

ID No.	2008
研究課題名	Leber 先天盲にて見いだされた NMNAT1 の遺伝子変異の視細胞変性分子基盤の解析
研究代表者	村上 晶 (順天堂大学・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	渡邊 すみ子 (東京大学医科学研究所・特任教授) 宍道 紘一郎 (順天堂大学・大学院生) 岩川 外史郎 (東京大学医科学研究所・特任研究員)
研究報告 レーバー先天性黒内障 (LCA) は、乳児期に発症する遺伝性網膜変性疾患である。LCA は一般的に常染色体劣性遺伝であり、我々は、LCA の新規原因遺伝子として NMNAT1 を同定した。NMNAT1 は NMNAT ファミリーに属すタンパク質で、多様な組織、細胞で発現し、核内で NAD⁺合成酵素として働く事が知られている。Nmnat1 ノックマウスは胎生致死であることから、生体維持に重要なタンパク質であると考えられる。NMNAT1 遺伝子変異を起因とする LCA の発症機構の解明を最終目標に、本研究はマウス網膜体外培養系において Nmnat1 の阻害を行い、表現型の解析、遺伝子発現やタンパク質修飾の比較等を行い、発生期マウス網膜における Nmnat1 の機能解明を行った。 胎生 17 日目マウスから単離した網膜に shNmnat1 を導入したところ、培養初期において神経芽細胞層でアポトーシスが強く誘導され、培養後期では網膜の薄層化、外顆粒層でのロゼット形成、双極細胞を中心に各網膜細胞種の減少が見られた。次に、NAD⁺合成経路の不全がどのようにして網膜変性に結びつくのかを明らかにするために、NAD⁺依存性脱アセチル化酵素 Sirt に注目した。Nmnat1 阻害時の網膜において、Sirt の基質となるヒストンのアセチル化修飾、アポトーシス関連タンパク質の遺伝子発現とアセチル化修飾の比較、検討を行った。	