

審査の結果の要旨

氏名 陳逸寧

論文題目: Exploration of treatment for glaucoma with the utilization of two-step immuno-panning procedure to isolate purified cultured retinal ganglion cells
(網膜神経節細胞分離培養系を用いた緑内障の治療法の探索)

緑内障は眼圧を最大の危険因子とする慢性進行性の網膜神経節細胞死を来す神経変性症であるが、眼圧以外にも多くの因子による障害が関与しているとされ、現在眼圧下降治療以外にも神経細胞死の機序を解明することにより種々の神経保護治療が検討されつつある。しかし、網膜神経節細胞を対象にした緑内障研究は、in vitro では増殖しない神経細胞を扱う困難さ、また in vivo では各危険因子による細胞障害を惹起するモデルの作製の困難さが伴い、未だに研究が進んでいないのが現状である。

本研究は two-step panning 法を用い、初代単離培養したラット網膜神経節細胞を用いた。培養神経節細胞に対して低酸素負荷、グルタミン酸負荷、酸化ストレス負荷のストレスをかけ、交感神経作動薬などの臨床に使用されている眼圧下降薬や、グルタミン酸レセプター阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー及び Bax (アポトーシス促進物質) の制御蛋白 Bax Inhibiting Peptide (BIP) などのシグナル制御因子を用いて、ストレスによる網膜神経節細胞死に対し直接的な神経保護効果を有するかを検討することにより、細胞死のシグナルを解明し、神経細胞死の治療につながる薬剤を見いだすことを目的とした。その結果、下記の知見を得ている。

- A: MK-801 と DNQX は低酸素誘発ラット網膜神経節細胞死に対し、保護効果が示されなかった。
- B: ニプラジロール、ベタキシロール、チモロールは低酸素及び酸化ストレス誘発ラット網膜神経節細胞死に対して、濃度依存的な保護効果を示したが、カルテロールは保護効果を示されなかった。
- C: イガニジピン、ニモジピン、ロメリジンは低酸素誘発ラット網膜神経節細胞死に対して濃度依存的な保護効果な保護効果を示した。
- D: BIP ペプチドは、低酸素およびグルタミン酸誘発網膜神経節細胞死に対して、濃度依存的な神経保護作用があることが示されたが、酸化ストレスによる網膜神経節細胞死に対しては、保護効果が認められなかった。

以上、本論文は従来緑内障治療に使われてきた眼圧下降薬についても、一部の β 遮断薬、ベタキシロール、ニプラジロール、チモロールは直接的な神経保護作用を有することを明らかにし、交感神経作動性薬剤は、眼圧下降、血流改善効果以外にも、網膜神経節細胞死に対する β 受容体を介さない直接的な神経保護効果を有する可能性が示唆された。BIP ペプチドは低酸素負荷およびグルタミン酸誘発に対するラット網膜神経節細胞死を軽減させたことより、直接作用し細胞死を抑制する可能性が示された。また、BIP は容易に血液脳関門、血液網膜柵、細胞膜を通過で

きる点で、BIP は新たな神経保護薬として応用できる可能性がある。以上より本論文は緑内障の新しい治療法の探索に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。