

Title	Suppression of SHP-1 promotes corticospinal tract sprouting and functional recovery after brain injury
Author(s)	田中, 貴士
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34332
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

〔論文題名〕

Suppression of SHP-1 promotes corticospinal tract sprouting and functional recovery after brain injury

(チロシン脱リン酸化酵素SHP-1の抑制は脳損傷後の皮質脊髄路の側枝形成や運動機能回復を促進させる)

専攻名： 医学専攻

氏名： 田中 貴士

〔目的〕

脳血管障害や脳外傷によって障害された機能の回復には神経の再生が必要であるが、一度損傷を受けた中枢神経の再生は起こりにくい。一方で、損傷を免れた神経回路の代償的な再編成により、不十分ながら運動機能の回復が得られることが知られている。この代償性神経回路の再構築を促進させることが、機能回復への有効な手段になると期待されている。しかし、新たな神経回路を構築するために重要な中枢神経の軸索伸長は、グリア細胞などに軸索再生阻害因子が存在すること、神経自体の軸索伸長能力が低いことの2要因から、非常に限定的である。我々はこれまでに、軸索再生阻害因子の受容体 Paired immunoglobulin-like receptor-B (PIR-B) がチロシン脱リン酸化酵素 Src homology 2-containing phosphatase-1 (SHP-1) を介して、ニューロトロフィン受容体 Tropomyosin receptor kinase B (TrkB) の機能を阻害することを見い出している。本研究では SHP-1 に着目し、マウスの脳損傷モデルにおいて損傷を免れた皮質脊髄路の再編成が SHP-1 の抑制により促されるか否かを検証した。

〔方法ならびに成績〕

野生型マウスの大脳皮質運動野における免疫組織化学染色により、SHP-1 の大半がニューロンに局在することが確認された。脳損傷モデルの作成には、野生型および SHP-1 ヘテロ欠損の viable motheaten (+/me^v) マウスを使用し、左大脳皮質運動野の切除術(3mm × 3mm、深さ1mm)を施行した。脳損傷前後の右大脳皮質(非損傷側)運動野において、Real-Time PCR や Western blotting 法を用いて、SHP-1 の mRNA およびタンパク量を評価した結果、損傷なし群と比較して脳損傷後 3、7 日に SHP-1 の発現量の増加が認められた。また、Phosphatase activity assay kit (R&D Systems) により非損傷側運動野における SHP-1 の脱リン酸化酵素活性を評価したところ、損傷なし群と比較して脳損傷 7 日後に有意な脱リン酸化酵素活性の増加が示された。そこで、非損傷側の脳皮質に浸透圧ポンプを用いて持続的に SHP-1 の阻害剤を投与した後、運動野に順行性トレーサー Biotinylated dextran amine を注入することで非損傷側の皮質脊髄路を標識・解析した。その結果、阻害剤投与群では Saline 投与の Control 群と比較し、頸髄における非損傷側皮質脊髄路の麻痺側への側枝形成数に有意な増加を認めた。加えて、SHP-1 +/me^v マウスを用いて同様の標識および解析を行なったところ、野生型と比較して頸髄レベルで麻痺側へ侵入する非損傷側皮質脊髄路の側枝の数や長さの増大が有意であった。さらに、脳損傷後の運動機能の回復過程を、前肢の運動機能評価法である Cylinder test と Grid-walking test を用いて評価すると、野生型と比較し SHP-1 +/me^v マウスの麻痺側前肢の運動機能に有意な回復促進が認められた。

〔総括〕

脳損傷マウスにおける SHP-1 の抑制により、脳損傷後に損傷を免れた皮質脊髄路の麻痺側への側枝形成が高まり、運動機能の回復が促進されることが示された。これは、SHP-1 が脳損傷後の機能回復を目指した新たな分子標的となりうる可能性を示すものである。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田中 貴士	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 山下 俊英
	副 査 大阪大学教授 北澤 茂
	副 査 大阪大学教授 金井 好克
論文審査の結果の要旨	
<p>上記申請者は、脳損傷に伴う運動機能障害を改善させるため、皮質脊髄路の代償的神経回路の再構築を促進させるべく、チロシン脱リン酸化酵素 Src homology 2-containing phosphatase (SHP)-1 に着目し研究を進めてきた。学位申請論文において、脳損傷マウスにおける SHP-1 を抑制させることで、脳損傷時に損傷を免れた皮質脊髄路の側枝形成が増大し、運動機能の回復が促進されることを明らかにしている。具体的には、主に大脳皮質ニューロンに発現している SHP-1 の発現量および脱リン酸化酵素活性が脳損傷後早期に増加することを見出し、その増加した SHP-1 の活性を抑制することで、損傷を免れた皮質脊髄路の麻痺側への側枝形成が促されること、それにより麻痺側前肢の運動機能回復が促進されることを示した。本研究は、SHP-1 が脳損傷後の機能回復を目指した新たな分子標的となりうる可能性を示す優れた研究であり、この研究結果は Cell Death & Disease 誌に掲載されるなど、博士（医学）の学位授与に値する研究成果である。</p>	