

【目的】 私は2020年に桿体視細胞のProtein Kinase A (PKA) が光オフで活性化する現象を発見したが、同研究では桿体におけるPKAの役割を示すまでは至らなかった。本研究では、PKAが桿体の夜間視感度を増強する、という仮説を検証した。具体的には、ドパミンによる視細胞PKA活性阻害をライブイメージング実験で、ドパミンによる光応答抑制を電気生理学的な測定で定量的に示し、PKA活性と光感度調節の関係を明確に示すことを目的とした。

【方法】 1. 多光子顕微鏡による単離網膜のライブイメージング法。PKA活性を可視化するFRETバイオセンサーを全身で発現するPKAchuマウスから網膜試料を作製し、灌流下で3Dタイムラプスイメージングを行った。イメージング中にドパミン濃度を段階的に増加させ、網膜の各細胞層が示すPKA活性変化を観察した。2. *ex vivo* ERG法による視細胞フラッシュ光応答の電位測定。桿体応答は野生型マウス網膜に一定の時間間隔で弱いフラッシュ光を照射して測定した。錐体応答は、桿体光応答能を欠損する*Gnat1*^{-/-}マウス網膜から測定した。測定開始10分時点から10 μ Mドパミンを灌流して、応答波形の変化を分析した。

【結果】 タイムラプスイメージングにより、10 nMドパミンで桿体PKAが抑制されること、1 μ Mドパミンで網膜内層の細胞においてPKAが活性化すること、および100 μ Mドパミンで錐体PKAが活性化することが、それぞれ分かった。このデータから10 μ Mドパミンでは、桿体で強いPKA抑制が起こる一方、錐体ではほとんど変化がないと分かった。そこで、10 μ Mドパミンがそれぞれの視細胞のフラッシュ光応答波形に与える影響を*ex vivo* ERG法で評価した。その結果、桿体では光応答の減弱と短縮が検出された一方、錐体の応答波形はほとんど変化しなかった。

ドパミンが網膜PKA活性と視細胞の光感度に及ぼす影響の分析

