

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	視機能障害を起こす神経変性疾患の発症機序解明と治療法に関する研究
研究機関・ 部局・職名	公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員
氏名	原田 高幸

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	67,000,000	67,000,000	0	67,000,000	66,975,617	24,383	0
間接経費	20,100,000	20,100,000	0	20,100,000	20,100,000	0	0
合計	87,100,000	87,100,000	0	87,100,000	87,075,617	24,383	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	961,566	15,183,752	9,935,686	14,200,527	40,281,531
旅費		680,650	523,770	275,530	1,479,950
謝金・人件費等		5,549,921	7,265,810	5,776,327	18,592,058
その他	1,034,116	3,583,927	509,271	1,494,764	6,622,078
直接経費計	1,995,682	24,998,250	18,234,537	21,747,148	66,975,617
間接経費計	600,000	7,500,000	6,000,000	6,000,000	20,100,000
合計	2,595,682	32,498,250	24,234,537	27,747,148	87,075,617

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
サーマルサイクラー	AB Veriti200	1	926,100	926,100	2011/8/17	(公財)東京都医学総合研究所
MouseOptoMotry	Cerebra1Mechanics社	1	4,410,000	4,410,000	2014/1/9	(公財)東京都医学総合研究所
顕微鏡デジタルカメラ	オリンパス DP73-SET-	1	1,490,475	1,490,475	2014/1/31	(公財)東京都医学総合研究所

5. 研究成果の概要

我が国で最大の失明原因である緑内障においては、不可逆的な網膜の細胞死と視神経の変性が大きな問題となっている。本研究では世界初の正常眼圧緑内障モデルを活用して、既知および新規薬物による神経保護効果を検討し、複数の候補を見出した。またDock3という新たなグアニンヌクレオチド交換因子が酸化ストレスやグルタミン酸毒性から網膜神経細胞を保護することがわかった。さらにDock3には視神経の再生効果も確認され、これまでに複数の作用機序を解明した。視覚障害がもたらす社会損失額は8兆円以上とされており、本研究の成果はその解決の一助となることが期待される。

課題番号	LS133
------	-------

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます
------------------

研究課題名 (下段英語表記)	視機能障害を起こす神経変性疾患の発症機序解明と治療法に関する研究
	Research on neurodegenerative disorders that generate visual impairment.
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・副参事研究員
	Associate Director, Department of Sensory and Motor Systems, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
氏名 (下段英語表記)	原田高幸
	Takayuki Harada

### 研究成果の概要

(和文):

我が国で最大の失明原因である緑内障においては、不可逆的な網膜の細胞死と視神経の変性が大きな問題となっている。本研究では世界初の正常眼圧緑内障モデルを活用して、既知および新規薬物による神経保護効果を検討し、複数の候補を見出した。また Dock3 という新たなグアニンクレオチド交換因子が酸化ストレスやグルタミン酸毒性から網膜神経細胞を保護することがわかった。さらに Dock3 には視神経の再生効果も確認され、これまでに複数の作用機序を解明した。視覚障害がもたらす社会損失額は8兆円以上とされており、本研究の成果はその解決の一助となることが期待される。

(英文):

The most common cause of visual loss in Japan is glaucoma, in which loss of retinal neurons and optic nerve degeneration occur irreversibly. In this project, we identified several new and known drugs that protect retinal neurons using mouse models of normal tension glaucoma. We found that Dock3, a neuron-specific guanine nucleotide exchange factor, protects retinal neurons from glutamate neurotoxicity and oxidative stress. In addition, we demonstrated that Dock3 promotes optic nerve regeneration by stimulating several pathways. Amount of social loss due to visual

disturbances in Japan is estimated to be over 80 billion USD. Our results provide novel targets for preventing retinal diseases and may lead to development of new therapeutic strategies.

