

はじめの光:
損傷後視神経の再生を目指した戦略的アプローチと
視覚機能の回復

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 郡山, 恵樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/33000

【総説】

はじめの光：損傷後視神経の再生を目指した戦略的アプローチと視覚機能の回復

The first light: Strategic approaches to regeneration of optic nerve after injury and restore vision

金沢大学医薬保健研究域医学系脳科学専攻脳情報分子学
(分子神経情報学)

郡 山 恵 樹

視神経は教科書的には12対ある脳神経の1つであり第Ⅱ脳神経とも呼ばれる末梢神経に分類される。しかし、組織学的には発生の過程において外胚葉性の神経管前部に由来するため中枢神経系に属し、これまで“Approachable part of the brain”として脳機能や中枢神経研究にとって絶好の対象とされてきた。特に、視神経は眼球内の網膜神経節細胞 (RGC) から伸びる神経線維束が眼球外へ出て、外側膝状体と中脳上丘といった視覚中枢までつづく構造をしている。脳から離れたコンパートメントに細胞体があるその構造特殊性から中枢神経の損傷・脱落研究や修復・再生研究など広く用いられている。つまり、網膜-視神経中枢神経モデルは単に外傷性視神経症、視神経炎、虚血性視神経症、緑内障のモデルにとどまらず、脳虚血やアルツハイマー病をはじめとする難治性中枢神経疾患や脊髄損傷への治療・再生の研究にも応用が容易である。しかし、成体ほ乳類の視神経再生は非常に困難であり、トップジャーナルにおいてもせいぜい数百ミクロンの軸索再生が「視神経再生」として報告されてきた。視神経損傷後の視覚を機能回復させるには少なくとも視覚中枢までの視神経再生とその標的部位におけるシナプス再形成が必須であるため、多くの視神経再生を研究する科学者が視神経再生と視覚系回路再建に必要な条件を精査してきた。しかし、これまで視神経再生による視覚機能回復に関する論文は報告されていない。

本稿では成熟ほ乳類において、なぜ損傷後中枢神経が再生困難であるかという点に着目し、損傷後の視神経の修復・再生の戦略的アプローチを①視神経損傷後のRGCの生存、②神経再生阻害環境からの克服、③RGCの内因性軸索伸長ポテンシャルの増強、④再生されたRGC軸索線維の中枢までの再到達といった4つの条件に分けて記載するとともに、最新の視神経再生研究の結果とそれによる視覚機能の回復研究を紹介したい。

1. 視神経損傷後のRGC生存

成熟ラットの視神経損傷後2週間以内に、およそ90%のRGCが死滅することが知られている。その理由は、損傷後RGCにおいてアポトーシス促進タンパク質の発現が高まることとRGCの標的組織(視覚中枢)由来の逆行性栄養因子の供給不足、または損傷後に栄養因子の受容体が発現減少することにある。例えば、視覚中枢のひとつである中脳上丘において発現する逆行性栄養因子である、脳由来神経栄養因子(BDNF)を視神経損傷後のRGCに補充する、またはその受容体をRGCに過剰発現させると、損傷後のRGC生存と軸索再生を誘導することが知られている。では、視神経損傷後のRGCにおける生存条件が十分であれば視神経の再生は可能だろうか。かつて、RGCにおける抗アポトーシス因子Bcl-2の強制発現によ

って軸索再生が促進されることが報告されていた。しかし、その後2つのグループからBcl-2自身には軸索伸長能がないことが報告され、生存促進因子は視神経再生に充分ではないと結論づけられた。また、細胞死による神経脱落は再生線維の数を大幅に減少させるので視神経損傷後のRGCの生存は視神経再生に有効であると考えられる。

