

## 論文審査の結果の要旨

|   |  |     |           |
|---|--|-----|-----------|
| 報告番号  | 甲 第 1282 号   | 氏 名 | Liu Chang |
| 論文審査担当者   | 主 査 田 淵 克 彦<br>副 査 田 中 直 樹 ・ 柴 祐 司<br>学外副査 横 井 伯 英 |     |           |
| (論文審査の結果の要旨)  |  |     |           |
| <p>BALB.NCT-<i>Cpox<sup>net</sup></i> マウス (以下 <i>Cpox<sup>net</sup></i> マウス) は、コプロポルフィリノーゲンオキシダーゼ (<i>Cpox</i>) 遺伝子の変異によりレンズにコプロポルフィリンが蓄積するために白内障を発症することが報告されていたが、コプロポルフィリンの蓄積から白内障発症に至る機序は解明されていない。そこで、<i>Cpox<sup>net</sup></i> マウスのレンズのトランスクリプトーム解析により、その白内障発症機序を明らかにする研究を行った。</p> <p>4週齢、および12週齢の <i>Cpox<sup>net</sup></i> マウス、および野生型 BALB/c マウスのレンズから抽出した RNA をテンプレートとして cDNA ライブラリーを構築し、次世代シーケンサーを用いてトランスクリプトームデータを取得し、そのバイオインフォーマティクス解析を行った。遺伝子転写発現レベル、およびタンパク質レベルはそれぞれリアルタイム PCR、およびウェスタン・ブロット解析により確認した。TUNEL 染色によりレンズでのアポトーシスを調査した。特異抗体を用いてレンズにおける CHOP の免疫蛍光染色を行なった。レンズのホモジネートの可溶性画分と不溶性画分を SDS-PAGE した後に高分子領域のゲルからタンパク質を抽出し、LC-Ms/Ms を用いたプロテオーム解析を行なった。</p> <p>その結果、劉暢は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <i>Cpox<sup>net</sup></i> マウスのレンズでは小胞体ストレスが亢進し、小胞体ストレス応答経路の PERK シグナル伝達経路が活性化されていた。</li><li>2. <i>Cpox<sup>net</sup></i> マウスのレンズでは、<math>\alpha</math>-クリスタリン量が低下していた。</li><li>3. <i>Cpox<sup>net</sup></i> マウスのレンズ上皮細胞では、小胞体ストレスが上昇しているにもかかわらず、アポトーシスは生じていなかった。</li><li>4. <i>Cpox<sup>net</sup></i> マウスのレンズでは、白内障発症前からケラチン凝集体が蓄積していた。</li><li>5. 白内障を発症した <i>Cpox<sup>net</sup></i> マウスのレンズでは、不溶化したクリスタリンが蓄積していた。</li></ol> <p>これらの結果より、<i>Cpox<sup>net</sup></i> マウスのレンズでは、小胞体ストレスが亢進しており、それがクリスタリンを含むタンパク質の翻訳産生を抑制し、そのためにタンパク質の凝集と不溶性タンパク質がさらに増加するとの悪循環が生じており、これが本マウスの白内障の発症に関連している可能性が示唆された。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p> |  |     |           |