

## 論文審査の結果の要旨

### Physiological contribution of P2X receptors in postreceptor signal processing in the mouse retina

マウス網膜における P2X プリン受容体の生理的役割

日本医科大学大学院医学研究科 外科系眼科学分野  
大学院生 高橋 唱

Neuroscience Research 2016 年 doi:10.1016/j.neures.2016.09.012 掲載

ATP は、栄養代謝因子として知られているが、細胞外神経伝達物質あるいは神経調節物質としても役割を有し、そのシグナルは P2 プリン受容体と呼ばれる細胞膜に存在する受容体により媒介される。このうち P2X 受容体は、網膜においても P2X<sub>1-7</sub> 受容体サブタイプ全ての発現が報告されているが、視覚情報処理における P2X 受容体の生理学的機能についての報告は少ない。本研究は網膜電図 (ERG) が網膜外層の視細胞層 (IS/OS)、外顆粒層 (ONL)、外網状層 (OPL) および内顆粒層 (INL) の機能評価に適していることに着目し、これらの部位に発現している P2X 受容体が、光情報伝達に関与しているかどうかを検討した。

本研究では P2X 受容体の生理機能を、P2X<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストである PPADS の ERG 波形に対する効果を用いて、*In vivo* ERG と *Ex vivo* ERG において評価した。*In vivo* ERG では、Combined rod-cone ERG 条件にて PPADS 投与後に双極細胞の応答を反映する b 波、並びにアマクリン細胞及び神経節細胞の応答を反映する OP 波で明らかな振幅の減少を認めた。Scotopic ERG 条件では、光刺激強度に関わらず、PPADS 群において b 波の振幅の減少を認めた。Photopic ERG 条件では、a 波および b 波の両方において振幅の減少を認めた。*Ex vivo* ERG においても、明らかな b 波の振幅の減少が認められた。以上の結果より、杆体を介する経路においては OPL および INL が、錐体を介する経路では IS/OS、ONL、OPL および INL が抑制されたと考えられた。したがって、網膜における光情報伝達において P2X<sub>3</sub> および P2X<sub>5</sub> 受容体が強く関与していることが示唆された。今まで発現が確認されているのみであった P2X 受容体の網膜電気生理学的機能を初めて明らかにする知見が得られたと考える。

第二次審査では、ERG における律動様小波の評価、Ex-vivo 実験の具体的方法、ATP の分解経路、P2X の他臓器での機能、人疾患における mutation 報告の有無、PPADS の抑制メカニズム、メカノバイオロジーとの関連、In-vivo と Ex-vivo の b 波の相違の解釈などについて質問がなされ、いずれも的確に回答した。網膜生理学における重要な基礎的発見であり、また将来、可能になるであろう網膜移植に際し、重要な基礎的知見につながる業績であり、本論文は学位論文として価値あるものとして認定した。