我々は、一酸化窒素(NO)が視神経損傷後のRGC生存を高める新規メカニズムについて報告している。一般的にNOは、生理学的に血圧調節や記憶形成、中枢神経伝達物質としてはたらくことが知られている。特に中枢神経系において、NOは高濃度で神経障害作用、低濃度で神経保護作用を示すことから「諸刃の剣」や2つの顔を持つ「ヤヌス神」に例えられる。しかし、その相反するメカニズムの詳細は長らく不明であった。近年、タンパク質のシステイン残基中のチオール部にNOが結合し(S-ニトロシル化)、それらがタンパク質機能の調節に深く関与していることが分かってきた。我々は近年のトピックスでもあるタンパク質のS-ニトロシル化の概念を用いてNOによる視神経損傷後のRGC保護メカニズムを追った。中枢神経系において老化やストレスによる内因性抗酸化機構の破綻は活性酸素種(ROS)による重度な障害を来すが、視神経損傷はROS依存的にRGCが死に至ることが知られている。我々はNO依存的にRGCの内因性抗酸化作用を高める機構の探索を行った。本研究ではNO産生促進作用を持つ天然化合物の安定誘導体1-イソプロピルオキシゲニピン(IPRG001)を用いた。我々は初めにRGCの株化細胞、RGC-5を用いてROSに対する生存効果を調べた。その結果、IPRG001は濃度依存的にヘムオキシゲナーゼ(HO-1)の発現を促し過酸化水素による細胞死を有意に抑制した。また、NO消去剤がIPRG001の保護作用やHO-1発現誘導作用を回避し、HO-1特異的な活性阻害剤(SnMP)やsiRNAによってIPRG001の保護作用が消失した。そこで、NO依存的なHO-1発現誘導効果の詳細なメカニズム解析を行うため、抗酸化タンパク質群の発現に関わるKeap1/Nrf2経路に着目した。この経路は通常、Nrf2がKeap1と結合することで不活性化状態にあるが、Keap1が化学的修飾を受けることによりNrf2を遊離、核内移行すると特異的な遺伝子発現調節領域である抗酸化反応エレメント(ARE)に結合して種々の抗酸化タンパク質群の発現を高める。IPRG001は直接、Keap1をS-ニトロシル化させることがビオチンアッセイ法により分かった。NOのS-ニトロシル化によるKeap1の修飾後、遊離されたNrf2の核内移行レベルが有意に上昇することが免疫染色とウェスタンブロットにより分かった。また、Nrf2はHO-1特異的な遺伝子発現調節領域である抗酸化反応エレメント(ARE)に結合して、その発現が促されることがクロマチン免疫沈降法により

分かった (図1). 現在, すでに臨床現場で緑内障治療薬として使われているニプラジロールは眼圧下降作用に加えRGCへの神経保護作用を持つことが知られているが, その詳細なメカニズムは不明であった. 我々はニプラジロールがNO産生能を持つことに着目し, そのRGC保護作用メカニズムもKeap1のS-ニトロシル化を介したHO-1発現による抗酸化機構で証明することができた²⁾. 視神経損傷後, RGCの生存を高めることは視神経再生への必須条件であるため, 今後もより効果的な新規RGC生存機構を探りたい.

一方, 多くの栄養因子はRGCに対して生存作用と軸索伸長作用の両作用を持つ. 我々は視神経損傷後のRGCにおいて細胞死が起きる時期に先行して生存シグナルAktの不活性化にともないカスパーゼ3の活性化が起こることを見つけた³⁾. またそれは, 視神経損傷後のRGCにおけるインスリン様栄養因子 (IGF-I) の著しい発現減少に起因した⁴⁾. そこで, 視神経損傷後のRGCにIGF-Iを補充するとAktの活性化とその標的分子であるアポトーシス促進分子のBadの不活性化, カスパーゼ3の不活性化とともに, RGCの生存率が大幅に改善された (図2-A). 一方, 成熟ラット由来の網膜組織片培養にお

いて, 対照群では神経軸索の再伸長が認められない (図2-B)⁵⁾. しかし, IGF-Iを添加すると著しい軸索伸長能を示した (図2-C). これらのことからIGF-IはRGCに対して強い生存作用と軸索伸長作用を持ち, 効率よく視神経を再生させることが分かった. このような両作用を併せ持つ分子は, さらに神経の修復・再生治療に有効であると期待でき, 視神経再生へ応用するための両作用を持つ分子および化合物を, 現在探索中である.

2. 神経再生阻害環境からの克服

成熟は哺乳類であっても, 末梢神経系は損傷後も再生し, 比較的機能回復まで容易である. では, 末梢神経系と中枢神経系との再生能力の違いは一体どこにあるのだろうか. 主に, その両者間で大きく異なるのはそれらを構成するグリア細胞の種類である. 末梢神経系に存在するシュワン細胞は種々の栄養因子を放出して損傷後の神経修復・再生の手助けをする. しかし, 中枢神経を取り巻くオリゴデンドロサイトや反応性アストロサイトは「再生阻害因子」と呼ばれるタンパク質群を産生し, 再生を抑えることが分かってきた. 神経損傷後, オリゴデンドロサイトから再生阻害因子であるNogoA, ミエリン関連糖タンパク質 (MAG), オリゴデンドロサイトミエリン糖タンパク質 (OMgP) が遊離される. また, 損傷により反応性アストロサイトの増殖によって作られたグリア瘢痕からコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) が分泌される. NogoAの受容体 (NgR) はGPIアンカー型で細胞内ドメインを持たないためLINGO-1やp75/TROYといった共受容体との複合体によって神経細胞内に再生阻害シグナルを伝える (図3). その際, 低分子量Gタンパク質であるRhoAやその標的であるRho結合キナーゼ (ROCK) が活性化され, 糸状に重合されたアクチンフィラメント (F-アクチン) がコフィリンの作用によりG-アクチンに脱重合された結果, 軸索伸長が妨げられる. 一方, NgRはこれまで3つのサブタイプが知られている. グリア瘢痕から分泌されるCSPGの受容体はこれまで定性されていなかったが, 我々はそれらサブタイプのダブルおよびトリプルノックアウトマウスを使って, CSPGの受容体がNgR1とNgR3であることを明らかにした⁶⁾. 再生阻害因子の受容体やシグナルを決定することは神経の修

