

平成 22 年 5 月 12 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20791251  
 研究課題名（和文）内因性酸化ストレス応答の分子機構の解析とその調節による網膜変性抑制  
 研究課題名（英文）Analysis of molecular mechanisms in endogenous oxidative stress response and inhibition of retinal degeneration  
 研究代表者  
 谷戸 正樹（TANITO MASAKI）  
 島根大学・医学部・講師  
 研究者番号：30284037

研究成果の概要（和文）：明環境と暗環境で飼育したラットの網膜について、プロテオミクスの手法を用いた、発現蛋白の解析を行った。いくつかの特定の機能を有した蛋白質群が、網膜保護に関与していることを示唆する実験結果が得られた。遺伝操作マウスと脂肪酸調整食餌の組み合わせにより、網膜内の脂肪酸組成を人工的に改変することに成功した。網膜内の脂肪酸組成の違いにより、光による網膜傷害の感受性が調節されることを明らかとした。

研究成果の概要（英文）：Protein expressions were analyzed in retinal samples from dark- and bright light-reared rats by using proteomics techniques. The results suggested that groups of proteins from several functional categories were involved in retinal protection in *in vivo*. Retinal levels of fatty acid were changed by a combination use of transgenic mice carrying n-3 fatty acid desaturase and modified fatty acid diet. The results of suggested that lower ratio of n6/n3 fatty acid in retina was related to the high susceptibility of retinal damage induced by intense light exposure.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：網膜光傷害、酸化ストレス、網膜変性、脂質過酸化、Nrf-2

## 1. 研究開始当初の背景

種々の内因性及び外因性ストレスに対する生体応答反応は、生体恒常性維持機構の本態と考えられる。マウス・ラットへの可視光照射による網膜光傷害モデルは、視細胞・網膜色

素上皮細胞の選択的脱落を来とし、加齢黄斑変性、網膜色素変性といった視細胞の変性・脱落を伴う疾患の病態モデルである。以前、明環境（400ルクス）で飼育したラット・マウスは、網膜光傷害（3000ルクス、24時間）に対

し抵抗性獲得すること、また、副腎摘出したマウスは、網膜光傷害に対し抵抗性獲得することを報告した。

## 2. 研究の目的

本研究は、光（可視光）ストレスに対する網膜・視細胞の応答反応の分子機構を理解することで、将来の網膜疾患治療のための基礎的知見を得ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

明環境と暗環境で飼育したラットの網膜を採取し、プロテオミクスの手法により、環境光で発現変化した蛋白質の同定を行う。線虫由来の脂肪酸合成酵素トランスジェニックマウスに脂肪酸調整した食餌を投与する。網膜内の脂肪酸組成をGC/MSで解析する。3000ルクス、24時間の白色光照射を行い、網膜の傷害度を電気生理学的、形態学的に評価する。

## 4. 研究成果

明環境と暗環境で飼育したラット網膜について、プロテオミクスの手法を用いた、発現蛋白質の解析を行った。いくつかの特定の機能を有した蛋白質群が、網膜保護に関与していることを示唆する実験結果が得られた。可視光及び紫外光の分光光照射実験を行い、各光波長による網膜傷害の定量化に成功した。ラットにおける光傷害の光線スペクトラムが明らかとなった。遺伝操作マウスと脂肪酸調整食餌の組み合わせにより、網膜内の脂肪酸組成を人工的の改変することに成功した。網膜内の脂肪酸組成の違いにより、光による網膜傷害の感受性が調節されることを明らかとした。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計4件)

① **Tanito M**, Brush RS, Elliott MH, Wicker LD, Henry KR, Anderson RE: High levels of retina membrane docosahexaenoic acid increase susceptibility to stress induced degeneration. *Journal of Lipid Research* **50(5); 807-19.**

② **谷戸正樹**:「スルフォラファンと Nrf2」眼と機能性食品 3(1):14-20 Functional Food, フジメディカル出版, 2009.

③ **谷戸正樹**: 眼と内科疾患、3. 酸化ストレスと眼 Pharma Medica 26(9); 19-23, メディカルレビュー社 2008.

④ **Tanito M**, Kaidzu S, Ohira A, Anderson RE: Topography of retinal damage in light-exposed albino rats. *Experimental Eye Research* **87(3); 292-5, 2008.**

[学会発表] (計11件)

① **Tanito M**: Symposium III Basic Science, Hormesis paradigm in a therapeutic strategy against retinal neurodegeneration Glaucoma Summer Camp 2009 at Lake Biwa, Ohtsu, Shiga, 2009. 7.30-31.

② **谷戸正樹**: 網膜における光ストレス応答機構 第31回日本光医学光生物学会, 大阪市(2009.7.24-25)

③ **谷戸正樹**, Brush RS, Elliott MH, Wicker LD, Henry KR, Anderson RE: 視細胞外節のド

コサヘキサエン酸量と光による網膜傷害度の関係 第 54 回山陰眼科集談会、出雲市 (2009. 6. 7)

④ 海津幸子, 谷戸正樹, 大平明弘, Anderson RE: 光照射したラット網膜における傷害の分布 第 54 回山陰眼科集談会、出雲市 (2009. 6. 7)

⑤ 谷戸正樹: シンポジウム 2 「感覚器とアンチエイジング」 加齢黄斑変性と酸化ストレスマーカー 第 9 回抗加齢医学会総会, 東京 (2009. 5. 28)

⑥ 谷戸正樹: シンポジウム 「ストレス応答と眼疾患」 網膜における Nrf2<sup>+</sup> 光ストレス応答機構 第 2 回東京アンチエイジングアカデミー, 東京 (2009. 5. 27)

⑦ 谷戸正樹, Brush RS, Elliott MH, Wicker LD, Henry KR, Anderson RE: 網膜内ドコサヘキサエン酸量と光による網膜障害の関係 第 113 回日本眼科学会総会, 東京 (2009. 4. 16-19)

⑧ 海津幸子, 奥野勉, 谷戸正樹, 大平明弘: 可視光照射によるラット網膜障害の波長依存性 第 113 回日本眼科学会総会, 東京 (2009. 4. 16-19)

⑨ Tanito M, Elliott MH, Brush RS, Wicker LD, Henry KR, Anderson RE: Correlation between tissue docosahexaenoic acid levels and susceptibility against light-induced retinal degeneration. *XIIIth International Symposium on Retinal Degeneration, Emeishan, China*, Sep 18-22, 2008.

⑩ Tanito M, Elliott ME, Brush RS, Wicker LD, Henry KR, Anderson RE: Comparison of the susceptibility of *fat-1* and *wild type* mice fed an n-3 polyunsaturated fatty acid deficient diet to light-induced retinal degeneration. *ARVO 2008 Annual Meeting*, Fort Lauderdale, FL, Apr 27-May 1, 2008.

⑪ 谷戸正樹: シンポジウム 「分子レベルで見た網膜変性の酸化ストレス」 明環境順応による網膜防御とその分子機構 第 112 回日本眼科学会総会、横浜市 (2008. 4. 17)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

谷戸 正樹 (TANITO MASAKI)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：30284037

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：