

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1154 号	氏 名	Enas Ahmed Fathalla Kasem
論文審査担当者	主 査 古庄知己 副 査 沢村達也 ・ 関島良樹		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>近年、MICPCH 症候群の原因遺伝子として CASK が特定されていた。CASK は、X 染色体上の遺伝子であること、MICPCH 症候群は、ほぼ女性特有の疾患であることから、Enas Ahmed Fathalla Kasem は、X 染色体不活性化に着目し、メスの CASK ヘテロノックアウトマウスをモデルとして、分子病態メカニズムの解明を目指した。このため、脳切片において、パッチピペットを用いた single-cell RT-PCR によって、CASK 発現ニューロンと CASK 欠損ニューロンを同定し、パッチクランプ法を用いた電気生理学実験によって、シナプス機能の解析を行った。さらに、子宮内エレクトロポレーション法を用いて、CASK に対する shRNA とレスキューコンストラクトを大脳皮質錐体ニューロンに導入することにより、CASK 欠損によるシナプス機能の異常の分子メカニズムの解析を行った。</p> <p>その結果、Enas Ahmed Fathalla Kasem は、次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. CASK ヘテロノックアウトマウスの脳では、CASK 発現ニューロンと CASK 欠損ニューロンが、それぞれ 50% ずつの割合で混在していた。</li><li>2. CASK ヘテロノックアウトマウスの脳では、CASK 欠損ニューロンに投射する興奮性シナプスの数が増加し、抑制性シナプスの数が減少していた。</li><li>3. CASK 欠損ニューロンにおけるこれらの異常は、CASK がグアニレートキナーゼドメインを介して転写因子 TBR1 と結合し、NMDA 受容体サブユニットの一つである GluN2B の発現を促進する機能が破綻することによることを突き止めた。</li></ol> <p>これらの結果により、MICPCH 症候群における、脳のシナプス機能の異常の様態が明らかとなった。さらに、X 染色体不活性化と関連した女性特有の神経発達障害のモデル動物による研究はこれまでになく、学術的に意義深いものであると判断された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			