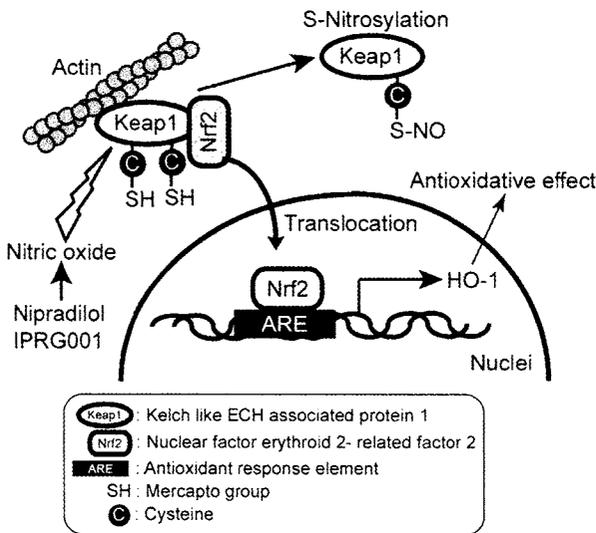


図1. NOによるKeap1S-ニトロシル化の神経保護作用機構

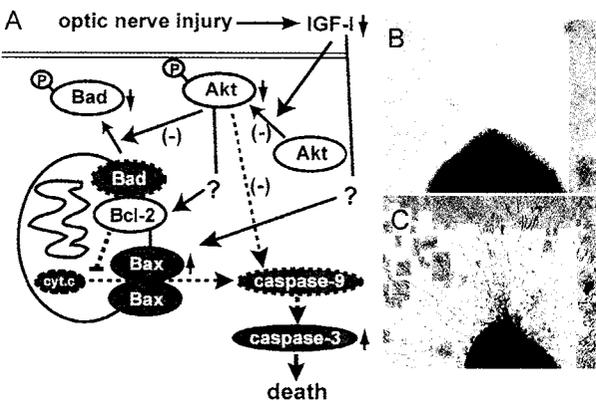


図2. 網膜神経節細胞におけるIGF-Iの修復・再生効果 (A) 視神経損傷後のIGF-I発現低下によるアポトーシス経路. (B, C) ラット網膜組織片培養においてIGF-I処理群 (C) は対照群 (B) に比べ著しい軸索再伸長を示した. (文献(3)からの改変)

