

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 15 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010-2011

課題番号：22791661

研究課題名（和文）

光誘導性網膜防御機構の波長依存性と分子ネットワークについての網羅的解析

研究課題名（英文）

Wavelength dependency of light-induced retinal protection and its molecular mechanisms.

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）：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。本研究は、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して行った。ラットを用いた実験により、網膜光傷害のアクションスペクトラム検出のための実験システムを構築し、網膜傷害スペクトラムを明らかにした。ヒト眼内レンズの光線透過スペクトラムの高精度測定システムを構築し、その測定結果から網膜光傷害度を算出した。

研究成果の概要（英文）：Biological responses against various endogenous and exogenous stresses is primarily involved in the homeostatic mechanism in *in vivo*. This study was conducted to recognize molecular mechanisms of stress response against photooxidative stress in retinal cells/tissues and to accumulate knowledge that can be applied to retinal therapeutics for the future projects. In *in vivo* experiment using rats, by using the experimental settings established by me, I have explored action spectrums of retinal damage that induced by light exposure. In *in vitro* experiments, I have measured transmission spectrums of various types of intraocular lenses, and estimated retinal damage indexes that induced by light-pass through these lenses.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
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：網膜光障害，網膜変性，酸化ストレス，抗酸化酵素，光線波長

1. 研究開始当初の背景

- 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。
- 網膜光傷害では、視細胞外節に豊富に含まれる多価不飽和脂肪酸酸化と、引き続き細胞膜の脂質過酸化連鎖反応が、細胞傷害の重要な初期過程である。また、その傷害は、フリーラジカルトラップ剤により、ほぼ完全に抑制される。そのため、本モデルは、酸化ストレス要因による組織傷害モデル、老化モデルとして有用と考えられている。
- 明環境で飼育した動物は、暗環境で飼育した動物と比較し、より強い光による網膜傷害に対して耐性を獲得することが報告されている。
- 近年、運動などの適度な酸化ストレス要因が、生体防御機構の発現を増強し、

細胞機能の恒常性維持に関与することが、分子レベルで解明されつつある。

- サル眼では、短波長可視光で網膜傷害度が高いこと、一方で、長波長可視光が心筋等の虚血傷害を抑制しうることが報告されている。
- 本研究では、応募者のこれまでの研究を踏まえ、明環境飼育による網膜保護効果を、「ストレス応答反応」を介した「**内因性防御機構の増強**」ととらえて、その分子機構を解明していきたい。

2. 研究の目的

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。本研究は、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

- ラット網膜光傷害のアクションスペクトラムに関する実験

- ・ 既報 (*Free Rad Biol Med* 42(12), 2007) に準じて, 暗環境 (5-10 ルクス, 12 時間 on : 12 時間 off) で出生した Sprague-Dawley (SD) ラットを同環境下で 4 週間飼育し, 実験に用いた。
- ・ 波長 380 nm から 800 nm まで, 20 nm 毎に半値幅 10 nm のフィルターセットを作製した。また, 今年度はより波長の短い紫外線領域の光による網膜障害についても実験を追加した。
- ・ 全身麻酔下にラット片眼に光照射を行った。角膜表面の照射量を測定し, ラット角膜 (Merriam et al., IOVS 2000) および水晶体 (Gorgels and van Norren, *Vis Res* 1992) の分光特性から網膜面上の照射量 (J/cm^2) を算出した。
- ・ 各フィルター毎に, $1\sim 340 J/cm^2$ 程度の網膜照射量でラットの片眼に光照射を行った。1 回照射に加えて, 2 回の分割照射による生体反応性の違いについても検討した。
- ・ 網膜電図による網膜機能測定, 光学顕微鏡 (外顆粒層厚測定) による網膜形態評価により網膜傷害を定量化した。
- ・ ヒト眼内レンズの光線透過スペクトラム測定と網膜光傷害度の算出
 - ・ 各種眼内レンズフィルターの光線透過度を分光光度計により, 高精度に測定した。

- ・ 眼内レンズフィルターを透過した太陽光線による網膜急性傷害度 (Blue-light irradiance) について, 算出した。

4. 研究成果

- ・ ラット網膜光傷害のアクションスペクトラム検出のための実験システムを構築し, 網膜傷害スペクトラムを明らかにした。
- ・ ヒト眼内レンズの光線透過スペクトラムの高精度測定システムを構築し, その測定結果から網膜光傷害度を算出した。

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 2 件)

1. Tanito M, Okuno T, Ishiba Y, Ohira A: Measurement of transmission spectrums and estimation of retinal blue-light irradiance values of currently available clear and yellow-tinted intraocular lenses. *Japanese Journal of Ophthalmology* 56(1); 82-90, 2011.
2. Tanito M, Li F, Anderson RE: Protection of retinal pigment epithelium by OT-551 and its metabolite TEMPOL-H against light-induced damage in rats. *Experimental Eye Research*

91 (1) :111-4, 2010.

[学会発表] (計 3 件)

1. Kaidzu S, Okuno T, **Tanito M**, Ohira A:
Retinal light damage induced by light exposure at different intervals in rats. *ARVO 2011 Annual Meeting*, Fort Lauderdale, FL, May 1-5, 2011.
2. **Tanito M**, Okuno T, Ishiba Y, Ohira A:
Estimation for protective effects of clear and yellow-tinted intraocular lenses against sunlight-induced retinal damage. *ARVO 2010 Annual Meeting*, Fort Lauderdale, FL, May 2-6, 2010.
3. Kaidzu S, Okuno T, **Tanito M**, Ohira A:
Retinal light damage induced by ultraviolet light in albino rats. *ARVO 2010 Annual Meeting*, Fort Lauderdale, FL, May 2-6, 2010.

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 :