1. 執行金額 87,075,617 円  
(うち、直接経費 66,975,617 円、 間接経費 20,100,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

我が国における中途失明の原因の多くは網膜および視神経の疾患によって占められるが、いずれの疾患においても詳細な発症メカニズムが明らかになっていない。また白内障などのように手術では解決できない部分も多く、視機能の維持が困難となったケースでは Quality of Life の観点からも大きな社会的問題となっている。ある試算では、視覚障害がもたらす社会損失額は8兆円以上とされている。そこで本研究では視機能障害、特に失明を引き起こす網膜・視神経疾患の病態を明らかにし、新たな治療法を開発することを目的とする。

日本における最大の中途失明原因は緑内障であり、近年の大規模な疫学調査の結果から、40才以上の有病率は約6%にのぼることが判明した。緑内障はこれまで眼圧が上昇することによって網膜神経節細胞とその軸索である視神経が変性し、結果的に回復不能な視野障害に陥るものと考えられてきた。しかし本邦では眼圧が正常であるにもかかわらず緑内障症状を発症する正常眼圧緑内障が全体の約7割を占めるという、驚くべき結果が明らかとなった (Iwase et al. *Ophthalmology*, 2004)。我々は10年以上に渡るグルタミン酸輸送体の研究過程で、GLAST または EAAC1 の欠損 (KO) マウスは、正常眼圧緑内障モデルとして活用可能であることを見出した (Harada et al. *J Clin Invest*, 2007; *Cell Death Differ*, 2010)。そこで本研究では同マウスを用いて、新たな神経保護薬の探索に挑戦する。またヒト緑内障ではグルタミン輸送体の発現量低下が報告されていることから、緑内障患者におけるグルタミン酸輸送体などの遺伝子解析を行うことにより、正常眼圧緑内障の発症予測が可能か検討を進める。

正常眼圧緑内障以外にも我が国に特有の問題として、多発性硬化症 (MS) に合併する視神経炎が欧米と比較して重症化しやすく、寛解が見られないまま予後不良となりやすいことがあげられる。また視神経外傷による視機能障害には有効な治療法が確立されていない。そこで本研究では視神経炎および視神経外傷に対する新たな治療法を模索する。

現在ではあらゆる神経変性疾患に対する根本的な解決法として再生療法が脚光を浴びている。我々は Dock family と総称される新たな guanine nucleotide exchange factor (GEF) の一員である Dock3 が神経特異的に発現し、視神経再生を促進可能なことを見出している (Namekata et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010)。本研究ではこのテーマをさらに発展させ、Dock family 全体の機能解明と視神経再生への応用研究を推進していきたい。

#### 4. 研究計画・方法

##### (1) Dock family の機能解析と視神経軸索再生への応用

我々は Dock3 が細胞膜上でリン酸化修飾を受けることによって Rac1 活性を高めるほか、アクチンの重合を促進する WAVE 蛋白の細胞膜移行を促進することを突き止めた (Namekata et al. PNAS, 2010)。そこで Dock3 と結合する分子のスクリーニングを行い、機能の全体像を解明する。すでに Dock3 が微小管重合を促進する新たな経路を見出しており、視神経再生を促進する手法について検討する。

##### (2) 緑内障治療研究

正常眼圧緑内障モデル動物である GLAST または EAAC1 KO マウスに対して新規および既知薬剤を投与してその治療効果を判定する。また GLAST KO マウスに Dock3 過剰発現 (Tg) マウスを交配し、視神経変性やグルタミン酸毒性への耐性を検討する。これらの基礎研究に加え緑内障患者の血液サンプルを集め、GLAST 等における遺伝子変異の検索を行う。

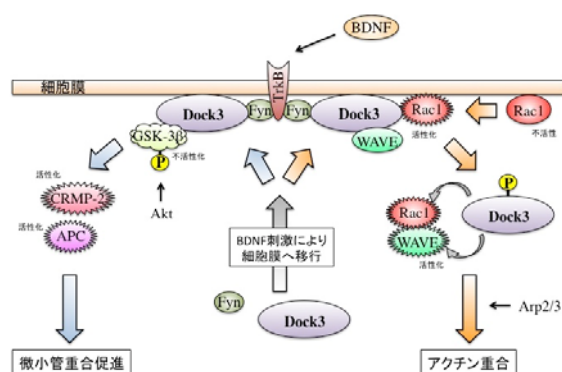
##### (3) 視神経損傷および視神経炎の治療研究

交通外傷などによる視神経外傷には治療法がなく、神経保護療法の登場が期待されている。また MS のモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) においては、脊髄症状と視神経炎が発症することを確認している (Guo et al. EMBO Mol Med, 2010)。本研究では薬剤投与などにより、こうした症状の軽減が可能か検討する。

