

平成 15 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

神経栄養因子を介したグリア細胞間の相互作用と 網膜神経細胞死の調節機構

原田 高幸, 原田知加子

財団法人東京都医学研究機構

東京都神経科学総合研究所分子神経生物学研究部門

要 約

目 的：網膜変性疾患の研究は神経細胞死，神経保護療法，そして近年では再生療法をテーマに進歩をとげ，多くの知見が明らかにされている。しかし，網膜全体の構造や構成細胞の比率を考えた時，神経細胞そのものだけでなく周囲の非神経細胞，特にグリアの性質を明らかにすることは，病態機序の解明だけでなく，治療法開発の観点からも重要と考えられる。著者らは網膜の主要なグリアである Müller 細胞に加え，近年多くの神経変性疾患への関与が指摘されるミクログリアの機能を変性網膜において検討してきた。本総説では変性網膜におけるグリア細胞間およびグリアー神経間の相互作用を，特に神経栄養因子のネットワークを中心に解説してみたい。

方 法：Wistar ラットに可視光線の連続照射を行い視細胞変性網膜を作製した。同網膜を用いて神経栄養因子や，その受容体の発現部位および発現量の変化を検討した。また，正常網膜および視細胞変性網膜から Müller 細胞とミクログリアの初代培養細胞を作製し，神経

栄養因子の産生量を定量的に解析した。

結 果：視細胞変性網膜においては，通常は網膜内層に分布するミクログリアが視細胞層へ遊走し，nerve growth factor (NGF) の産生を増加させた。一方，このミクログリア由来の NGF は Müller 細胞に発現する神経栄養因子受容体 (p 75) を介して，視細胞保護作用をもつ線維芽細胞増殖因子の産生を抑制した。視細胞変性が進行中の網膜において p 75 の機能を阻害すると視細胞死の減少が確認された。

結 論：以上から，グリア細胞間の相互作用は変性網膜における神経細胞死に大きな役割を果たしており，グリアー神経間の相互作用とともに重要な治療の標的になり得ると考えられた。(日眼会誌 108：674-681, 2004)

キーワード：神経栄養因子，網膜神経細胞死，ミクログリア，Müller 細胞，グリアー神経間相互作用

A Review

Function of Glial Cell Network as a Modulator of Neural Cell Death during Retinal Degeneration

Takayuki Harada and Chikako Harada

Department of Molecular Neurobiology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience

Abstract

Purpose : Recent studies have demonstrated the mechanism of neural cell death, neuroprotection, and regeneration. However, the functional importance of glial cells during retinal degeneration is not well understood. In this review, we summarize our recent progress regarding the function of glial cells in neurotrophic factor production and neural

cell death during retinal degeneration.

Methods : We made a rat model of photoreceptor degeneration by continuous light exposure, and examined the distribution and expression levels of neurotrophins and their receptors. In addition, we carried out quantitative analysis of neurotrophic factor production in cultured Müller glial cells and

別刷請求先：183-8526 東京都府中市武蔵台 2-6 東京都神経科学総合研究所分子神経生物学研究部門 原田 高幸
(平成 16 年 2 月 19 日受付，平成 16 年 7 月 16 日改訂受理)

Reprint requests to: Takayuki Harada, M.D. Department of Molecular Neurobiology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience. 2-6 Musashidai, Fuchu 183-8526, Japan

(Received February 19, 2004 and accepted in revised form July 16, 2004)

microglia.

Results : In the light-degenerated retina, microglia invade the photoreceptor layer from the inner part of the retina and increase the production of nerve growth factor (NGF). NGF decreases the production of basic fibroblast growth factor, which prevents photoreceptor cell death, in Müller glial cells through low-affinity neurotrophin receptor p 75. Blockade of p 75 decreased photoreceptor cell death during light-induced retinal degeneration.

Conclusions : These results suggest that a glia-

glia network plays a critical role in neural cell death during retinal degeneration. Thus, a glia-glia network as well as a glia-neuron network could be a possible therapeutic target for inhibition of retinal degeneration.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 108 : 674-681, 2004)

Key words : Retinal degeneration, Neurotrophic factors, Microglia, Müller cells, Glia-neuron network

I はじめに

近年、神経細胞の生死が標的器官から放出される栄養因子に依存していること、またそれが発生時のシナプス形成に関わる主要なメカニズムであることが明らかとなっている。これら栄養因子のうち、最もよく知られているのがニューロトロフィンと総称される nerve growth factor (NGF) とそのファミリーである¹⁾。ニューロトロフィンはもともと神経細胞の成長と生存を司る因子として発見されてきたが、最近ではシナプス伝達・神経可塑性・グリア細胞の分化などに関して、これまでの想像を越える多彩な機能を持つことが示されつつある。また、ニューロトロフィンの受容体は大きく2種類に分類され、各々が独立した情報伝達系を持っている。そして、この2系統による受容体システムが、生体内におけるニューロトロフィンの作用をさらに複雑なものにしている。ところで、視覚の入口である網膜では、光刺激および変性などにより、これら受容体の分布がダイナミックに変化することがわかってきた²⁾。また、我々は受容体の存在しない細胞に対しても、ニューロトロフィンがグリア細胞を介して間接的に、その作用を発揮するメカニズムの一つを明らかにした²⁾³⁾。本稿では神経栄養因子を介したグリア細胞間およびグリア-神経間のネットワークが網膜変性疾患に与える影響について、最近の知見を交えて紹介したい。

