



Title	Electrical stimulation enhances the survival of axotomized retinal ganglion cells in vivo
Author(s)	森本, 壮
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45499
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	もり森 本 壮
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 19358 号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	Electrical stimulation enhances the survival of axotomized retinal ganglion cells <i>in vivo</i> (電気刺激の軸索切断された網膜神経節細胞に対する神経保護効果)
論文審査委員	(主査) 教授 不二門 尚 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 久保 武

論文内容の要旨

〔目的〕

緑内障や外傷性視神經症などの視神經疾患では、網膜神経節細胞 (RGC) が変性し細胞死に至り、視力の低下や視野の障害を来ます。RGC は中枢神經系の細胞であり、死んでしまうと再生することはできない。このため、この細胞死を何らかの方法で制御し、その生存を促進させることが、これらの患者の視覚機能の修復における大きな課題となっている。これまで、*in vitro* の研究で高濃度 K^+ による脱分極が培養 RGC の生存を促進させることが知られている。また、人工内耳の研究では、人工内耳を移植し、電気刺激をすると蝸牛神経節細胞の生存が促進することが知られており、脳の深部電気刺激の研究では、パーキンソン病患者の脳を電気刺激すると患者の症状が改善したり、低下した機能が回復することも知られている。このように神経細胞あるいは神経組織に対する電気刺激による賦活は、細胞や組織に対して神経保護的な作用を及ぼすことが可能であると考えられる。そこで、我々は、軸索切断された RGC を電気刺激を用いて電気的に賦活することで、その細胞死が抑制されるのではないかと考え、この仮説について検討した。

〔方法ならびに成績〕

12 週齢のオスの Wistar ラットを用い、まず、RGC を逆行性に標識するために、両側上丘に fluorogold を注入した。標識 5 日後に片眼の視神經を切断し、その直後に視神經断端に銀ボール電極を設置し、電気刺激 (20 Hz, 2 時間) を行った。視神經を切断した動物について、それぞれ 20、30、50、70 μ A の電流強度で電気刺激をした群、sham 刺激群、視神經切断のみの群に分けた。電気刺激の効果を確かめるために、切断 1 週間後に網膜伸展標本を作製し、網膜神経節細胞の生存細胞数を数えて、平均細胞密度を求め、各群間で比較した。視神經切断のみの群の生存率は、健常網膜の RGC の細胞密度の 54% であり、sham 刺激群もほぼ同じであった。これに対して、電気刺激を加えた群では、電流強度によって生存 RGC の細胞密度が変化した。20 μ A の電気刺激のときの RGC の細胞密度は、64% であり、30 μ A では、76% に上昇し、さらに 50 μ A の電気刺激で最大の神経保護効果が得られ、83% の RGC が生存していた。70 μ A では、生存している RGC の細胞密度は、50 μ A よりやや低下した (75%)。このように、sham 刺

激群では神経保護効果がなく、電気刺激群では効果があり、しかも、電気刺激群の間で、電流強度に応じて、生存している RGC の細胞密度が変化したことから、電気刺激そのものが、軸索切断された RGC に対して神経保護効果を有することが証明された。

[総 括]

今回の検討の結果、電気刺激は軸索切断された網膜神経節細胞の細胞死を抑制し、生存を促進させることができた。しかしながら、電気刺激による電気的な賦活が軸索切断された RGC の細胞死をどのように抑制し、生存を促進させるのかそのメカニズムについては不明であり、今後検討する必要がある。また、電気刺激治療を臨床応用するには、今回のような視神経電気刺激法では、電極を視神経に直接置く必要があり、それ自身が非常に大きな侵襲となると考えられる。そのため、角膜から電気刺激する方法のような、より安全でより侵襲の低い刺激方法に変更する必要があり、また、変更した刺激方法に最適な刺激条件を検討する必要がある。このように解決すべき課題は残っているものの、電気刺激治療は、今後、緑内障や外傷性視神経症などの RGC の変性疾患に対する新しい神経保護治療となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

緑内障や外傷性視神経などの網膜神経節細胞 (RGC) の変性疾患に対する治療法は限られており、その効果も十分ではない。このためこれらの疾患に対する新しい治療法を開発する必要がある。申請者は、神経細胞の電気的な賦活が神経細胞にとって神経保護的に作用することに着目し、RGC に対しても電気刺激が神経保護的に作用するのではないかという仮説を立て、これを証明するためにラットの視神経切断による RGC の細胞死モデルを用いて検討した。上丘からフルオロゴールドを用いて、RGC を逆行性に標識したラットの視神経を切断し、その後に視神経の断端に対して電気刺激を行い、1週間後の RGC の生存率を検討した。結果、視神経切断のみでは、健常網膜の RGC 密度の 54% にまで低下していたのが、電気刺激を行うと電流の強度に応じて RGC の生存率が変化し、最高で 84% の RGC が生存していた。この結果から、電気刺激は RGC に対しても神経保護効果を有することが明らかになった。この発見は、視神経疾患に対する電気刺激治療の可能性を示すものであり、新しい治療法の開発につながると考える。以上のように申請者の研究論文は、学位に値するものと認める。