

氏名 加藤 睦子  
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 6085 号  
学位授与の日付 令和元年 12 月 27 日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻  
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Localization of the ultraviolet-sensor *Opn5m* and its effect on myopia-related gene expression in the late-embryonic chick eye  
(紫外線受容体オプシン 5m のニワトリ後期胚眼における局在と近視関連遺伝子発現への影響)

論文審査委員 教授 浅沼幹人 教授 大橋俊孝 准教授 寶田剛志

#### 学位論文内容の要旨

オプシン 5 (*Opn5*) は、眼組織の概日リズムの光同調や網膜血管の形成に関わるロドプシン類で、最大吸収波長 380nm の紫外光(UV)を受容する。眼科領域では、紫光が眼球の伸張を抑制し近視化を防ぐとの報告があるが、そのメカニズムは解明されていない。

本研究では、*Opn5* を介した UV 受容が眼球伸張を抑制する可能性を考え、まず、近視研究のモデル動物である鶏発生後期胚眼での *Opn5m* (哺乳類型 *Opn5*) の発現パターンを調べた。その結果、網膜に加え、眼球外壁を構成する角膜と強膜にも *Opn5m* mRNA が発現し、免疫組織化学法により、角膜実質と線維性強膜中の少数の細胞に *Opn5m* 蛋白が存在することを明らかにした。そこで次に、鶏線維芽細胞株 DF-1 に *Opn5m* を過剰発現させ、波長約 375nm の UV を照射して近視関連遺伝子の発現の変化を調べた。結果、11-*cis*-retinal の存在下で、*Early growth response protein 1* および *Matrix metalloproteinase 2* 遺伝子の発現が有意に上昇することを見出した。

以上の結果から、従来の説である網膜による光受容だけでなく、強膜や角膜による *Opn5m* を介した UV 受容が眼球伸張を抑制する可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

オプシン 5 (*Opn5*) は概日リズムや網膜血管形成に関わるロドプシン類で紫外光(UV)を受容する。紫光は眼球伸長を抑制し近視化を防ぐといわれる。

本研究では、近視研究モデル鶏後期胚眼を用いて、網膜、角膜、線維性強膜に *Opn5m* (哺乳類型) mRNA が、角膜実質と線維性強膜に *Opn5m* 蛋白が存在すること、さらに *Opn5m* 過剰発現させた鶏線維芽細胞株 DF-1 に *Opn5* アゴニストとなる 11-*cis*-retinal 存在下で UV 照射すると線維形成、眼軸伸長抑制に働く *Egr1* や *Mmp2* といった近視関連遺伝子の発現が有意に増加することを明らかにし、*Opn5* を介した UV 受容が眼球伸長を抑制する可能性を見出した。

委員からは、*vivo* での UV 照射による細胞外マトリックス、強膜厚の変化についての検討の必要性の指摘、*Opn5m* ノックアウトマウスなど眼球伸長がみられる近視モデルを用いた検討も含め今後の研究に期待するとのコメントがあった。

本研究は、UV 照射による近視治療、予防の可能性を示すものとして、臨床的に意義深く価値のある業績である。

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。