

論文の内容の要旨

論文題目 Multidimensional analyses of *Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)*, a causative gene for neurodevelopmental disorders
(神経発達障害の原因遺伝子 *Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)*の多元的解析)

奥田 耕助

Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) 遺伝子は 1998 年に Xp22 領域の転写マッピング計画の中でセリンスレオニンキナーゼとしてクローニングされ、*Serine-Threonine Kinase 9 (STK9)* と名付けられた。その後、*Cyclin-dependent kinase (CDK)* ファミリーと相同性を持つことから、*Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)* 遺伝子と命名された。ヒト *CDKL5* 遺伝子は Xp22 上にあり、全長 228kb で、24 個のエクソンを持つ。

当初、*CDKL5* 遺伝子と疾患の関連性は不明であったが、2003 年に點頭てんかんと精神発達遅滞の患者から、2005 年に點頭てんかンを伴う非典型 Rett 症候群の患者から、*CDKL5* 遺伝子の変異が報告された。2012 年までに、23 個のミスセンス変異、10 個のナンセンス変異、25 個のフレームシフト変異、14 個のスプライシング変異が報告されている。ミスセンス変異は全て N 末端側のキナーゼ領域に集中しており、他の変異は遺伝子上に広く分布している。これまでの遺伝子変異解析から、*CDKL5* 遺伝子変異による病態は、キナーゼ活性の障害とナンセンス変異依存 mRNA 分解機構を介した *CDKL5* の loss-of-function によるものだと考えられる。

CDKL5 は MAPK ファミリーや CDK ファミリーと相同性を持つキナーゼ領域を N 末端側に持つが、MAPK ファミリーや CDK ファミリーと違い、C 末端側に 700 アミノ酸の領域を持つ。これまでに、*CDKL5* は Rac1 を介して樹状突起伸長を調節することや NGL-1 を介してスパインの形態やシナプスの活性を調節することが分かっている。

CDKL5 遺伝子変異による病態メカニズムと *CDKL5* の分子機能を解明するため、私は当研究室で独自に作製された *Cdkl5* ノックアウトマウスの表現型の解析を行った。本研究では、海馬錐体細胞の樹状突起の分枝とスパイン形態、行動、易痙攣性、シナプス蛋白質を解析した。その結果、*Cdkl5* ノックアウトマウスでヒトの病態と共通する複数の異常が確認され、*CDKL5* 遺伝子変異による病態の分子メカニズムの解明につながる知見が得られた。