

令和 7 年 5 月 29 日現在

機関番号：82609

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2024

課題番号：19KK0229

研究課題名（和文）神経保護・再生関連因子の眼内インプラントを用いた緑内障に対する新規治療法の開発

研究課題名（英文）Development of new glaucoma therapy using effective delivery of factors associated with neuroprotection and axon regeneration

研究代表者

原田 高幸（HARADA, Takayuki）

公益財団法人東京都医学総合研究所・疾患制御研究分野・参事研究員

研究者番号：90345306

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,200,000円

研究成果の概要（和文）：緑内障の治療法は確立していないが、神経栄養因子の産生細胞をデバイス内に封入し、眼内に留置することによって視機能を改善するという治療法が米国で検討されている。そこで本研究ではこの治療法を主導するGoldberg教授との国際共同研究によってその効果や安全性を検討した。また最終年度にはStanford大学においてGlaucoma symposiumを開催し、お互いに研究の進捗状況を共有した。また我々は脳由来神経栄養因子の受容体を常時活性化型に改変し、緑内障モデルに対する遺伝子治療によって、細胞死の抑制が可能であることを見出した。以上のように共同研究を通して、多くの有用な知見を得るに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障は我が国では第1位の、世界でも第2位の失明原因であり、今後の高齢化社会においては、さらなる患者数の増加が危惧されている。緑内障では眼圧降下を目指した点眼や手術などの治療が一般的だが、それだけでは進行抑制が難しいケースもある。本研究は栄養因子を活用した遺伝子治療など、次世代の新たな治療法を目指すものであり、社会的にも国際的な観点からも、意義のある研究成果と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Although there is no established treatment for glaucoma, a treatment that improves visual function by encapsulating neurotrophic factor-producing cells in a device and implanting it in the eye is being investigated in the United States. In this study, we examined the efficacy and safety of this treatment in an international collaboration with Professor Goldberg, who is leading this treatment. In the final year of the project, we held a glaucoma symposium at Stanford University to share the progress of our research. We also found that it is possible to suppress cell death by gene therapy in glaucoma models by modifying the brain-derived neurotrophic factor receptor to its constitutively active form. As mentioned above, we have gained many useful insights through our collaborative research.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 神経栄養因子 遺伝子治療

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国における最大の失明原因は緑内障だが、世界でも高齢化に伴い、第2位の失明原因となっている。緑内障は網膜神経節細胞 (RGC) の細胞体や、その軸索である視神経が変性し、しだいに視野が障害される疾患である。緑内障の治療としては眼圧を低下させる点眼薬や手術が一般的であるが、十分に眼圧を低下させても視野障害が進行するケースも見られることから、全く新しい治療法の開発が求められている。

(2) 近年では神経栄養因子の産生細胞をデバイス内に封入し、眼内に留置することによって視機能を改善するという治療法が米国で検討されている。しかし日本国内への輸入や臨床試験には道筋が立っていない。そこで本研究ではこの治療法を主導する Goldberg 教授 (Stanford 大学) との国際共同研究を行った。特に神経栄養因子の下流で活性化する分子を活用した、遺伝子治療研究を進める目的で研究を開始した。

2. 研究の目的

緑内障や視神経外傷の疾患モデル動物を用いて、神経栄養因子の投与、あるいはそのシグナル伝達経路の強化による、RGC 保護および視神経再生の促進を目的とした。緑内障については欧米で患者数が多い高眼圧を示す緑内障に加えて、日本で多い正常眼圧緑内障モデルについても検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 神経栄養因子の徐放効果の検討

米国では神経栄養因子 CNTF の産生細胞をカプセル内に封入し、それを眼内に移植するという臨床研究が進行中であり、その安全性はすでに確立されている。本研究では治験に使用されているデバイスをそのまま輸入できる予定であったが、コロナの蔓延によって治験の進行が遅延するなどの事態があり、デバイスの供給を受けることも難しくなった。そこで CNTF あるいは脳由来神経栄養因子 (BDNF) の連続投与効果を確認することとした。

