

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.

(別紙様式2)

氏名	古賀 祐一郎
論文名	Neural stem cell-specific ITPA deficiency causes neural depolarization and epilepsy
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中島 欽一 副査 九州大学 教授 中尾 智博 副査 九州大学 教授 今井 猛

論文審査の結果の要旨

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-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。また、*Itpa*-cKO マウスでは、ITP やその代謝物である環状イノシン-リン酸、RNA 中のイノシンの蓄積が示唆されたことから、ITPA の欠損によって神経細胞の細胞膜脱分極や興奮が誘導され、今回見られたような表現型を引き起こされている可能性が考えられた。

これらの結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず、論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及び関連事項について種々の質問が成されたが、それに対しいずれも概ね適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。