#### 5. 研究成果・波及効果

##### (1) Dock3 過剰発現による視神経軸索再生のメカニズムを解明

Dock3 は中枢神経系に特異的に分布し Rho family 低分子量 G タンパク質である Rac1 を活性化する GEF である。Dock3 Tg マウスを用いて視神経損傷モデルを作製したところ、野生型マウスと比較して視神経軸索の再生が有意に促進されることを報告した (Namekata et al., PNAS, 2010)。Dock3 は BDNF の刺激によって成長円錐の細胞膜に輸送されるが、この時点



では WASP family verprolin-homologous protein (WAVE) と複合体を形成している。しかし細胞膜上で Rac1 を活性化すると同時に、自身がリン酸化修飾を受けることにより WAVE を解離することがわかった。つまり Dock3 は自ら Rac1 活性を高めるだけでなく、細胞膜近傍に WAVE を供給するという二つの機構で効率良くアクチン骨格の重合と軸索伸長を促進している可能性がある (上図、右側の経路)。軸索の伸長に深く関わる細胞骨格としては、アクチン骨格の他にチューブリン分子によって構成される微小管が知られている。アクチン骨格は成長円錐の細胞膜近傍で機能するが、微小管は神経軸索内部で束化した状態で存在しており、その重合状態が軸索の伸長に影響

を与える。微小管の重合・脱重合のバランスはチューブリンに結合するタンパク質 [タウタンパクや collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) など] によって調節されている。一方セリン／スレオニンキナーゼであるグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) は CRMP-2 のリン酸化を介して神経極性を制御することから、軸索伸長メカニズムへの関与が推定される。最近になって GSK-3 $\beta$  は Dock3 と細胞膜上で複合体を形成し、同じセリン／スレオニンキナーゼである Akt によって Ser9 部位がリン酸化修飾を受けて不活化されることがわかった。この Dock3 を介した GSK-3 $\beta$  の不活性化は CRMP-2 に加えて adenomatous polyposis coli (APC) の活性化を誘導しており、微小管の重合促進による軸索伸長効果を示した(前ページの図、左側の経路)。Dock3 によるアクチン細胞骨格の重合には GEF 活性が必要であったが、GSK-3 $\beta$  を介した微小管重合においては GEF 活性が関与しないことも判明した。以上から Dock3 は GEF 活性非依存的な経路によっても細胞骨格の制御が可能であることが示された (Namekata et al., J Neurosci, 2012)。以上から Dock3 の遺伝子治療や下流の経路を直接刺激することによる、新たな視神経再生療法の可能性が示された。