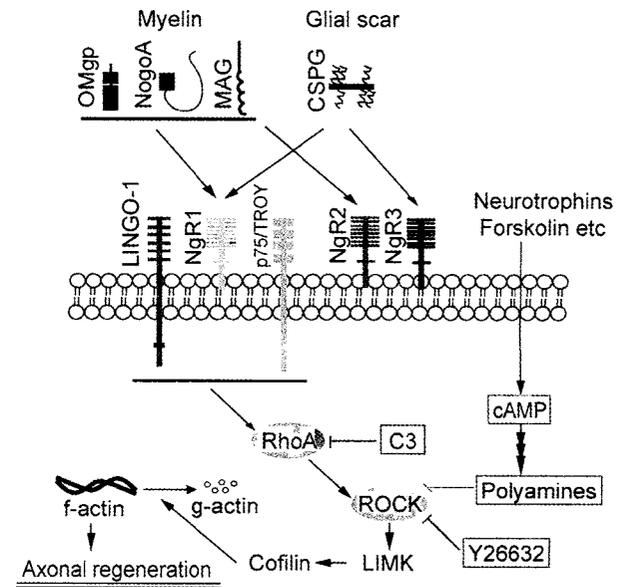


図3. 神経再生の阻害経路

復・再生治療法を確立するうえで非常に大切である。それらをターゲットにした新しい神経修復・再生治療薬が開発されることを望む。実際に、RhoAの阻害剤であるボツリヌス毒素C3あるいはROCK阻害のY-27632は神経症状の改善や軸索伸長を促進することが確認されている。また、細胞内cAMPレベルの上昇は、PKA/CREB経路を介してアルギナーゼIの発現とポリアミンの生合成を促進した結果、再生阻害経路を抑制することも報告されている。特に近年、眼圧下降作用を持つROCK阻害剤は緑内障治療薬として開発中である。上記に示したメカニズムを考慮すると、緑内障治療薬としてのROCK阻害剤の長期投与は疾病により脱落された視神経の再生が促進することも期待できるため、緑内障患者の視覚機能改善に効果があるか大変興味深いところである。

3. RGCの内因性軸索伸長ポテンシャルの増強

ほ乳類であっても新生期においては視神経を損傷しても比較的再生が容易である(図4)。しかし、成長とともにその能力が減衰することが知られている。新生期のRGCの軸索伸長ポテンシャルの高さは何に由来するのだろうか。末梢神経系の再生が容易である理由のもうひとつは、細胞外マトリックス環境が豊富なためと提唱されている。実際、発達期におけるRGCの細胞外マトリックスは成熟期に比べて非常に豊富に存在する。特に、細胞外マトリックスの主な構成成分であり生存作用と軸索伸長作用を持つラミニンは、発達初期に非常に豊富に存在し、発達とともにその量が低下することが知られている。もうひとつの可能性として、発達初期の神経細胞には高レベルのcAMPが存在するが、その量は成熟期になるにつれ減少することが報告されている。これは前述したcAMP経路が再生阻害シグナルを抑制させることと一致する。実際、後根神経節において成熟期の軸索伸長を抑制するMAGは、新生期においては軸索伸長を促進するという、相反する作用が知られており新生期と成熟期では神経細胞を取り巻く環境が著しく異なることが推測できる。さらに、RGC内の神経栄養因子や再生関連遺伝子などの発現プログラムが成長とともに制限される可能性も無視できない。近年、ヒストンの化学的修飾によるクロマチンリモデリングをともなったエピジェネティックな転写制御に関する報告が相次いでいる。特にRGCにおいては、クロマチンのリモデリングとともに転写を促進させるヒストンアセチルトランスフェラーゼであるp300が生後の発達につれて発現抑制される。一方、p300の強制発現はRGCにおいて、成長関連タンパク質であるGAP43などを含む再生関連分子の発現を誘導させた結果、視神経を再生させる。これらのことは発生期RGCにおいては比較的、再生関連分子の転写活性化が容易であるが、成長とともにその転写制限を強化する機構の存在をほのめかしている。我々は、NOがRGCの生存作用だけでなく、軸索伸長も促進させることを報告している⁷⁾。一方、レチノイドシグナルが発生期の神経細胞の分化過程に大切であることも報告してきた⁸⁾。特にレチノイン酸受容体 β (RAR β)は、新生期RGCに豊富に発現しているが成熟期になると発現が制限されることが分かってきた。IPRG001はRGC-5細胞において著しい軸索伸長作用を示した。また、予試験的なマイクロアレイの網羅的解析によりIPRG001はレチノイドシグナル分子を発現上昇させ、特にRAR β の発現増加が著しかった。IPRG001の処理によりRGC-5のRAR β 発現上昇も

確認でき、IPRG001によるRGC-5の軸索伸長はRAR β の特異的なノックダウンにより抑制された。発達期から成熟期にかけてクロマチンリモデリングが激しいことと、RAR β の発現が制限されること、また軸索再生能力の減衰することに着目し、IPRG001による神経再生メカニズムを精査した。網膜組織片培養において、生後1日目では強い軸索再生が認められた(図5-A)が、成熟期になればその能力は減衰する(図5-B, C)。同様に生後1日目のRGCで強く認められたRAR β の免疫染色陽性像は発達とともに消失していった(図5-D)。我々はNOがRGCにおいてヒストン脱アセチル化酵素2 (HDAC2)をS-ニトロシル化するとヒストンのアセチル化によるクロマチンリモデリングを起こし、成熟期RGCにおいてもRAR β を再発現させて、対照群(図5-E)に比べ視神経を著しく再生誘導する機構を見つけた(図5-F, 図6)。これは、新生期の細胞内環境を成熟期の神経再生へ応用した成功例となった。実際にヒストン脱アセチル化阻害剤であるバルプロ酸やトリコスタチンAはRGCの軸索伸長を促すことも報告されているが、発達期RGCにおけるエピゲノム解析と視神経再生の関係が記載された報告はほとんどなく、それらの解明は大変興味深い。

