

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	長 田 秀 斗
主 論 文 題 名 ADIPOR1 deficiency-induced suppression of retinal ELOVL2 and docosahexaenoic acid levels during photoreceptor degeneration and visual loss (アディポネクチン1型受容体欠損による網膜内ELOVL2およびドコサヘキサエン酸の抑制と視細胞変性による視機能低下)				
(内容の要旨) アディポネクチン1型受容体 (Adiponectin receptor 1 : Adipor1) は全身で広く発現する内在性膜タンパク質で、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンにより活性化され、骨格筋などではグルコースおよび脂質の代謝を制御している。近年ヒトにおいてAdipor1変異による網膜色素変性が報告されており、網膜におけるAdipor1の重要性が示唆されている。しかし、網膜におけるAdipor1機能の詳細は依然として不明な点が多く網膜色素変性症の発症メカニズムも不明である。そこで本研究ではAdipor1ノックアウトマウスにおける網膜変性の解析を通じて網膜におけるAdipor1の機能の詳細を明らかにすることを目的とした。 野生型マウスにおいて、 <i>Adipor1</i> mRNAは網膜発達初期から主に視細胞内節に発現し、生後3週で網膜における発現量はプラトーに達していた。網膜電図による視機能の測定では、 <i>Adipor1</i> ノックアウトマウスにおいて、3週齢で特に桿体視細胞の機能を示す暗順応網膜電図のa波の顕著な低下が認められた。3週齢以降、視細胞死を伴う網膜の菲薄化が進行していった。さらに早期の2週齢における電子顕微鏡観察を行ったところ、 <i>Adipor1</i> ノックアウトマウスでは網膜の全域にわたって視細胞外節の膜構造に変性が生じていた。またこの時期の網膜では視細胞外節の形成に重要なドコサヘキサエン酸 (Docosahexaenoic acid : DHA) を含む脂質の著しい低下を認めた。加えて、視細胞内節において発現が認められる脂肪酸伸長酵素 <i>Elovl2</i> の発現が低下していた。同時に、脂質合成に関与する多くの遺伝子群の発現が変化しており、 <i>Adipor1</i> ノックアウトマウス網膜における顕著な脂質動態の変化が示唆された。 また、 <i>in vitro</i> においても <i>Adipor1</i> 機能阻害によって <i>Elovl2</i> mRNAの発現低下と脂質合成遺伝子群の発現上昇が認められた。したがって、網膜の <i>Adipor1</i> は視細胞の機能と生存のために十分なDHAを供給するために必要と思われる <i>Elovl2</i> の発現誘導に寄与していることが示唆された。				