

## GNAO1 organizes the cytoskeletal remodeling and firing of developing neurons

赤峰, 哲

<https://hdl.handle.net/2324/4474965>

---

出版情報：九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン：

権利関係：(c) 2020 The Authors. The FASEB Journal published by Wiley Periodicals LLC on behalf of Federation of American Societies for Experimental Biology. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

氏 名：赤峰 哲

論 文 名： *GNAO1* organizes the cytoskeletal remodeling and firing of developing neurons

(*GNAO1* は発達期のニューロンにおいて細胞骨格リモデリングと発火を調節する)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

発達性てんかん性脳症 (Developmental and epileptic encephalopathy, DEE) は、乳児期に発症する難治性てんかんおよび予後不良な精神運動発達によって特徴づけられる、発達期の脳障害である。近年、数百個の遺伝子が DEE の発症に関与することが知られている。*GNAO1* 遺伝子は、G $\alpha_0$  タンパク質  $\alpha$  サブユニット ( $G\alpha_0$ ) をコードする DEE 関連遺伝子の一つである。*GNAO1* 変異に起因する DEE の報告数は増えたが、その発症メカニズムは明らかでない。今回我々は、共免疫沈降法と質量分析を行い、異なる DEE 関連遺伝子 *SPTAN1* が、 $G\alpha_0$  と相互作用を示すことを見出した。内因性 *GNAO1* 発現を抑制すると、神経突起の成熟および細胞内カルシウム依存性シグナルが阻害された。健常人由来 iPS 細胞において *GNAO1* を不活化すると、*SPTAN1* およびアンキリン G タンパク質がわずかしか発現できず、異常形態を示す脳オルガノイドが発生した。さらに *GNAO1* 欠失オルガノイドは、隣接ニューロンに同期性発火を伝達できなかった。 $G\alpha_0$  およびその他の DEE 関連タンパク質は互いに協調することで、発達期の脳における細胞骨格のリモデリングおよびニューロンの極性獲得過程を調節している可能性が示唆された。