(2) 常時活性化型 TrkB 分子の開発

BDNF の高親和性受容体である TrkB を常時活性化型に改変し、その遺伝子治療ベクター (AAV-F-iTrkB) を作製した。今回は AAV2 に搭載することにより、RGC への特異的な発現を目標にした。

(3) 常時活性化型 TrkB を用いた緑内障の治療研究

緑内障モデルマウスである高眼圧モデルマウス¹⁾、あるいは正常眼圧緑内障モデルである GLAST 欠損マウス²⁾³⁾に AAV-GFP または AAV-F-iTrkB を1回だけ眼球内投与した。また、視神経損傷マウス⁴⁾に対しては AAV-GFP または AAV-F-iTrkB に加えて、視神経軸索を可視化する目的で tracer (CTB647) の注入を行った。シリコン注入による高眼圧モデルは Stanford 大学で開発されたものであり、安定した眼圧上昇が得られている。

(4) Elk-1 を用いた視神経再生研究 (Stanford 大学における共同研究)

TrkB の下流では ERK が活性化して軸索伸長が起きると考えられているが、その下流に位置する Elk-1 の機能については十分には解明されていない。本研究では Elk-1 の遺伝子治療ベクター (AAV-Elk-1) を作製して、視神経再生効果を検討した⁵⁾。

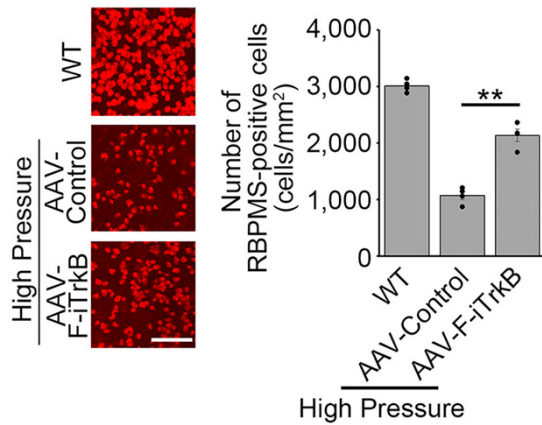
4. 研究成果

(1) 神経栄養因子の徐放効果の検討

視神経損傷マウスに対して1週間ごとに CNTF 及び BDNF の眼球内投与を行ったが、RGC 保護効果はわずかしか確認されず、しかも2週間以降は無効であった。マウスの場合には眼球も小さいことから、徐放カプセルの取り付けも難しく、連続的な投与ができなかったことも原因と考えられた。しかしより持続的な効果を目指して、以下の遺伝子治療研究に注力することとした。

(2) コントロール群として AAV-GFP を眼球内投与したところ、ほぼ網膜全体の RGC に GFP の発現が確認された。また AAV-F-iTrkB 投与後網膜の Western blot では、下流のシグナル分子である ERK の活性化が確認された。さらに AAV-F-iTrkB を投与後の網膜の免疫染色では、RGC 内における ERK の活性化が観察された。以上から AAV-F-iTrkB は RGC に対する遺伝子治療研究に有効な可能性が確認された。

(3) 前房中にシリコンオイルを入れて作製した眼圧上昇モデルマウス¹⁾を用いて、AAV-F-iTrkB による遺伝子治療実験を行った。同モデルではシリコンオイル注入後の4週間目の段階で、すでに多くの RGC が変性・脱落していた。シリコンオイル注入の2週間前に AAV-GFP を眼球内投与し



たコントロール群では、RGC 数が大きく低下していたが、AAV-F-iTrkB による治療群では生存 RGC 数が有意に増加していた (図 1)。したがって TrkB の遺伝子治療には神経保護効果があると考えられた⁴⁾。

図 1 高眼圧緑内障モデルに対する遺伝子治療の効果

(左) RGC 染色像. 緑内障モデルでは RGC 数の減少が見られるが (中段)、治療群ではより多くの RGC が観察された (下段) .

