



Title	The Rax homeoprotein in Müller glial cells is required for homeostasis maintenance of the postnatal mouse retina
Author(s)	吉本, 拓矢
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95976
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
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	吉本 拓矢
論文題名 Title	The Rax homeoprotein in Müller glial cells is required for homeostasis maintenance of the postnatal mouse retina (ミューラーグリア細胞におけるホメオタンパク質Raxは、生後マウス網膜の恒常性維持に必須である)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 我々は以前、ホメオタンパク質Raxが網膜前駆細胞に発現し、脊椎動物の網膜の初期発生に必須であることを報告した。我々は成体マウス網膜においてRaxがミューラーグリア細胞に発現することを見出した。本研究では、生後マウスのミューラーグリア細胞におけるRaxの機能メカニズムを明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ミューラーグリア細胞特異的にCre活性を誘導できるR1bp1-CreERT2マウスを作製し、これを用いて生後のミューラーグリア細胞特異的にRaxを欠損させたマウス(Rax iCKOマウス)の網膜に対して、ストレス条件下の組織学的解析および、FACSソーティングしたミューラーグリア細胞のRNAseq解析による発現変動遺伝子解析を行った。 免疫組織化学解析の結果、Rax iCKO網膜では反応性グリオシスを認め、ストレス条件下ではコントロールと比較しグリオシスのさらなる亢進を認めた。Rax iCKO網膜から単離したミューラーグリア細胞のRNAseq解析を行ったところ、炎症性サイトカインの産生を負に制御するSoes3の発現が有意に低下していた。加えてレポーター遺伝子アッセイにより、RaxがSoes3プロモーターを直接活性化することが示され、免疫染色においてもRax iCKO網膜のミューラーグリア細胞にてSoes3の発現低下を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 Raxは、生後マウス網膜におけるSoes3の発現活性化を通じてミューラーグリア細胞の炎症を抑制し、網膜の恒常性を維持していることが明らかになった。これにより網膜における種々の疾患の根底に存在する炎症の制御のメカニズムの一端が明らかにされた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉本 拓矢				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主査	大阪大学教授	吉本 拓矢	〒155-8505 東京都目黒区三軒がわ2-1-1 目黒キャンパス 理学部 生物科学科 3号館302号室
	副査	大阪大学教授	原田 彰宏	〒565-0871 大阪府吹田市中央1-1-1 吹田キャンパス 医学部 基礎医学系 3号館302号室
	副査	大阪大学教授	日比野 浩	〒565-0871 大阪府吹田市中央1-1-1 吹田キャンパス 医学部 基礎医学系 3号館302号室
論文審査の結果の要旨 当該論文では、胎生期において網膜の初期発生に必須であることが知られているホメオタンパク質Raxが、出生後から成人に至るまでは網膜のミュラーグリア細胞において発現することを見出し、生後マウスのミュラーグリア細胞におけるRaxの機能を明らかにするため、ミュラーグリア細胞特異的にRaxを欠損するマウスを作製し、組織学的、生理学的、分子生物学的な機能解析を行った。解析の結果から、Raxは、炎症抑制遺伝子であるsuppressor of cytokine signaling 3(Socs3)遺伝子の上流域に直接結合し転写活性化することで網膜の炎症（グリオシス）を抑制し、網膜の恒常性の維持に重要であることを見出した。グリオシスは、光による網膜障害や、網膜外傷、網膜虚血、網膜剥離、緑内障、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性など様々な網膜疾患の病態に関わることが知られており、当該研究は網膜のグリオシス抑制のメカニズムの解明に貢献するものである。以上のことから、当該論文は、神経科学や眼科学の発展に寄与することが大きく、博士（医学）の学位授与に値する。				