

(様式6-1)

神 宮 大 輝 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Protein tyrosine phosphatase Shp2 positively regulates cold stress-induced tyrosine phosphorylation of SIRP α in neurons

(タンパク質チロシン脱リン酸化酵素Shp2は、神経細胞において低温ストレス誘導性SIRP α チロシンリン酸化を促進的に制御する)

Biochemical and Biophysical Research Communications 569巻 (10号) 72~78, 2021

Daiki Jingu, Mika Iino, Joji Kawasaki, Eriko Urano, Shinya Kusakari, Yuriko Hayashi, Takashi Matozaki, Hiroshi Ohnishi

論文の要旨及び判定理由

低温処置は脳虚血に対する低体温療法などに応用されるが、低温に対する哺乳類細胞の応答についてはまだ十分に研究が進められておらず、低温への細胞応答の解析は、未知の生体制御機構の発見と理解につながると期待される。哺乳類神経細胞に発現する膜型分子SIRP α (Signal regulatory protein α)は、低温刺激でリン酸化される低温応答シグナル分子として報告されているが、低温によるリン酸化誘導メカニズムや、その生理的意義については、まだ明らかでない。本論文では、低温によるSIRP α リン酸化誘導のメカニズムについて、初代培養神経細胞に対する薬理操作や、遺伝子改変動物を用いた*in vitro*, *in vivo*の解析に取り組んでいる。解析の結果、従来の反応モデルにおいて、低温によるSIRP α リン酸化増加の原因とされていたSrcファミリーチロシンキナーゼの活性化は、必ずしも必要でないことが新たに示された。また、複数のタンパク質脱リン酸化酵素阻害剤を用いた解析から、低温によるSIRP α リン酸化は、キナーゼではなくタンパク質脱リン酸化酵素Shp2が促進的に制御しており、さらに、その働きには脱リン酸化酵素の酵素活性は必要でなく、SIRP α とShp2の分子間結合が重要である可能性が示された。また、*in vivo*の脳内におけるSIRP α リン酸化も、このモデルに従うことを指示する結果が得られた。

今回の結果は、哺乳類細胞の低温応答を理解するための基盤的知見を提供する成果であると認められ、博士（保健学）の学位に値するものと判定した。

令和4年2月7日

審査委員

主査 群馬大学大学院教授
生体情報検査科学講座 齋藤 貴之 印

副査 群馬大学大学院教授
リハビリテーション学講座 山崎 恒夫 印

副査 群馬大学大学院教授
リハビリテーション学講座 三井 真一 印

参考論文 該当なし