II 網膜におけるニューロトロフィンの発現

網膜はその発達時において上丘や外側膝状体からのシグナルを必要とし、一方でこれらの器官に栄養因子を供給する。この機能と一致するように、これまで調べられたすべての脊椎動物の網膜に、ニューロトロフィンとその受容体の発現が確認されている⁴⁾。また、ニューロトロフィンは網膜内だけでなく、視覚野の発達にも重要な役割を果たす。例えば、大脳皮質においてニューロトロフィンの一つが欠失したマウスでは、網膜の発生が正常なものにもかかわらず視覚に障害があり、皮質盲に類似した状態を呈することがわかっている⁵⁾。

ニューロトロフィンには NGF の他、brain-derived

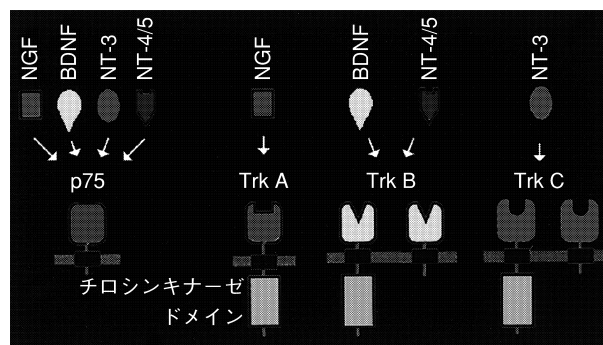


図1 ニューロトロフィンとその受容体。

TrkB, TrkC においては細胞内のチロシンキナーゼ領域を欠いた短縮型が存在するが、網膜における機能についてはよくわかっていない。

NGF : nerve growth factor, BDNF : brain-derived neurotrophic factor, NT : neurotrophin

neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4/5 (NT-4/5) が含まれ、神経栄養因子の重要なメンバーと考えられている (図1)。一方、ニューロトロフィン受容体は大きく2種類に分類される。一つは Trk 受容体 (TrkA, B, C) であり、通常細胞内にチロシンキナーゼ活性をもつ領域が存在する。リガンドが結合することによりこのチロシンキナーゼが活性化され、細胞内の様々な分子をリン酸化することで細胞内へ情報伝達が起こる。これらは特定のリガンドと高親和性に結合することが知られており (図1)、その解離定数 (Kd 値) は約 10^{-11} M (モル) である⁶⁾。一方、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor) 受容体のファミリーで低親和性受容体の p 75 は、すべてのニューロトロフィンと結合可能であり、その Kd 値は約 10^{-9} M である⁶⁾。Trk 受容体と p 75 受容体が同時に存在する意義についてはいくつかの考察がなされており、p 75 受容体が高親和性受容体に結合するリガンドの量を適度に抑制しているという説もある⁷⁾。ところが、網膜神経節細胞に発現する p 75 は NGF と結合することによって同細胞にアポトーシス (プログラム神経細胞死) を誘導することがわかっており⁸⁾、同じニューロトロフィン受容体でありながら、Trk 受容体と p 75 受容体は神経細胞の生存に関

表 1 ラット網膜におけるニューロトロフィンファミリーと受容体の分布

			NGF	BDNF	NT-3	NT-4/5	TrkA	TrkB	TrkC	p 75
神経節細胞層			○	○	○	○	○	○	○	○
内顆粒層	神経細胞	アマクリン細胞								
		双極細胞		○	○		○	○	○	
		水平細胞								
内顆粒層	グリア	Müller細胞	○	○	○		○	○	○	○
外顆粒層(視細胞)					○				△	
網膜色素上皮層			○	○	○					

△：視細胞変性網膜において発現がみられる。NGF：nerve growth factor, BDNF：brain-derived neurotrophic factor, NT：neurotrophin

して逆の役割を果たしている可能性がある。ただし、p 75 による網膜神経節細胞へのアポトーシスの誘導は胎生期の一時期に限られており、最終的な網膜神経節細胞数には影響を与えない。したがって、両者の発現量や機能は、発現する部位や時期によって微妙な調節を受けている可能性があり、結論を得るにはさらなる検討が必要と考えられる。

これまでの報告から、ラット網膜内でのニューロトロフィンと受容体の分布をまとめると表 1 のようになる。全体としてニューロトロフィンはグリアを含めた広範囲に分布するが、受容体は主に網膜内層の細胞に分布する傾向があり、リガンドの機能に一定の選択性を与えている可能性も考えられる。