### (2) Dock3 過剰発現による神経保護効果のメカニズムを解明

我々は yeast two-hybrid 法による検討の過程で、主要なグルタミン酸受容体である NR2B の細胞内ドメインが Dock3 と結合することを見出した。通常、野生型マウスの眼球に過剰量のグルタミン酸を投与すると、網膜神経節細胞が死滅して減少する。ところが Dock3 Tg マウスでは、グルタミン酸投与後の NR2B 発現量が野生型マウスと比較して有意に減少し、神経細胞死も抑制されていた。Dock3 は細胞表面における NR2B の発現量を低減することで、グルタミン酸毒性を抑制した可能性がある。実際に Dock3 Tg マウス由来の培養網膜神経節細胞では、グルタミン酸負荷後のカルシウム流入と神経細胞死が抑制される。Dock3 Tg マウス由来の培養網膜神経節細胞は、過酸化水素による細胞死についても耐性を発揮することが確認された (Namekata et al., Cell Death and Differentiation, 2013)。そこで次に GLAST KO マウスと Dock3 Tg マウスを交配し、神経保護効果が得られるかどうかを検討した。その結果、GLAST KO:Dock3 Tg マウスでは、GLAST KO マウスで観察される緑内障の進行が抑制されることがわかった。さらに NR2B のリン酸化状態を調べたところ、GLAST KO マウスではリン酸化が亢進していたが、GLAST KO:Dock3 Tg マウスでは野生型マウスと同レベルまで低下していた。Dock3 と結合した NR2B ではリン酸化が抑制され、細胞内部への引き込みと分解が促進されたために、グルタミン毒性から保護されたことが考えられる。今後は Dock3 による NR2B 分解の制御機構について、さらなる解析を進めて行く予定である。

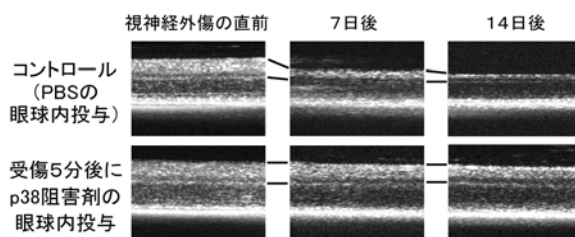
### (3) 正常眼圧緑内障の治療研究

EAAC1 KO マウスの網膜では AngII type 1 receptor (AT1-R) が増加するが、AT1-R 阻害剤の経口投与により網膜神経節細胞の保護効果が確認された。光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography; OCT) および多局所網膜電位による同一眼の経時的観察では、網膜内層の菲薄化や視機能低下も抑制されており、眼圧降下に依存しない新たな神経保護療法の可能性が示され

た(Semba et al., Cell Death and Disease, in press)。さらに EAAC1 KO マウスを活用して、alpha2 受容体阻害剤である brimonidine 点眼による神経保護効果を検討した。Alpha2 受容体は主に網膜神経節細胞と Müller 細胞に発現するが、グリア細胞における機能は良く知られていない。そこで培養 Müller 細胞に brimonidine を投与したところ、NGF、BDNF、bFGF などの栄養因子の産生量が増加することがわかった。近年では緑内障患者に対する NGF 点眼の治療が海外で行われており興味深い。また主に網膜神経節細胞において、brimonidine 点眼による NR2B の発現量減少が確認された。以上から brimonidine 点眼による神経保護効果には、グリアを介した間接作用が含まれることが明らかとなった(Semba et al., Cell Death and Disease, in press)。こうした成果は正常眼圧緑内障モデルなしには得難いものであり、今後の神経保護研究においても活用予定である。また緑内障患者の血液サンプルを解析した結果、GLAST に変異がある場合には約 10 倍程度、緑内障を発症しやすい可能性が出てきた。さらに複数のミスセンス変異において GLAST の膜発現量の低下やグルタミン酸取り込み活性の低下が細胞レベルで確認された。今後も症例数を増やして調査を継続する予定である。

#### (4) ASK1-p38 経路の阻害による視神経外傷後の神経細胞死の抑制

Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) はストレスによって活性化される Mitogen-activated protein kinase kinase kinase (MAP3K) の一つである。本研究では ASK1 が視神経外傷による網膜変性に与える影響を検討した。ASK1 KO マウスでは野生型マウスと比較して、視神経外傷後の神経細胞死が抑制された。ASK1 の下流では受傷後3時間で p38 MAPK の活性がピークとなった。そこで受傷5分後に p38 阻害剤を野生型マウスの眼球内に投与したところ、やはり神経細胞死が抑制された(Katome et al., Cell Death and Differentiation, 2013)。また OCT による同一個体の経時的観察により、p38 阻害剤による網膜内層の保護効果が確認された(下図)。本研究は ASK1-p38 MAPK 経路の活性化が視神経損傷による神経細胞死に関与しており、同経路の阻害剤の眼内投与が治療に有効である可能性を示した画期的なものとされ、新聞報道なども行われた。



