

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02819

研究課題名（和文）神経変性疾患における神経突起修復と機能回復の検討

研究課題名（英文）Investigation into neuronal repair and functional recovery in neurodegenerative diseases

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） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：神経変性疾患は神経突起の退縮によるシナプスの消失や細胞死が原因となって進行していく。そこで脳由来神経栄養因子BDNFの高親和性受容体であるTrkBの細胞内領域のみを細胞膜に強制発現させるアデノ随伴ウイルスベクター（AAV-iTrkB）を作製して、視神経外傷モデルに投与したところ、視神経軸索の再生が確認された。緑内障モデルに投与した場合には、細胞死が抑制された。さらに視中枢である上丘の外傷モデルにおいては、再生線維が切断部位を超えて上丘内に到達して、視機能動眼反射が一部改善した。以上からAAV-iTrkBベクターを用いた遺伝子治療が、神経突起の伸長や神経機能の回復に寄与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視神経外傷や緑内障などで視神経が変性した場合、現在のところ直接的な治療法は開発されていない。今回作製した遺伝子治療ベクター（AAV-iTrkB）はBDNFの投与を必要としない画期的なものであり、視神経の保護や再生にも強力な効果を示した。この成果は国際的な専門誌において発表済み（Molecular Therapy, 2023）であり、国際特許申請も終わっている。またこうした新しい手法は他の神経変性疾患の治療にも応用可能であることから、将来的に大きな社会的意義を持つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Neurodegenerative diseases progress due to synapse loss and cell death caused by neurite retraction. Therefore, an adeno-associated viral vector (AAV-iTrkB) was created to force expression of the intracellular region of TrkB, a high-affinity receptor for brain-derived neurotrophic factor (BDNF), at the plasma membrane. When AAV-iTrkB was administered to an optic nerve trauma model, regeneration of optic nerve axons was observed. When administered to a glaucoma model, cell death was suppressed. Furthermore, in an optic tract transection model, regenerating axons successfully formed pathways to their brain targets, resulting in partial recovery of visual behavior. These results indicate that gene therapy using AAV-iTrkB vector may contribute to neurite outgrowth and recovery of neuronal function.

研究分野：神経科学

キーワード：神経変性疾患 遺伝子治療 軸索再生 視神経再生

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国における失明原因の多くは網膜と視神経の変性疾患で占められており、現在のように技術的に進化した治療や手術でも回復困難な症例が多いのが実態である。例えば失明原因の第1位である緑内障は網膜神経節細胞 (Retinal ganglion cell; 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。さらに頭部外傷や脳卒中などによって視神経や視覚経路が損傷し、視力や視野を喪失するケースも多数見られる。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が一定の割合で観察される。視神経や頭部の外傷についても回復が困難な場合が多いことから、こうした視神経や視覚経路が障害される疾患に関して、全く新しい治療法の開発が求められる状況にある。

(2) 一方、眼科領域では遺伝性網膜ジストロフィーなど、視細胞変性疾患に対する遺伝子治療が国内外で進められており、海外ではすでに承認されている事例もある。そこで本研究では複数の疾患モデルを用いて緑内障に対する遺伝子治療実験を行い、その効果を検討した。また RGC に対する保護効果に加えて、一旦変性した視神経軸索が再生する可能性について、合わせて検討を行った。

2. 研究の目的

視神経または脳内の視覚経路が障害を受けた場合の2種類のケースを想定し、遺伝子治療を活用することにより、一旦失明した状態からの視機能の回復を目指す。これにより緑内障や視神経外傷等による網膜・視神経変性に加えて、頭部外傷や脳卒中後に起きた視覚障害についても幅広く対応可能となる。

3. 研究の方法

(1) 常時活性化型 TrkB 分子の開発

神経細胞の保護に有用な分子として、以前から神経栄養因子の活用が検討されてきた。例えば脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) の眼球内投与は網膜の神経保護に有用であるが、有効期間が短いのが難点である。一方、BDNF の高親和性受容体である TROPOMYOSIN RECEPTOR KINASE B (TrkB) を用いた遺伝子治療については、全長 TrkB は分子量が大きいため promoter 領域のサイズに制限が加わり、強力な発現量を得ることができない。遺伝子治療用ベクターとして活用されるアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus; AAV) は比較的小さな DNA しか運搬できないため、発現分子のサイズを縮小することは非常に重要な課題である。また TrkB が細胞膜上に発現しているタイミングで BDNF が供給される必要があるため、BDNF の発現に依存した神経保護になってしまい、高い治療効果を得るのが困難であった。そこで本研究では TrkB の中でも tyrosine kinase 活性のある細胞内領域のみをファルネシル化することにより、細胞膜に過剰発現させる常時活性化型 TrkB 分子 (F-iTrkB) を開発した。