III 変性網膜におけるグリアー神経間のネットワーク

網膜変性症に対する治療法の一つとして、神経栄養因子を用いた細胞保護療法の可能性が注目を集めている。例えば、主に網膜内層の神経細胞死を誘発する虚血障害に対しては BDNF、線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)などの有用性が報告されており、網膜血管閉塞症や緑内障などの疾患に対する効果が想定される⁹⁾。一方、受容体の分布(表 1)からみると、その影響は小さいように思われるが、網膜色素変性症のモデルの一つと考えられる *rd* マウスや可視光照射で誘発した視細胞変性網膜においては、BDNF, NT-3, bFGF などの栄養因子が病期の進行を遅らせることが既に報告¹⁰⁾¹¹⁾されている。しかし、視細胞の培養細胞にこれらの因子を投与しても、生体内に比べてわずかな保護効果しか得られない¹²⁾。では、視細胞変性網膜におけるニューロトロフィンの作用機序とはどのようなものなのだろうか。

この問題を明らかにするため、我々は Wistar ラットに生後 2 日から可視光照射を行い視細胞変性網膜を作製した。光変性による視細胞の脱落は生後 21 日から観察され、生後 35 日には視細胞層は正常の約半分の厚さに

なった¹³⁾。この光変性網膜におけるニューロトロフィン受容体の遺伝子発現量の変化を定量的 reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)法で検討したところ、生後 35 日の時点で TrkC と p 75 が著明に増加していた。次に、TrkC と p 75 の光変性網膜における蛋白レベルでの発現を免疫染色法で検討したところ、TrkC は網膜内層側、p 75 は外層側の、いずれも Müller 細胞の細胞突起で増加することが確認された(図 2)。さらに、網膜切片から視細胞層のみをレーザーを用いて切り出し(laser capture microdissection 法)視細胞におけるニューロトロフィン受容体の遺伝子発現を調べたところ(図 3)、正常網膜の視細胞層にはいずれのニューロトロフィン受容体遺伝子も存在しないのに対し、光変性網膜の視細胞では TrkC 遺伝子のみが発現していた(表 1)。したがって、光変性網膜では視細胞に発現した TrkC にニューロトロフィンが直接作用して、視細胞保護的に働いている可能性が考えられた。

次に、TrkC と p 75 がこの光変性網膜の視細胞に対してどのような役割を果たしているのかを調べるため、Trk 受容体阻害剤、p 75 中和抗体をそれぞれ生後 32 日の光変性網膜眼に眼球内投与し、3 日後の網膜のアポトーシスの状態を terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated d-UTP nick end-labeling(TUNEL)法で調べた(図 4)。生後 35 日の光変性網膜では正常網膜にはみられない視細胞のアポトーシス(TUNEL 陽性細胞)が多数観察されたが、Trk 受容体阻害剤の眼球内投与によりアポトーシスは増加した。一方、p 75 受容体の中和抗体投与は逆にアポトーシスを減少させた。Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)法による定量的解析を行ったところ、Trk 受容体阻害剤投与群では約 80% アポトーシスが増加し、逆に p 75 中和抗体の投与群ではアポトーシスが約 25% 減少していた。さらに、p 75 中和抗体の複数回投与により、一部の視細胞を形態的および機能的に保護することができた(図 5)。同様の視細胞死の抑制は p 75 ノックアウトマウスに対する光照射後にも確認された。以上から、TrkC が