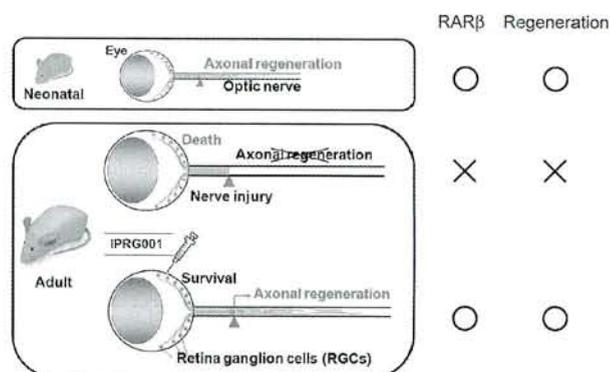


図4. 出生後の神経再生能力の推移

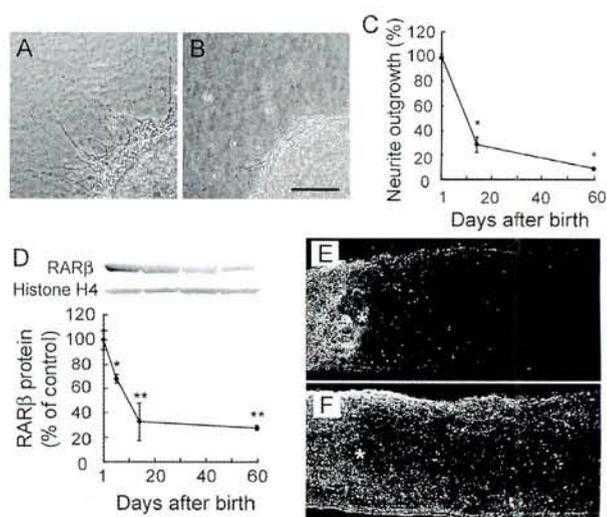


図5. RAR β 再発現による視神経再生効果

(A) 出生後1日目の軸索再生効果, (B) 成熟期における軸索再生効果, スケール100 μ m, (C) 出生後の軸索再生効果の推移. (D) 出生後RGCにおけるRAR β の発現推移. (E, F) 対照群(E)に対し、IPRG001処理した群(F)では著しい視神経再生が認められた、スケール250 μ m, (*: 損傷部位)。

4. 再生RGC軸索線維の視覚中枢までの再到達と視機能回復

これまでの研究において、「視神経再生」とはトップジャーナルにおいても視神経損傷部位からわずか数百ミクロンの軸索再生を示すに過ぎなかった。それは、中枢にある視神経の標的組織どころか眼球から中枢へ向かう経路において左右の視神経が交わる、視交叉にすら再生線維が到達できていないことを意味する。前述してきたように、RGCの生存を高め、再生阻害環境を克服し、新生期のような劇的な軸索伸長能が得られれば、成熟期の損傷視神経の再生線維は標的組織まで再到達できるだろうか。また、その視覚回路再建の際に視覚機能の回復まで確認できるのだろうか。これらは多くの視神経再生研究者の目指す大きなゴール地点であったとともに大きな疑問でもあった。

近年、栗本らは劇的なRGC再生線維が視交叉を超え、中枢の標的である外側膝状体および中脳上丘まで再到達させることに成功した⁹⁾。その際に用いたモデルは冒頭で前述した①から④の「4条件」をすべて網羅するものであった。用いた動物はホスファターゼ・テンシン・ホモログ (PTEN) のコンディショナルノックアウトマウス

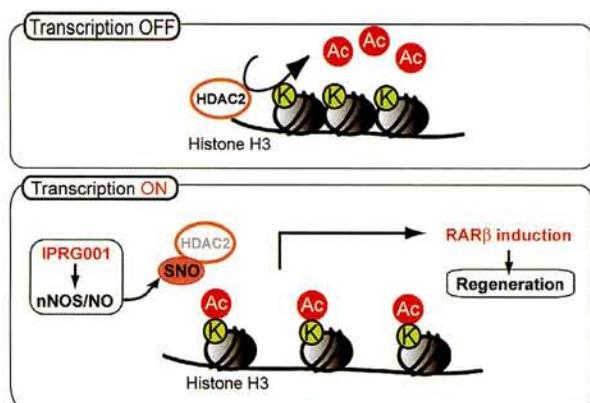


図6. エピジェネティクス制御によるRAR β の再発現誘導 IPRG001によるHDAC2のS-ニトロシル化はRGCにおいてRAR β の再発現を起こした結果、視神経を再生させる機構が解明できた。

