

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 長 屋 匡 俊

論 文 題 目

Pikachurin Protein Required for Increase of Cone
Electroretinogram B-Wave during Light Adaptation

(Pikachurin タンパクは明順応時における錐体網膜電図 b 波の増加には
不可欠)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

馬 橋 雅 英



名古屋大学教授

委員

宮 田 卓 樹



名古屋大学教授

委員

久 場 博 司



名古屋大学教授

指導教授

寿 崎 浩 子



論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、視細胞と双極細胞のシナプス異常をきたす pikachurin ノックアウト (Pika^{-/-}) マウスを利用し錐体網膜電図 (ERG) の明順応時の b 波の振幅増加現象の原因を調べた。実験結果より、Pika^{-/-} マウスにおいて振幅は増加せず減少した。pikachurin は明順応時の錐体 ERG の b 波増加に必要不可欠であることが示唆された。さらに、この現象が視細胞の反応ではなく、2 次ニューロン以降で起こる反応であることや、水平細胞の GABA を介した経路がこの現象の主な原因ではないということがわかった。明順応中の ERG が減少するという報告は人間においても動物においても存在しない。明順応における Pika^{-/-} マウスを解析することにより、明順応における ERG の増加のメカニズムの一部を解明した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 増幅現象の原因として 2 次ニューロン以降に存在し、視細胞と双極細胞とシナプスを共有している水平細胞の影響を考えた。水平細胞から放出されるドーパミンがドーパミン D1 レセプターを介して電位を増加させる報告があり、今回ドーパミン D1 を制御する GABA-A 受容体のアンタゴニストを硝子体注射し、実験を行った。結果、ワイルドタイプ (WT) マウス、Pika^{-/-} マウスともに全体的に電位が若干減少しただけで、増幅現象との関わりは指摘できなかった。水平細胞からの他の因子や、2 次ニューロンに存在するアマクリン細胞などの影響が考えられる。
2. Pika^{-/-} マウスの暗順応後の bright flash ERG の b 波の潜時は延長していたが、振幅は正常なマウスと変わりなかった。伝達の遅延はあってもシグナルのブロックはないと考えられる。実際、Pika^{-/-} マウスにおいて、明順応直後の錐体 ERG の振幅はある程度保たれているが、時間とともに減少している。WT タイプマウスにおいては、2 次ニューロン以降の電位は 1 次ニューロンの電位が増加しているにも関わらず最初の 1 分は減少に転じ、その後増加している。Pika^{-/-} マウスにおける 2 次ニューロン以降の反応は、WT マウスでみられる 1 分後の増加の要素が欠如しているために減少し続けている可能性がある。
3. 2 次ニューロンの電位のみを直接測定することは不可能なため、2 次ニューロン以降の波形をブロックした 1 次ニューロンのみの波形を測定し、通常の測定方法で測定した波形からそれを差し引くことで 2 次以降のニューロンの波形とした。差し引きにあたり、それぞれ 8 匹ずつのマウスから 0.25s 刻みで振幅を平均化したものから、平均の波形を作成し、それぞれ差し引いて作成した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	長屋 匡俊
試験担当者	主査 高橋 雅夫 宮田 卓理 久場 博司 指導教授 寺崎 浩子			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 増幅現象の原因として、2次ニューロン以降のどんな原因が考えられるか。
2. Pikachurinノックアウトマウスにおいて、明順応中の錐体ERGのb波の振幅が減少しているのは、1次ニューロンで増加している電位が、単にシナプスの伝達障害によってうまく伝達していないからとは考えられないか。
3. 2次ニューロン以降の電位の測定方法について。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、眼科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。