

Neural stem cell-specific ITPA deficiency causes neural depolarization and epilepsy

古賀, 祐一郎

<https://hdl.handle.net/2324/4474961>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) 2020, Koga et al. This is an open access article published under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名： 古賀 祐一郎

論 文 名： Neural stem cell-specific ITPA deficiency causes neural depolarization and epilepsy

(神経幹細胞特異的な ITPA 欠損は神経細胞静止膜電位の脱分極とてんかん発作を引き起こす)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

イノシン三リン酸分解酵素 (ITPA) は、イノシン三リン酸 (ITP) や他の脱アミノ化プリンヌクレオチドを、ヌクレオシドーリン酸へ加水分解する酵素である。ヒトにおける ITPA の欠損はてんかん発作、小頭症、発達遅滞などを伴う重篤な脳症を引き起こす。本研究では、ITPA 欠損による神経系への影響を明らかにすべく、神経幹細胞特異的 Itpa コンディショナルノックアウトマウス (Itpa-cKO マウス) を作製した。Itpa-cKO マウスは成長遅延を示し、生後 3 週間以内に死亡した。Itpa-cKO マウスでは小頭症は認められなかったが、自発的もしくは音刺激によるけいれん発作を認めた。脳スライスサンプルを用いた嗅内皮質神経細胞の電気生理学的解析では、Itpa-cKO マウスでは、静止膜電位の脱分極、発火頻度の上昇、自発的な微小興奮性シナプス後電流および微小抑制性シナプス後電流の頻度上昇を認めた。ITP やその代謝物である環状イノシンーリン酸、RNA 中のイノシンの蓄積は、神経細胞の細胞膜脱分極や興奮を引き起こし、ITPA 欠損マウスの表現型を引き起こしている可能性がある。