

氏名	劉詩卉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5577号
学位授与の日付	平成29年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Photoelectric dye used for Okayama University-type Retinal Prosthesis (OUReP™) reduces the apoptosis of photoreceptor cells (光電変換色素の神経アポトーシス抑制効果)
論文審査委員	教授 大内淑代 教授 阿部康二 准教授 阪口政清

学位論文内容の要旨

Purpose: Our previous study demonstrated that photoelectric dye-coupled polyethylene film (OUReP™), which was implanted in subretinal space of the eyes of Royal College of Surgeons (RCS) rats, prevented retinal neurons from apoptotic death. In this study, we aimed to examine whether photoelectric dye itself would protect retinal neurons from apoptosis in RCS rats. **Methods:** RCS rats received intravitreal injection of different concentrations of the dye in the left eye and housed under a 12-hour light/dark cycle. Saline injection in the right eye served as control. Additionally, RCS rats with dye injection were kept in 24-hour daily dark condition. Sections were processed for TUNEL assay and immunohistochemical staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and protein kinase Ca (PKCa). **Results:** The number of TUNEL-positive cells significantly decreased in the retina of dye-injected eyes, compared with saline-injected eyes ($P=0.0001$, two-factor ANOVA), under 12-hour light/dark cycle. Significant decrease of TUNEL-positive cells were noted in the retina of rats with dye injection, compared with saline injection, kept under 24-hour dark condition ($P=0.0001$, two-factor ANOVA). Immunoreactive area for GFAP decreased significantly in the retina of dye-injected eyes compared with controls ($P=0.0001$, two-factor ANOVA), while immunoreactive area for PKCa increased significantly in the retina of dye-injected eyes compared with controls ($P=0.01$, two-factor ANOVA). **Conclusions:** Photoelectric dye inhibits apoptotic death of photoreceptor cells in RCS rats and downregulates GFAP expression in retinal Müller cells. Photoelectric dye may be a candidate agent for neuroprotection in retinitis pigmentosa and other retinal diseases.

論文審査結果の要旨

網膜変性モデル RCS ラットにおいて、光電変換色素結合ポリエチレン薄膜（岡山大学人工網膜 OUReP™）を網膜下へ移植すると、網膜ニューロンの細胞死を抑制する。

本研究では、光電変換色素自体が RCS ラットの網膜ニューロンの細胞死を抑制するか、色素を眼内に投与してその効果を検討した。TUNEL 法と免疫組織化学法を用いて、色素投与群で細胞死が抑制され、網膜ミュラーグリア細胞マーカーの GFAP 陽性領域が減少し、桿体双極細胞マーカーの PKC α 陽性領域が増大することが示された。

委員からは、RCS ラット網膜の視細胞変性の分子機構についての理解が不十分であり、光電変換色素が網膜変性を抑制する際の作用点について考察すべきであるとの指摘があった。本研究者は予備審査後、書面にて、網膜色素上皮の *Mertk* 遺伝子変異により、視細胞外節の食食や外節への物質輸送がおこらないために、視細胞がアポトーシスをおこすこと、光電気色素が抗酸化作用や NGF 様の神経保護作用を持つ可能性、*Mertk* 類似遺伝子である *Tyro3* 遺伝子の発現上昇を促す可能性についてこれまでの文献をあげて回答した。

本研究は、OUReP™ 光電変換色素自体に網膜変性抑制作用があるという重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。