(右) RGC 数の定量解析. **P < 0.01.

(4) GLAST 欠損マウスにおいては生後 3 週から 5 週頃にかけて RGC の変性が観察される。そこで生後 10 日目に AAV-GFP または AAV-F-iTrkB を 1 回だけ眼球内投与して、生後 3, 5, 12 週目で効果の判定を行った。生後 3 週の段階では既報通り、まだ RGC 数の減少は起きていなかった。しかし生後 5 週齢になると、AAV-GFP を眼球内投与したコントロール群では、RGC 数は正常個体の半分程度にまで低下していた。一方、AAV-F-iTrkB による治療群では RGC 数がコントロール群よりも多かった。同様の効果は生後 12 週齢でも観察された。以上から、AAV-F-iTrkB による遺伝子治療は、正常眼圧緑内障モデルにおける RGC 保護に有効な可能性が示された。またその効果は 1 回の投与で長期間に渡る可能性が示された⁴⁾。

(5) 視神経外傷モデルを用いて、一旦退縮した視神経軸索を、遺伝子治療によって再生することができるかを検討した。AAV-GFP を投与してから 2 週間後のマウス視神経では再生線維が全く観察されなかった。しかし AAV-F-iTrkB による治療群では 2 週間、4 週間と時間が経過するにつれて再生線維が中枢側に伸展していき、4 週間後では一部の線維が視交叉に到達することが確認された⁴⁾。

以上のように、一遺伝子の過剰発現だけで視交叉に到達するほどの再生効果を得られたという報告はほぼ見当たらないことから、AAV-F-iTrkB は神経保護と軸索再生の両面で有用なツールとなることが期待される⁶⁾。

(6) 視神経外傷後の RGC のトランスクリプトーム解析を行い、生存および再生を制御する遺伝子を検討したところ、ERK の下流で働く転写活性因子 Elk-1 が有力な候補であることがわかった。そこで視神経外傷モデルマウスの眼球に AAV-Elk-1 を投与し、RGC において Elk-1 を過剰発現したところ、強力な RGC 保護と軸索再生効果が確認された (図 2)。以上から、AAV-Elk-1 による遺伝子治療は、RGC の軸索再生に有効な可能性が示された⁵⁾。

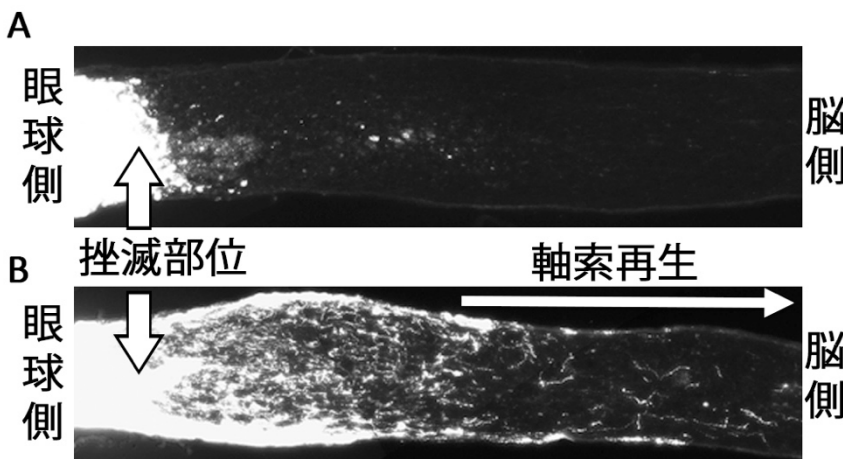


図 2 視神経損傷マウスの眼球に遺伝子治療ベクターを投与して、再生した視神経軸索を評価した。

(A) Elk-1 を抑制するウイルスベクターでは、再生軸索が観察されなかった。

(B) AAV-Elk-1 ベクターの投与群では、強い視神経再生効果が確認された。

(7) 以上のように多くの面で進展が見られた本研究であるが、最終年度には Stanford 大学において Glaucoma symposium を開催し、お互いに研究の進捗状況を共有することができた。さらなる共同研究を進めていく予定で、次のテーマを計画中である。

