

令和 7 年 6 月 24 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2024

課題番号：22K17611

研究課題名（和文）リン酸化酵素SGKを基軸とした末梢神経障害の新規治療計画

研究課題名（英文）A Novel Therapeutic Strategy for Peripheral Nerve Injury Targeting the Kinase SGK

研究代表者

森本 浩之（Morimoto, Hiroyuki）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：10847453

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、末梢神経損傷後のシュワン細胞におけるSGK1の役割を明らかにした。マウス坐骨神経挫滅モデルにてGFAP陽性未熟シュワン細胞でSGK1発現を確認し、S16細胞ではSGK1阻害により増殖抑制と成熟関連遺伝子（BDNF、MBP、Krox20）発現亢進を示した。SGK1は分化制御の「分子スイッチ」として末梢神経再生に寄与する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、末梢神経損傷後の再生過程において、SGK1がシュワン細胞分化の「分子スイッチ」として機能し、髄鞘形成関連遺伝子発現を促進することを明らかにした。これにより神経再生の分子基盤理解が進み、末梢神経障害の新たな治療法開発に貢献する。SGK1標的療法は外傷性神経障害や慢性進行性末梢神経障害への応用も期待される。

研究成果の概要（英文）：This study elucidated the role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) in Schwann cells following peripheral nerve injury. In vivo experiments using a mouse sciatic nerve crush model demonstrated the appearance of GFAP-positive immature Schwann cells at the injury site, where SGK1 expression was observed. Furthermore, in vitro analysis using rat-derived S16 Schwann cells revealed that SGK1 inhibition suppressed cell proliferation, induced morphological changes indicative of maturation, and upregulated the expression of myelination-related genes (BDNF, MBP, and Krox20). These findings suggest that SGK1 functions as a “molecular switch” controlling the balance between proliferation and differentiation of Schwann cells, playing a critical role in peripheral nerve regeneration.

研究分野：神経科学

キーワード：SGK1 シュワン細胞 末梢神経再生 分化制御

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シュワン細胞は末梢神経の再生および髄鞘形成において中核的な役割を担っており、損傷後には一度脱髄と変性を経て、未成熟な状態から再び分化し軸索に沿って髄鞘を再形成する。この過程において、シュワン細胞の増殖と分化を適切に制御することは神経再生の成否に直結する重要な要素である。

近年、SGK1 が細胞の生存、増殖、分化、代謝に関与することが報告されており、神経系におけるその機能にも注目が集まっている。しかし、末梢神経損傷後のシュワン細胞における SGK1 の発現動態およびその機能的意義については、これまで十分に検討されてこなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マウス坐骨神経挫滅モデルを用いた *in vivo* 解析およびラット由来の S16 シュワン細胞株を用いた *in vitro* 解析を通じて、損傷後のシュワン細胞における SGK1 の発現および活性変化を明らかにし、さらに SGK1 の阻害が細胞増殖・形態・分化マーカー発現に与える影響を評価することで、SGK1 が末梢神経再生における「分子スイッチ」として機能する可能性を検証した。

3. 研究の方法

本研究では、*in vivo* (マウスモデル) および *in vitro* (細胞培養) の両方を用いて、SGK1 の機能解析を行った。

動物モデル (*in vivo* 解析)

- 実験動物
成体雄性 C57BL/6J マウス (7~10 週齢) を使用した。
- 末梢神経損傷モデル作成
マウスを麻酔下におき、右側坐骨神経に鈍的挫滅損傷を加えた。損傷後の機能障害と回復過程を経時的に観察し、運動機能の回復状況を評価した。
- 組織サンプリングと解析
損傷 1 日後および 5 日後に、損傷部位およびその末梢側神経組織を摘出。これらの組織を電子顕微鏡で観察し、シュワン細胞の形態的变化を評価した。
- 免疫組織化学染色
摘出した組織切片に対して GFAP および SGK1 の抗体を用いた免疫染色を行い、未熟なシュワン細胞の集積および SGK1 発現の局在を解析した。

細胞培養モデル (*in vitro* 解析)

- 使用細胞と培養
ラット由来シュワン細胞株 (S16 細胞) を用い、標準培地条件下で培養した。
- SGK1 阻害剤投与実験
細胞に SGK1 阻害剤 (GSK650394) を一定濃度添加し、24 時間および 48 時間後の細胞の増殖速度、形態変化 (細胞面積)、および細胞生存率を評価した。
- 形態学的評価

光学顕微鏡下で細胞の形態を観察し、デジタル画像解析ソフトを用いて細胞の面積を定量化した。

- 遺伝子発現解析

阻害剤投与後に細胞を回収し、RNA 抽出・逆転写・リアルタイム PCR (qPCR) を行った。未熟シュワン細胞マーカー (Sox10)、髄鞘形成や神経再生に關与する遺伝子 (BDNF、MBP、Krox20 など) の発現量を測定した。

- 細胞増殖アッセイ

細胞増殖を細胞数計測により定量的に評価した。

4 . 研究成果

本研究により、末梢神経損傷時のシュワン細胞における SGK1 の発現および機能的役割が明らかとなった。マウス坐骨神経挫滅モデルを用いた *in vivo* 実験において、神経損傷後の損傷部位に GFAP 陽性の未熟なシュワン細胞が出現し、これらの細胞において SGK1 の発現が確認された (5 日後)。さらに、損傷から 5 日後には、行動学的指標である toe spread factor において運動機能の回復傾向が観察され、電子顕微鏡解析では損傷部位の神経線維の形態変化が認められた。

in vitro のラット由来 S16 シュワン細胞株を用いた解析では、SGK1 阻害剤 (GSK650394) の添加により細胞増殖が有意に抑制され、細胞質面積の約 2 倍への拡大とともに細胞形態が顕著に変化した。分子生物学的解析では、SGK1 阻害により未熟シュワン細胞マーカーである Sox10 の発現が低下し、髄鞘形成および神経再生に關与する BDNF、MBP、Krox20 などの発現が有意に増加した。

これらの結果は、SGK1 活性の低下がシュワン細胞を未熟な増殖状態から分化・髄鞘形成能を有する成熟状態へと促すことを示唆している。

さらに、SGK1 が末梢神経損傷後の再生過程においてシュワン細胞の増殖と分化のバランスを調節する「分子スイッチ」として機能する可能性が示された。本研究は、SGK1 経路の調節が将来的に末梢神経障害の治療ターゲットとなり得ることを示す基礎的エビデンスを提供した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森本浩之
2. 発表標題 リン酸化酵素SGKの末梢神経損傷時のシュワン細胞での役割
3. 学会等名 第129回日本解剖学会
4. 発表年 2023年～2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------