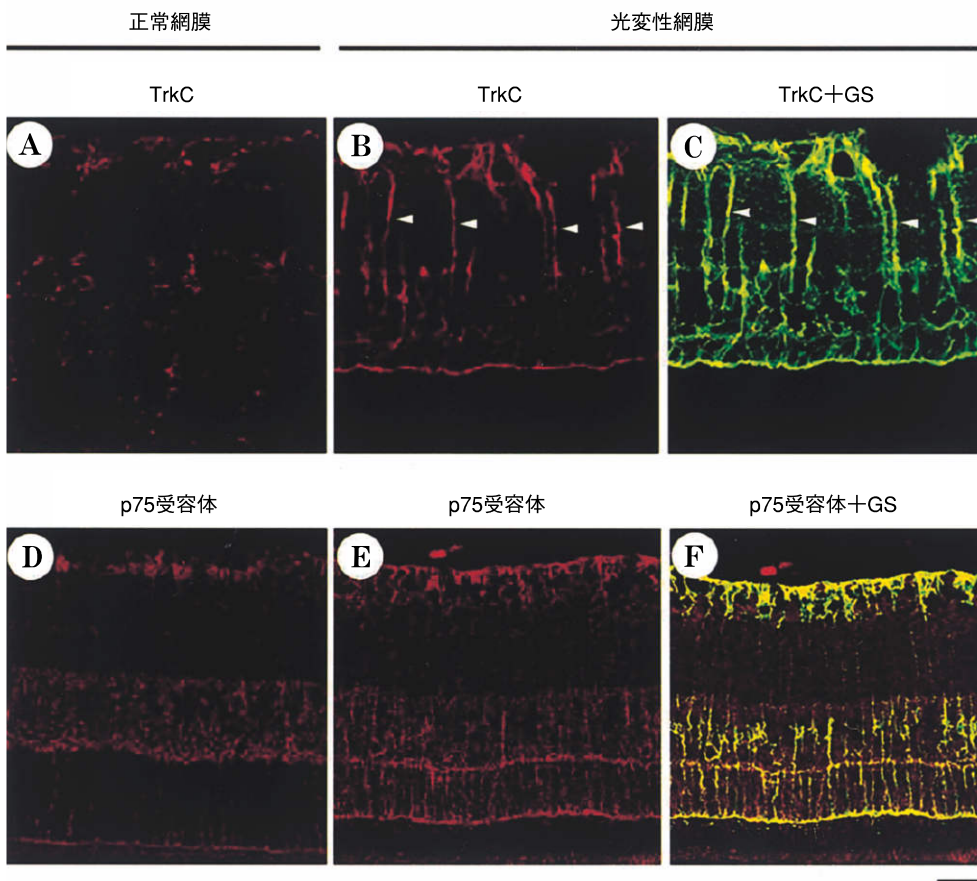


図 2 光変性網膜におけるニューロトロフィン受容体の発現.

A, D : 生後 35 日齢の正常網膜. B, C, E, F : 生後 35 日齢の光変性網膜. TrkC は網膜内層側(B, 矢印), p75 は網膜外層側(E)で増加している. グルタミン合成酵素(GS)との二重染色により, これらの部位は Müller 細胞の細胞突起であることが確認された(C, F). バーは 30 マイクロメートル. (Harada, T. et al. Neuron, 2000 より一部改変)

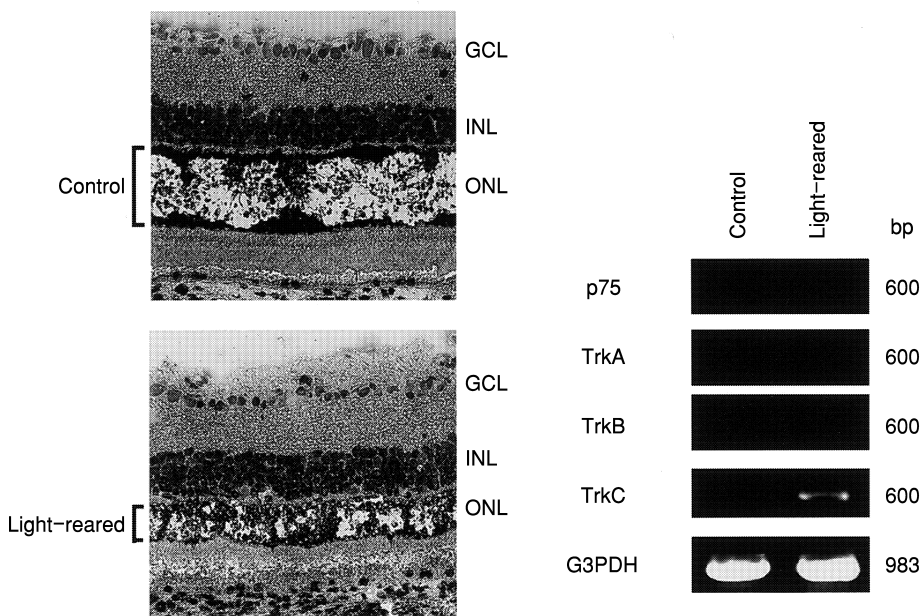


図 3 視細胞におけるニューロトロフィン受容体の遺伝子発現.

レーザー光を用いて視細胞層のみを採取した後, reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)法を行って検討した. 正常網膜の視細胞にはいずれの受容体も発現していなかったが, 光変性網膜においては正常網膜にはみられない TrkC の発現がみられた. (Harada, T. et al. Neuron, 2000 より一部改変)
 GCL : ganglion cell layer, INL : inner nuclear layer, ONL : outer nuclear layer

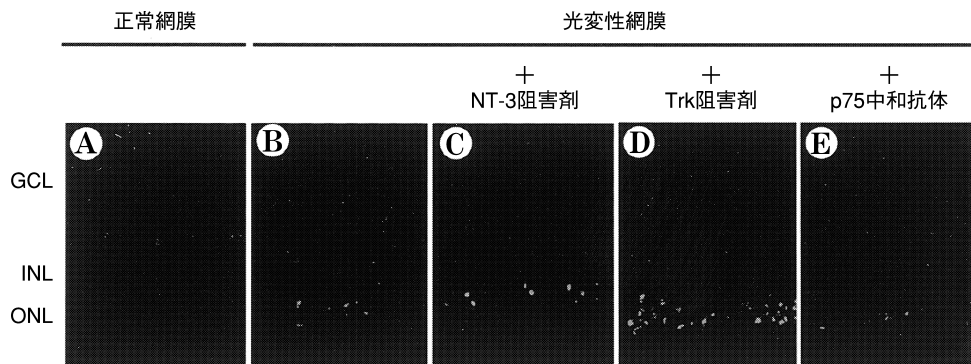


図 4 ニューロトロフィン受容体阻害による視細胞のアポトーシスの変化.

Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated d-UTP nick end-labeling (TUNEL) 法による解析. 光変性網膜では正常網膜にはみられない視細胞のアポトーシス (TUNEL 陽性細胞) が多数観察される. neurotrophin-3 (NT-3) 阻害剤および Trk 受容体阻害剤の眼球内投与によりアポトーシスは増加するが, p 75 受容体の中和抗体投与で逆にアポトーシスは減少する. (Harada, T. et al. Neuron, 2000 より一部改変)

GCL : ganglion cell layer, INL : inner nuclear layer, ONL : outer nuclear layer

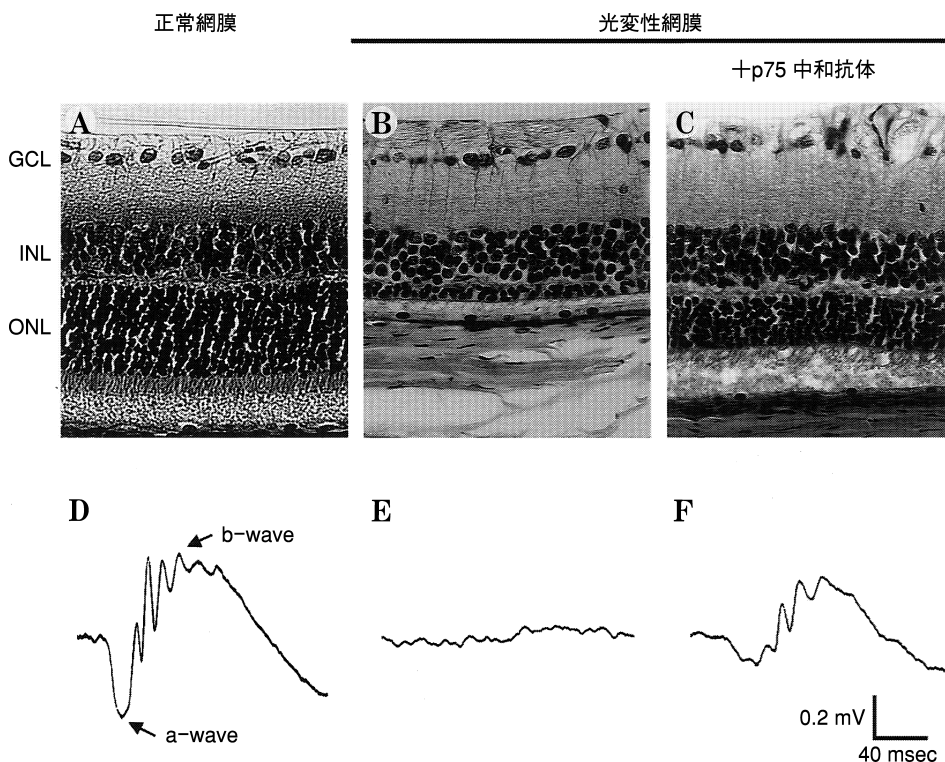


図 5 p 75 受容体の中和抗体による視細胞保護効果.

A~C : 生後 35 日齢の Wistar ラット網膜. 生後 2 日齢から可視光を照射して作成した視細胞変性網膜では外顆粒層がほぼ消失している (B). しかし, 生後 21 日と 28 日に p 75 受容体の中和抗体を眼球内投与した網膜では, かなりの視細胞が保護されている (C). 網膜電位図の所見から, この生存した視細胞は機能的にも維持されていることが確認された (F). (Harada, T. et al. Neuron, 2000 より一部改変)

視細胞保護的に作用するのに対し, p 75 は視細胞障害性に働くことが推定された.

以上のように, TrkC と p 75 は視細胞死に対して反対の作用を示すことが明らかになったが, その機序として, ニューロトロフィンが TrkC と p 75 に結合することにより, Müller 細胞内の栄養因子あるいは細胞障害

性物質の産生量をコントロールしている可能性が考えられる.

そこで bFGF, ciliary neurotrophic factor (CNTF), tumor necrosis factor (TNF), inducible nitric oxide synthase (iNOS) などいくつかの因子について検討したところ, bFGF が Trk 受容体阻害剤の眼球内投与で減

