

研究成果報告書

(国立情報学研究所民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		チャンネルロドプシンを利用した網膜神経ネットワーク機構の解析と再構築			
研究テーマ (欧文) AZ		Reconstruction and analysis of newly organized retinal network using channelrhodopsin			
研究氏代表名者	カタカナ CC	姓)トミタ	名)ヒロシ	研究期間 B	2008 ~ 2010 年
	漢字 CB	富田	浩史	報告年度 Y	2010
	ローマ字 CZ	TOMITA	Hiroshi	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	富田 浩史 東北大学・准教授				
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください)</p> <p>網膜色素変性症は、視細胞の変性により周辺視野の欠損を引き起こし、最終的に失明に至る可能性のある網膜変性疾患である。これまでに多くの原因遺伝子が見出されており、その多くは光伝達に関与する遺伝子である。多くの原因遺伝子が同定されているにもかかわらず、治療法や変性を遅延させる方法は開発されていない。RP患者で視細胞が完全に変性したとしても、網膜神経節細胞 (RGC) を含め、他の神経細胞は生存している。</p> <p>私たちは、これまでにクラミドモナス由来のチャンネルロドプシン-2遺伝子を遺伝盲ラットに導入することにより、光反応性を回復できることを報告している。従来、光受容能を持たない、視覚情報伝達を担う神経節細胞に視細胞の機能をChR2の遺伝子導入によって与えることは、視覚再生の方法として有用である。しかし、ChR2の遺伝子導入によって得られる視覚特性は未だ不明である。ON, OFF, ON-OFF RGCのように3つの異なるタイプの神経節細胞が存在し、遺伝子導入ではタイプ特異的な導入ではなく、RGCに一律に導入され、全てのRGCが光受容能を獲得する。このことから、有用な視覚情報として機能するためには、脳で再度デコードされる必要がある。本研究では、ChR2によって得られる視覚特性をin vivo, in vitroで解明することを試みた。</p> <p>神経節細胞に特異的にChR2を発現するトランスジェニックラットを用いて、コントラスト感度を測定した結果、低い空間周波数域で、野生型ラットより高いコントラスト感度が得られた。また、遺伝的に視細胞変性を来たす遺伝盲ラットの神経節細胞にChR2遺伝子を導入し、行動学的に視機能の回復を調べた結果、オプトモーター反応 (回転する縞模様への追従) が観察され、遺伝子導入によって視機能を回復できることが明らかとなった。以上の結果から、ChR2の遺伝子導入によって高い解像度の視覚を作り出せる可能性が示された。</p>					
キーワード FA	網膜	視覚再生	チャンネルロドプシン	網膜色素変性症	

(以下は記入しないでください)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）									
雑誌	論文標題 GB	Channelrhodopsin-2 Gene Transduced into Retinal Ganglion Cells Restores Functional Vision in Genetically Blind Rats.							
	著者名GA	Tomita H, Sugano E, Isago H, Hiroi T, Wang Z, Ohta E, Tamai M.	雑誌名GC	Exp Eye Res					
	ページGF	426~436	発行年GE	2	0	1	0	巻号GD	90
雑誌	論文標題 GB	Visual Properties of Transgenic Rats Harboring the Channelrhodopsin-2 Gene regulated by the Thy-1.2 Promoter.							
	著者名GA	Tomita H, Sugano E, Fukazawa Y, Isago H, Sugiyama Y, Hiroi T, Ishizuka T, Mushiake H, Kato M, Hirabayashi M, Shigemoto R, Yawo H, Tamai M.	雑誌名GC	PLoS ONE					
	ページGF	e7679	発行年GE	2	0	0	9	巻号GD	4(11)
雑誌	論文標題 GB	Channelrhodopsins provide a breakthrough insight into strategies for curing blindness.							
	著者名GA	Tomita H, Sugano E, Isago H, Tamai M.	雑誌名GC	J Genetics					
	ページGF	409~415	発行年GE	2	0	0	9	巻号GD	88
図書	著者名HA								
	書名HC	Medical Bio							
	出版者HB	オーム社	発行年HD	2	0	1	0	総ページHE	55-57

欧文概要EZ

Retinitis pigmentosa (RP) is a retinal degenerative disease that is associated with a progressive loss of rod photoreceptors resulting in a loss of peripheral visual fields, then central vision, and finally blindness. Mutations of a number of genes have been shown to cause RP, and these genes are mainly related to the phototransduction pathway. Unfortunately, these findings have not led to a successful way to treat or prevent RP. Although the photoreceptors are degenerated in the eyes of RP patients, other retinal neurons, including retinal ganglion cells (RGCs), are still preserved.

We previously reported restoration of visual response in genetically blind rats by the transfer of clamydomonas derived channelrhodopsin-2 (ChR2) gene. It is a useful method to endow RGCs, in addition to their native function of transmitting visual signals to the brain, with a photoreceptor-like function by the ChR2 gene for restoring vision. However it is still not clear the visual properties produced by ChR2 transferred RGCs. There are three types of RGCs in the mammalian retina: ON, OFF, and ON-OFF. Since the transfer of the ChR2 gene into RGCs was not regulated according to RGC type in previous study, it is possible that all RGC types became photosensitive. Thus, RGC-derived signals must be reinterpreted by the brain in order to organize effective vision. In this study, we tried to clarify the properties of sight produced by ChR2-transferred RGCs in vivo and in vitro.

We measured the contrast sensitivities of Thy-1 ChR2 transgenic rats which the ChR2V protein specifically expressed in the retinal ganglion cells. The contrast sensitivity within the low spatial frequencies in the TG-rats is higher than those in the wild type rats. We also showed that the optomotor responses were recovered after the ChR2 gene transfer into genetically blind rats. In these studies, we showed the possibility that we can produce new sights with high resolution by the ChR2 gene transfer into any type of retinal ganglion cells.