

| | |
|------|-------|
| 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)
実施状況報告書(平成22年度)**

本様式の内容は一般に公表されません

| | |
|----------------|---|
| 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 | 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. 当該年度の研究目的

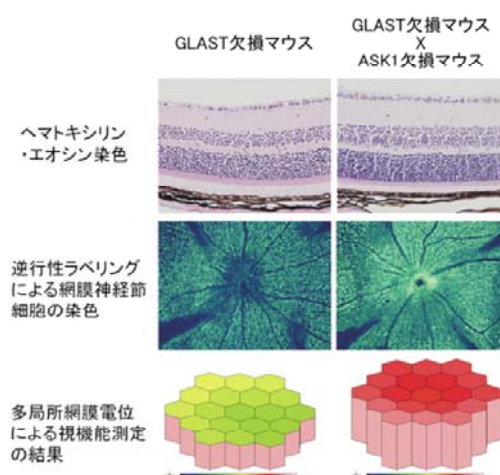
我が国における最大の失明原因は緑内障であり、特に眼圧が上昇しない「正常眼圧緑内障」の割合が諸外国より高いことが特徴とされている。我々は世界初の正常眼圧緑内障モデル動物を確立し、神経保護研究を進めている。正常眼圧緑内障の原因はまだ十分に解明されていないが、本年度は酸化ストレスの抑制による網膜・視神経の保護が可能か、疾患モデルを用いて生体内で検討を行う。

また重篤な視力障害を引き起こす別の眼疾患として、視神経炎があげられる。視神経炎は多発性硬化症の主要症状でもあるが、治療法は十分には確立されていない。我々は視神経炎のモデル動物作製と視機能計測にも成功していることから、本年度はグリア細胞における自然免疫を抑制することにより、視神経炎の軽症化が可能か検討する。グリアは神経細胞よりも数が多く、最近では神経幹細胞としての機能も注目されている。本年度は網膜グリアから選択的に遺伝子欠損が可能な「グリア領域特異的ノックアウトマウス」の開発に成功したので、合わせてその検討を行う。

2. 研究の実施状況

1. 正常眼圧緑内障と酸化ストレスに関する研究

グルタミン酸輸送体の1つである GLAST の欠損マウスは、グルタミン酸毒性と酸化ストレスにより、正常眼圧緑内障様の網膜・視神経変性を発症する。一方 Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) は酸化ストレスによって活性化され、網膜神経細胞死を誘導する。そこで今回 GLAST 欠損マウスと ASK1 欠損マウスを交配したところ、眼圧に変化がないまま、緑内障様症状の進行が抑制されることがわかった(右図)。以上から長期的な酸化ストレスの抑制が、緑内障の予防や治療につながる可能性が示された。



2. 自然免疫の抑制による視神経炎の軽症化

我々はグリアに発現する Toll 様受容体(自然免疫系の受容体)が ASK1 と協調して、炎症性サイトカインの放出(炎症の悪化)に関与することを見出した。ASK1 欠損マウスを用いて多発性硬化症のモデルマウ

様式19 別紙1

スを作製したところ、視神経炎や脊髄炎が軽症化した。さらに ASK1 を抑制する新規薬物をモデルマウスに経口投与すると、視神経炎は軽症化した。以上から ASK1 阻害剤は既存の免疫抑制剤などとの併用により、視神経炎や多発性硬化症の治療に有用な可能性が示された。

3. 網膜におけるグリア機能の解明

グリア細胞は神経細胞生存のメディエーターとして、また神経再生の細胞供給源として関心を集めている。我々は網膜変性におけるグリアの役割の解明するために、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の受容体である TrkB が、網膜グリアから特異的に欠失したマウスを作製した。このマウスではグルタミン酸毒性による網膜神経細胞死が増悪し、変性網膜における神経再生現象が観察されなくなっていた。これらの結果は、グリアにおける神経栄養因子のシグナル伝達経路が、神経保護と再生の両面において、重要な役割を持つことを示している。

