

平成 23 年度 博士前期課程学位論文要旨

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の神経保護効果

学位の種類: 修士 (学術 学)

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻

フロンティアヘルスサイエンス系神経再生科学分野

学修番号 08898606

氏 名: 西尾 里志

(指導教員名: 井上順雄教授)

本研究は中枢神経疾患の新治療法開発の基礎研究として実施した。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は脳梗塞・脊髄損傷に対し国内外での治験が報告されているが、犬の中枢神経障害の治療効果及び難治性癲癇の抗癲癇効果の研究報告は皆無である。本研究では、G-CSF を犬の中枢神経障害の自然発症例と難治性癲癇モデルマウス (EL マウス) に投与しその効果を検討した。犬の中枢神経障害の症例は MRI 検査で重度の脊髄浮腫を確認した 6 例 (脳脊髄炎 3 例、脊髄梗塞 1 例、椎間板ヘルニア 2 例) に対し実施した。犬への投薬量は G-CSF $5 \mu\text{g/kg/day}$ SC もしくは $10 \mu\text{g/kg/day}$ SC 5 日間投与を行った。犬の 6 例は全頭歩行回復した。脊髄炎 3 症例は MRI 検査上顕著な改善を示した。G-CSF に起因する有害事象の発生はみられなかった。犬の脊髄の炎症浮腫に対しては、G-CSF 治療は効果的であり安全であると考えられた。抗癲癇効果は EL マウス 23 頭に対し実施した。EL マウス 18 頭に対し G-CSF $50 \mu\text{g/kg/day}$ IP 5 日間投与を行った。投与開始後 2 日目より痙攣抑制効果を認め 7 日目に 12 頭で全般発作は消失していた。14 日目に全頭で痙攣発作を確認した。EL マウスの抗癲癇効果は確認したが抗癲癇原性効果は得られなかった。G-CSF の想定される薬理作用のうち炎症性サイトカイン (インターロイキン (IL) -1β 、TNF- α 等) の収束効果及び G-CSF が誘導する血管内皮前駆細胞 (EPC) 等骨髄幹細胞による損傷組織修復効果の確認は今後の研究課題とする。脳脊髄炎・脊髄損傷・脳梗塞等の急性中枢神経疾患の病態悪化は、炎症性サイトカインの神経細胞毒性による浮腫・炎症・壊死といった過剰な生体反応が惹起されることにより重篤化する。癲癇の病態悪化も、海馬領域での IL- 1β による神経細胞毒性による発作の全般化が指摘され、痙攣重積発作では激しい脳浮腫を形成し死に至る危険がある。中枢神経疾患においても G-CSF は急性期の炎症性サイトカイン収束効果や EPC 等骨髄幹細胞を末梢血中に誘導することにより、中枢神経の損傷組織に移行し血管新生及び血管発生を活性化することにより中枢神経保護や神経再生に関与していると考え得る。今後投与時期、投与薬用量、投与期間を検討していくことで更なる効果を確認できる可能性がある。G-CSF は既存の薬剤であることから、早期の中枢神経治療法の開発が期待される薬剤である。