

# 遺伝子治療による網膜神経節細胞の再生・保護

## 概要

脳由来神経栄養因子 (BDNF) の受容体であるTrkBを常時活性型に改変したAAVベクターを開発した。活性型TrkB (iTrkB) を発現する細胞では、TrkB下流の細胞内シグナルが増強された。iTrkBを搭載したAAV (AAV-iTrkB) 投与マウスでは、網膜神経節細胞 (RGC) 死の抑制や、視神経軸索の再生促進、視機能の部分的な回復などが確認された。

**緑内障**や**外傷性視神経障害**に対して**iTrkB**を用いた**遺伝子治療**の研究・開発を提案する。

国際公開番号：WO2020/179844 (日米欧中に移行済み (2021年9月))

## 背景

BDNFは神経細胞の保護に重要な役割を持つ神経栄養因子の一つである。BDNFの受容体であるTrkBと細胞膜上で結合すると、細胞内シグナル (ERKやAKTなど) が活性化され神経細胞が保護される。

一方、TrkB分子はサイズが大きいためAAVベクターに搭載するのは困難であり、TrkBはBDNF無しに活性化しないことから、TrkBを遺伝子治療に用いることは容易ではなかった。

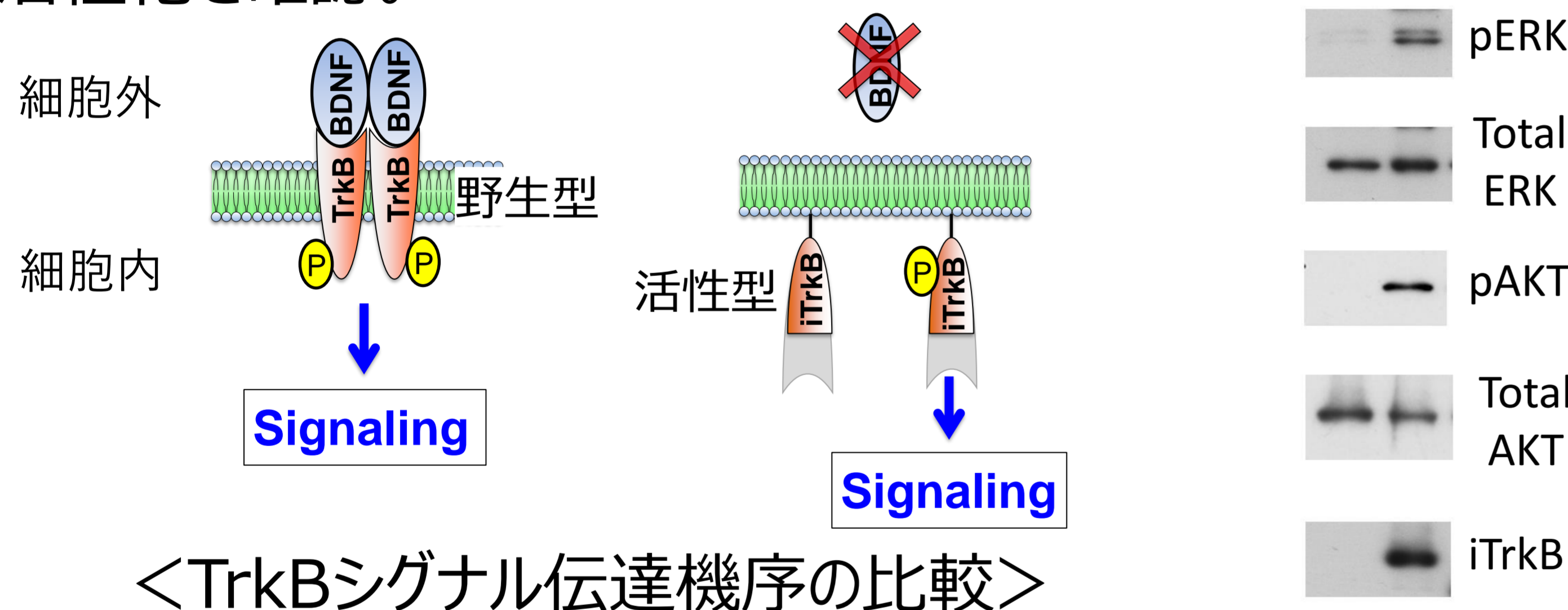
## 結論

TrkBの細胞内領域を発現した細胞では、BDNF無しでも細胞内シグナルの増強を確認した。AAV-iTrkBを投与した緑内障モデルマウスにおいて、RGCの保護、視神経の再生及び視機能の一部回復を確認した。AAV-iTrkBを用いた緑内障に対する遺伝子治療の可能性を示すことができた。