#### (5) 視神経炎の治療研究

Spermidine は抗酸化作用を持つポリアミンの一種で、線虫やヒト免疫細胞の寿命を延長することが報告されている。視神経炎の発症には酸化ストレスの関与が指摘されていることから、本研究では spermidine を EAE マウスに経口投与し、その効果を検討した。その結果、視神経炎は軽症化し、視機能の改善も認められた。Spermidine は大豆や茶葉、キノコ類に豊富に含まれていることから、視神経炎や MS においても food factor による治療の可能性が示されたと考えられる(Guo et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2011)。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計21件	<p>(掲載済み一査読有り) 計9件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Namekata K, Kimura A, Kawamura K, Guo X, Harada C, Tanaka K and <u>Harada T</u>. Dock3 attenuates neural cell death due to NMDA neurotoxicity and oxidative stress in a mouse model of normal tension glaucoma. <i>Cell Death and Differentiation</i> 20: 1250–1256, 2013. ISSN: 1350–9047 doi: 10.1038/cdd.2013.91.</li> <li>2. Katome T, Namekata K, Guo X, Semba K, Kittaka D, Kawamura K, Kimura A, Harada C, Ichijo H, Mitamura Y and <u>Harada T</u>. Inhibition of ASK1–p38 pathway prevents neural cell death following optic nerve injury. <i>Cell Death and Differentiation</i> 20: 270–280, 2013. ISSN: 1350–9047 doi: 10.1038/cdd.2012.122</li> <li>3. Bai N, Hayashi H, Aida T, Namekata K, <u>Harada T</u>, Mishina M and Tanaka K. Dock3 interaction with a glutamate–receptor NR2D subunit protects neurons from excitotoxicity. <i>Molecular Brain</i> 6: 22, 2013. ISSN: 1756–6606 doi: 10.1186/1756–6606–6–22.</li> <li>4. Namekata K, Watanabe H, Guo X, Kittaka D, Kawamura K, Kimura A, Harada C and <u>Harada T</u>. Dock3 regulates BDNF–TrkB signaling for neurite outgrowth by forming a ternary complex with Elmo and RhoG. <i>Genes to Cells</i> 17: 688–697, 2012. ISSN 1365–2443 doi: 10.1111/j.1365–2443.2012.01616.x</li> <li>5. Namekata K, Harada C, Guo X, Kimura A, Kittaka D, Watanabe H and <u>Harada T</u>. Dock3 stimulates axonal outgrowth via GSK–3<math>\beta</math>–mediated microtubule assembly. <i>Journal of Neuroscience</i> 32: 264–274, 2012. ISSN 0270–6474 doi: 10.1523/JNEUROSCI.4884–11.2012</li> <li>6. Katome T, Namekata K, Naito T, Semba K, Guo X, Harada C, <u>Harada T</u>, Mitamura Y. Expression of promyelocytic leukemia protein and vascular endothelial growth factor in aqueous humor and vitreous fluid in patients with proliferative diabetic retinopathy. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 98: 9–11, 2012. ISSN: 0168–8227 doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.020</li> <li>7. Tomida M, Mitamura Y, Katome T, Eguchi H, Naito T and <u>Harada T</u>. Aggressive retinal astrocytoma associated with tuberous sclerosis. <i>Clinical Ophthalmology</i> 6: 715–720, 2012. ISSN 1177–5483 doi: 10.2147/OPHTH.S31759</li> <li>8. Harada C, Guo X, Namekata K, Kimura A, Nakamura K, Tanaka K, Parada LF, and <u>Harada T</u>. Glia– and neuron–specific functions of TrkB signalling during retinal degeneration and regeneration. <i>Nature Communications</i> 2: 189, 2011. ISSN: 2041–1723 doi: 10.1038/ncomms1190</li> <li>9. Guo X, Harada C, Namekata K, Kimura A, Mitamura Y, Yoshida H, Matsumoto Y, and <u>Harada T</u>. Spermidine alleviates severity of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. <i>Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science</i> 52: 2696–2703, 2011. ISSN: 1552–5783 doi: 10.1167/iovs.10–6015</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計9件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>原田高幸</u>. 特集: 再生医療とコンピュータサイエンス. 視神経再生療法の未来. 四国医学雑誌 70(1,2): 7–12, 2014. ISSN: 0037–3699</li> <li>2. 行方和彦、木村敦子、川村和人、郭 暁麗、原田知加子、田中光一、<u>原田高幸</u>. Dock3 は正常眼圧緑内障モデル動物におけるグルタミン酸毒性と酸化ストレスによる神経細胞死を抑制する. 日本眼科学会雑誌 117(11): 949, 2013. ISSN: 0029–0203</li> <li>3. 香留 崇、行方和彦、郭 暁麗、仙波賢太郎、橘高大二、川村和人、木村敦子、原田知加子、一條秀憲、三田村佳典、<u>原田高幸</u>. ASK1–p38 経路の阻害は視神経外傷後の神経細胞死を抑制する. 日本眼科学会雑誌 117(2): 161, 2013. ISSN 0029–0203</li> <li>4. 原田知加子、<u>原田高幸</u>. 「神経系の MAP キナーゼ」網膜変性疾患と MAP キナーゼ. <i>Clinical Neuroscience</i> 31: 705–706, 2013. ISSN: 02890585</li> <li>5. 行方和彦、<u>原田高幸</u>. 神経軸索の再生における Dock3 の機能. <i>生化学</i> 84(5): 368–373, 2012. ISSN 0037–1017</li> </ol>
--------------	--

