

Title	Reelin遺伝子の変異による統合失調症発症のメカニズム
Sub Title	Causal relationship between a mutation in the Reelin gene and a psychiatric disorder
Author	林, 周宏(Hayashi, Kanehiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>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 <i>in vitro</i> や <i>in vivo</i> 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。</p> <p>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。</p> <p>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 <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. 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.</p> <p>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.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200285

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.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	林 周宏	氏名（英語）	Kanehiro Hayashi		

研究課題（日本語）

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。一方、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 alterations 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)