(2) 常時活性化型 TrkB を用いた遺伝子治療ベクターの網膜内発現

F-iTrkB を用いた遺伝子ベクター (AAV-F-iTrkB) を作製し、眼球内投与による発現確認を行った。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、あるいは正常眼圧緑内障モデルである GLAST 欠損マウス¹⁾²⁾に AAV-GFP または AAV-F-iTrkB を1回だけ眼球内投与した。

(4) 視神経損傷マウスあるいは脳内視覚経路損傷モデル (optic tract transection model)³⁾⁴⁾ に対して AAV-GFP または AAV-F-iTrkB を1回だけ眼球内投与した。さらに tracer (CTB647) の注入を行った。

4. 研究成果

(1) iTrkB は全長よりも分子量が小さいため、最も活性の強い全長 CAG promoter を使用可能であった。コントロールとして GFP 搭載ベクター (AAV-GFP) を眼球内投与したところ、ほぼ網膜全体におよぶ発現が確認された。また AAV-F-iTrkB 投与後網膜の Western blot では、F-iTrkB の発現が確認できた。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 および AKT の活性化が確認された。以上から AAV-F-iTrkB は RGC に対する遺伝子治療研究に十分なポテンシャルを持つことが確認できた。

(2) 次に *in vivo* における実験として、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⁵⁾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数は正常個体の3分の1程度にまで低下していたが、AAV-F-iTrkBによる治療群では生存RGC数が約2倍と、有意に増加していた(図1)。

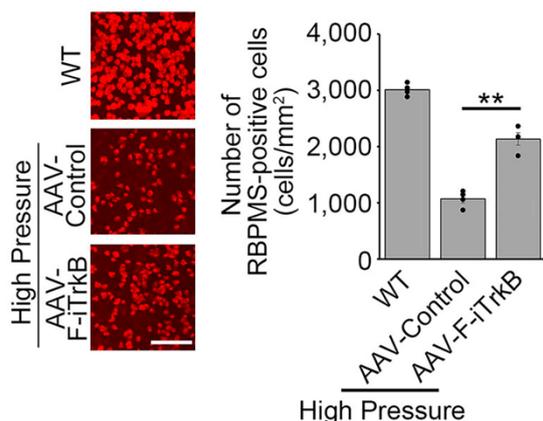


図1 高眼圧緑内障モデルに対するF-iTrkBを用いた遺伝子治療の効果

(左) RBPMS抗体による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。

(3) GLAST欠損(GLAST KO)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(図2)。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による治療群では生存RGC数がコントロール群よりも有意に多かった。生後12週齢では5週齢と比較して、コントロール群でもさらなるRGC数の減少は見られなかったが、AAV-F-iTrkBによる治療群でもRGC数には大きな変化は見られなかった。以上から、AAV-F-iTrkBによる遺伝子治療は、緑内障モデルにおけるRGC保護に有効であり、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。