## 実験結果

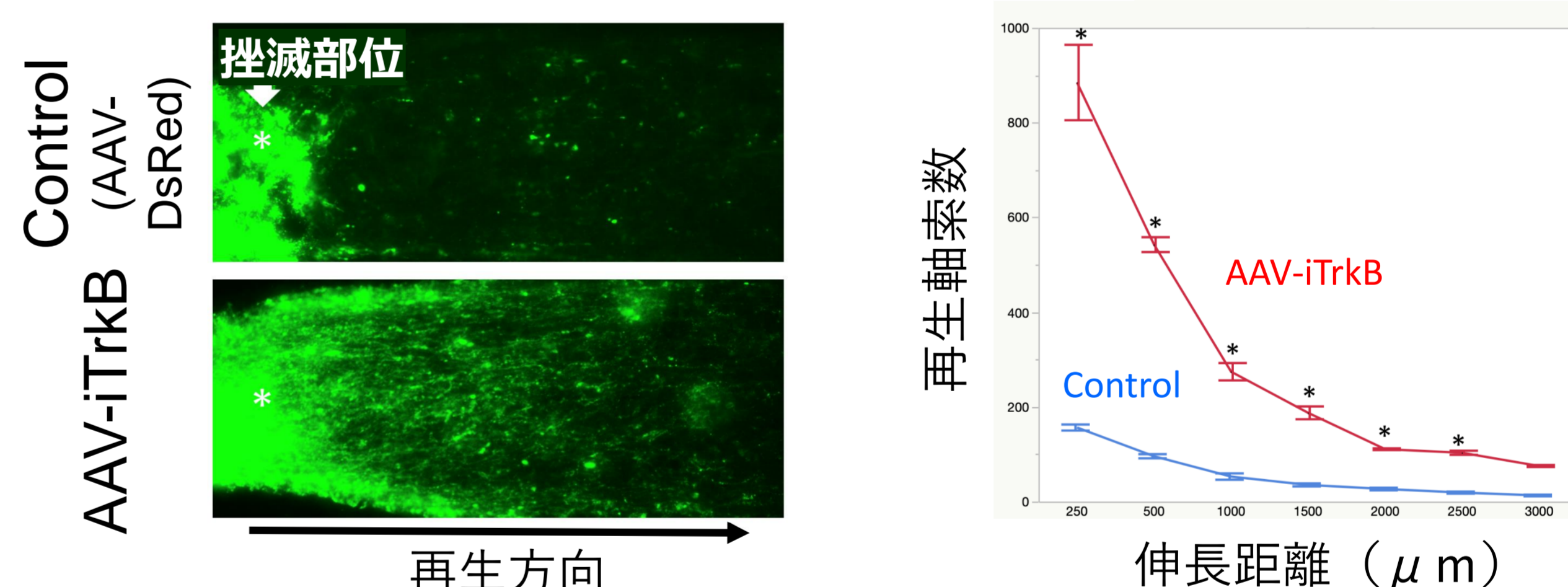
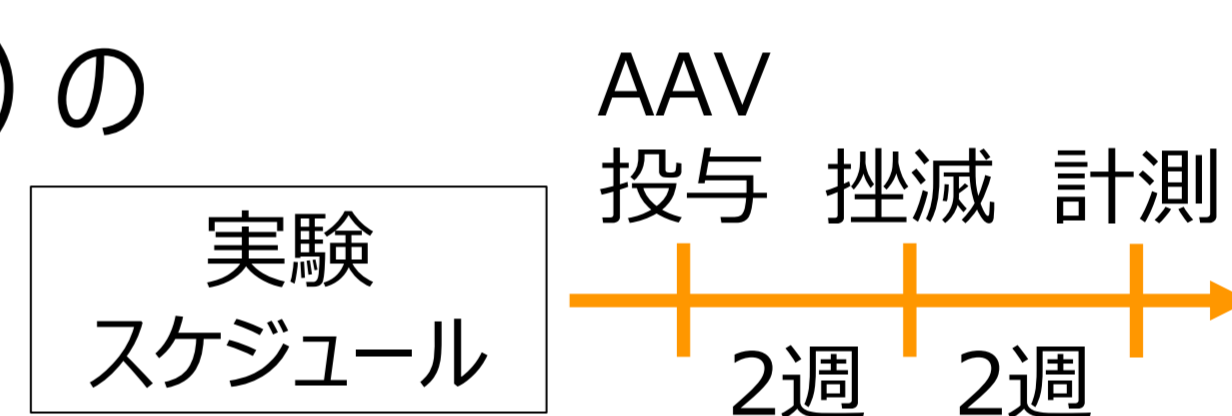
### 活性型TrkB分子の開発

