

様 式 C - 7 - 1

## 平成 2 4 年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号 

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

      2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 基盤研究(A)      4. 補助事業期間 平成 2 4 年度 ~ 平成 2 7 年度
5. 課題番号 

2	4	2	4	0	0	5	1
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題 マイクロRNA 生合成経路攪乱による神経発達障害発症の新規分子基盤の解明

## 7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
8 0 3 0 2 8 9 2	ナカシマ キンイチ 中島 欽一	バイオサイエンス研究科	教授

## 8. 研究分担者

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

## 9. 研究実績の概要

現代社会において神経発達障害を中心とした精神疾患の患者数は膨大な数にのぼり、病態解明および治療法の開発が急務となっている。しかし、これらの精神疾患の発症メカニズムはいまだに解明されていない。MeCP2遺伝子の変異はRett症候群(RTT)だけでなく、アンジェルマン様症候群や自閉症などを含めた種々のヒト神経発達障害に関与することが報告されている。また、MeCP2はメチル化DNA結合性転写抑制因子として同定されたが、それ以外の機能がRTT発症と重要な関わりがあるのではないかと報告がなされつつある。そこで本研究では、このMeCP2の新規作用機序を明らかにすることを目的とした。我々はまず、RTT発症に重要なMeCP2の新規機能同定を目的として、神経系主要細胞種におけるMeCP2相互作用因子の網羅的プロテオミクススクリーニングを行なった。その結果、神経系細胞種における共通のMeCP2相互作用因子として、microRNA(miRNA)の生合成に必須なDrosha複合体の構成因子であるDDX5(p68)、DDX17(p72)などのRNA結合タンパク質を同定した。加えてMeCP2がこれらのタンパク質と実際に複合体を形成し、特定標的miRNAのprimary-からprecursor-formへのプロセッシングを制御することを明らかにした。また、この特定標的miRNAがRTT病態に重要かどうかを調べるため、MeCP2欠損ニューロンに発現させ、その表現型が改善されるかどうかを評価した。興味深いことに、我々が同定した標的miRNAを発現させたMeCP2欠損マウス由来ニューロンでは、RTT神経病態の特徴的表現型である細胞体サイズの減少および興奮性シナプス伝達の異常が改善された。以上よりMeCP2が特定のmiRNAのプロセッシングを調節することで、神経機能を制御していることが示唆された。

## 10. キーワード

(1) レット症候群	(2) MeCP2	(3) miRNA	(4) ニューロン
(5)	(6)	(7)	(8)

## 11. 現在までの達成度

(区分)(2) おおむね順調に進展している。

(理由)

当初の計画していた、miR99a以外の新たなMeCP2標的miRNAの同定には至っていないが、miRNA199aの発現により、MeCP2欠損マウス由来ニューロンの細胞体サイズの減少や興奮性シナプスで伝達の異常の改善が見られ、このmiRNAのニューロンにおける機能の一端を明らかにすることが出来た。また、神経幹細胞におけるmiR199aの機能解析も行っており、このmiRNAが神経幹細胞からアストロサイトへの分化を抑制しつつニューロンへの分化を促進する作用を持つことも明らかに出来たことから、おおむね順調に進展していると考えている。

## 12. 今後の研究の推進方策

(今後の推進方策)

4月から所属機関を九州大学大学院医学研究院へと異動したため、研究の進展に遅れが出ることは避けられない。しかし、種々の手続き等を早期に行い、出来るだけ滞りのないように努めたい。また、トランスジェニックマウスの作製は経験も豊富な外部機関に依頼し、研究展開の迅速化を図る。

## 13.研究発表(平成24年度の研究成果)

〔雑誌論文〕計(0)件 うち査読付論文 計(0)件

著者名		論文標題			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
			----	----	----
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					

〔学会発表〕計(2)件 うち招待講演 計(2)件

発表者名		発表標題		
中島欽一		Novel function of the Rett syndrome-associated protein MeCP2 in the central nervous system		
学会等名	発表年月日	発表場所		
日英ワークショップ「Neural Epigenetics:From Mechanism to Disease」(招待講演)	2013年02月27日	東京 英国大使館		

発表者名		発表標題		
中島欽一		神経系細胞におけるメチル化DNA結合タンパク質MeCP2の新規機能		
学会等名	発表年月日	発表場所		
包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ(招待講演)	2012年07月24日	仙台 仙台国際センター		

(図書) 計( 0 )件

著者名	出版社			
書名			発行年	総ページ数

## 14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

(出願) 計( 0 )件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

(取得) 計( 0 )件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

## 15. 備考

--