

Title	Adiponectin 1型受容体を介する代謝の視機能に対する影響
Sub Title	Influence of adiponectin type 1 receptor-mediated metabolic changes in visual function
Author	小澤, 洋子(Ozawa, Yoko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>網膜にある光受容体である視細胞では、代謝が盛んでありその破たんは視機能低下をきたしうる。全身の代謝に関わるadiponectinは、その1型受容体が網膜に高発現する上、その遺伝子変異はヒトにおいて日本の失明原因の第3位である網膜色素変性を引き起こすことが知られる。これまでの研究で、adiponectin 1型受容体ノックアウトマウスの視機能を網膜電図で測定すると、明らかに視機能は低下していたため、今回はその組織学的解析を行った。するとノックアウトマウスの視細胞死は3週齢から生じていた。そこで2 - 3週齢を中心にadiponectin 1型受容体下流の細胞内シグナル分子について解析した。活性化したAMPK, Akt, p38もしくはp44/42MAPK, およびSIRT1についてイムノブロット法で解析したところ、野生型、ヘテロおよびホモノックアウトマウスの網膜において、いずれのシグナルにも明らかな変化がなかった。そこで、次にミトコンドリアの状態を解析するために、リアルタイムPCRで網膜内のミトコンドリアマーカーの発現を解析した。3週齢において、野生型に比べノックアウトの網膜では、ミトコンドリアの生合成や代謝を制御する転写コアクチベーターであるPeroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (pgc-1a)の発現が明らかに低下しており、代謝に伴い産生される酸化ストレスのマーカーであるho-1 mRNAの発現は、明らかに亢進していた。ミトコンドリアでの効率の良い代謝が行われないために酸化ストレスマーカーが上昇したと考えられた。すなわち、本マウスでは網膜におけるadiponectin 1型受容体の既知のシグナルには変化がなかったが、代謝関連分子には影響があり、視細胞死が引き起こされたと考えられた。さらに分子生物学的解析を続けている。</p> <p>The receptors of the photon, photoreceptor cells, in the retina are the highly metabolic cells, and the metabolic disorder would impair visual function. Adiponectin is a soluble factor which affects systemic metabolism, and the type 1 receptor is expressed in the retina. The receptor mutation can cause retinitis pigmentosa which is the number 3 blinding cause in Japan. We have previously reported that electroretinogram showed impairment of visual function in the adiponectin type 1 receptor knockout mice. In the current study, we analyzed the histological changes in the retina of the knockout mice. We found that photoreceptor apoptosis started as early as 3 week-old knockout mice. Then we also analyzed the underlying molecular mechanism of the photoreceptor death using 2-3 week-old knockout mice. We measured the intracellular signaling molecules that are known to be in the downstream of adiponectin type 1 receptor; the results of the immunoblot analyses showed that there were no differences in the levels of activated AMPK, Akt, p38 and p44/p42 MAPKs, as well as SIRT1 between the retinal samples from wild-type and knockout mice. We next analyzed mitochondria markers by real-time RT-PCR to find that there was a significant reduction in mRNA expression of pgc-1-a ; it is a coactivator and regulates mitochondria biogenesis and metabolism. Moreover, a marker of oxidative stress which is induced by metabolism, ho-1, mRNA was increased, suggesting that upregulation of oxidative stress was induced by an inappropriate metabolism in the retina of knockout mice. In summary, there were no changes in known downstream signaling of adiponectin type 1 receptor, however, there was an influence on the metabolic pathway in the retina of knockout mice. Further study to reveal the underlying mechanism of the photoreceptor death in the knockout mice is now going on.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170074">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170074</a>

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	小澤 洋子	氏名 (英語)	Yoko Ozawa		
研究課題 (日本語)						
Adiponectin 1 型受容体を介する代謝の視機能に対する影響						
研究課題 (英訳)						
Influence of Adiponectin type 1 receptor-mediated metabolic changes in visual function						
1. 研究成果実績の概要						
<p>網膜にある光受容体である視細胞では、代謝が盛んでありその破たんは視機能低下をきたしうる。全身の代謝に関わる adiponectin は、その 1 型受容体が網膜に高発現する上、その遺伝子変異はヒトにおいて日本の失明原因の第 3 位である網膜色素変性を引き起こすことが知られる。これまでの研究で、adiponectin 1 型受容体ノックアウトマウスの視機能を網膜電図で測定すると、明らかに視機能は低下していたため、今回はその組織学的解析を行った。するとノックアウトマウスの視細胞死は 3 週齢から生じていた。そこで 2-3 週齢を中心に adiponectin 1 型受容体下流の細胞内シグナル分子について解析した。活性化した AMPK、Akt、p38 もしくは p44/42MAPK、および SIRT1 についてイムノブロット法で解析したところ、野生型、ヘテロおよびホモノックアウトマウスの網膜において、いずれのシグナルにも明らかな変化がなかった。そこで、次にミトコンドリアの状態を解析するために、リアルタイム PCR で網膜内のミトコンドリアマーカートの発現を解析した。3 週齢において、野生型に比べノックアウトの網膜では、ミトコンドリアの生合成や代謝を制御する転写コアクチベーターである Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (pgc-1a) の発現が明らかに低下しており、代謝に伴い産生される酸化ストレスのマーカーである ho-1 mRNA の発現は、明らかに亢進していた。ミトコンドリアでの効率の良い代謝が行われないうえに酸化ストレスマーカーが上昇したと考えられた。すなわち、本マウスでは網膜における adiponectin 1 型受容体の既知のシグナルには変化がなかったが、代謝関連分子には影響があり、視細胞死が引き起こされたと考えられた。さらに分子生物学的解析を続けている。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The receptors of the photon, photoreceptor cells, in the retina are the highly metabolic cells, and the metabolic disorder would impair visual function. Adiponectin is a soluble factor which affects systemic metabolism, and the type 1 receptor is expressed in the retina. The receptor mutation can cause retinitis pigmentosa which is the number 3 blinding cause in Japan. We have previously reported that electroretinogram showed impairment of visual function in the adiponectin type 1 receptor knockout mice. In the current study, we analyzed the histological changes in the retina of the knockout mice. We found that photoreceptor apoptosis started as early as 3 week-old knockout mice. Then we also analyzed the underlying molecular mechanism of the photoreceptor death using 2-3 week-old knockout mice. We measured the intracellular signaling molecules that are known to be in the downstream of adiponectin type 1 receptor; the results of the immunoblot analyses showed that there were no differences in the levels of activated AMPK, Akt, p38 and p44/p42 MAPKs, as well as SIRT1 between the retinal samples from wild-type and knockout mice. We next analyzed mitochondria markers by real-time RT-PCR to find that there was a significant reduction in mRNA expression of pgc1-a; it is a coactivator and regulates mitochondria biogenesis and metabolism. Moreover, a marker of oxidative stress which is induced by metabolism, ho-1, mRNA was increased, suggesting that upregulation of oxidative stress was induced by an inappropriate metabolism in the retina of knockout mice. In summary, there were no changes in known downstream signaling of adiponectin type 1 receptor, however, there was an influence on the metabolic pathway in the retina of knockout mice. Further study to reveal the underlying mechanism of the photoreceptor death in the knockout mice is now going on.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
長田秀斗 小澤洋子		Adiponectin receptor 1 欠損マウスにおける網膜色素変性の解析		眼科分子生物研究会		2018年3月10日