

氏名	張 燊 (Shen Zhang)
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2312号
学位授与の日付	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Protective effects of ifenprodil against glutamate-induced neurotoxicity in cultured retinal neurons (培養ラット網膜神経細胞のグルタミン酸毒性に対するイフェンプロジールの保護作用)
論文調査委員	(主査) 教授 大森 治 紀 教授 柴 崎 浩 教授 本 田 孔 士

論 文 内 容 の 要 旨

目的：網膜におけるグルタミン酸誘発網膜神経細胞死に対するイフェンプロジールの N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を介する作用とそのメカニズムについて検討した。

方法：胎生17～19日齢のラット胎児網膜より単離した網膜神経細胞を10日間培養し、培養細胞をグルタミン酸 (1mM) に10分間暴露後、1時間グルタミン酸を含まない通常培養液に入れて培養し、トリパンブルー染色を行いホフマン干渉顕微鏡で死細胞を同定し、作用を定量化した。NMDA とカイニン酸についてもグルタミン酸と同じ投与方法で同定した。イフェンプロジールは、グルタミン酸を投与する10分間同時に加えて、その後の通常培養液中にも添加し続け1時間培養して生存率を求めた。

結果：イフェンプロジール (10^{-8} ～ 10^{-6} M) はグルタミン酸 (1mM) に対して用量依存性に保護作用を示した。NMDA (1mM) 誘発網膜神経細胞死に対して保護作用を示したが、カイニン酸 (1mM) 誘発神経細胞死には影響しなかった。NMDA 受容体のポリアミン結合部位に選択的に結合するスペルミジン (0.1mM) をイフェンプロジール (10 μ M) と同時投与すると、イフェンプロジールの保護作用は抑制された。一方、グリシン ((0.1mM) をイフェンプロジール (10 μ M) と同時投与すると、イフェンプロジールの保護効果は抑制されなかった。

結論：イフェンプロジールは網膜神経細胞の NMDA 受容体のポリアミン結合部位に選択的に作用してグルタミン酸毒性を抑制すると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

緑内障、糖尿病網膜症、眼内腫瘍などの眼疾患は最終的に網膜虚血を引き起こし、視力が障害されるため、虚血網膜についての研究は極めて大切である。一方、温血動物の網膜神経細胞の培養は、技術的に非常に難しいとされてきたが、当研究室ではラット胎児網膜神経細胞の初代培養法を確立し、この技術を興奮性アミノ酸 (EAA)、特にグルタミン酸の虚血神経毒性の解明に応用してきた。当研究では、上記の初代培養ラット胎児網膜神経細胞を用いて、イフェンプロジールのグルタミン酸誘発神経細胞死に対する作用機序について検討した。その結果、イフェンプロジールはグルタミン酸毒性に対して、用量依存性に保護作用を示すことを確認した。グルタミン酸受容体として、NMDA 受容体とカイニン酸等に反応する non-NMDA 受容体が知られているが、イフェンプロジールは NMDA 誘発網膜神経細胞死に対してのみ保護作用を示し、カイニン酸誘発神経細胞死には影響しなかった。また NMDA 受容体のポリアミン結合部位に選択的に結合するスペルミジンをイフェンプロジールと同時投与すると、イフェンプロジールの保護作用が抑制された。従って、イフェンプロジールは網膜神経細胞の NMDA 受容体のポリアミン結合部位に選択的に作用してグルタミン酸毒性を抑制すると考えられた。

以上の研究は神経細胞のグルタミン酸毒性の解明に貢献し、さらに、網膜虚血治療の臨床応用に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年12月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。