

氏 名	木 戸 啓 文
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2484 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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	Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in eyes with NMDA-induced neuronal death (NMDA 誘発網膜障害モデルにおける脳由来神経栄養因子 (BDNF) の神経保護効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 影 山 龍 一 郎 教 授 橋 本 信 夫 教 授 本 田 孔 士

論 文 内 容 の 要 旨

緑内障や網膜虚血により障害されやすい網膜内層の神経細胞は、N-methyl-D-aspartate(NMDA)型受容体及びAMPA/KA型グルタミン酸受容体を有している。特に緑内障において障害されやすい網膜神経節細胞は、これらのグルタミン酸受容体を有しており、グルタミン酸を媒介としたカスケード反応の影響がその細胞死にかかわると考えられている。一方で、緑内障による神経線維の軸索輸送が障害されることによって、上位ニューロンからの神経栄養因子の供給途絶が生じることが、網膜神経節細胞のアポトーシスを誘導する機序の一つであるという仮説がある。

そこで、今回、網膜神経細胞死を誘導するNMDA型グルタミン酸受容体を介した網膜障害過程に対して、脳由来神経栄養因子(BDNF)を硝子体中に投与することで、神経保護効果を獲得できるかどうかを検証した(主論文)。まず、ラット眼硝子体中にアゴニストであるNMDA溶液(200nmol)を投与して、網膜組織の各層を定量評価したところ、コントロール眼に対して実験眼(NMDA注入眼)の網膜神経節細胞層の細胞数及び内網状層厚が選択的に減少しており、緑内障や網膜虚血による細胞死ときわめて類似した網膜障害が惹起されることを確認した。次に、あらかじめ前処置としてBDNF(0.1 μ g, 1 μ g, 10 μ g)を硝子体中に投与したところ、網膜神経節細胞層の細胞数はNMDA障害眼の 25.9 ± 0.9 個/mm($n=16$)に対してBDNF投与量が1 μ gの実験眼で 36.9 ± 2.0 個/mm($n=18$)、10 μ gの実験眼で 37.8 ± 5.4 個/mm($n=8$)と有意($p<0.05$)な抑制効果を認めた。また内網状層厚についてもNMDA障害眼の $18.8 \pm 1.4\mu$ m($n=16$)に対してBDNF投与量が1 μ gの実験眼で $24.0 \pm 1.8\mu$ m($n=18$)と有意($p<0.05$)な抑制効果を形態計測にて認めた。更に、同様の実験を、ラットの上丘から蛍光色素を用いて逆行性に網膜神経節細胞を標識した後、網膜神経節細胞数を検討した結果においても、NMDA障害眼の 269.9 ± 24.2 /mm²($n=4$)に対してBDNF投与量が1 μ gの実験眼で 561.1 ± 19.8 /mm²($n=4$)と有意($p<0.05$)な神経保護効果を認めた。

以上より、BDNFはNMDA誘発網膜障害に対する有意な神経保護効果をみとめ、今後、緑内障及び虚血による網膜障害において新たな神経保護治療薬としての活用が期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

緑内障や網膜血流遮断により障害される網膜内層の神経細胞はグルタミン酸受容体を有しており、グルタミン酸を媒介としたカスケード反応がその細胞死にかかわることが知られている。更に、緑内障では、神経線維の軸索輸送が障害されることによって、上位ニューロンからの神経栄養因子の供給途絶が生じ、網膜神経節細胞のアポトーシスを加速すると考えられている。本研究では、NMDA型グルタミン酸受容体を介した網膜障害過程に対して、脳由来神経栄養因子(BDNF)を硝子体中に投与することで、神経保護効果を獲得できるかどうかを検証した。ラット眼硝子体中にNMDA溶液(200nmol)を投与すると、緑内障や網膜虚血ときわめて類似した網膜神経節細胞層及び内網状層の選択的な障害が認められた。しかし、あらかじめBDNF(1, 10 μ g)を硝子体中に投与しておくと、これらの網膜障害は認められなかった。これらの結果より、

NMDA 誘発網膜障害モデルに対する BDNF の保護効果が確認された。

以上の研究は緑内障や網膜虚血によって生じる網膜障害に対し、新たな神経保護治療薬として、BDNF の活用の可能性を示している。

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14年2月19日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。