



Title	Functional role of intraflagellar transport protein ift122 in opsin transport and its effect on photoreceptor degeneration
Author(s)	Boubakri, Meriam
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/69649">https://hdl.handle.net/11094/69649</a>
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、<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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name ( Meriam Boubakri )	
Title	Functional role of intraflagellar transport protein ift122 in opsin transport and its effect on photoreceptor degeneration ( 鞭毛内輸送タンパク質 ift122 のオプシン輸送機構における役割と視細胞変性への影響 )
<p><b>Abstract of Thesis</b></p> <p>In the retina, aberrant opsin transport from cell bodies to outer segments leads to retinal degenerative diseases such as retinitis pigmentosa. Opsin transport is facilitated by the intraflagellar transport (IFT) system which mediates the bidirectional movement of proteins within cilia. In contrast to functions of the anterograde transport executed by IFT complex B (IFT-B), the precise functions of the retrograde transport mediated by IFT complex A (IFT-A) have not been well studied in photoreceptor cilia. Here, I analyzed developing zebrafish larvae carrying a null mutation in ift122 encoding a component of IFT-A. Ift122 mutant larvae show unexpectedly mild phenotypes, compared to those of mutants defective in IFT-B. Ift122 mutants exhibit a slow onset of progressive photoreceptor degeneration mainly after 7dpf. Ift122 mutant larvae also develop cystic kidney but not curly body, both of which are typically observed in various ciliary mutants. Ift122 mutants display a loss of cilia in the inner ear hair cells and nasal pit epithelia. Loss of ift122 causes disorganization of outer segment discs. Ectopic accumulation of an IFT-B component, ift88, is observed in the ift122 mutant photoreceptor cilia. In addition, pulse-chase experiments using GFP-opsin fusion proteins revealed that ift122 is required for the efficient transport of opsin and the distal elongation of outer segments. These results show that IFT-A is essential for the efficient transport of outer segment proteins, including opsin, and for the survival of retinal photoreceptor cells, rendering the ift122 mutant a unique model for human retinal degenerative diseases.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Meriam Boubakri )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	古 川 貴 久
	副 査	教 授	近 藤 滋
	副 査	教 授	月 田 早 智 子
	副 査	教 授	佐々木 洋

**論文審査の結果の要旨**

マリアム・ブバクリさんは、細胞の繊毛形成に異常を持つゼブラフィッシュIFT122欠損変異体の解析を通じて、網膜視細胞における視物質オプシンの細胞体から外節への効率的な輸送に、鞭毛内輸送の逆行性輸送機構が重要であることを明らかにした。申請者は、鞭毛内輸送に関わる蛋白質IFT122のゼブラフィッシュ変異体では、オプシン輸送が障害され遅延した視細胞変性が見られることを発見した。さらに、IFT122変異体の視細胞では、オプシン輸送を直接制御する順行性輸送複合体の構成要素IFT88が繊毛内に異常に蓄積していることを見出した。また、ヒートショック誘導したGFPオプシンのパルスアッセイではレポーター蛋白質の視細胞外節への輸送速度がIFT122変異体では遅延していることを観察した。これらの結果から、IFT122変異体では、逆行性輸送機構の欠損により順行性輸送が二次的に阻害されることによってオプシン輸送の輸送不全が引き起こされ、さらに細胞体に蓄積したオプシンにより視細胞死が引き起こされるという一連のメカニズムが示唆された。この研究は、魚類、哺乳類を含めた脊椎動物において視細胞の生存やオプシンの輸送に逆行性鞭毛内輸送のメカニズムが必須であること示した初めての報告であり、本研究は生命科学の知見としてだけでなく、網膜変性の発症メカニズムの解明にも貢献し、発生学や医学の発展に寄与することが大きいと考えられる。以上の研究により、申請者は博士の学位を授与されるにふさわしいと判断する。