

## 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	伴 紀 充
<p>主 論 文 題 名</p> <p style="text-align: center;">Neuroprotective role of retinal SIRT3 against acute photo-stress (網膜におけるSIRT3の急性光障害に対する神経保護効果)</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>サーチュイン (Sirtuin: SIRT) はNAD依存性の脱アセチル化酵素であり、哺乳類ではSIRT1-7の七種類が存在する。特にSIRT3, 4, 5はミトコンドリアに局在し、ミトコンドリアサーチュインと呼ばれている。中でもSIRT3はミトコンドリアサーチュインの中でも中心的な働きを担っており、代謝調節および活性酸素 (Reactive Oxygen Species: ROS) 発生の抑制に深く関わっていると考えられているが、網膜におけるSIRT3の発現および機能の大部分は未だ不明である。</p> <p>今回、SIRT3の網膜における神経保護効果およびその分子メカニズムの検討を、マウスおよび培養細胞を用いて行い、網膜内のSIRT3が急性光障害に対してROSの発生を軽減することで神経保護効果を有することを見出し、また培養細胞を用いて細胞内ROSはSIRT3の脱アセチル化によるSuperoxide Dismutase 2 (SOD2) の活性化によって軽減されることを見出した。</p> <p>まず、マウス網膜における<i>sirt3</i> mRNAの発現分布および老化による網膜内のSIRT3のタンパク発現の変化を明らかにした。さらに、網膜におけるSIRT3の機能を明らかにするため、SIRT3ノックアウトマウスの網膜の表現型を解析したが、通常の老化過程ではSIRT3ノックアウトマウス網膜に野生型網膜と比較して明らかな表現型は認められなかった。次に、急性光障害モデルを用いてSIRT3ノックアウトマウス網膜を解析したところ、SIRT3ノックアウトマウス網膜では光照射後にROSの蓄積と小胞体 (Endoplasmic Reticulum: ER) ストレスが認められた。また、光照射後の網膜を形態学的および機能的に解析したところ、SIRT3ノックアウトマウス網膜において視細胞死、網膜菲薄化、および網膜機能の低下を認め、SIRT3ノックアウトマウス網膜が野生型マウス網膜と比較して急性光障害に対して脆弱であり、SIRT3が網膜において神経保護効果を有することを見出した。</p> <p>次に、SIRT3の網膜における神経保護効果の分子メカニズムを、視細胞由来の細胞株である661W細胞を用いて検討した。まず、661W細胞に外因的にROSもしくはERストレスを発生させたところ、ROSによりERストレスは誘導されたが、ERストレスによりROSは発生しなかったため、光照射後の視細胞死においてROSがERストレスよりも上流に位置すると結論づけた。さらに、661W細胞を用いてshRNAによるSIRT3ノックダウンを行ったところ、SIRT3ノックダウン細胞ではSIRT3の脱アセチル化ターゲットであるSOD2のアセチル化の亢進およびそれに伴うSOD2活性の低下を認め、それにより細胞内のROSが上昇していることを見出した。</p> <p>今回の研究から、網膜においてSIRT3がSOD2の脱アセチル化による活性化によりROSの発生を抑制することにより神経保護効果を持つことが明らかとなった。網膜色素変性症をはじめとした網膜変性疾患の多くにROSが関係していることが知られており、それらの網膜変性疾患に対してSIRT3が治療標的となる可能性が示唆された。</p>			