	<p>6. 行方和彦、原田知加子、郭 暁麗、木村敦子、橋高大二、渡邊快記、<u>原田高幸</u>. Dock3 はグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3β (GSK-3β)による微小管重合を介して軸索伸長を促進する. 日本眼科学会雑誌 116(5): 527, 2012. ISSN 0029-0203</p> <p>7. 郭 暁麗、原田知加子、行方和彦、木村敦子、三田村佳典、吉田寛、松本 陽、<u>原田高幸</u>. Spermidine 投与による実験的自己免疫性脳脊髄炎の軽症化. 日本眼科学会雑誌 115(8): 729, 2011. ISSN 0029-0203</p> <p>8. 原田知加子、郭 暁麗、行方和彦、木村敦子、中村和昭、田中光一、Luis F. Parada、<u>原田高幸</u>. 網膜の変性と再生過程におけるグリアおよび神経特異的な TrkB シグナルの機能解析. 日本眼科学会雑誌 115(7): 637, 2011. ISSN 0029-0203</p> <p>9. 郭 暁麗、原田知加子、行方和彦、松沢 厚、Monsterrat Camps、Hong Ji、Dominique Swinnen、Catherine Jorand-Lebrun、Mathilde Muzerelle、Pierre-Alain Vitte、Thomas Ruckle、木村敦子、神山邦子、松本 陽、一條秀憲、<u>原田高幸</u>. TLR-ASK1-p38 経路による神経炎症と脱髄症状の制御. 日本眼科学会雑誌 115(5): 485, 2011. ISSN 0029-0203</p> <p>(未掲載) 計3件</p> <p>1. Semba K, Namekata K, Kimura A, Harada C, Mitamura Y and <u>Harada T</u>. Brimonidine prevents neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. <i>Cell Death and Disease</i> (in press) ISSN: 2041-4889</p> <p>2. Semba K, Namekata K, Guo X, Harada C, <u>Harada T</u> and Mitamura Y. Renin-angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. <i>Cell Death and Disease</i> (in press) ISSN: 2041-4889</p> <p>3. Keino H, Watanabe T, Sato Y, Shudo K, Kitaoka Y, <u>Harada T</u> and Okada AA. Retinoic acid receptor stimulation ameliorates experimental autoimmune optic neuritis. <i>Clinical and Experimental Ophthalmology</i> (in press) ISSN: 1442-9071 doi: 10.1111/ceo.12308.</p>
<p>会議発表 計12件</p>	<p>専門家向け 計11件</p> <p>1. <u>原田高幸</u>. 緑内障の病態解明と神経保護. 日本眼科学会専門医制度講習会「最新の進歩シリーズ(36)」神経保護の最近の進歩 第59回 日本臨床眼科学会 (2013.11.2., パシフィコ横浜)</p> <p>2. <u>原田高幸</u>. 網膜変性疾患における神経保護と軸索再生研究. 千里ライフサイエンス新適塾「難病への挑戦」 第15回会合 (2013.9.25., 千里ライフサイエンスセンタービル)</p> <p>3. <u>原田高幸</u>. 軸索再生とそのメカニズム. シンポジウム「徹底検証! Glaucomatous Optic Axonopathy」 第24回 日本緑内障学会 (2013.9.22., 京王プラザホテル)</p> <p>4. <u>原田高幸</u>. Optical Coherence Tomography (OCT)を活用した網膜の in vivo イメージング. ワークショップ「次世代マウス表現型解析技術の潮流」 第60回 日本実験動物学会総会 (2013.5.15., つくば国際会議場)</p> <p>5. <u>原田高幸</u>. ASK1 シグナルの阻害による神経保護の可能性. シンポジウム「緑内障の新しい神経保護・再生治療」 第117回 日本眼科学会総会 (2013.4.4., 東京国際フォーラム)</p> <p>6. <u>Takayuki Harada</u>. Neuroglial interactions during neuroprotection and degeneration. "Reactive Müller Glia: friend or foe?" (INVITED) XX International Congress of Eye Research (ISER 2012) 2012.7.25., Berlin, Germany.</p> <p>7. <u>原田高幸</u>. 緑内障における酸化ストレスの関与と神経保護・再生への展望. シンポジウム『細胞ストレスと代謝応答:生活習慣病への取り組み』 第12回 日本抗加齢医学会総会 (2012.6.23., パシフィコ横浜)</p> <p>8. <u>原田高幸</u>、行方和彦、原田知加子.</p>



