

氏 名 荒木 亜寿香
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 乙第292号
学位授与年月日 平成25年1月9日
審査委員 主査 教授 大平 明弘
副査 教授 安井 幸彦
副査 教授 川内 秀之

論文審査の結果の要旨

Ataxia and male Sterility (AMS) マウスは *Nnal* 遺伝子異常による *Nnal* 蛋白欠損を原因として、小脳失調と雄性不妊を発症する。小脳プルキンエ細胞、精巢生殖細胞は急速かつ完全に細胞死を来す。一方、網膜の視細胞、視床の神経細胞、嗅球の僧帽細胞では緩徐に進行する部分的な細胞死がみられる。申請者は所属教室で発見・分離された疾患モデルマウスである AMS マウスの網膜視細胞における部分的な細胞死と、外的要因の一つである光障害が視細胞の細胞死にどのように関与するか、光感受性を指標に検討した。

AMS マウスと対象の MRL-lpr/lpr マウスを 12 時間毎の明暗サイクルの環境下と暗環境下で維持し、実験を行った。その結果、AMS マウスを暗環境下で飼育すると生後 4 週齢では外顆粒層の萎縮は認めなかった。しかし 6, 8, 10, 12 週齢では明暗環境下と暗環境下飼育ともに外顆粒層の萎縮がみられた。したがって 4 週齢では *Nnal* 遺伝子異常と明暗環境の光で視細胞の細胞死が起こる。一方、6 週齢以降は *Nnal* 遺伝子のみで視細胞死が起こり、網膜萎縮が進行性に生じる。

次に生後 6 週目の AMS マウスと MRL-lpr/lpr マウスを 1000 lux, 24 時間照射群, 5000 lux, 6 時間照射群, および 5000 lux, 24 時間照射群の 3 グループに分け、光照射による外顆粒層への影響を検討した。AMS マウスでは 1000 lux, 24 時間照射後 1 週間で、無照射と比べ外顆粒層の萎縮が見られた。5000 lux, 24 時間照射後 1 週間で、AMS, MRL-lpr/lpr マウスいずれも外顆粒層の萎縮が見られた。強い光障害から生き残る視細胞があり、その数は MRL-lpr/lpr, AMS マウスとも同じだった。5000 lux の光照射後、1 週間から 4 週間まで、AMS マウスでは外顆粒層の萎縮は進行したが、MRL-lpr/lpr マウスではその萎縮の進行は見られなかった。したがって AMS マウスの 1 週間から 4 週間に見られる外顆粒層の萎縮は光障害ではなく、*Nnal* 蛋白欠損によると考えられた。視細胞の核には核濃縮像が見られ、TUNEL 法でシグナルを確認したことから、光照射による視細胞死はアポトーシスによるものであると考えられた。このアポトーシスは光照射後 1 週間で終息した。強い光照射にも生き残る視細胞は対照の MRL-lpr/lpr マウスと差異はないが、照射 1 週間以降、*Nnal* 遺伝子異常に依存した細胞死が観察された。

本研究は、*Nnal* 遺伝子の細胞死に関わる効果の一端を解明したことから、AMS マウスが細胞死の研究モデルとなりうることを明示し、ヒト小脳失調や網膜変性の病態解明に繋がる可能性を示唆した。