

**【目的】** 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いるが、超高齢社会の到来とともに、さらなる失明者数の増加が危惧されている。中でも最大の要因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、次第に視野が障害される疾患である。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、十分に眼圧を降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ことから、全く新しい治療法の開発が求められる状況にある。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、視神経外傷の疾患モデルを利用した検討を合わせて行った。

**【方法】** 脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) の高親和性受容体である Tropomyosin receptor kinase B (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 (adeno-associated virus : AAV) ベクターを作製した。これを高眼圧緑内障および正常眼圧緑内障の疾患モデルマウスに眼球内投与して、RGC に対する神経保護効果を調べた。また視神経外傷モデルに対しても同じ AAV ベクターを投与し、視神経軸索の再生効果について検討した。

**【結果】** 今回開発した AAV ベクターは一度だけの眼球内投与により、ligand である BDNF の投与無しに、RGC における細胞内シグナルを活性化することに成功した。また高眼圧緑内障および正常眼圧緑内障のいずれの疾患モデルマウスにおいても RGC 保護効果を促進し、緑内障の進行を抑制した。さらに視神経外傷モデルにおいては視神経軸索の再生効果も確認された。

常時活性化型 TrkB の構造