	<p>Dock3 によるマウス視神経軸索再生効果の検討. 第116回 日本眼科学会総会(2012.4.6., 東京国際フォーラム)</p> <p>9. <u>原田高幸</u>. 正常眼圧緑内障の疾患モデルと治療研究. 第343回 関西眼疾患研究会(2012.2.15., 京都府立医大)</p> <p>10. <u>Takayuki Harada</u>, Xiaoli Guo, Kazuhiko Namekata, Luis F. Parada, Chikako Harada. Glia- and neuron-specific functions of TrkB signaling during retinal degeneration and regeneration. 8th World Congress of Neuroscience, International Brain Research Organization (IBRO) (2011.7.18., Florence, Italy)</p> <p>11. <u>原田高幸</u>. 視神経変性疾患モデルの開発と軸索再生療法. 第66回 徳島眼科研究会(眼科専門医認定番号 59156)(2011.3.6., ホテルクレメント徳島)</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1. 原田高幸. 視神経再生療法の未来. シンポジウム「再生医療とコンピュータサイエンス」 第248回 徳島医学会学術集会(2014.2.16., 徳島大学大塚講堂)</p>
<p>図書 計3件</p>	<p>1. Toru Nakazawa, Yasushi Kitaoka, <u>Takayuki Harada</u>, eds. Title of Book: Neuroprotection and Neuroregeneration for Retinal Diseases (Springer, in press) ISBN: 978-4-431-54964-2</p> <p>2. Harada, C. and <u>Harada, T.</u> Chapter 7. Neurotrophic factors. In: Neuroprotection and Neuroregeneration for Retinal Diseases. (Springer, in press)</p> <p>3. 田中光一、<u>原田高幸</u>、布施昇男. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業(感覚器障害分野) 正常眼圧緑内障の病態解明と治療薬の開発. 平成22年度 総括・分担研究報告書. 平成23年(2011年)5月.</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計2件</p>	<p>(取得済み) 計1件(国内) 発明者: <u>原田高幸</u>、行方和彦 発明の呼称: 神経細胞の軸索伸長方法及びストレス耐性付与方法 特願: 2006-221602 出願日: 平成18年8月15日 認証日: 平成24年8月7日</p> <p>(出願中) 計1件(国内) 発明者: <u>原田高幸</u>、行方和彦、郭 曉麗 発明の呼称: Dock8を含む神経炎症又は脱髄疾患の予防又は治療用医薬組成物 特願 2013-026753 出願日: 平成25年2月18日</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>1. 行方和彦、<u>原田高幸</u>. (2014). Dock3 は正常眼圧緑内障モデルマウスにおいてグルタミン酸毒性と酸化ストレスによる神経細胞死を抑制する. BioMed サーカス.com 研究論文ハイライト <a href="http://biomedcircus.com/paper_03_20.html">http://biomedcircus.com/paper_03_20.html</a></p> <p>2. 行方和彦、<u>原田高幸</u>. (2012). Dock3 はグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3β (GSK-3β)による微小管重合を介して視神経軸索の再生を促進する. BioMed サーカス.com 研究論文ハイライト <a href="http://biomedcircus.com/paper_03_01.html">http://biomedcircus.com/paper_03_01.html</a></p>