<引用文献>

- 1) Zhang J, et al. Silicone oil-induced ocular hypertension and glaucomatous neurodegeneration in mouse. *eLife* 8, e45881, 2019.
- 2) Harada T et al. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest* 117, 1763-1770, 2007.
- 3) Sano H et al. Differential effects of *N*-acetylcysteine on retinal degeneration in two mouse models of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis* 10, 75, 2019.
- 4) Nishijima E,[†] Honda S,[†] Kitamura Y,[†] Namekata K,[†] et al. ([†]These authors contributed equally to this work.) Vision protection and robust axon regeneration in glaucoma models by membrane-associated Trk receptors. *Molecular Therapy* 31(3), 810-824, 2023.
- 5) Noro et al. Elk-1 regulates retinal ganglion cell axon regeneration after injury. *Sci Rep* 12(1), 17446, 2022.
- 6) Harada C, Guo X, Harada T. Monogenic gene therapy for glaucoma and optic nerve injury. *Neural Regeneration Research* 20, 815-816, 2025.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 13件）

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Noro Takahiko, Shah Sahil H., Yin Yuqin, Kawaguchi Riki, Yokota Satoshi, Chang Kun-Che, Madaan Ankush, Sun Catalina, Coppola Giovanni, Geschwind Daniel, Benowitz Larry I., Goldberg Jeffrey L. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Elk-1 regulates retinal ganglion cell axon regeneration after injury | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 17446 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-21767-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Namekata Kazuhiko, Noro Takahiko, Nishijima Euido, Sotozono Akiko, Guo Xiaoli, Harada Chikako, Shinozaki Youichi, Mitamura Yoshinori, Nakano Tadashi, Harada Takayuki | 4. 巻 154 |
| 2. 論文標題 Drug combination of topical ripasudil and brimonidine enhances neuroprotection in a mouse model of optic nerve injury | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences | 6. 最初と最後の頁 326 ~ 333 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2024.02.011 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Sotozono Akiko, Namekata Kazuhiko, Guo Xiaoli, Shinozaki Youichi, Harada Chikako, Noro Takahiko, Nakano Tadashi, Harada Takayuki | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Membrane-anchored intracellular insulin receptor or insulin-like growth factor-1 receptor elicits ligand-independent downstream signaling | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports | 6. 最初と最後の頁 101799 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2024.101799 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Shinozaki Youichi, Namekata Kazuhiko, Guo Xiaoli, Harada Takayuki | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Glial cells as a promising therapeutic target of glaucoma: beyond the IOP | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Ophthalmology | 6. 最初と最後の頁 1310226 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fopht.2023.1310226 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Namekata Kazuhiko, Tsuji Naoki, Guo Xiaoli, Nishijima Euido, Honda Sari, Kitamura Yuta, Yamasaki Atsushi, Kishida Masamichi, Takeyama Jun, Ishikawa Hirokazu, Shinozaki Youichi, Kimura Atsuko, Harada Chikako, Harada Takayuki | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Neuroprotection and axon regeneration by novel low-molecular-weight compounds through the modification of DOCK3 conformation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cell Death Discovery | 6. 最初と最後の頁 166 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-023-01460-8 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Nishijima Euido, Honda Sari, Kitamura Yuta, Namekata Kazuhiko, Kimura Atsuko, Guo Xiaoli, Azuchi Yuriko, Harada Chikako, Murakami Akira, Matsuda Akira, Nakano Tadashi, Parada Luis F., Harada Takayuki | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Vision protection and robust axon regeneration in glaucoma models by membrane-associated Trk receptors | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Therapy | 6. 最初と最後の頁 810 ~ 824 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymthe.2022.11.018 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Guo Xiaoli, Harada Chikako, Harada Takayuki | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Asking one mechanism in glial cells during neuroinflammation | 5. 発行年 2025年 |
| 3. 雑誌名 Neural Regeneration Research | 6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1078 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/NRR.NRR-D-24-00225 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Harada Chikako, Guo Xiaoli, Harada Takayuki | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Monogenic gene therapy for glaucoma and optic nerve injury | 5. 発行年 2025年 |
