

—千里ライフサイエンス新適塾—
「難病への挑戦」第15回会合

『網膜変性疾患における神経保護と軸索再生研究』

講師 原田 高幸 (はらだ たかゆき)
東京都医学総合研究所 視覚病態プロジェクト
プロジェクトリーダー

日時 2013年9月25日(水) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 8階 801・802号室 (18:00~19:00)
懇親会 6階 603・604号室 (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

『網膜変性疾患における神経保護と軸索再生研究』

東京都医学総合研究所 視覚病態プロジェクト
プロジェクトリーダー 原田 高幸

我が国における中途失明原因の多くは網膜・視神経の変性疾患によって占められているが第1位は緑内障である。本疾患は網膜神経節細胞とその軸索である視神経が徐々に変性する神経変性疾患の1つと考えられる。緑内障の risk factor として高眼圧があるが、日本人の場合は眼圧上昇がみられない「正常眼圧緑内障」によって全体の約7割が占められるという特徴がある。正常眼圧緑内障の病態は必ずしも明確ではないが、我々は glutamate/aspartate transporter (GLAST) の遺伝子欠損マウスが正常眼圧緑内障の疾患モデルとなり得ることを報告した。また緑内障患者においては健常人に比べて GLAST 遺伝子の変異が有意に高率に観察されることを明らかにした。さらに眼圧に依存しない網膜神経節細胞死の原因として、グルタミン酸毒性や酸化ストレスが関与することを見出し、新たな神経保護および視神経再生療法の手法を検討している。例えばグアニンヌクレオチド交換因子の1つである Dock3 は細胞膜におけるグルタミン酸受容体の発現量を抑制し、神経保護作用を発揮する。また Dock3 はアクチンおよび微小管重合の両者を促進することにより、視神経軸索の再生を促進する可能性がある。さらに近年では軸索再生と炎症との関与が示されつつあることから、視神経再生研究の現状についても最新の知見を交えて紹介したい。

【講師学歴/職歴】

- 1992年 北海道大学医学部卒業、眼科学教室に入局
- 2001年 (米) University of Texas Southwestern Medical Center
(ヒューマンフロンティア財団 長期フェロー)
- 2002年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子神経科学・助手
- 2004年 東京都神経科学総合研究所 分子神経生物学研究部門・部門長
- 2004年～ 東京都立多摩総合医療センター、東京都立神経病院・眼科
非常勤医師
- 2011年～ 東京都医学総合研究所 視覚病態プロジェクト・プロジェクト
リーダー
- 2013年～ 徳島大学客員教授

【主な原著論文】 (*corresponding author)

1. Namekata K, Kimura A, Kawamura K, Guo X, Harada C, Tanaka K, Harada T.*
Dock3 attenuates neural cell death due to NMDA neurotoxicity and oxidative stress in a mouse model of normal tension glaucoma. *Cell Death and Differentiation* (in press)
2. Katome T, Namekata K, Guo X, Semba K, Kittaka D, Kawamura K, Kimura A, Harada C, Ichijo H, Mitamura Y, Harada T.* Inhibition of ASK1-p38 pathway prevents neural cell death following optic nerve injury. *Cell Death and Differentiation* 20:270-280, 2013.
3. Namekata K, Harada C, Guo X, Kimura A, Kittaka D, Watanabe H, Harada T.*
Dock3 stimulates axonal outgrowth via GSK-3 β -mediated microtubule assembly. *Journal of Neuroscience* 32: 264-274, 2012.
4. Harada C, Guo X, Namekata K, Kimura A, Nakamura K, Tanaka K, Parada LF, Harada T.* Glia- and neuron-specific functions of TrkB signalling during retinal degeneration and regeneration. *Nature Communications* 2: 189, 2011.
5. Namekata K, Harada C, Taya C, Guo X, Kimura H, Parada LF, Harada T.*
Dock3 induces axonal outgrowth by stimulating membrane recruitment of the WAVE complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 7586-7591, 2010.
6. Guo X, Harada C, Namekata K, Matsuzawa A, Camps M, Ji H, Swinnen D, Jorand-Lebrun C, Muzerelle M, Vitte P, Ruckle T, Kimura A, Kohyama K, Matsumoto Y, Ichijo H, Harada T.*
Regulation of the severity of neuroinflammation and demyelination by TLR-ASK1-p38 pathway. *EMBO Molecular Medicine* 2: 504-515, 2010.
7. Harada C, Namekata K, Guo X, Yoshida H, Mitamura Y, Matsumoto Y, Tanaka K, Ichijo H, Harada T.* ASK1 deficiency attenuates neural cell death in GLAST deficient mice, a model of normal tension glaucoma. *Cell Death and Differentiation* 17: 1751-1759, 2010.
8. Harada T, Harada C, Nakamura K, Quah HA, Okumura A, Namekata K, Saeki T, Aihara M, Yoshida H, Mitani A, Tanaka K. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest* 117: 1763-1770, 2007.
9. Harada T*, Harada C, Nakayama N, Okuyama S, Yoshida K, Kohsaka S, Matsuda H, Wada K. Modification of glial-neuronal cell interactions prevents photoreceptor apoptosis during light-induced retinal degeneration. *Neuron* 26: 533-541, 2000.
10. Harada T, Harada C, Watanabe M, Inoue Y, Sakagawa T, Nakayama N, Sasaki S, Okuyama S, Watase K, Wada K, Tanaka K. Functions of the two glutamate transporters GLAST and GLT-1 in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 4663-4666, 1998.