



Title	The deubiquitinase Otud7b suppresses cone photoreceptor cell degeneration in mouse models of retinal degenerative diseases
Author(s)	Leah, Rie Varner
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/98637">https://doi.org/10.18910/98637</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name ( Leah Rie Varner )	
Title	<p>The deubiquitinase Otud7b suppresses cone photoreceptor cell degeneration in mouse models of retinal degenerative diseases</p> <p>(脱ユビキチン化酵素Otud7bは網膜変性疾患マウスモデルにおける錐体視細胞変性を抑制する)</p>
<p>Abstract of Thesis</p> <p>The retina, a light-sensitive tissue that is located in the back of the eyes, is crucial for our vision. Light penetrates the eyes and reaches the retinal photoreceptor cells, which convert the light into an electrical signal that is transmitted to the brain. These retinal photoreceptor cells can be categorized into two types: rods and cones. Rod photoreceptor cells are essential for dim light vision, whereas cone photoreceptor cells are essential for daylight, high acuity, and color vision. Primary and secondary cone photoreceptor cell death in retinal degenerative diseases, including age-related macular degeneration and retinitis pigmentosa, leads to severe visual impairment and blindness. Although the protection of cone photoreceptor cells under stress conditions, such as retinal degenerative diseases, is crucial for maintaining vision, the underlying molecular mechanisms are unclear.</p> <p>Through our microarray analysis, Otud7b/Cezanne was identified as a candidate molecule which regulates photoreceptor development and maintenance. Otud7b is a multifunctional deubiquitinase that is involved in several cell signaling pathways; however, its role in the retina is not known. In this study, we investigated the function of the deubiquitinase Otud7b in the retina. We found that Otud7b is predominantly expressed in photoreceptor cells in the mouse retina. While the ablation of <i>Otud7b</i> did not cause a significant defect in the development and maturation of the mouse retina, <i>Otud7b</i><sup>-/-</sup> mice subjected to light-induced damage, a dry age-related macular degeneration model, exhibited increased cone photoreceptor degeneration. In addition, <i>Otud7b</i> deficiency in <i>Mak</i><sup>-/-</sup> mice, a mouse model of retinitis pigmentosa, resulted in further cone photoreceptor degeneration. Moreover, neuronal cells deficient in <i>Otud7b</i> were susceptible to serum starvation, resulting in cell death. Using RNA-sequencing and bioinformatics analysis, we found that NF-κB activity was increased in <i>Otud7b</i><sup>-/-</sup> retinas exposed</p>	

to light. A luciferase reporter assay also demonstrated increased NF- $\kappa$ B activation in *Otud7b*-deficient neuronal cells under stress. Neuronal cell death resulting from *Otud7b* deficiency was suppressed by NF- $\kappa$ B inhibition. Furthermore, inhibition of NF- $\kappa$ B attenuated cone photoreceptor degeneration in light-exposed *Otud7b*<sup>-/-</sup> retina.

Together, our findings suggest that Otud7b deubiquitinase protects cone photoreceptor cells under stress conditions by modulating NF- $\kappa$ B activity.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Leah Rie Varner )			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	教授	古川 貴久
	副 査	教授	石原 直忠
	副 査	教授	志賀 向子

## 論文審査の結果の要旨

加齢黄斑変性や網膜色素変性症などの網膜変性疾患における一次的および二次的な錐体視細胞の変性は、重篤な視覚障害や失明につながる。網膜変性疾患のようなストレス条件下で錐体視細胞が保護されることは、視力を維持するために極めて重要であるが、その基盤となる分子メカニズムは未だ不明な点が多い。学位申請者は、網膜視細胞において脱ユビキチン化酵素 Otud7b/Cezanne が高発現していることを見出し、Otud7b の網膜視細胞における生体機能とそのメカニズムの解析を行うとともに、網膜変性疾患やストレス下における Otud7b による錐体視細胞の保護メカニズムに迫ることを目指した。

学位申請者が Otud7b の欠損マウスを作製し解析したところ、網膜の発生や成熟に明らかな異常は見られなかったが、ドライ型加齢黄斑変性モデルである光障害を受けた Otud7b 欠損マウスでは、錐体視細胞の変性が有意に亢進した。また、網膜色素変性症モデルマウスである Mak 欠損マウスにおいて Otud7b を欠損させると、錐体視細胞の変性がより進行した。さらに、Otud7b をノックダウンした培養神経細胞は血清飢餓に対して脆弱であり、細胞死が増加した。RNA シークエンス解析とバイオインフォマティクス解析を行ったところ、光を照射しストレスを与えた Otud7b 欠損網膜で NF- $\kappa$ B 活性が上昇していることを発見した。ストレス下において Otud7b をノックダウンした培養神経細胞で NF- $\kappa$ B 活性が上昇していることが示された。この Otud7b のノックダウンによる神経細胞死は、NF- $\kappa$ B の阻害によって抑制された。さらに、NF- $\kappa$ B の阻害は、光を照射した Otud7b 欠損網膜における錐体視細胞の変性を減弱させた。以上のことから、学位申請者が網膜視細胞において高発現することを見出した脱ユビキチン化酵素 Otud7b に焦点を当てた in vitro レベル及び in vivo レベルの包括的研究により、本研究成果は Otud7b が NF- $\kappa$ B 活性を抑制することにより、人の視力に重要な錐体視細胞を保護するメカニズムを明らかにしたものである。また、本研究成果は網膜におけるユビキチン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。以上のことから、本研究成果は、生化学、神経科学、細胞生物学、医学の進歩に寄与するところが大きい。よって、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。