| 3. 雑誌名 Neural Regeneration Research | 6. 最初と最後の頁 815 ~ 816 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/NRR.NRR-D-24-00133 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Kiyota Naoki, Namekata Kazuhiko, Nishijima Euido, Guo Xiaoli, Kimura Atsuko, Harada Chikako, Nakazawa Toru, Harada Takayuki | 4. 巻 799 |
| 2. 論文標題 Effects of constitutively active K-Ras on axon regeneration after optic nerve injury | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Neuroscience Letters | 6. 最初と最後の頁 137124 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2023.137124 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Shinozaki Youichi, Leung Alex, Namekata Kazuhiko, Saitoh Sei, Nguyen Huy Bang, Takeda Akiko, Danjo Yosuke, Morizawa Yosuke M., Shigetomi Eiji, Sano Fumikazu, Yoshioka Nozomu, Takebayashi Hirohide, Ohno Nobuhiko, Segawa Takahiro, Miyake Kunio, Kashiwagi Kenji, Harada Takayuki, Ohnuma Shin-ichi, Koizumi Schuichi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Astrocytic dysfunction induced by ABCA1 deficiency causes optic neuropathy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Science Advances | 6. 最初と最後の頁 eabq1081 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abq1081 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Guo Xiaoli, Kimura Atsuko, Namekata Kazuhiko, Harada Chikako, Arai Nobutaka, Takeda Kohsuke, Ichijo Hidenori, Harada Takayuki | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 ASK1 signaling regulates phase-specific glial interactions during neuroinflammation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2103812119 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2103812119 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Brahma Musukha Mala, Takahashi Kazuya, Namekata Kazuhiko, Harada Takayuki, Goshima Yoshio, Ohshima Toshio | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Genetic inhibition of collapsin response mediator protein 2 phosphorylation ameliorates retinal ganglion cell death in normal tension glaucoma models | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Genes to Cells | 6. 最初と最後の頁 526 ~ 536 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12971 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Guo Xiaoli, Kimura Atsuko, Namekata Kazuhiko, Harada Chikako, Arai Nobutaka, Takeda Kohsuke, Ichijo Hidenori, Harada Takayuki | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 ASK1 signaling regulates phase-specific glial interactions during neuroinflammation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2103812119 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2103812119 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Ohashi Tsutomu, Namekata Kazuhiko, Guo Xiaoli, Kimura Atsuko, Harada Chikako, Harada Takayuki | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Effects of lighting environment on the degeneration of retinal ganglion cells in glutamate/aspartate transporter deficient mice, a mouse model of normal tension glaucoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports | 6. 最初と最後の頁 101197 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101197 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Nishijima Euido, Namekata Kazuhiko, Kimura Atsuko, Guo Xiaoli, Harada Chikako, Noro Takahiko, Nakano Tadashi, Harada Takayuki | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Topical ripasudil stimulates neuroprotection and axon regeneration in adult mice following optic nerve injury | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 15709 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72748-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Harada Chikako, Noro Takahiko, Kimura Atsuko, Guo Xiaoli, Namekata Kazuhiko, Nakano Tadashi, Harada Takayuki | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Suppression of Oxidative Stress as Potential Therapeutic Approach for Normal Tension Glaucoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Antioxidants | 6. 最初と最後の頁 874 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9090874 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 野呂隆彦、原田高幸 | 4. 巻 91 |
| 2. 論文標題 視神経と再生研究 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 日本の眼科 | 6. 最初と最後の頁 24～28 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Noro Takahiko, Guo Xiaoli, Namekata Kazuhiko, Shinozaki Youichi, Hashimoto Nanako, Moriya-Ito Keiko, Harada Chikako, Nakano Tadashi, Harada Takayuki | 4. 巻 855 |
| 2. 論文標題 Valproic acid prevents NMDA-induced retinal degeneration in marmosets | 5. 発行年 2025年 |