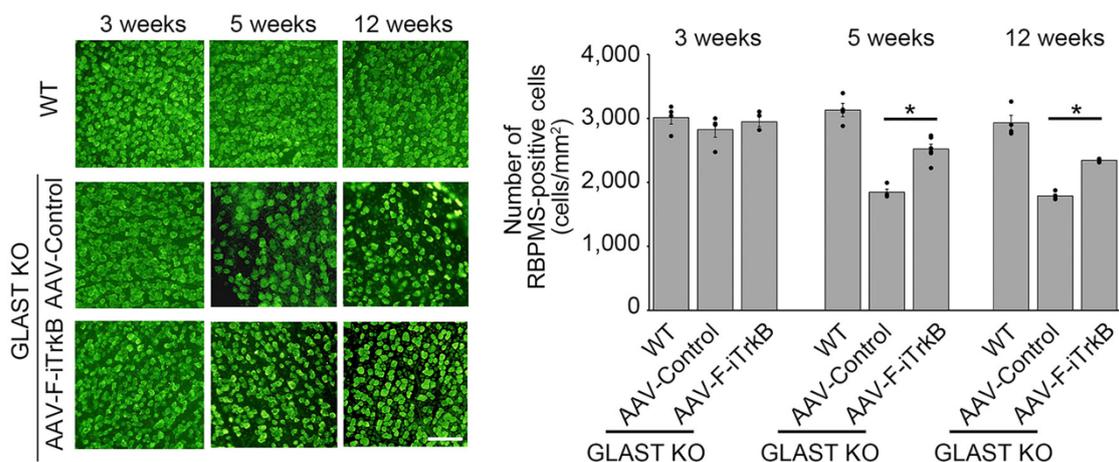


図2 正常眼圧緑内障モデル(GLAST KOマウス)に対するF-iTrkBを用いた遺伝子治療の効果

(左) RBPMS抗体によるRGC染色像。GLAST KOマウスでは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 < 0.05。

(3) AAV-F-iTrkBによる遺伝子治療実験においては、一度の眼球内投与で強い神経保護効果を得られた。そこで引き続き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(図3, 左上)。しかしAAV-F-iTrkBによる治療群では2週間(図3, 左中)、4週間(図3, 左下)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(図3, 右下)。

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。

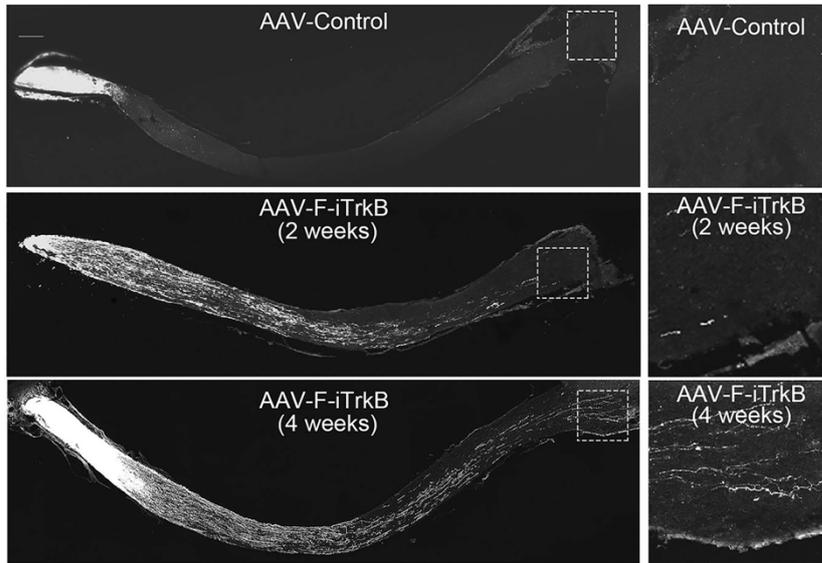


図3 F-iTrkBを用いた遺伝子治療による視神経軸索の再生効果

(左) AAV-GFPを投与した2週間後 (AAV-Control, 上段), AAV-F-iTrkB投与の2週間後 (中段), AAV-F-iTrkB投与の4週間後 (下段)における再生した視神経軸索。

