異マクスの行動解析を実 施し、Reelin D557V変異と精神疾患との間の因果関係を明らかにしていく予定である。 Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorder. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vitro and in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N- and C-termini of Reelin are partially cleaved after secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutati. Since the D557V mutation is distant from the extracellular secretory signal sequence, we will analyze the structure-function mechanism by which this mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation in a vivo and in vivo. At first, biothering alternation educes secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutation in a vivo and in vivo at first, cial-Retzius cells are normally arranged in a row in the lower half of the Marginal zone below the surface of the cerebral cortex, these cells in the mutant mice wered distribution of the Cajal-Retzius cells is reported in a patient with the psychiatric disordered dis					
	Notes						
Genre Kesearch Paper	Genre	Research Paper					
URL https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=202000008-20200285	URL						

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2020 年度 学事振興資金(個人研究)研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	- 補助額	000 (A) 			
	氏名	林周宏	氏名(英語)	Kanehiro Hayashi		300 (A) 千円			
·····································									
Reelin 遺伝子の変異による統合失調症発症のメカニズム									
研究課題(英訳)									
Causal relationship between a mutation in the Reelin gene and a psychiatric disorder									
1. 研究成果実績の概要									
分泌性糖タンパク質 Reelin は脳の形成に必須な分子であり、複数の精神疾患で原因遺伝子の一つとして挙げられている。最近、精神 疾患患者で新たな Reelin の変異 Asp557Val(D557V)が見つかった。本研究では、この変異により生じる Reelin の機能変化を in vitro や in vivo で解析した。初めに培養細胞を用いた生化学的実験を行い、この変異は Reelin の細胞外への分泌量を減少させることを明 らかとした。また、Reelin は分泌後に N 末端、C 末端が部分切断されるが、変異体ではその切断量も減少していることも明らかにした。 ー方、Reelin を受容する神経細胞では、野生型および D557V 変異型受容で下流シグナルの活性に差異は見られなかった。Reelin の D557V 変異箇所は、細胞外分泌シグナル配列とは離れているため、この変異により分泌量が低下する構造機能メカニズムを今後解析 していく予定である。 続いて、Reelin D557V 変異マウスを作製し、この変異がマウス個体に及ぼす影響を解析した。その結果、Reelin を発現するカハール・ レチウス細胞が異常に配置されていることを見出した。すなわち、通常は大脳皮質表層下の辺縁帯の下半分にほぼ一列に並ぶカハー ル・レチウス細胞が、変異マウスでは、上下に乱れ、時には 2 細胞が重なって分布していた。ある精神疾患患者でカハール・レチウス 細胞の配置の乱れが観察された報告もあり、今後、この変異マウスの行動解析を実施し、Reelin D557V 変異と精神疾患との間の因果 関係を明らかにしていく予定である。									
2.研究成果実績の概要(英訳)									
Reelin, a secreted glycoprotein, is an essential molecule for brain development and has been implicated as a causative gene in some psychiatric disorders. Recently, a novel mutation of Reelin, Asp557Val (D557V), was found in patients with a psychiatric disorder. In this study, we analyzed the functional alternations of Reelin caused by this mutation in vitro and in vivo. At first, biochemical experiments using cultured cells has clarified that the mutation decreased the extracellular secretion of Reelin. The N− and C−termini of Reelin are partially cleaved after secretion, and the amount of cleavage was also reduced in the mutant. Since the D557V mutation is distant from the extracellular secretory signal sequence, we will analyze the structure–function mechanism by which this mutation reduces secretion. Next, we generated Reelin D557V mutant mice and analyzed the effect of this mutation on mice. We found that the Cajal–Retzius cells that express Reelin were abnormally located. Although the Cajal–Retzius cells are normally arranged in a row in the lower half of the Marginal zone below the surface of the cerebral cortex, these cells in the mutant mice were distributed in a disorganized manner, sometimes with two cells overlapping. As the disordered distribution of the Cajal–Retzius cells is reported in a patient with the psychiatric disorder, we plan to analyze the behavioral tests on these mutant mice, which may clarify the causal relationship between the Reelin D557V mutation and the psychiatric disorder.									
		3. 本征	研究課題に関う	-る発表					
発表す (著者・	皆氏名 講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	()	発表学術誌名 蒈書発行所・講演学会)	学術誌発 (著書発行年月				