

Title	Retinal metabolism in rod and cone photoreceptors
Author(s)	宮園, 貞治
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/49333
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【23】

氏名	宮 園 貞 治
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 22520 号
学位授与年月日	平成20年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Retinal metabolism in rod and cone photoreceptors (桿体と錐体におけるレチナール代謝)
論文審査委員	(主査) 教授 河村 悟 (副査) 教授 小倉 明彦 教授 近藤 寿人 教授 山本 亘彦

論文内容の要旨

脊椎動物の網膜には、桿体、錐体の2種類の視細胞が存在する。桿体は光に対する感度が高いため暗所で働き、錐体は光に対する感度が低いため明所で働く。どちらの視細胞も、視物質によって光を受容し、それを細胞の電気応答に変換する。視物質は、発色団である11-*cis* retinalと蛋白質オプシンから構成される。11-*cis* retinalが光を受容するとall-*trans* retinalに異性化し、オプシンに構造変化をもたらして視物質は活性型になる。その結果、光情報伝達機構が活性化されて、視細胞が電気応答を発生する。異性化したall-*trans* retinalはしばらくするとオプシンから外れる。オプシンは11-*cis* retinalと結合することによって初めて光を受容することができる。そのため、all-*trans* retinalは、網膜内のretinal代謝経路により11-*cis* retinalに戻され、オプシンと再び結合し、視物質が再生する。錐体は明所で働くため、暗所で働く桿体より視物質消費量が多い。そのため、視物質代謝、すなわちretinal代謝は桿体に比べ、

錐体でより高効率であると予想される。これまでretinal代謝については、桿体での研究が先行しており、錐体での研究はほとんど行われてこなかった。なぜなら、桿体は大量に精製できるので生化学的な研究が可能であったが、錐体の精製は難しいため研究が進まなかったからである。当研究室には、世界で唯一錐体視細胞を大量に精製する技術があるので、錐体の生化学的な研究が可能である。そこで、両者のretinal代謝を生化学的に比較することにした。

光により生じたall-trans retinalは視細胞内でall-trans retinolに還元される。まず、精製した桿体、錐体細胞全体を用いた実験から、この還元活性は錐体では桿体に比べて8倍程度高いことが分かった。ところで、桿体、錐体ともに、外節と内節と呼ばれる部分からなる。視物質は外節に含まれるので、all-trans retinalの還元活性は外節に局在すると予想される。そこで、外節に局在する活性を求めするために、桿体、錐体の両方について外節もしくは内節を多く含む試料を調製した。これを用いた実験により、桿体には内節にも高い活性があること、一方錐体には外節に高い活性があることが分かり、外節だけで比較すると、錐体では桿体に比べて活性が約3.3倍高いことが分かった。さらに、この活性は桿体、錐体ともにretinol dehydrogenase 8 (RDH8) によるものであり、錐体で高い活性を示すのはRDH8が錐体外節に大量に発現しているからであった。以上のことから、錐体では光受容により生じたall-trans retinalを素早く除去できることが示唆された。

一方、視物質が再生されるためには、11-cis retinalが供給されなければならない。retinal代謝経路において、錐体には11-cis retinalが供給されると考えられており、錐体内で11-cis retinalが11-cis retinalに変換されると考えられている。この反応は補酵素NADP⁺の還元と共役したRDHの反応であると考えられていた。しかし、精製した錐体にはそのような活性はほとんど認められなかった。retinolをretinalに変換する反応は酸化反応であり、この反応にはNADP⁺のような酸化剤の還元が必ず共役する。そこで、酸化剤の候補としてall-trans retinalを考えた。all-trans retinalは光受容により視物質から放出される。11-cis retinalとall-trans retinalを加えた錐体試料では予想通り11-cis retinalとall-trans retinalが生じた。そして、この反応は、RDHの反応に比べて約5.0倍高い活性を示した。以上のことから、この反応を触媒する分子（または分子群）は未同定ではあるものの、この反応は錐体での視物質再生に非常に重要な役割を果たすことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

脊椎動物の網膜において、桿体視細胞に比べて錐体視細胞ははるかに明るい所で働くので、視物質の再生は桿体に比べ錐体の方が素早いことが予想される。そのためにはretinalの速い代謝回転が必要である。宮園君はコイから精製した視細胞を用いてretinal代謝経路についての研究を行った。その結果、光受容の結果生じたall-trans retinalのall-trans retinolへの還元活性が、錐体外節では桿体外節に比べてはるかに高く、それはretinol dehydrogenase 8 (RDH8)の大量の発現によることが明らかとなった。さらに、錐体では宮園君の見出したこれまでに知られていない新規の反応により、11-cis retinalから11-cis retinalへの変換が高効率で行われ、これにより、11-cis retinalの供給が素早く行われることが明らかになった。これらにより、宮園君は錐体では視物質を再生させるためのretinalの代謝回転が非常に速いことを明らかにした。

以上の成果は視覚の生理学的研究に多大の貢献を成すものと評価でき、理学博士の学位に値するものと認める。