

## 学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	13D736	氏名	小林 守
論文題目	The relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system and NMDA receptor-mediated signal and the prevention of retinal ganglion cell death		

(論文要旨)

【目的】

緑内障や網膜虚血を含む様々な眼疾患では、グルタミン酸受容体によって媒介される興奮毒性との関係が報告されている。動物モデルにおいて、Nメチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) の硝子体内注入により網膜神経節細胞が減少することが報告されている。また緑内障動物モデルに NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンを投与することにより、神経保護効果が得られる事が報告されている。我々は以前、アルドステロンの全身投与後に、眼圧上昇を伴わない網膜神経線維層の菲薄化と網膜神経節細胞の減少が生じること、そしてこの障害はミネラルコルチコイド受容体阻害薬であるスピロラクトンの投与によって抑制されることを報告した。今までの我々の研究結果より、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) は網膜に起こる神経変性に関して重要な役割を担っていると考えられる。そこで今回、網膜神経節細胞死における RAAS と NMDA 受容体シグナルとの関係を調べた。

【対象と方法】 20 $\mu$ M NMDA、あるいは 80 $\mu$ g/kg アルドステロンをラットの右眼の硝子体内に注入した。左眼をコントロールとした。それぞれに基剤、10mg/kg/day メマンチン、10mg/kg/day スピロラクトンを毎日経口投与した。そして、NMDA 投与 2 週後、アルドステロン投与 4 週後に網膜神経節細胞数を測定した。網膜神経節細胞数は中心部網膜 (視神経乳頭から 1mm の領域)、周辺部網膜 (視神経乳頭から 4mm の領域) で評価した。さらに基剤、NMDA、アルドステロンの硝子体内投与 1 日後及び無投薬の硝子体中のアルドステロン濃度を測定した。

【結果】 アルドステロンを硝子体に注入すると中心・周辺とも網膜神経節細胞数は減少したが、アルドステロンによる障害はスピロラクトンで抑制されたのに対して、メマンチンでは効果はなかった。また NMDA を硝子体に注入すると中心・周辺とも網膜神経節細胞数は減少したが、NMDA による障害はメマンチンで抑制されたのに対して、スピロラクトンでは効果はなかった。硝子体中に NMDA を投与しても硝子体中のアルドステロン濃度の上昇は認めなかった。

【考察】 本研究でアルドステロン局所投与による網膜神経節細胞死に対してスピロラクトンでは保護効果が得られたが、メマンチンでは保護効果が得られなかった。逆に NMDA 局所投与による網膜神経節細胞死に対してメマンチンでは保護効果が得られたが、スピロラクトンでは保護効果が得られなかった。これらの結果は、RAAS が NMDA 受容体シグナルの下流に存在しないこと、NMDA 受容体シグナルが RAAS の下流に存在しないことが間接的に示したものである。また、我々の以前の研究から 80 $\mu$ g/kg アルドステロン全身投与では投与 2 週間後から網膜神経節細胞が減少するが、8 $\mu$ g/kg のアルドステロン全身投与では 4 週間以上経過しても網膜神経節細胞が減少しないという結果を得ている。80  $\mu$ g/kg、8  $\mu$ g/kg アルドステロン全身投与 2 週間後の硝子体中のアルドステロン濃度はそれぞれ 4200 pg/mL と 708 pg/mL であった。無投薬、基剤投与も硝子体中のアルドステロン濃度は 8  $\mu$ g/kg アルドステロン投与したものとはほぼ同等であり、硝子体中のアルドステロン濃度が 1000 pg/mL 以下であれば網膜神経毒性が無いと考えられる。そして、NMDA 硝子体内投与の硝子体中のアルドステロン濃度は 722/pg/mL であったことから NMDA 受容体シグナルが RAAS の上流に存在しないことが直接的にも示唆された。

【結論】 本研究により、RAAS と NMDA 受容体シグナルが網膜神経節細胞死に関与している重要な経路であるが、RAAS と NMDA 受容体シグナルの間には関係がなく別の系である可能性が示唆された。

掲 載 誌 名	Investigative Ophthalmology & Visual Science 第58巻, 第3号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2017年3月	出版社(等)名	Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)
Peer Review	有		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。