(右) 左図中の四角部分 (視交叉付近) の拡大図。AAV-F-iTrkBによる遺伝子治療の4週間後には多くの再生軸索が視交叉に到達していることが確認できる。

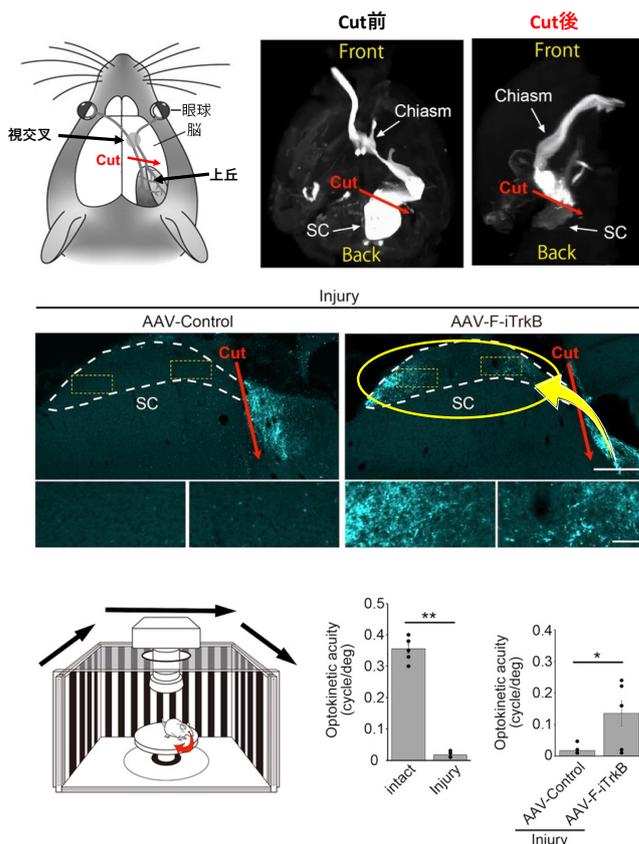


図4 上丘損傷モデルに対する遺伝子治療による視機能の回復

(上段) 上丘 (SC) 損傷後の個体では、眼球に投与した色素が障害部位で途絶している。

(中段) 右の遺伝子治療後の個体では、上丘内に多数の再生線維が観察された (黄色円内)。

(下段) 上丘損傷によって視機性動眼反射は大きく低下するが、遺伝子治療後の個体では部分的な回復が確認された。

(4) 頭部外傷のモデルとして視覚中枢である上丘において視覚経路を切断したマウスを作製した (図4, 上段)。このマウスの眼球内に遺伝子治療ベクターを投与すると、多くの再生線維が切断部位を超えて、上丘内に到達した (図4, 中段)。視機能が回復しているかどうかを調べるために視機性動眼反射を計測したところ、遺伝子治療群では部分的ながら、改善することが確認できた (図4, 下段)。以上から AAV-iTrkBベクターを用いた遺伝子治療が、緑内障を含む網膜変性疾患の進行抑制だけでなく、視覚経路損傷後の視機能回復にも寄与する可能性が示された。

<引用文献>

- ① Harada T et al. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest* 117, 1763-1770, 2007.
- ② 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.
- ③ Bei et al. Restoration of visual function by enhancing conduction in regenerated axons. *Cell* 164, 219-232, 2016.
- 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 Zhang J, et al. Silicone oil-induced ocular hypertension and glaucomatous neurodegeneration in mouse. *eLife* 8, e45881, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Seki Erika, Guo Xiaoli, Namekata Kazuhiko, Komori Takashi, Hayashi Hiroyuki, Arai Nobutaka, Harada Takayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 ASK1 activation in glial cells in post mortem multiple sclerosis tissue	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12978	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 Wang Yuebing, Brahma Musukha Mala, Takahashi Kazuya, Hernandez Alessandra Nolia Blanco, Ichikawa Koki, Minami Syuntaro, Goshima Yoshio, Harada Takayuki, Ohshima Toshio	4. 巻 26
2. 論文標題 Drug Treatment Attenuates Retinal Ganglion Cell Death by Inhibiting Collapsin Response Mediator Protein 2 Phosphorylation in Mouse Models of Normal Tension Glaucoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 NeuroMolecular Medicine	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12017-024-08778-1	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, 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 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 -
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 -
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 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 Harada Chikako, Guo Xiaoli, Harada Takayuki	4. 巻 -
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 -
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 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 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 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 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 -

[学会発表] 計21件(うち招待講演 8件/うち国際学会 9件)

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 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 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、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 大橋勉、藤谷顕雄、吉田麻衣子、長尾里栄子、原田高幸、行方和彦、小島隆司.
2. 発表標題 偽落屑症候群と非偽落屑症候群における前房水中のアミロイドベータ濃度の比較
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 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 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 3rd 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 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 meeting (国際学会)
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>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/topics/2022/1208.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/project/detail/retina.html 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 網膜・視神経変性疾患の病態解明と治療法 https://www.igakuken.or.jp/retina/index.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	行方 和彦 (NAMEKATA Kazuhiko) (70392355)	公益財団法人東京都医学総合研究所・疾患制御研究分野・副 参事研究員 (82609)	
研究分担者	原田 知加子 (HARADA Chikako) (20435720)	公益財団法人東京都医学総合研究所・疾患制御研究分野・研 究員 (82609)	

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	Memorial Sloan Kettering Cancer Center			