| 京都大学 | 博士（医学） | 氏　名 | 大石　明生 |
|---|---|---|---|
| 論文題目 | Granulocyte colony stimulating factor protects retinal photoreceptor cells against light-induced damage.<br>(顆粒球コロニー刺激因子は網膜視細胞の光障害を軽減する) | | |

（論文内容の要旨）

【背景と目的】

網膜視細胞が障害される疾患は先進国での視機能障害の原因として大きな位置を占めており、治療法の開発が望まれている。

近年顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が、脳虚血モデルにおいて抗炎症および神経細胞保護効果を示すことが明らかになってきている。また G-CSF は骨髄から造血幹細胞を誘導することも知られている。これら抗炎症、神経細胞保護、造血幹細胞の誘導の効果はいずれも視細胞の障害に対して保護的に作用する可能性が考えられる。当論文では網膜光障害モデルを用いてこの効果を検討する。

【方法】

6 週齢の白色マウスを暗順応させ 5klux の白色蛍光灯に 2 時間曝露すると、一週後には視細胞が著明に障害される。これに対し障害直前およびその後連続 4 日間 G-CSF を投与し、網膜電図による電気生理学的機能、摘出眼球での組織学的形態について生理食塩水投与群と比較した。

次に G-CSF による白血球および造血幹細胞増加の影響があるかを見るため、光障害の 5 日前に 6.5Gy の放射線照射を行い、末梢血の白血球を除去した状態で同様に G-CSF 投与群と生理食塩水投与群の比較を行った。最後に網膜内で G-CSF 受容体が発現しているか、および光障害によってその発現量に変化があるかを免疫染色および RT-PCR で検討した。

【結果】

組織切片での外顆粒層の厚みは G-CSF 群で 14.9±6.3μm、生理食塩水群で 6.7±2.5μm であり G-CSF 群で有意に保たれていた。30cds/m2 の刺激光による網膜電図での振幅も G-CSF 投与群で a 波：97.7±48.0μV, b 波：298.1±145.3μV、生理食塩水群では a 波：14.4±21.9μV, b 波：33.2±50.1μV であり G-CSF 群で反応が保たれていた。放射線照射により末梢血の白血球を除去した状態で行った実験でも、G-CSF による視細胞保護効果は失われなかった。免疫染色により G-CSF 受容体は網膜内の細胞に広く発現し、光障害によってその mRNA 発現量が増加する（2 時間後 1.8 倍）ことが確認された。

【考察】

これらの結果から、G-CSF は光障害による視細胞死に対し保護効果を有し、その効果は網膜内の細胞に発現している G-CSF 受容体を介して直接作用している可能性が考えられた。今後作用機序の更なる検討と臨床への応用が期待される。

（論文審査の結果の要旨）

申請者らは、アポトーシスにより網膜視細胞障害が生じる網膜光障害モデルを用いて、組織学的及び電気生理的検査を指標とし、顆粒球コロニー刺激因子による視細胞保護の効果を検討した。

マウスの急性光障害モデルを作製し、網膜視細胞の障害を組織切片で形態的に、網膜電図で機能的に観察した。顆粒球コロニー刺激因子及びその受容体の網膜内での発現を免疫染色で検討し、またそのmRNA発現量をreal-time PCRを用いて測定、光障害前後での比較を行った。なお顆粒球コロニー刺激因子は光障害直前に投与、以降連続4日間継続投与し、対照群と比較検討した。

顆粒球コロニー刺激因子投与群では網膜視細胞の障害が有意に抑制されていることが、外顆粒層厚の測定、及び網膜電図での振幅の測定にて確認された。またこの効果は放射線照射による末梢血白血球除去の条件化でも失われなかった。網膜内に顆粒球コロニー刺激因子受容体の発現が見られ、その発現量は光障害の直後に増加していた。

顆粒球コロニー刺激因子は網膜光障害に対し視細胞保護効果を有し、その効果は網膜内に存在する同因子の受容体を介して直接作用している可能性が高いと考えられた。以上の研究は顆粒球コロニー刺激因子が網膜視細胞死に対し保護的に働く可能性をはじめて示し、今後網膜色素変性症をはじめとする視細胞の疾患の治療法開発において寄与するところが多い。

したがって、本論分は博士(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21年3月4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。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降