



Title	Dysfunction of Unc119, a transducin-binding protein, leads to cone-rod dystrophy through activating JAK-STAT and NF- κ B inflammatory pathways in the mouse retina
Author(s)	小林, 康暉
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103104
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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

氏 名 (小 林 康 暉)	
論文題名	Dysfunction of Unc119, a transducin-binding protein, leads to cone-rod dystrophy through activating JAK-STAT and NF- κ B inflammatory pathways in the mouse retina (トランスデューシン結合タンパク質Unc119の機能不全は、マウス網膜においてJAK-STATおよびNF- κ B炎症経路を活性化することで錐体-桿体ジストロフィーを引き起こす)
論文内容の要旨	
視覚は、生物が外部環境から多くの情報を得るための重要な感覚であり、ヒトにおいては外界から得られる情報の約9割を視覚によって処理しているとされている。視覚のプロセスは、中枢神経系の組織である網膜が光を受容することから始まる。網膜の視細胞は光刺激を電気信号に変換し、双極細胞などによって修正・処理された後、神経節細胞を介して脳へと伝達され、さらに高次の情報処理が行われる。光が電気信号へと変換される光伝達カスケードでは、光によって桿体視細胞の視物質ロドプシンおよび錐体視細胞の錐体オプシンをそれぞれ活性化する。これにより、ヘテロ三量体Gタンパク質であるトランスデューシンが活性化され、その結果、陽イオンチャネルが閉じて光信号が電気信号へと変換される。 トランスデューシンは、桿体視細胞および錐体視細胞における光伝達カスケードの中心構成要素であり、桿体特異的トランスデューシンαサブユニットであるGnat1タンパク質は、光によって細胞内局在を変化させ、明暗順応を制御している。当研究室の先行研究において、明暗条件下の桿体視細胞におけるGnat1タンパク質の転位には、E3リガーゼKhlh18を介したGnat1結合タンパク質Unc119のユビキチン化と分解が必要であることが明らかにされた。また、ヒトUNC119遺伝子の変異は、失明につながる網膜変性疾患である錐体-桿体ジストロフィーを引き起こすと知られているが、その病態メカニズムは不明である。 本研究では、CRSPR/Cas9システムを用いて<i>Unc119</i>欠損マウスを作製し、電気生理学的・組織学的な解析を行った。その結果、1か月齢における<i>Unc119</i>欠損マウスの網膜は錐体視細胞の変性が認められ、12か月齢における<i>Unc119</i>欠損マウスの網膜では錐体視細胞に加えて桿体視細胞の変性も進行していることが観察された。このことより、<i>Unc119</i>欠損マウスはヒトの錐体-桿体ジストロフィーに類似した進行性の視細胞変性を示していた。さらに、<i>Unc119</i>欠損マウス網膜のRNA-seq解析の結果から、<i>Unc119</i>欠損網膜における炎症応答の活性化とJAK-STATおよびNF-κB経路の活性化が示唆された。そこで、JAK-STATおよびNF-κB経路の阻害剤であるクルクミンを<i>Unc119</i>欠損マウスに投与すると、炎症の抑制および視細胞変性の進行抑制が観察された。また、Pull-down法およびLC-MS/MSを用いた解析により、Unc119が錐体視細胞においてGnat2と相互作用することが判明した。加えて、<i>Unc119</i>欠損マウス網膜においては、Gnat2の錐体視細胞外節への局在が減少していることが確認された。このことより、Unc119タンパク質は錐体視細胞においてGnat2の外節への移動に必須であることが示唆された。さらに、免疫沈降法を用いた解析により、錐体-桿体ジストロフィーに関連するヒトUNC119変異体タンパク質が、野生型UNC119タンパク質とGNAT1タンパク質またはGNAT2タンパク質との相互作用を阻害することが示された。本研究により、Unc119の欠損が網膜においてJAK-STAT経路およびNF-κB経路に影響を及ぼし、錐体-桿体ジストロフィーを引き起こすことが示唆された。この結果は、錐体-桿体ジストロフィーの病態メカニズムの一端を解明し、現在のところ治療法の存在しない錐体-桿体ジストロフィーの治療法の開発に貢献する可能性が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (小 林 康 暉)			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	教授	古川 貴久
	副 査	教授	志賀 向子
	副 査	准教授	富永 恵子

論文審査の結果の要旨

視覚のプロセスは、中枢神経系の組織である網膜が光を受容することから始まり、網膜は光刺激を電気信号に変換し、網膜内の神経回路によって修正・処理された後、脳へと伝達され、さらに高次の情報処理が行われる。光はまず、網膜に存在する桿体視細胞の視物質ロドプシンおよび錐体視細胞の錐体オプシンをそれぞれ活性化する。これにより、ヘテロ三量体 G タンパク質であるトランスデュシンが活性化され、その結果、陽イオンチャネルが閉じて光信号が電気信号へと変換される。トランスデュシンは、桿体視細胞および錐体視細胞における光伝達カスケードの中心構成要素である。桿体特異的トランスデュシン α サブユニットである Gnat1 は、光によって細胞内局在を変化させ、明暗順応を制御している。申請者が所属する研究室の先行研究では、明暗条件下での桿体視細胞における Gnat1 の転位には、E3 リガーゼ Khlh18 を介した Gnat1 結合タンパク質 Unc119 のユビキチン化と分解が必要であることが明らかにされた。さらに、ヒト UNC119 遺伝子の変異は、錐体-桿体ジストロフィー（変性症）を引き起こすことが知られているが、その病態メカニズムは不明である。

本学位論文では、UNC119 遺伝子の錐体-桿体ジストロフィーの病態メカニズムにおける役割を明らかにすることを目的とし、Unc119 欠損マウス (Unc119^{-/-}) を作製し、1 か月齢から 12 か月齢にかけて電気生理学的ならびに組織学的解析を実施した。その結果、Unc119^{-/-}マウスは錐体-桿体ジストロフィー様の表現型を示すことが明らかとなった。さらに、Pull-down 法および LC-MS/MS を用いた解析により、Unc119 が錐体視細胞において Gnat2 と相互作用することが判明した。加えて、Unc119^{-/-}マウス網膜においては、Gnat2 の錐体視細胞外節への局在が減少していることが確認された。RNA-Seq 解析の結果、Unc119^{-/-}網膜では JAK-STAT 経路および NF- κ B 経路といった炎症関連シグナル伝達経路が活性化していることが示され、これらの経路の阻害剤であるクルクミンを投与することで錐体視細胞の変性が抑制されることが明らかとなった。さらに、免疫沈降法を用いた解析により、錐体-桿体ジストロフィーに関連するヒト UNC119 変異体タンパク質が、野生型 UNC119 と GNAT1 または GNAT2 との相互作用を阻害することが示された。また、Unc119 の欠損が JAK-STAT 経路と NF- κ B 経路に影響を与えることによって錐体-桿体ジストロフィーを引き起こすことが示唆され、錐体-桿体ジストロフィー病態メカニズムの一端が解明された。

本学位論文は、網膜視細胞に発現する UNC119 の機能不全による病態の分子メカニズムの一端の解明を目指すもので、Unc119 欠損マウスの作製と様々な実験手法を用いた解析からその目的を達成している。本研究成果は、ヒト UNC119 に変異がある患者に見られる網膜視細胞変性の分子/病理メカニズムに光を当てるものであり、また、光受容と明暗順応に関わるタンパク質間相互作用ネットワークの理解を深めるための重要知見をもたらしていることから、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。