| 3. 雑誌名 Neuroscience Letters | 6. 最初と最後の頁 138197 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2025.138197 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 9件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 外園晶子、行方和彦、郭曉麗、篠崎陽一、野呂隆彦、中野匡、原田高幸。 |
| 2. 発表標題 常時活性化型インスリン受容体の遺伝子治療によるシナプス再生と網膜機能回復 |
| 3. 学会等名 第128回日本眼科学会総会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 外園晶子、篠崎陽一、行方和彦、郭 曉麗、野呂隆彦、中野 匡、原田高幸。 |
| 2. 発表標題 常時活性化型インスリン受容体の遺伝子治療による視機能回復 |
| 3. 学会等名 第35回日本緑内障学会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西島義道、行方和彦、本田紗里、北村裕太、木村敦子、郭 曉麗、安土ゆり子、原田知加子、野呂隆彦、中野匡、原田高幸. |
| 2. 発表標題 改変型神経栄養因子受容体を用いた神経保護および軸索再生治療の可能性 |
| 3. 学会等名 第128回日本眼科学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 外園晶子、郭曉麗、行方和彦、野呂隆彦、中野匡、原田高幸. |
| 2. 発表標題 インスリン受容体の遺伝子治療による網膜神経節細胞の樹状突起再生 |
| 3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sotozono A, Guo X, Namekata K, Noro T, Nakano T, Harada T. |
| 2. 発表標題 Dendrite regeneration of retinal ganglion cells by gene therapy using a constitutive active form of insulin receptor |
| 3. 学会等名 10th World Glaucoma Congress（国際学会） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 外園晶子、行方和彦、郭曉麗、篠崎陽一、野呂隆彦、中野匡、原田高幸. |
| 2. 発表標題 改変型インスリン受容体の遺伝子治療による網膜神経保護と視神経再生 |
| 3. 学会等名 第34回日本緑内障学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Harada T, Namekata K, Sotozono A, Shinozaki Y, Guo X, Harada C. |
| 2. 発表標題 Neuroprotection and axon regeneration in glaucoma models by gene therapy using modified tyrosine kinase receptors |
| 3. 学会等名 26th EVER CONGRESS (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原田高幸 |
| 2. 発表標題 加齢性変化から視機能を守り、再生させる、新しい治療法の開発 |
| 3. 学会等名 第96回日本生化学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 原田高幸 |
| 2. 発表標題 視神経変性疾患の病態解明と治療研究 |
| 3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原田高幸 |
| 2. 発表標題 神経栄養因子受容体のシグナル伝達経路を活用した神経保護療法の検討 |
| 3. 学会等名 第33回日本緑内障学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kiyota N, Namekata K, Guo X, Kimura A, Nakazawa T, Harada T. |
| 2. 発表標題 Constitutively active Ras promotes protection and axon regeneration in retinal ganglion cells after optic nerve injury. |
| 3. 学会等名 ARVO 2022 annual meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 原田高幸 |
| 2. 発表標題 視神経再生関連因子 |
| 3. 学会等名 第59回日本神経眼科学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原田高幸 |
| 2. 発表標題 Exploring new glaucoma therapies using animal models. |
| 3. 学会等名 第32回日本緑内障学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kimura A, Nishijima E, Kitamura Y, Honda S, Guo X, Harada C, Namekata K, Harada T. |
| 2. 発表標題 AAV-mediated delivery of constitutively active TrkB promotes CNS axon regeneration and neuroprotection. |
| 3. 学会等名 Neuroscience Meeting 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 行方和彦、西島義道、北村裕太、本田紗里、郭曉麗、木村敦子、原田知加子、原田高幸. |
| 2. 発表標題 活性型TrkBを活用した遺伝子治療による神経保護と軸索再生. |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kimura A, Namekata K, Guo X, Arai N, Harada C, Harada T. |
| 2. 発表標題 Microglial DOCK8 and neurodegeneration. |
| 3. 学会等名 The 4th International Conference on Applied Biochemistry and Biotechnology (ABB 2021) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Guo X, Namekata K, Kimura A, Harada C, Harada T. |
| 2. 発表標題 The renin-angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of optic neuritis. |
| 3. 学会等名 Annual Global Conference on Neuroscience and Neurology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kimura A, Nishijima E, Kitamura Y, Honda S, Guo X, Harada C, Namekata K, Harada T. |
| 2. 発表標題 Gene therapy with modified TrkB induces neuroprotection and axon regeneration. |
| 3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nishijima E, Honda S, Namekata K, Kimura A, Guo X, Harada C, Nakano T, Harada T. |
| 2. 発表標題 Gene therapy with mutant TrkB receptor protects retinal ganglion cell and retinal function in a mouse model of normal tension glaucoma. |
| 3. 学会等名 World Glaucoma Congress 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nishijima E, Namekata K, Kimura A, Kitamura Y, Honda S, Guo X, Harada C, Nakano T, Harada T. |
| 2. 発表標題 Gene therapy with mutant TrkB receptors protects retinal neurons and promotes optic nerve regeneration without ligands. |
| 3. 学会等名 ARVO 2021 annual meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Guo X, Kimura A, Namekata K, Harada C, Harada T. |
| 2. 発表標題 Pathogenic roles of glial ASK1 signaling in neuroinflammation. |
| 3. 学会等名 ARVO 2021 annual meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 野呂隆彦 |
| 2. 発表標題 正常眼圧緑内障と脳脊髄圧 |
| 3. 学会等名 第32回日本緑内障学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 野呂隆彦 |
| 2. 発表標題 高齢マーマセットと緑内障 |
| 3. 学会等名 第14回眼抗加齢医学研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

