

遺伝性痙性対麻痺28型のモデルとしてのDdhd1ノックアウトマウスの解析

森川, 拓弥

<https://hdl.handle.net/2324/4784422>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	森川 拓弥			
論 文 名	遺伝性痙性対麻痺28型のモデルとしての <i>Ddhd1</i> ノックアウトマウスの解析			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	久保田 浩行
	副 査	九州大学	教授	須山 幹太
	副 査	高知大学	教授	古谷 博和

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、遺伝性痙性対麻痺患者から、*DDHD1* 遺伝子内の新規責任変異を同定し、それと類似した変異を導入したノックアウトマウスの作成とその解析結果について報告した研究である。エクソーム解析によって痙性対麻痺患者から *DDHD1* 遺伝子内の新規 4 塩基欠失を同定し、患者を SPG28 型であると診断した。次に、患者とほとんど同じ位置に終止コドンを形成するマウスを CRISPR/Cas9 を用いて作成し、その解析を行った。その結果、*Ddhd1* ノックアウトマウスにおいて 26 ヶ月齢で Foot-Base-Angle の有意な減少を確認し、同時に *Ddhd1* の代謝生成物である LPI 20:4 (sn-2) の減少を観察した。また、RNA sequencing より細胞間コミュニケーションやシナプス伝達に関わる G0 タームがエンリッチされていることを観察した。これらの結果から、LPI 20:4 (sn-2) の減少が、その受容体である GPR55 の下流のシグナリングを弱めることが、SPG28 の発症のメカニズムであることを示唆した。また、生後 6 ヶ月の *Ddhd1* ノックアウトマウスの脊髄において錐体路の脱落が起こっていることを見出し、これは発症の初期段階が見えていたものであると考えられた。さらに、申請者自ら作成した *Ddhd1* ノックアウトマウスの血漿において、PI の総量と LPA の総量が有意に上昇していることを見出し、これらが SPG28 の血中バイオマーカーになり得る可能性を示唆した。

以上の結果は、SPG28 の発症メカニズムの解明の一端を担うものであり、本疾患の病態の理解とその治療法の確立に向けた重要な研究業績であると認められる。また、公聴会での発表は要領よくまとめられており、調査委員の質問にも適切かつ丁寧に答えていた。よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。