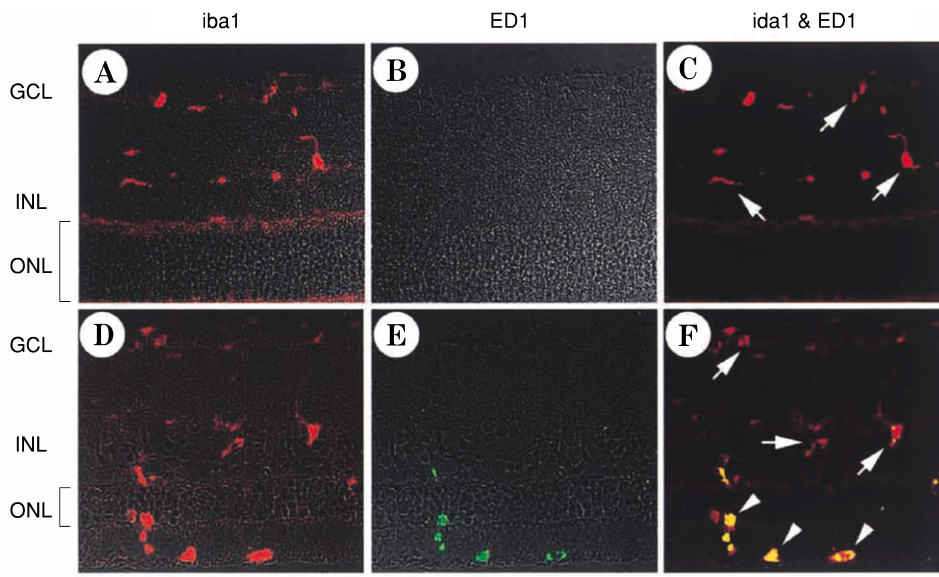


図 6 視細胞変性網膜のミクログリア。

正常網膜(A~C)ではミクログリアのマーカーである iba 1 陽性細胞(赤)が、網膜内層を中心に観察された(A および C の矢印)。これらは静止期に特徴的な樹枝状ミクログリアと呼ばれる形態を示している。一方、視細胞変性網膜(D~F)では活性型ミクログリアに特徴的な形態とされるアメーバ状のミクログリアが変性中の視細胞層にも観察される(D)。これらのアメーバ状ミクログリアは活性型ミクログリアのマーカーである ED 1(E, 緑)により二重染色された(F, 矢頭)。バーは 30 マイクロメートル。(Harada, T. et al. J Neurosci, 2002 より一部改変)

少, p 75 中和抗体で増加した。また, 培養 Müller 細胞を用いた検討から bFGF の発現量は NT-3 が TrkC に結合することによって増加, NGF が p 75 に結合することによって減少することが確認された。

以上から, 光変性網膜では Müller 細胞で増加する TrkC は視細胞保護的に, 逆に p 75 は視細胞障害的に働くことがわかった。この結果はニューロトロフィンがグリア細胞を介した間接作用により, ニューロトロフィン受容体を発現していない神経細胞の生死にも影響を与え得るという新しいメカニズムの存在を示唆している²⁾。

IV 変性網膜におけるグリア細胞間のネットワーク

それでは, 変性網膜において TrkC に結合する NT-3 および p 75 に結合する NGF はどこから供給されるのだろうか? 一つの可能性として, 我々はミクログリアと呼ばれる細胞に注目した。ミクログリアは中胚葉起源の細胞であり, 病的状態においては活性化して病巣部に遊走したり, 貪食作用を示すことが古くから知られている。また, アルツハイマー病などではミクログリアが病巣部で産生する神経栄養因子や各種のサイトカインが神経細胞を保護する可能性が推定されている。しかし, 一方でフリーラジカルなど神経毒性を持つ因子を放出する可能性があり, ミクログリア自身が神経変性を悪化させることも考えられる^{14)~16)}。それでは視細胞変性網膜内のミクログリアの機能はどのようなものであろうか?

まず, 免疫染色法によりミクログリアの分布を確認したところ, 正常網膜におけるミクログリアは網膜内層に局在し, 樹枝状と呼ばれる静止期に特有の形態を示していた(図 6 C, 矢印)。しかし, 視細胞変性網膜では一部のミクログリアが変性が進行する病巣部の外顆粒層に遊走し, 活動型に特徴的なアメーバ状と呼ばれる形態を示していた(図 6 F, 矢頭)。以上の所見から視細胞変性巣への遊走能が確認されたが, それでは活性型ミクログリアは本当にニューロトロフィンの供給を増加させているのだろうか?

そこで, 次に正常網膜と視細胞変性網膜からミクログリアの培養細胞を作製し, 培養液中に放出される神経栄養因子の蛋白発現量を検討したところ, 視細胞変性網膜由来の活性型ミクログリアでは静止型と比較して, NGF 蛋白の発現量が有意に増加していた。一方, NT-3 蛋白の供給量は NGF と比較してごくわずかであったことから, NT-3 に関してはミクログリア以外の主要な供給源の存在が想定された。それでは, このミクログリア由来の NGF が Müller 細胞内の bFGF 産生量を減少させているのだろうか? そこで, 次に正常網膜と視細胞変性網膜由来の 2 種類のミクログリア培養上清を用意して, 培養 Müller 細胞に加えた後に Müller 細胞内における神経栄養因子の遺伝子発現量を検討した。すると, 活性型ミクログリア由来の培養上清を与えた Müller 細胞では, 正常網膜由来の培養上清を与えた Müller 細胞と比べて bFGF 産生量が減少していた。また, こ

