

Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizures and thalamocortical development in the early postnatal period of mice

奥園, 清香

<https://hdl.handle.net/2324/7362180>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :
権利関係 : © 2023 Published by Elsevier B.V.



(別紙様式2)

氏名	奥園 清香
論文名	Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizures and thalamocortical development in the early postnatal period of mice (Shank3a/bアイソフォームは生後早期マウスのけいれん感受性と視床皮質回路の発達を制御する)
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 吉本 幸司 副査 九州大学 教授 神野 尚三

論文審査の結果の要旨

てんかん発作および感覚異常は、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) に高頻度に合併する神経徴候である。てんかん・感覚異常のいずれにも、大脳皮質及び皮質下ニューロンの易興奮性が関与する。しかしながら、視床・皮質回路の興奮・抑制バランスに関与する遺伝子群については明らかにされていない。申請者らは、ASD関連遺伝子であるShank3 (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3) が、生後における視床皮質回路の発達に関して担う特異的な機能について検証した。申請者らはマウスShank3のスプライシングアイソフォームであるShank3a/bが、特定の視床核で生後2~4週をピークに発現することを示した。Shank3a/bノックアウト (KO) マウスは、視床核でのパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンの発現が低下した。この結果に一致して、Shank3a/b-KOマウスは野生型マウスに比べてカイニン酸によるけいれん発作の誘発感受性が高かった。これらのデータは、Shank3a/bに特異的なNTD-Ankyrin domainに関する分子経路が、生後早期のマウス脳において、視床皮質ニューロンを過剰な興奮から保護していることを示す。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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はまず論文の研究目的、方法、実験成績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これに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。