	<p>3. 公益財団法人 東京都医学総合研究所 ホームページ 「網膜・視神経変性疾患の病態解明と治療法」 <a href="http://www.igakuken.or.jp/research/project/res_prj01.html">http://www.igakuken.or.jp/research/project/res_prj01.html</a></p> <p>視覚病態プロジェクトの研究紹介 <a href="http://www.igakuken.or.jp/retina/">http://www.igakuken.or.jp/retina/</a></p> <p>研究成果1 世界初の正常眼圧緑内障のモデル動物を開発 研究成果2 視神経の再生メカニズムを解明 研究成果3 新規薬剤による多発性硬化症モデル動物の軽症化に成功 研究成果4 網膜保護・再生の新たなメカニズムを解明 研究成果5 薬剤による視神経損傷の軽症化に成功 研究成果6 グルタミン酸毒性による網膜神経細胞死の抑制に成功</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>平成24年度 第8回 都医学研 都民講座 「目の老化とアンチエイジング」 オーガナイザー、座長 <u>原田高幸</u> 「目から若返ろう」 慶應大学 坪田一男教授 「老化に伴う目の病気」 筑波大学 大鹿哲郎教授</p> <p>平成25年2月27日 都庁第一本庁舎 大会議場 対象者 一般都民、参加人数 500人 内容 高齢化社会を意識して、眼科領域における様々なアンチエイジングの方法や、白内障、緑内障、黄斑変性症などについて、専門家を交えて、最新の治療法の解説や質疑応答を行った。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計3件</p>	<p>1. 平成24年9月23日 毎日新聞朝刊 1面見出し「視神経の細胞死抑制実験に成功」、28面「視神経の細胞死抑制」</p> <p>2. 平成24年10月6日 徳島新聞朝刊 1面見出し「網膜細胞の死滅抑制に成功」、3面「網膜神経節細胞 死滅抑制に道」</p> <p>3. 平成24年9月19日 Yahoo ニュース 「&lt;視神経&gt; 細胞死を抑制 都医学総合研などマウス実験」</p>
<p>その他</p>	

## 7. その他特記事項

1. 日本眼科学会総会において、以下のシンポジウムを企画した。

【Organizers】高橋 政代(理研 CDB)、原田高幸(東京都医学総合研究所)

シンポジウム「網膜再生医療の現状と今後」

第117回 日本眼科学会総会(平成25年4月4日, 東京国際フォーラム)

2. 香留 崇助教(徳島大学眼科)が当研究所の協力研究員(平成23年度)として行った研究内容(Katome et al. *Cell Death and Differentiation*, 2013)が評価され、「平成25年度日本眼科学会学術奨励賞」を受賞した。