| | | |
|--|------------------|-------------------|
| 産業財産権の名称 インスリン受容体断片をコードする核酸構築物、及びその利用 | 発明者 行方和彦、原田高幸 | 権利者 東京都医学総合研究所 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-061682 | 出願年 2024年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

| |
|---|
| <p>DOCK3の構造変化を起こす低分子化合物による神経保護と軸索再生 https://www.igakuken.or.jp/retina/topics/topics15.html 緑内障モデルにおいて病態の進行を予防し、視神経を再生する、新しい遺伝子治療ベクター https://www.igakuken.or.jp/retina/topics/topics14.html Gene therapy using neurotrophin receptor https://www.igakuken.or.jp/english/topics/2022/e-1208.html ASK1シグナルは神経炎症におけるグリア間相互作用を病期特異的に制御する https://www.igakuken.or.jp/topics/2022/0201.html ASK1 signaling regulates glial interactions https://www.igakuken.or.jp/english/topics/2022/e-0201.html 視覚病態プロジェクト https://www.igakuken.or.jp/retina/Visual Research Project https://www.igakuken.or.jp/english/project/detail/retina.html 未来を話そう！プロジェクト研究の紹介 https://www.igakuken.or.jp/project/to-tomin/to-pro26.html 東京慈恵会医科大学眼科 https://www.hosp.jikei.ac.jp/diagnosis/department/216.html</p> |
|---|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 野呂 隆彦 (NORO Takahiko) (00349606) | 東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651) | |
| 研究分担者 | 中野 匡 (NAKANO Tadashi) (90217795) | 東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 | | | |
|---------|-----------------------------------|---|--------------------|--|
| 米国 | Stanford University | Memorial Sloan Kettering Cancer Center | Harvard University | |
| 英国 | UCL Institute of Ophthalmology | | | |