

Title	The Role of Mislocalized Phototransduction in Photoreceptor Cell Death of Retinitis Pigmentosa
Author(s)	中尾, 武史
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58994
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【92】

氏 名	中 尾 武 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 1 3 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	The Role of Mislocalized Phototransduction in Photoreceptor Cell Death of Retinitis Pigmentosa (網膜色素変性の視細胞死における異所性フォトトランスダクションの役割)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西 田 幸 二 (副査) 教 授 島 田 昌 一 教 授 山 下 俊 英

論文内容の要旨

厳正に論文審査を行った結果、合格と判定した。

〔 目 的 〕

網膜色素変性をはじめとした遺伝性網膜疾患は視細胞死を引き起こすことが知られており、著しい視覚障害をきたす。その視細胞死の詳細なメカニズムは不明であり、治療法の無い難治性疾患である。本研究の目的は、網膜色素変性における視細胞死とフォトトランスダクションとの関連を検討することである。

〔 方法ならびに成績 〕

はじめに視細胞死を引き起こすゼブラフィッシュ *ov1* 変異体を用いた。 *ov1* はある種の遺伝性網膜疾患と同様にロドプシンが視細胞の細胞膜全体に異常集積する。この変異体ではロドプシンの異常集積下において、光照射により視細胞死が促進された。またフォトトランスダクション経路のトランスデュースインをモルフォリノを用いて抑制することで視細胞死は抑制された。しかしながらホスホジエステラーゼをモルフォリノにより抑制しても視細胞死に変化はなかった。さらに *ov1* 変異体にアデニル酸シクラーゼ阻害剤を投与したところ視細胞死は抑制された。野生型ゼブラフィッシュでは視細胞外節にアデニル酸シクラーゼが発現しており、 *ov1* 変異体の視細胞においては局在異常をおこしたフォトトランスダクションとミスマッチ結合したアデニル酸シクラーゼがこの視細胞死に関連していると考えた。次にフォトトランスダクションカスケードが本来動いている視細胞外節にアデニル酸シクラーゼを強制発現させたトランスジェニックゼブラフィッシュを作成し、このトランスジェニック体ではアポトーシスによる視細胞死を起こすことを TUNEL assay で確認した。さらに *ov1* 変異体に cAMP を投与すると視細胞死は促進され、protein kinase A の阻害剤を投与すると視細胞死は抑制された。

次にヒトのロドプシン変異として知られる Q344X 変異をもつトランスジェニックゼブラフィッシュを作成し、その表現型を検討した。 Q344X 変異体ではロドプシンの輸送が障害されることにより、ロドプシンは視細胞全体に異常集積しており、受精後 5 日目からアポトーシスによる視細胞死が確認された。 Q344X 変異体においてもアデニル酸シクラーゼ阻害剤が視細胞死を抑制した。さらに網膜色素変性モデルである *rd10* マウスにおいてもアデニル酸シクラーゼ阻害剤を硝子体内に注射したところ網膜の変性を有意に抑制した。

〔 総 括 〕

ov1 変異体を用いてロドプシンの異常集積下でおこる視細胞死において、フォトトランスダクションのトランスデュースインまでが関連しており、さらにアデニル酸シクラーゼがこの視細胞死の経路に関連があることを示した。ヒトのロドプシン変異 Q344X をもつトランスジェニックゼブラフィッシュと *rd10* マウスにおいても同様の結果であり、アデニル酸シクラーゼが視細胞死に関連していた。ヒトの網膜色素変性においても同様の視細胞死の機序によるものがあると考えられ、今後新しい治療のターゲットとなりうると考えられる。

論文審査の結果の要旨

網膜色素変性モデル動物において視細胞死がフォトトランスダクション経路のトランスデュースインまでと、アデニル酸シクラーゼに関連していることを明らかにし、その視細胞死のメカニズムを詳細に検討した。

平成 24 年 2 月 13 日、