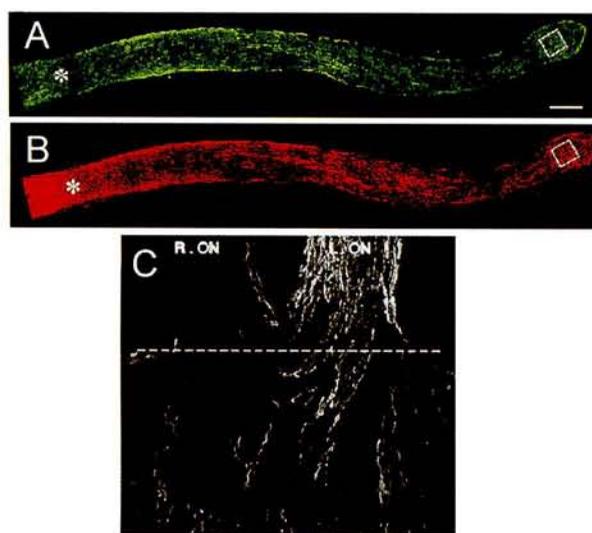


図7. 劇的な視神経再生効果 (A) GAP43染色, スケール200 μ m, (*: 損傷部位) (B) CTB染色による劇的な視神経再生 (処理6週目)。 (C) 再生線維は視交叉まで入力した。(文献(9)からの改変)

であった。PTENのノックアウトは生存シグナルAktを強く活性化させるため生存を高める作用を持つ。それに加え、新規軸索再生シグナルとしても注目されているAkt/mTOR経路を介するもので、劇的な神経再生作用が確認された。さらに、彼らはそのモデルを用いて生存・再生分子として同研究チームが見出した、オンコモジュリン¹⁰⁾ (軽度な眼炎症により劇的な再生を誘導する際に発現が高まる再生分子) の発現とcAMPレベルの上昇をRGCに引き起こす処理を網膜内に施し、劇的な視神経再生の誘導を成功させた。処理後、約6週間における視神経再生の程度は、再生軸索線維のマーカであるGAP43の免疫染色 (図7-A) と眼球への神経トレーサー

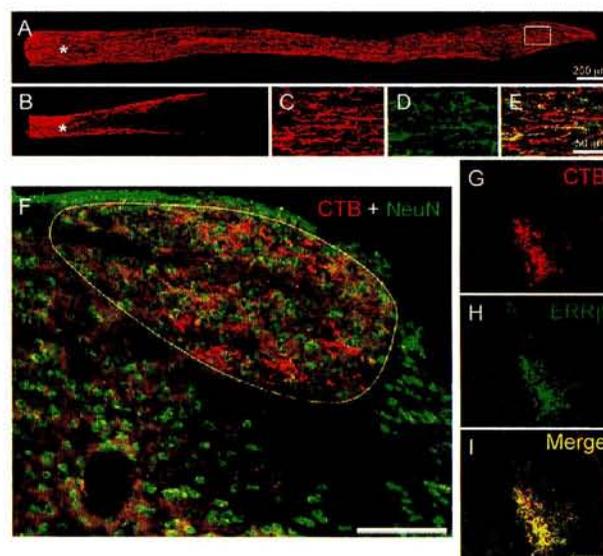


図8. 視神経再生の視覚中枢までの到達 (A, B) 対照群 (B) に比べ、PTEN(-)+cAMP+オンコモジュリン処理群 (A) では劇的な視神経再生が見られた (処理10週目)。スケール200 μ m (C-E) 視神経遠位において再生軸索はCTB染色 (C)、GAP43染色 (D) とほぼ一致した (E) スケール50 μ m. (F) 外側膝状体へまで軸索線維の入力が認められた。(G-I) 外側膝状体の腹側においてもRGC線維のマーカであるエストロゲン関連受容体 β (H) とCTB陽性像 (G) が一致した (I), スケール100 μ m。(文献(11)からの改変)

