



Title	Functional analysis of BIT/SHPS-1 in homeostatic control of internal environment
Author(s)	谷口, 裕幸
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45626
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	たに ぐち ひろ ゆき 谷 口 裕 幸
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 1 9 2 1 9 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Functional analysis of BIT/SHPS-1 in homeostatic control of internal environment (体内恒常性維持における BIT/SHPS-1 の機能解析)
論文審査委員	(主査) 教授 永井 克也 (副査) 教授 岡田 雅人 教授 吉川 和明 助教授 奥村 宣明

論 文 内 容 の 要 旨

視床下部には自律神経系を介して体内恒常性維持を行うニューロンが存在する。寒冷刺激に対し交感神経を活性化し体温恒常性を維持する応答にも、視床下部は重要な役割を果たす。しかし現在のところ、その分子機構の詳細は明らかではない。本研究では視床下部ニューロンにおける、特にチロシンリン酸化により機能を発揮する蛋白質の探索を目的として実験を行った。

これまでに概日リズム中枢である視床下部視交叉上核 (SCN) に自律神経系を制御する神経が存在し、視床下部の他の部位を介して機能することが示されている。そこでラットの SCN において抗チロシンリン酸化抗体を用いたイムノブロット法にて検討したところ、寒冷曝露時に BIT/SHPS-1 のチロシンリン酸化が亢進することを見出した。また SCN 以外の視床下部についても寒冷曝露により BIT のチロシン残基のリン酸化が亢進することが認められた。一方、大脳皮質、海馬、線条体、小脳では BIT のチロシンリン酸化の亢進はなかったことより、寒冷曝露時に視床下部特異的に各神経核で BIT のチロシンリン酸化が亢進していることが明らかになった。また、このシグナルの上流に NMDA-R が関わることも示された。

BIT を介したシグナル伝達が交感神経活性化に関わるかを調べるため、モノクローナル抗体 1D4 の脳内投与効果を検討した。この抗体は BIT の細胞外ドメインを認識する。また第三脳室に投与すると、SCN での BIT のチロシンリン酸化が亢進する。1D4 を第三脳室内に投与した時の交感神経の活動を電気生理的測定法により調べたところ、交感神経の活動を上昇させる結果を得た。副交感神経活動については抑制する結果を得た。これらの結果は、SCN における BIT チロシンリン酸化を介したシグナル伝達は交感神経活性化を引き起こすことを示唆する。

実際に寒冷曝露時の体温調節に BIT が関与するか調べるため、KO マウスを用いて検討した。4℃の寒冷刺激を行ったところ、寒冷曝露開始後に直腸温の低下が認められたが、+/+ や +/- マウスでは 72 時間後で回復したのに対し、-/- マウスでは直腸温は低下したままであった。

以上の結果より、体内恒常性維持機構に BIT のチロシンリン酸化を介したシグナル伝達に関与しており、そのメカニズムに交感神経が関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ラットの視床下部における BIT/SHIPS-1 蛋白質のチロシンリン酸が、交感神経の活性化と副交感神経の抑制を介して寒冷暴露時の体温恒常性維持に関与することを明らかにした。この研究成果は哺乳類の視床下部によるホメオスタシス維持の分子機構の解明に新たな手がかりを与えるものであり、博士（理学）の学位論文として十分な価値あるものと認める。