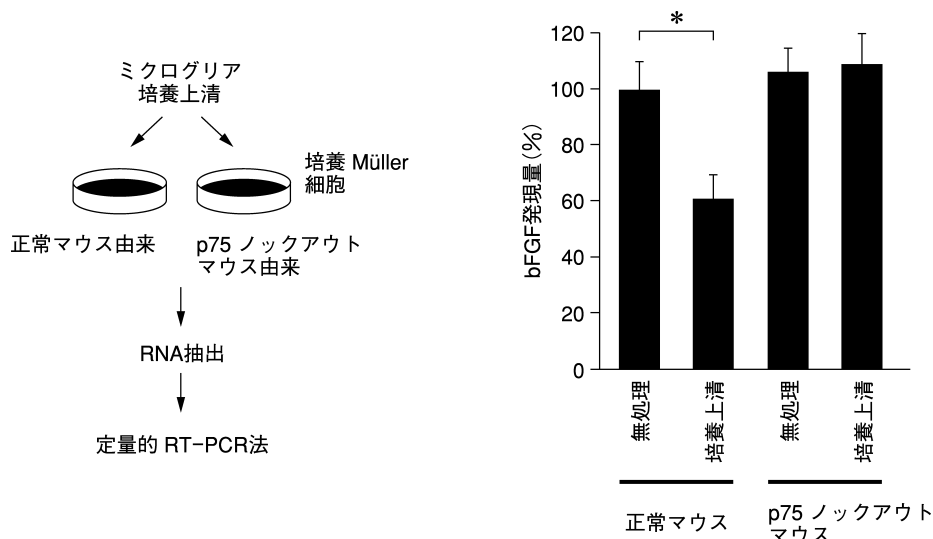


図 7 p75 受容体を介したマイクログリア-Müller 細胞のネットワーク。

視細胞変性網膜からマイクログリアの培養細胞を作製し、その培養上清を培養 Müller 細胞に加えたところ、Müller 細胞内の bFGF 産生量が減少した。同様の実験を p75 ノックアウトマウス由来の Müller 細胞に行っても bFGF の産生量に変化はみられなかった。(Harada, T. et al. J Neurosci, 2002 より一部改変)

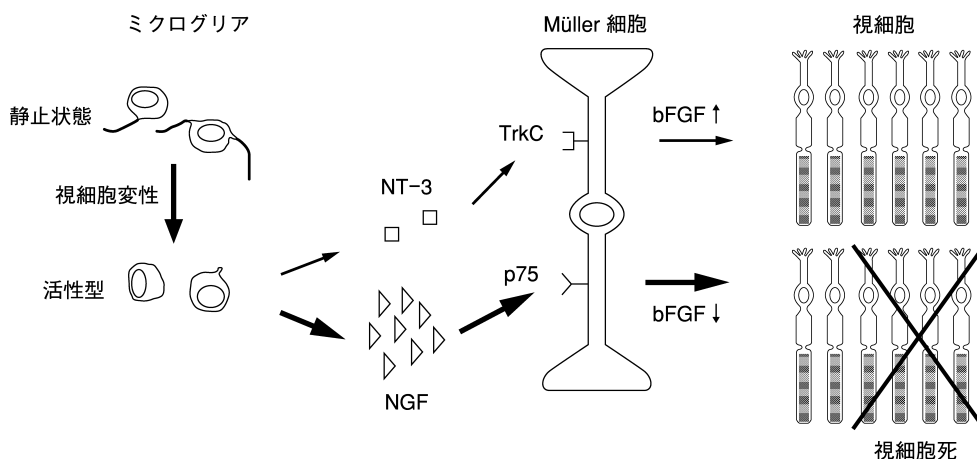


図 8 視細胞変性網膜におけるマイクログリア-Müller 細胞および視細胞間のネットワーク。

視細胞変性網膜においては活性化されたマイクログリアから、NT-3 および nerve growth factor (NGF) (ただし NT-3 << NGF) の産生量が増加する。また、Müller 細胞では TrkC と p75 受容体の発現量が増加するが、それらが視細胞保護作用を持つ線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の産生量を増減させる。図に示すネットワークはグリア細胞由来のニューロトロフィンが、その受容体を発現していない神経細胞 (視細胞) の生死を、間接的に制御するためのメカニズムであると想像される。

こうした bFGF 産生量の減少は p75 ノックアウトマウス由来の Müller 細胞では確認されなかった (図 7)。以上から活性化型マイクログリアが供給する NGF が p75 を介して Müller 細胞に働きかけ、視細胞保護効果をもつ二次的な栄養因子の産生量を制御することで視細胞の生死をコントロールしている可能性が示唆された³⁾。

以上を大まかにまとめると図 8 のようになるが、これはグリア-神経間の相互作用に加え、グリア細胞間にも神経栄養因子を介した同様のネットワークが存在することを示す興味深いスキームである。また、このネットワークにはニューロトロフィン以外にも多くの成長因子

などが入り込んでおり、非常に複雑な調節系をもつことが次第に明らかとなっている³⁾¹⁷⁾。例えば、活性化型マイクログリアは NGF 以外に glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) などを産生しており、視細胞への直接作用では保護的な効果を示す可能性がある。こうした二面性はどの細胞種においても想定すべき現象であり、また変性のターゲットになる細胞が異なれば (例えば虚血網膜などでは)、さらに異なる性質を示す可能性も考えられる。したがって、変性網膜内のネットワークの全貌を知るには、各変性疾患毎および各病期毎の詳細な検討が必要となろう。