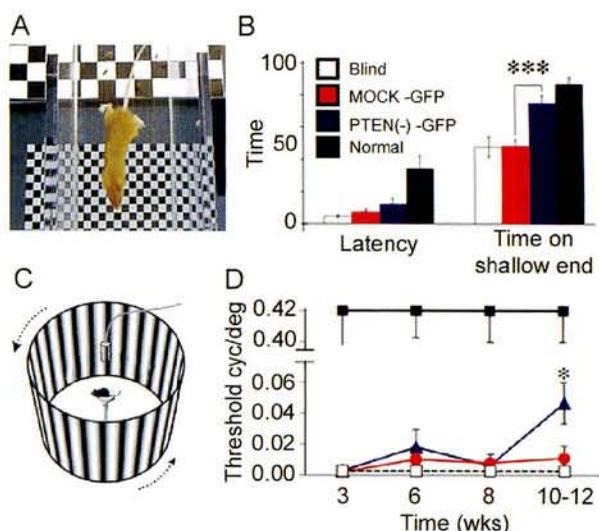


図9. 視覚機能の回復 (A) 視覚断崖試験, (B) 視覚断崖試験における視覚機能回復効果。 (C) 視運動反応試験, (D) 視運動反応試験における視覚機能回復効果。(文献(11)からの改変)

(コレラトキシンB) 添加後のCTB抗体による免疫染色(図7-B)で評価した。その結果、対照群では再生される軸索線維がほとんど確認できないが(図8-B参照)、PTENノックアウト+cAMP+オンコモジュリンの処理群ではマウス視神経の全長を示す、約4mmに渡る再生軸索線維が確認できた。また、視交叉において、右側の対照群の視神経と比較して左側視神経から入力するCTB陽性の再生軸索線維も多数確認できた(図7-C)。さらに、我々は多くの再生線維が中枢に到達することを期待し、菓物の複数回投与に加え、より長期的な再生期間(10週間)の条件下で視神経再生と視覚機能の回復を解析した¹⁴⁾。驚くべきことに対照群(図8-B)に比べ、また図7-Bの6週間再生視神経と比べても著しい数の視神経がほぼ完全長まで再生していた図8-A。最も遠位側の視神経ではGAP43(図8-D)とCTB(図8-C)の染色が一致していたことより(図8-E)、視神経損傷後、RGC由来の軸索が完全長まで再生していることが明らかとなった。また、それらの再生線維は視交叉を経て視索を通過した後、視神経の中核標的である外側膝状体まで到達していることが確認できた。図8-Fでは神経細胞体のマーカーであるNeuNにより染色された外側膝状体背側核までCTB陽性のRGC再生軸索線維が入力している様子を示している。また、外側膝状体の腹側においてもRGC特異的なマーカーであるエストロゲン関連受容体 β (図8-H)とCTB陽性のRGC再生軸索線維(図8-G)が一致して入力していることが確認できた(図8-I)。さらに外側膝状体において、再生線維はシナプス形成のマーカーであるPSD95がNeuNの局在と一致したことから中枢神経細胞へのシナプス形成が起こり、部分的に視覚回路が再建できたことを明らかにした。その線維は瞳孔調節や明るさ・空間の認識、視運動性眼球運動などに関わる、視蓋前域オリブ核、内側終止核、上丘でも確認できた。次に我々は視覚依存的な行動解析により視覚機能の回復を評価した。視覚断崖試験(図9-A)はもともと言葉の話せない乳児が視覚機能を持つかどうか判定するために使用される視覚依存的な奥行き空間認識試験であり、これをマウスの視覚機能改善試験として用いた。視覚断崖試験は台の半分を透明にした状態で、台上の地柄と、ガラスを通して下に見える地柄が、勾配をなすようにし、奥行きを知覚したマウスがガラスの手前で止まるかどうかをテストした。マウスは高所に対して恐怖を示すので、視覚を持つ個体はガラス手前(机上部分: Shallow end)で止まる、あるいはその領域で過ごす時間が長い。それに対して、視覚機能を持たない個体は高所も関係なくランダムに行動する。視覚断崖試験の結果、処理群は視覚欠損群に比べて有意に机上部分から出るまでの時間(Latency)と机上部分で過ごす時間が長かった(図9-B)。さらに視運動反応試験(図9-C)において、マウスは縞模様のドラムをマウスの周りで回転させると時計回りでは左眼依存的に、反時計回りでは右眼依存的に頭を回転方向に動かす行動をとる。これを応用して視覚機能改善効果を見たところ処理10-12週目において視覚欠損群に対して処理群の有意な回復効果が見られた(図9-D)。ほかに、瞳孔反射試験、日周期光同調行動試験といった複数の結果において、すべて対照群に対して有意な視覚機能の回復が認められた。これまで複数の標的組織までの劇的な視神経再生と回路再建を関連付けた論文は皆無であり、この研究は視覚機能回復の大きな一歩を示す結果となった。特に、

一度神経投射や視覚機能が失われた後も同じ神経経路を通過して再生が起こる環境が保たれていることは大変興味深く、再生環境さえ整えば有効な視覚機能の回復ができる可能性の高さを示した。

