



Title	A study of the molecular mechanism which induces the remodeling of cortico-mesencephalic tract after brain injury
Author(s)	張, 理正
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82346
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (張 理 正)	
論文題名	A study of the molecular mechanism which induces the remodeling of cortico-mesencephalic tract after brain injury (脳損傷による皮質中脳路の再編を引き起こす分子メカニズムに関する研究)
論文内容の要旨	
<p>Neural circuits are known to be reorganized after brain injury, contributing to functional recovery. It is known that after the unilateral cortical lesion axons from the intact cortex sprout and project to the denervated midbrain to establish a compensatory neural circuit. However, the underlying molecular mechanisms remain largely unknown. A hypothesis is that the molecules to induce axonal sprouting and projection are expressed in the denervated targets. To address this issue, the gene expression profiles were examined in the denervated and intact mice midbrains after the hemispherectomy at P6, when the ectopic axonal projection robustly occurred. The analysis showed that various genes were significantly upregulated in the denervated midbrain, and were mostly found to be expressed by astrocytes or microglia. To identify the underlying molecules, I knocked-out their receptors in layer V projection neurons in the intact cortex using the CRISPR/Cas9 mediated method, and studied axonal projection from the knocked out cortical neurons. The result showed that the ectopic projection was significantly reduced when Integrin beta 3 (Itgb3) or Neurotrophic receptor tyrosine kinase 2 (Ntrk2, also known as TrkB) was knocked out. Taken together, the present study suggests that after unilateral cortical injury, the midbrain-derived factors are involved in the remodeling of the cortico-mesencephalic tract.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (張 理 正)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	山本 亘彦
	副 査	教授	八木 健
	副 査	教授	佐藤 真
	副 査	教授	山下 俊英

論文審査の結果の要旨

脳損傷後、代償的な回路の形成によって機能回復が生ずる。大脳皮質運動野から中脳への投射系は、本来同側性であるが、一側性の脳損傷により対側性の投射が出現することが知られ、再編機構の研究に適した系である。この対側性投射形成の分子メカニズムを解明するために、張理正は、損傷側中脳で神経発芽を誘引する分子が発現すること、そして、その誘引分子が再編を促進するという仮説を立て研究に取り組んだ。蛍光タンパク質による軸索走行の解析、切除側中脳と正常中脳における遺伝子発現解析、CRISPR / Cas9と子宮内電気穿孔法とを組み合わせた遺伝子欠損法による解析などを駆使し、その結果、インテグリンベータ3または神経栄養受容体チロシンキナーゼ2を介するシグナル伝達系が異所的投射の形成を促進させることを明らかにした。本論文は回路再編機構に新たな知見をもたらすものとして高く評価できる。よって、博士の学位を授与するに値するものと認める。