V おわりに

以上、網膜におけるグリアの機能および神経細胞との相関作用を視細胞変性網膜を中心に解説した。グリアは長い間単なる網膜の支持組織としてしか考えられてこなかったが、ほとんどすべての網膜変性症においてグリオシスが観察されることなどから解析が進み、次第にその多様性が明らかとなっている^{18)~20)}。神経変性疾患の治療法としては、変性の主座となる神経細胞そのものを保護、再生するのがベストであることはいうまでもない。しかし、今回の結果は神経細胞そのものではなく、グリア細胞間あるいはグリア—神経間のシグナル伝達をコントロールすることによる新しい網膜変性症の治療の可能性を示唆している。比較的耐性が強いとされるグリアを標的とすることで、網膜変性疾患に対する効果的な治療法が見出せないか、今後さらなる検討を続けていく予定である。

稿を終えるに当たり研究をご指導いただきました、国立精神・神経センター神経研究所和田圭司部長、高坂新一所長、テキサス大学 Luis F. Parada 教授、東京医科歯科大学難治疾患研究所田中光一教授、北海道大学大学院医学研究科視覚器病学分野吉田和彦博士、大野重昭教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 原田高幸, 原田知加子, 和田圭司: 網膜変性とニューロトロフィン. 神経進歩 44 : 394—401, 2000.
- 2) Harada T, Harada C, Nakayama N, Okuyama S, Yoshida K, Kohsaka S, et al : Modification of glial-neuronal cell interactions prevents photoreceptor apoptosis during light-induced retinal degeneration. *Neuron* 26 : 533—541, 2000.
- 3) Harada T, Harada C, Kohsaka S, Wada E, Yoshida K, Ohno S, et al : Microglia-Müller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. *J Neurosci* 22 : 9228—9236, 2002.
- 4) von Bartheld CS : Neurotrophins in the developing and regenerating visual system. *Histol Histopathol* 13 : 437—459, 1998.
- 5) Ma L, Harada T, Harada C, Romero M, Hebert JM, McConnell SK, Parada LF : Neurotrophin-3 is required for appropriate establishment of thalamocortical connections. *Neuron* 36 : 623—634, 2002.
- 6) Dechant G, Rodriguez-Tebar A, Barde YA : Neurotrophin receptors. *Prog Neurobiol* 42 : 347—352, 1994.
- 7) Chao MV, Bothwell M : Neurotrophins : To cleave or not to cleave. *Neuron* 33 : 9—12, 2002.
- 8) Frade JM, Rodriguez-Tebar A, Barde YA : Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its p75 receptor. *Nature* 383 : 166—168, 1996.
- 9) Unoki K, LaVail MM : Protection of the rat retina from ischemic injury by brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, and basic fibroblast growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 907—915, 1994.
- 10) LaVail MM, Unoki K, Yasumura D, Matthes MT, Yancopoulos GD, et al : Multiple growth factors, cytokines, and neurotrophins rescue photoreceptors from the damaging effects of constant light. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 11249—11253, 1992.
- 11) LaVail MM, Yasumura D, Matthes MT, Lavillacorta C, Unoki K, Sung CH, et al : Protection of mouse photoreceptors by survival factors in retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 592—602, 1998.
- 12) Carwile ME, Culbert RB, Sturdivant RL, Kraft TW : Rod outer segment maintenance is enhanced in the presence of bFGF, CNTF and GDNF. *Exp Eye Res* 66 : 791—805, 1998.
- 13) Harada T, Harada C, Sekiguchi M, Wada K : Light-induced retinal degeneration suppresses developmental progression of flip-to-flop alternative splicing in GluR1. *J Neurosci* 18 : 3336—3343, 1998.
- 14) Nakajima K, Kohsaka S : Microglia : activation and their significance in the central nervous system. *J Biochem (Tokyo)* 130 : 169—175, 2001.
- 15) Kreutzberg GW : Microglia : a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 19 : 312—318, 1996.
- 16) Stoll G, Jander S : The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. *Prog Neurobiol* 58 : 233—247, 1999.
- 17) Harada C, Harada T, Quah HMA, Maekawa F, Yoshida K, Ohno S, et al : Potential role of glial cell line-derived neurotrophic factor receptors in Müller glial cells during light-induced retinal degeneration. *Neuroscience* 122 : 229—235, 2003.
- 18) 若倉雅登 : 網膜視神経障害に対する予防的神経保護治療へ向けての実験的研究. *日眼会誌* 105 : 843—865, 2001.
- 19) Bringmann A, Reichenbach A : Role of Müller cells in retinal degenerations. *Front Biosci* 6 : E72—92, 2001.
- 20) 原田高幸, 原田知加子, 和田圭司 : 網膜変性におけるミューラー細胞の役割. *神経進歩* 46 : 544—550, 2002.