おわりに

我々が示した視神経回路再建と視機能の回復は有意ではあったが、数値的にはほんのわずかなものであった。しかし、視覚機能を完全に失った状態から、少しでも対象物が見えたという事実は、数値化できないほど価値の高いものであると考える。今もなお、再生線維の持続的維持、組織定着、標的組織におけるシナプスの再編成による、さらに正確な回路形成といった大きな課題が残っている。しかし、視覚機能を一度失ったマウスの眼に再度射した「光」は難治性中枢神経疾患治療への「希望の光」でもあると信じ、今後もその光の射す方向に向かって尽力したい。

謝辞

研究および本総説の執筆に当たり終始多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系脳情報分子学の加藤 聖教授に謹んで感謝の意を表しますとともに厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、御指導、御助言を賜りましたハーバード大学医学部の神経外科教室のL. Benowitz博士に心より御礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、御指導を賜りましたミシガン大学医学部の神経学教室のR. Giger博士に深謝いたします。

また、多くの御指導、御協力頂きました大阪医科大学眼科学教室の栗本拓治先生、脳情報分子学研究室の皆様、金沢大学医薬保健研究域薬学系、北陸大学薬学部の共同研究者の皆様にも深く感謝致します。最後に本稿執筆の機会を賜りました金沢大学十全医学会編集委員長井関尚一教授ならびに関係方々に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Koriyama Y, Chiba K, Yamazaki M, Suzuki H, Muramoto K, Kato S. Long-acting genipin derivative protects retinal ganglion cells from oxidative stress models in vitro and in vivo through the Nrf2/antioxidant response element signaling pathway. *J Neurochem* 115: 79-91, 2010
- 2) Koriyama Y, Kamiya M, Takadera T, Arai K, Sugitani K, Ogai K, Kato S. Early Protective action of nipradilol mediated through S-nitrosylation of Keap1 and HO-1 induction in retinal ganglion cells. *Neurochem Int* (in press)
- 3) Homma K, Koriyama Y, Mawatari K, Higuchi Y, Kosaka J, Kato S. Early downregulation of IGF-I decides the fate of rat retinal ganglion cells after optic nerve injury. *Neurochem Int*, 50: 749-756, 2007
- 4) Koriyama Y, Homma K, Sugitani K, Higuchi Y, Matsukawa T, Murayama D, Kato S. Upregulation of IGF-I in the goldfish retinal ganglion cells during the early stage of optic nerve regeneration. *Neurochem Int*, 50: 741-748, 2007
- 5) Koriyama Y, Homma K, Kato S. Different cell death and survival signals between goldfish and rat retina after optic nerve injury retinal degeneration. *Adv Exp Med Biol*, 572: 333-337, 2006
- 6) Dickendeshler TL, Baldwin KT, Mironova YA, Koriyama Y, Raiker SJ, Askew KL, Wood A, Geoffroy CG, Zheng B, Liepmann CD, Katagiri Y, Benowitz LI, Geller HM, Giger RJ. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans. *Nat Neurosci* 15: 703-712, 2012
- 7) Koriyama Y, Takagi Y, Chiba K, Yamazaki M, Arai K, Matsukawa T, Suzuki H, Sugitani K, Kagechika H, Kato S. Neuritogenic activity of a genipin derivative in retinal ganglion cells is mediated by retinoic acid receptor β expression through nitric oxide/S-nitrosylation signaling. *J Neurochem* 119: 1232-1242, 2011
- 8) Koriyama Y, Sugitani K, Matsukawa T, Kato S. An application for mammalian optic nerve repair by fish regeneration-associated genes. *Adv Exp Med Biol* 723: 161-166, 2012
- 9) Kurimoto T, Yin Y, Omura K, Gilbert HY, Kim D, Cen LP, Moko L, Kügler S, Benowitz LI. Long-distance axon regeneration in the mature optic nerve: contributions of oncomodulin, cAMP, and pten gene deletion. *J Neurosci* 30: 15654-63, 2010
- 10) Yin Y, Henzl MT, Lorber B, Nakazawa T, Thomas TT, Jiang F, Langer R, Benowitz LI. Oncomodulin is a macrophage-derived signal for axon regeneration in retinal ganglion cells. *Nat Neurosci* 9: 843-852, 2006
- 11) Lima S, Koriyama Y, Kurimoto T, Oliveira JT, Yin Y, Li Y, Gilbert HY, Fagioli M., Martinez AM, Benowitz L. Full-length axon regeneration in the adult mouse optic nerve and partial recovery of simple visual behaviors. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 9149-9154, 2012