

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 岡戸 聡志

論 文 題 目

Temporal Properties of Flicker ERGs in Rabbit Model of Retinitis
Pigmentosa

(網膜色素変性モデル家兎におけるフリッカ ERG の周波数特性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

大野 欽司 


名古屋大学教授

委員

久場 博司 


名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

指導教授

孝崎 浩子 

論文審査の結果の要旨

網膜色素変性における網膜機能評価に、光を点滅させるフリッカ光を用いて網膜電図を記録するフリッカ ERG を用いることがあるが、網膜色素変性ではフリッカ ERG 波形の構成要素である視細胞や双極細胞がどの様に影響しているか不明であった。今回、網膜色素変性モデルであるロドプシン P347L 遺伝子改変家兎 (Tg) において神経遮断薬を硝子体内投与しフリッカ ERG の起源を解析した。結果は、Tg では双極細胞、特に OFF 型双極細胞の機能が亢進しており、視細胞の成分は著しく減弱していた。また、フリッカ光の周波数によってこれらの細胞の関与は Tg と野生型で大きく異なっていた。今回の結果は、変性網膜におけるフリッカ ERG の解釈をするにあたり振幅の評価だけでは不十分であることを示していた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では主に常染色体優性遺伝形式を呈するロドプシン遺伝子改変家兎を使用している。他の原因遺伝子による網膜色素変性でも視細胞や双極細胞が障害される点が共通しており、それらの変性の過程で ON 成分や OFF 成分の応答が変化することでフリッカ ERG の振幅や位相が変化することが想定される。しかし、原因遺伝子の違いにより分子レベルでの変性過程は異なると考えられ、他の原因遺伝子においてもロドプシン遺伝子変異と同様の振幅や位相の変化を示すかは、それぞれの原因遺伝子改変動物で検証しなければ分からないと考えられる。
2. 本研究で扱ったロドプシン遺伝子改変家兎と同一の動物モデルを用いたフラッシュ ERG の先行研究においても OFF 成分の増大が認められた。現時点では正確なメカニズムは不明であるが、本研究では仮説として、網膜変性の過程で光刺激に対する応答における網膜の機能的なリモデリングが生じ、OFF 成分が増大したと考察している。
3. 本研究で扱った家兎は改変遺伝子が同じであるが、コンジェニック化されておらず全ての遺伝学的背景は共通していない。実験対象の白色家兎はコンジェニック化する過程で生存不能になってしまったことが原因である。ベクトル解析において遺伝子改変家兎の個体間の差異が認められ、論文中で網膜変性の程度の差が原因と考察しているが、それぞれの個体の遺伝学的背景の差異が影響している可能性も考慮される。
4. 人に対して APB および CNQX を硝子体注射することの安全性は検討されておらず、硝子体注射自体の合併症のリスクも伴うため侵襲性も高く、実臨床においてこれらの薬剤を使用することは非現実的であると考えられる。

本研究は網膜色素変性の網膜機能評価を行う上で、重要な知見を提供した。

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	岡戸 聡志
試験担当者	主査 大野 欽司 	副査 ₁ 久場 博司 	
(試験の結果の要旨)	副査 ₂ 勝野 雅央 	指導教授 寺崎 浩子 	
	<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 網膜色素変性の原因遺伝子の種類がフリッカERGの変化の様式に与える影響について 2. 遺伝子改変家兔のOFF型双極細胞成分が増大傾向にある原因について 3. 遺伝子改変家兔の遺伝学的背景が今回の研究に与える影響について 4. 実臨床においてAPB、CNQXを用いてフリッカERGを評価することが可能か <p>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。</p>		