The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Nerve growth factor : a mitogenic signal for retinal Muller glial cells
Author(s)	池田, 恒彦
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/39215
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 45 】

氏　　名	池　田　恒　彦（いけだ つねひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　1 1 6 2 3　号
学位授与年月日	平成 7 年 1 月 1 1 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Nerve growth factor : a mitogenic signal for retinal Müller glial cells （神経成長因子のミューラー細胞に対する分裂増殖促進作用）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 田野 保雄 （副査） 教 授 遠山 正彌　教 授 早川 徹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

神経成長因子（nerve growth factor : NGF）は，末梢および中枢神経系における神経細胞の生存維持に関与する増殖因子として知られているが，グリア系細胞に対する作用に関しては不明な点が多い。哺乳類の網膜において，Müller 細胞は高親和性および低親和性 NGF 受容体を発現することが知られているが，NGF の Müller 細胞に及ぼす作用に関しては未だ報告がない。そこで今回，NGF の Müller 細胞増殖に及ぼす影響を in vitro で検討した。

〔方 法〕

Michigan Eye Bank より提供された眼球から感覚網膜を摘出し，トリプシン処理後，DMEM + Ham F12（1 : 1）に20％牛胎児血清を添加した培養液を使用して Müller 細胞の培養を行い，2－6継代倍養後の細胞を使用して以下の実験を行った。

①様々な濃度のNGF を添加した DMEM + F12 培養液を培養 Müller 細胞に反応させ，48時間後の細胞増殖率を細胞数を計測することで算出した。

②0.5ng／mlNGF 添加 DMEM + F12 培養液に BrdU を反応させ，48時間後の核内取り込み率を算出した。

③0.5ng／mlNGF添加 DMEM + F12 培養液を様々な時間で反応させた後に DMEM + F12 のみの培養液と交換し，細胞増殖を惹起するのに必要な NGF 暴露時間を調べた。

④NGF に特異的な tyrosine kinase inhibitor である K252a および TGF－β2 による増殖抑制効果について検討した。

〔成 績〕

①NGF は Müller 細胞の増殖を有意（$p < 0.02$）に促進し，half－maximal concntration は0.04ng／ml であった。これは従来の報告にある高親和性 NGF 受容体の作用発現濃度にほぼ一致していた。

②NGF 添加群で，BrdU の核内取り込み率はコントロール群と比較して有意（$p < 0.01$）に促進された。

③細胞増殖を惹起するために必要な NGF の暴露時間は14時間以上であった。

④K252a はNGF の Müller 細胞増殖促進作用を有意（$p < 0.02$）に抑制した。TGF－β2 も Müller 細胞増殖促進作用を有意（$p < 0.01$）に抑制した。また，protein kinase C の inhibitor である chelerythrine は NGF に対する TGF－β2 の増殖抑制作用をブロックした。

〔総　括〕

NGF は Müller 細胞に対して低濃度で増殖促進作用を有し，その作用は同細胞に存在する高親和性 NGF 受容体を介するものと考えられた。また，TGF－β2 など他の増殖因子が NGF の Müller 細胞の増殖促進作用を修飾している可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

従来の神経生物学の概念では，グリア細胞は神経系や血管系の単なる支持組織として認識されていたに過ぎなかったが，近年その機能に関しての研究が進み，種々のサイトカインが神経系においても産出され，あるものは神経細胞の成長因子として，あるものはグリア細胞の増殖因子として働き，神経系における独自のサイトカインネットワークを形成していることが分かってきた。網膜固有のグリア細胞であるミューラー細胞にも，網膜の支持組織としての役割の他に，このような細胞成長因子やサイトカインの反応を介する変性網膜の修飾機能など多彩な機能を有する可能性が考えられる。

本研究は，in vitro の系で極めて低濃度の神経成長因子（NGF）がミューラー細胞に対して増殖促進に作用すること，その作用が同細胞に存在する高親和性 NGF 受容体を介すること，TGF β2 がその増殖作用に対して抑制的に働くことを証明した。

以上の結果は，ミューラー細胞の増殖が NGF と TGF β2 の相互作用により調節されている可能性を示している。増殖性硝子体網膜症や増殖糖尿病網膜症などの眼内増殖性疾患の増殖膜形成にはミューラー細胞が深く関与しており，NGF と TGF β2 をはじめとする種々の細胞成長因子やサイトカインの作用を制御することでこれらの眼内増殖性疾患の進行を抑制できれば新しい治療法となり得る可能性がある。その点で今回の研究は学位に値するものである。