

## GNA01 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.

(別紙様式2)

氏名	赤峰 哲			
論文名	<i>GNAO1</i> organizes the cytoskeletal remodeling and firing of developing neurons			
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	神野 尚三

### 論文審査の結果の要旨

発達性てんかん性脳症 (DEE) は、乳児期発症の難治性てんかんと重度の発達遅滞を臨床的特徴とする症候群である。近年、エクソーム解析の進歩により数百遺伝子が DEE の発症に関与することが明らかになった。この中で GTP 結合タンパク質  $G\alpha O$  をコードする *GNAO1* は、2012 年に初めて報告された DEE 関連遺伝子の一つである。しかしながら本遺伝子変異がどのようなメカニズムを経て DEE を引き起こすのかは不明のままである。申請者は今回、免疫沈降法と質量分析を用いたプロテオーム解析法により、 $G\alpha O$  は他の DEE 関連タンパク質 *SPTAN1* と複合体を形成していることを見出した。本複合体の生理学的・医学的意義を明らかにするために培養細胞、ゼブラフィッシュおよびヒト iPS 細胞・脳オルガノイドを用いた分子シグナル解析を行った。

siRNA を用いて *Neuro2a* 細胞内因性 *Gnao1* を抑制すると、神経突起の成熟とカルシウム依存性シグナルが阻害された。モルフォリンによる *gnao1* 発現抑制は、ゼブラフィッシュの形態異常と運動障害をもたらした。またヒト由来 iPS 細胞から分化させた脳オルガノイドを用いて *GNAO1* 遺伝子を不活化させると、*SPTAN1* だけでなく、軸索起始部を構成するアンキリン G の発現が低下した。細胞内カルシウム濃度の蛍光イメージング法により、*GNAO1* 不活化オルガノイドは隣接したニューロンで発火を同調させることができなかった。発達期の脳において  $G\alpha O$  と他の DEE 関連タンパク質は互いに協調しながら、細胞内骨格のリモデリング、ニューロンの極性およびニューロン間の機能的連結性を獲得している可能性が示唆された。

以上の結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと判断できる。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。なお、本論文は共著者21名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した