

学位授与番号：乙 3 1 1 6 号

氏 名：岡野 喜一郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 4 月 8 日

学位論文名：

光障害網膜変性における錐体視細胞と桿体視細胞が示した異なる障害特性

主論文名：

Retinal cone and rod photoreceptor cells exhibit differential susceptibility to light – induced damage.

（光障害網膜変性における錐体視細胞と桿体視細胞が示した異なる障害特性）

学位審査委員長：教授 大橋十也

学位審査委員：教授 竹森重 教授 宇都宮一典

論 文 要 旨

論文提出者名	岡野喜一郎 指導教授名 常岡 寛
<p data-bbox="236 443 466 477">主論文題名</p> <p data-bbox="236 495 1412 577">Retinal cone and rod photoreceptor cells exhibit differential susceptibility to light – induced damage</p> <p data-bbox="256 593 1342 627">(光障害網膜変性における錐体視細胞と桿体視細胞が示した異なる障害特性)</p> <p data-bbox="225 689 1402 817">Kiichiro Okano, Akiko Maeda, Yu Chen, Vishal Chuhan, Johnny Tang, Grazyna Palczewska, Tsutomu Sakai, Hiroshi Tsuneoka, Krzysztof Palczewski, Tadao Maeda</p> <p data-bbox="225 833 908 866">Journal of Neurochemistry. 121 : 146-56.2012</p> <p data-bbox="225 947 1412 1937">視物質レチナールの光学異性体であるオールトランスレチナールとその代謝蓄積産物は、光依存性に、網膜変性を引き起こす可能性があり、スターガルト病や加齢黄斑変性などの黄斑疾患の病因となりうる。これら有害なレチノイド産物は、桿体および錐体視細胞から生じるのであるが、光障害網膜変性におけるこれら視細胞の関与はまだわかっていない。この研究の主要な目的は、光障害、つまりオールトランスレチナールが引き起こす障害に対し、桿体または錐体視細胞のどちらがより障害されやすいかを知ることである。以前に、我々は、網膜からオールトランスレチナールを排除する二つの酵素、ATP 結合トランスポーター4 (ABCA4) と、レチノール脱水素酵素 (RDH8) が欠損したダブルノックアウトマウスが、光障害による網膜変性を生じたことを明らかにした。我々は、初期加齢黄斑変性の患者を調べたところ、黄斑部における錐体視細胞が優位な領域 (中心小窩) より、むしろ桿体視細胞優位な領域 (傍中心窩、周中心窩) に網膜変性の初期変化が起こることに注目した。そこで、<i>Rdh 8^{-/-}Abca4^{-/-}</i> マウスに、網膜が桿体視細胞のみから成るマウスと、錐体視細胞のみから成るマウスをそれぞれに掛け合わせたトランスジェニックマウスを作製した。これらのマウスの中で、標準的な照度サイクル飼育下で最も強く重症な視細胞変性がみられたのが、<i>Rdh 8^{-/-}Abca4^{-/-}</i> マウスであった。さらに、猛烈に集中的な光暴露を施した条件では、錐体変性マウスではなく、錐体桿体変性マウスおよび、桿体変性マウスに急性網膜障害がみられた。これらの結果から、錐体桿体変性マウス (<i>Rdh 8^{-/-}Abca4^{-/-}</i>) における視細胞変性の進行は、錐体視細胞及び、桿体視細胞各々で、光に対する異なる障害特性に影響されることが示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨

岡野喜一郎氏の学位申請論文は主論文1編からなり、「Retinal cone and rod photoreceptor exhibit differential susceptibility to light-induced damage」、日本語では「光障害網膜変性における錐体視細胞と桿体視細胞が示した異なる障害特性」と題され、2012年にJournal of Neurochemistry誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2012年で3.973である。以下、審査委員会における審査結果を記載する。

平成27年3月4日、竹森重、宇都宮一典両審査委員出席のもとに公開学位審査会を開催し、岡野氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

再生されなかったシスレチナールはどこにどの様な形で存在するのか？ 2) オールトランスレチナールの代謝経路は他に存在するのか？ 3) 各種のノックアウトマウスは暗順応しているのか？ 4) S, M, L 錐体細胞の分布はどうなっているのか？ 5) 光刺激をしたことの意味は何か？ 6) 錐体細胞、桿体細胞の起源はどの細胞か？ 7) 錐体細胞、桿体細胞の分布の違いは何故起こるのか？ 8) 錐体細胞、桿体細胞が混在している状況のマウスで桿体細胞が早期に障害を受けることを証明するのが前提ではないか？ 9) 抗酸化薬のAMDに対する効果はどうか？ 10) AMDの早期発見のためのバイオマーカーはあるのか？ 11) レーバー病とAMDは病態としては似ているが症状に差があるのか？ 12) 人のAMDでもRdh8, Abc4の量は減っているのか、遺伝子変異の報告はヒトであるのか？

これらの質問に対して、岡野氏は適切に回答し、有用な議論がなされた。

その後、竹森、宇都宮両教授と慎重に審議した結果、本研究はAMDの細胞レベルでの病態を明らかにしたものであり、学位を授与するに十分な価値があると認めた次第である。