3. 研究発表等

| | |
|------|--|
| 雑誌論文 | (掲載済み一査読有り) 計1件 |
| 計1件 | 1. Harada, C., Guo, X., Namekata, K., Kimura, A., Nakamura, K., Tanaka, K., Parada, L.F., <u>Harada, T.</u> Glia- and neuron-specific functions of TrkB signalling during retinal degeneration and regeneration. <i>Nature Communications</i> (2011) 2, 189. ISSN: 2041-1723 (Electronic) http://www.nature.com/ncomms/journal/v2/n2/full/ncomms1190.html |
| | (掲載済み一査読無し) 計0件 |
| | (未掲載) 計0件 |
| 会議発表 | 専門家向け 計3件 |
| 計3件 | 1. <u>Takayuki Harada</u> , Kazuhiko Namekata, Xiaoli Guo, Kohichi Tanaka, Hidenori Ichijo, Chikako Harada. ASK1 deficiency attenuates neural cell death in a mouse model of normal tension glaucoma. Sydney, Australia. 20-24 March, 2011. The 26th Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress. |
| | 2. Kazuhiko Namekata, Chikako Harada, Xiaoli Guo, <u>Takayuki Harada</u> . Optic nerve regeneration is enhanced in Dock3 overexpressing transgenic mice. Sydney, Australia. 20-24 March, 2011. The 26th Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress. |
| | 3. Xiaoli Guo, Chikako Harada, Kazuaki Nakamura, Atsuko Kimura, Hidenori Ichijo, <u>Takayuki Harada</u> . ASK1 inhibition ameliorates optic neuritis by modulating glial innate immunity. Sydney, Australia. 20-24 March, 2011. The 26th Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress. |
| | 一般向け 計0件 |
| 図書 | |
| 計0件 | |

様式19 別紙1

| | |
|--|--|
| <p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p> | <p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p> |
| <p>Webページ (URL)</p> | <p>以下はいずれも「東京都神経科学総合研究所ホームページ 研究成果発表」に掲載されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「視神経の再生メカニズムを解明」 http://www.tmin.ac.jp/topics/harada2.html 2. 「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」 http://www.tmin.ac.jp/topics/harada3.html 3. 「網膜保護・再生の新たなメカニズムを解明 ～ 効率的な治療法の開発に道～」 http://www.tmin.ac.jp/topics/harada4.html |
| <p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p> | |
| <p>新聞・一般雑 誌等掲載 計1件</p> | <p>1. 日経産業新聞 平成23年2月9日 第7面 「網膜守る仕組み解明 分子の様子確認 緑内障治療に道」</p> |
| <p>その他</p> | |

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

| | ①交付決定額 | ②既受領額 (前年度迄の 累計) | ③当該年度受 領額 | ④(=①-②- ③)未受領額 |
|------|------------|------------------------|--------------|-------------------|
| 直接経費 | 67,000,000 | 0 | 2,000,000 | 65,000,000 |
| 間接経費 | 20,100,000 | 0 | 600,000 | 19,500,000 |
| 合計 | 87,100,000 | 0 | 2,600,000 | 84,500,000 |

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

| | ①前年度未執 行額 | ②当該年度受 領額 | ③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く) | ④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入 | ⑤当該年度 執行額 | ⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|
| 直接経費 | 0 | 2,000,000 | 0 | 2,000,000 | 1,995,682 | 4,318 |
| 間接経費 | 0 | 600,000 | 0 | 600,000 | 600,000 | 0 |
| 合計 | 0 | 2,600,000 | 0 | 2,600,000 | 2,595,682 | 4,318 |

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

| | 金額 | 備考 |
|---------|-----------|--------------------|
| 物品費 | 961,566 | 実験試薬、培養用品、マウス受精卵等 |
| 旅費 | 0 | |
| 謝金・人件費等 | 0 | |
| その他 | 1,034,116 | 論文掲載料、別刷印刷料、支払手数料等 |
| 直接経費計 | 1,995,682 | |
| 間接経費計 | 600,000 | |
| 合計 | 2,595,682 | |

4. 当該年度の主な購入物品(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 |
|-----|--------------|----|--------------|--------------|-----------|-------------|
| | | | | 0 | | |
| | | | | 0 | | |
| | | | | 0 | | |