



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Glycolytic System in Axons Supplement Decreased ATP Levels after Axotomy of the Peripheral Nerve  |
| Author(s)    | 竹中, 朋文  |
| Citation     | 大阪大学, 2023, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/92896">https://hdl.handle.net/11094/92896</a>   |
| 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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

|   |  |
|---|--|
| 氏名<br>Name  | 竹中 朋文  |
| 論文題名<br>Title   | Glycolytic System in Axons Supplement Decreased ATP Levels after Axotomy of the Peripheral Nerve (軸索内の解糖系活性化は、末梢神経切断遠位におけるアデノシン三リン酸の維持に關与する) |
| 論文内容の要旨   |  |
| 〔目的(Purpose)〕<br>神経系において、損傷遠位部の軸索はワーラー変性 (WD) をきたすことが知られている。WDは神経疾患全般に共通してみられるので、その病態解明は創薬や治療法開発に有用といえる。WDにおける主要な関連因子の一つにアデノシン三リン酸 (ATP) があり、損傷遠位神経のATP維持は神経保護効果を示す。しかしながら、損傷遠位神経のATPが具体的にどのような時間空間的变化を示すのかは分かっていない。近年の研究では、損傷遠位のATP維持には、シュワン細胞内の解糖系活性化と、産生物である乳酸・ピルビン酸のモノカルボン酸輸送体 (MCT) を介した軸索内への輸送が關与することが示唆されている。一方、ATPの主な供給源であるミトコンドリアは、軸索内では損傷早期より変性することも知られている。したがって、損傷遠位部のATP産生源となる代謝経路についても不明な点が多い。そこで我々は、細胞内ATPの動態を正確に評価すべく、遺伝子導入によりin vivoでのATP測定を可能とするGO-ATeam2プローブを用いた。本研究の目的は、損傷遠位ATPの時間空間的变化と産生源を明らかにすることである。   |  |
| 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕<br>GO-ATeam2ノックインマウス・ラットの坐骨神経切断モデルを実験に用いた。坐骨神経切断遠位において、ATPは切断1日後より徐々に低下し、切断2日後に明瞭化するWDの進行に先行していた。ATPの主な産生源であるミトコンドリアは、軸索内では切断1日後より変性したが、シュワン細胞では切断2日後まで変性しなかった。切断2日後の免疫染色と質量分析では、MCTのシュワン細胞内での活性化・解糖系のシュワン細胞・軸索内での活性化を示したが、クエン酸回路は軸索内で不活化を示した。したがって、切断遠位神経のATP産生源として、シュワン細胞と軸索内双方における解糖系の關連が示唆された。そこで、切断遠位において解糖系阻害剤 (2-DG) を局所投与したところ、DMSO投与群よりもATPが低下し、WDが進行した。また、MCT阻害剤 (4-CIN) 投与は2-DG 投与群と同様にATP低下とWDの進行を示した。一方でクエン酸回路阻害剤 (MSDC-0160) 投与は上述の変化を示さなかった。さらに、モノカルボン酸であるピルビン酸エチル (EP) の局所投与により、生理食塩水投与群に比して、ミトコンドリア所見を改善することなくATPの増加とWD進行の遅延効果が示された。 |  |
| 〔総括(Conclusion)〕<br>本研究で用いたGO-ATeam2プローブによるin vivoイメージングは、神経全体におけるATPの時間空間的变化の正確な評価を可能とし、末梢神経切断遠位ATPがWDの進行に先行して緩徐に低下することを示した。また、切断遠位のATP産生源としてシュワン細胞と軸索内双方における解糖系の關連が示唆され、WDに対する遅延効果が期待された。ATPに注目したWDの病態解明は、神経外傷や変性疾患において、エネルギー代謝経路を標的とした治療開発へ貢献できる可能性がある。  |  |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

|  |     |        |       |
|--|-----|--------|-------|
| (申請者氏名)  |     | 竹中 朋文  |       |
| 論文審査担当者  | (職) | 氏 名    |       |
|  | 主 査 | 大阪大学教授 | 星島 浩彦 |
|  | 副 査 | 大阪大学教授 | 岡田 誠司 |
|  | 副 査 | 大阪大学教授 | 山下 俊英 |
| 論文審査の結果の要旨   |     |        |       |
| <p>神経系において、損傷遠位部の軸索はワーラー変性 (WD) をきたすことが知られている。WDにおける主要な関連因子の一つにアデノシン三リン酸 (ATP) があるが、損傷遠位神経のATPが具体的にどのような時間空間的変化を示すのかは分かっていない。また、損傷遠位部のATP産生源となる代謝経路についても不明な点が多い。そこで我々は、細胞内ATPの動態を正確に評価すべく、遺伝子導入により <i>in vivo</i> でのATP測定を可能とするGO-ATeam2プローブを用いた。本研究では、GO-ATeam2プローブを用いた <i>in vivo</i> イメージングにより、損傷遠位ATPはWDに先行して低下し、切断遠位のATP産生源としてシュワン細胞と軸索内双方における解糖系の関連が示唆された。ATPに注目したWDの病態解明は、神経外傷や変性疾患において、エネルギー代謝経路を標的とした治療開発へ貢献できる可能性がある。本研究成果は学位に値するものと認める。</p> |     |        |       |