

氏 名 (本籍)	たか 高	はし 橋	ひで 秀	とし 肇
学位の種類	博 士 (医 学)			
学位記番号	医 第 3 4 0 9 号			
学位授与年月日	平 成 19 年 9 月 12 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	平 成 11 年 3 月 北里大学医学部 卒業			
学位論文題目	NMDA による網膜神経節細胞死に対するピタバスタチンの保護効果の検討			

(主 査)

論文審査委員	教授 西 田 幸 二	教授 糸 山 泰 人
	教授 阿 部 俊 明	

## 論文内容要旨

現在、重篤な視機能障害を引き起こす糖尿病網膜症や網膜血管閉塞性疾患のような慢性虚血性眼疾患では網膜神経節細胞死が視力低下の主要な原因と考えられている。しかしながらこれに対する有効な神経保護治療はいまだ確立されていない。そこで虚血による網膜神経節細胞死を引き起こす原因の一つであるグルタミン酸を介した神経興奮毒性に着目し、その受容体である NMDA 受容体を介した障害の機序解明を行い新しい治療の開発を試みた。その候補薬剤として脳の虚血モデルで消炎作用や神経保護作用が示された高脂血症に対する治療薬であるピタバスタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害剤) を使用して NMDA による網膜神経節細胞障害に対する影響を調べた。経口投与によるピタバスタチンは NMDA によって誘発された網膜神経節細胞死を強力に抑制した。そのメカニズムを解明するために NMDA の炎症惹起性を調べた。NMDA は炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  と TNF- $\alpha$  の発現、ICAM-1 を含む血管内皮接着因子の発現を増加させ網膜血管における白血球集積を誘発した。これに対してピタバスタチンの内服は IL-1 $\beta$  と TNF- $\alpha$  の発現には関与せず、血管内皮接着因子の発現と NMDA による白血球集積を減少させた。NMDA による白血球集積が網膜障害を引き起こしているのかを調べるために ICAM-1 中和抗体の血管内投与と CD18 (ICAM-1 の受容体) ノックアウトマウスを使用した。これらの白血球集積抑制によって NMDA による網膜神経節細胞死が有意に抑制された。これによりピタバスタチンの神経保護作用は白血球接着抑制を介していると判明した。そして白血球集積の抑制は興奮毒性が関与する慢性虚血性眼疾患や神経疾患に対する治療に繋がる可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

糖尿病網膜症や網膜血管閉塞性疾患のような慢性虚血性眼疾患は重篤な視機能障害を引き起こす難治性の疾患であり、網膜神経節細胞死が視力低下の主要な原因と考えられている。しかしながらこれに対する有効な神経保護治療はいまだ確立されていない。

本研究では、虚血から網膜神経節細胞死を引き起こす原因の一つであるグルタミン酸を介した神経興奮毒性に着目し、グルタミン酸受容体の一つである NMDA 受容体を介した障害の機序解明を行い新しい治療の開発を試みた。その候補薬剤として、脳の虚血モデルで消炎作用や神経保護作用が示され、現在臨床的にも頻繁に使用されている高脂血症に対する治療薬であるピタバスタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害剤) を使用して NMDA による網膜神経節細胞障害に対する影響を調べた。

研究の結果、経口投与によるピタバスタチンは NMDA によって誘発された網膜神経節細胞死を強力に抑制した。そのメカニズムを解明するために NMDA の炎症惹起性を調べた。NMDA は炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  と TNF- $\alpha$  の発現、ICAM-1 を含む血管内皮接着因子の発現を増加させ網膜血管における白血球集積を誘発した。これに対してピタバスタチンの内服は IL-1 $\beta$  と TNF- $\alpha$  の発現には関与せず、血管内皮接着因子の発現と NMDA による白血球集積を減少させた。NMDA による白血球集積が網膜障害を引き起こしているのかを調べるために ICAM-1 中和抗体の血管内投与と CD 18 (ICAM-1 の受容体) ノックアウトマウスを使用したところ、これらの白血球集積抑制によって NMDA による網膜神経節細胞死が有意に抑制された。

今回の研究により、ピタバスタチンの神経保護作用は白血球接着抑制を介していることが判明した。そして白血球集積の抑制は、興奮毒性が関与する慢性虚血性眼疾患や神経疾患に対する治療に繋がる可能性が示唆され、今後の治療法の開発に大きく貢献するものと考えられた。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として十分に値する。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。