TrkBの細胞内活性領域を細胞膜に局在させる分子 (iTrkB) を作製。TrkB下流の細胞シグナルであるERKやAKTの活性化を確認。



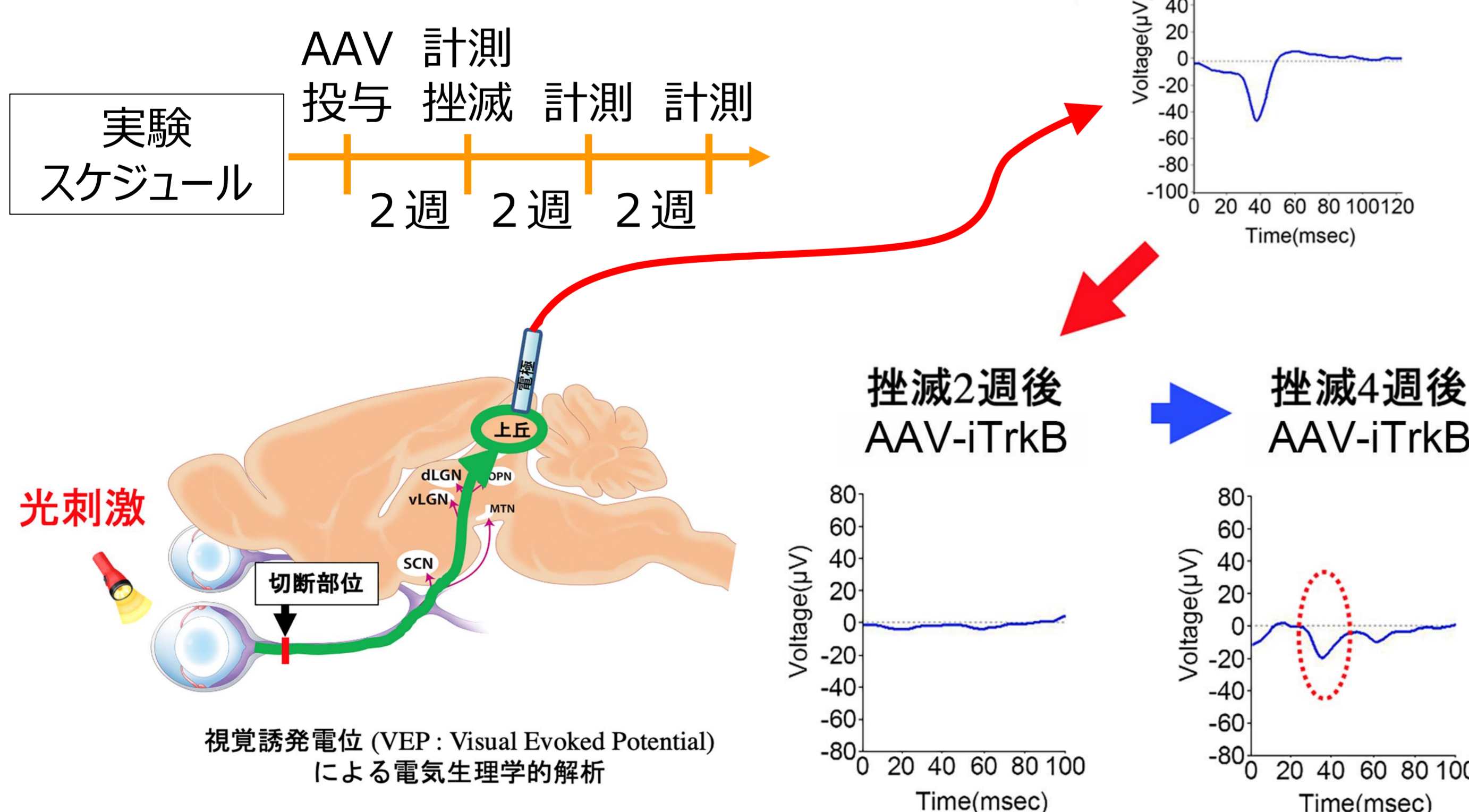
### 視神経軸索の再生

AAV-iTrkBを眼球内に投与。視神経挫滅マウス (緑内障モデル) の再生軸索を計測。



### 視機能の回復

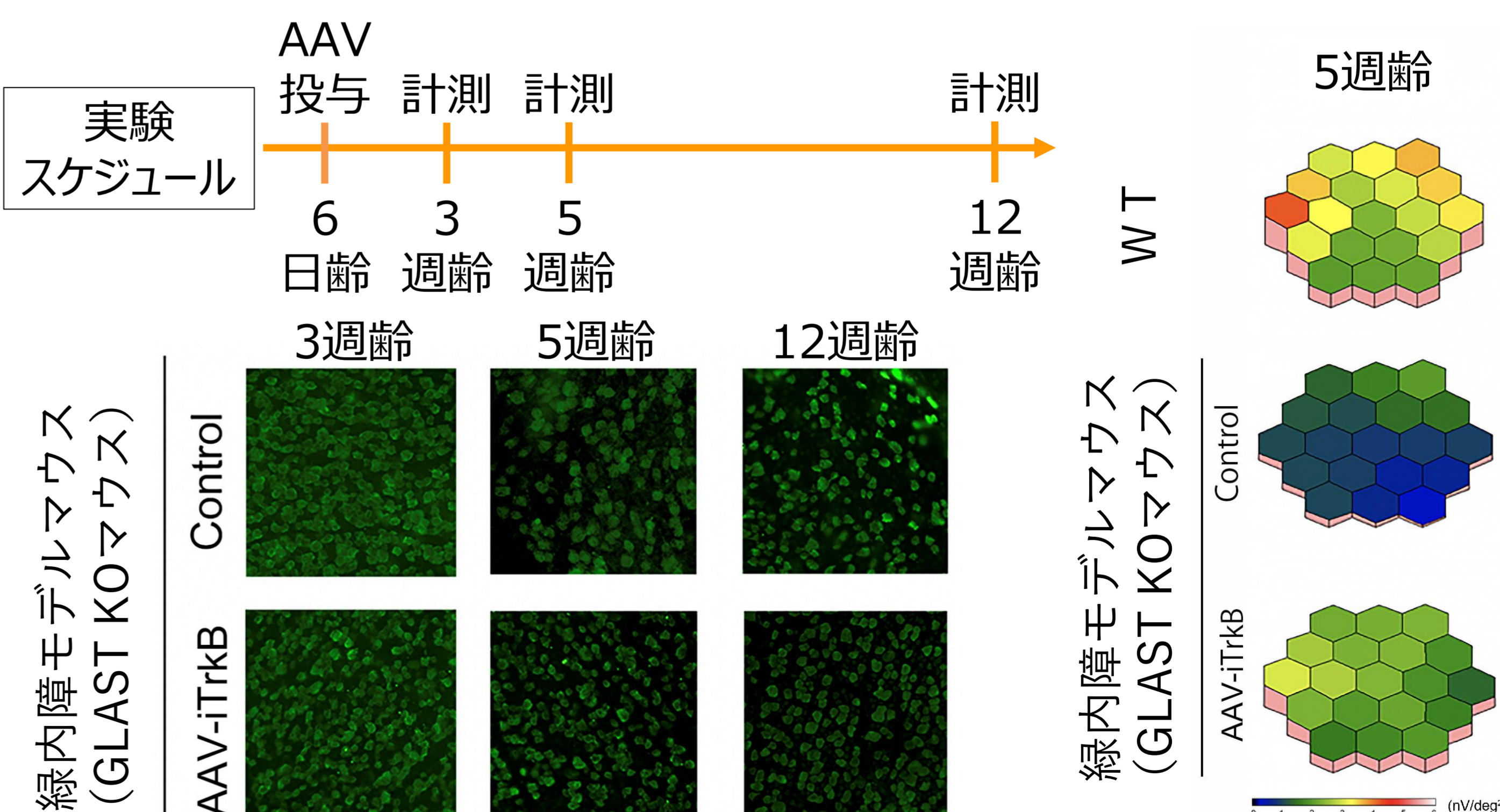
AAV-iTrkBを眼球内に投与。視神経挫滅マウスの視覚誘発電位を計測。



### 緑内障モデルマウスの神経保護

正常眼圧緑内障モデルマウス (3週齢~5週齢の間に発症) の眼球内に投与。

RGCを観察、視機能を計測 (多局所網膜電図を測定)。



Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

公益財団法人 東京都医学総合研究所 知的財産活用支援センター 担当:長壁  
<http://www.igakuken.or.jp/tlo/> e-mail: chizai@igakuken.or.jp