◇総　説　　眼薬理 **37**：7〜18，2023

網膜疾患の病態解明とアカデミア創薬への挑戦

嶋　澤　雅　光

岐阜薬科大学生体機能解析学大講座薬効解析学研究室，岐阜薬科大学バイオメディカルリサーチ講座

Understanding the Pathogenesis of Retinal Diseases and a Challenge for Drug Discovery in Academia

Masamitsu Shimazawa

Molecular Pharmacology, Department of Biofunctional Evaluation, Gifu Pharmaceutical University, Department of Biomedical Research Laboratory, Gifu Pharmaceutical University

緑内障，糖尿病網膜症，加齢黄斑変性（AMD）および網膜色素変性症はわが国の中途失明の上位疾患であり，いずれも網膜に変性を生じ，その病態が進行すると最終的に失明に至る．しかし，これらの病態の発症および進展機構は十分解明されておらず，病態解明ならびにバイオマーカーの探索および新規治療薬の開発が望まれている．筆者らは，これまでに緑内障，滲出型および萎縮型 AMD，網膜静脈閉塞症などの網膜疾患モデルを確立し，その病態解明および創薬ターゲットの探索を進めてきた．とくに，非ヒト霊長類であるカニクイザルやコモンマーモセットを用いて緑内障モデル，網脈絡膜血管新生モデル，網膜静脈閉塞症モデルを確立してきた．本稿では，網膜疾患モデルの確立，病態解明および創薬アプローチについて，筆者らのこれまでの研究成果を中心に紹介する．

Glaucoma, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD), and retinitis pigmentosa are the leading causes of blindness in Japan. However, the mechanisms of pathogenesis and progression of these diseases have not been fully elucidated, and there is a need to elucidate the pathogenesis, search for biomarkers, and develop new therapeutic agents. The authors have established retinal disease models such as glaucoma, exudative and attenuating AMD, and retinal vein occlusion, and have been investigating the pathogenesis of these diseases and searching for drug targets. In particular, we have established glaucoma, retinal choroidal angiogenesis, and retinal vein occlusion models using non-human primates such as cynomolgus monkeys and common marmosets. In this review, we focus on our past research results on the establishment of retinal disease models, pathophysiology, and drug discovery approaches.

〔Japanese Journal of Ocular Pharmacology **37**：7〜18, 2023〕

Key words：カニクイザル，加齢黄斑変性，コモンマーモセット，緑内障．cynomolgus monkeys, age-related macular degeneration, common marmosets, glaucoma.

はじめに

わが国では，世界に類をみない超高齢社会を迎え，それに伴い眼疾患患者が年々増加している．とくに，失明を伴う眼疾患は，患者自身の quality of fife（QOL）を損なうばかりではなく，社会経済的にも大きな損失につながる．中途失明を伴う原因疾患は，1位が緑内障，2位が糖尿病網膜症，そして網膜色素変性症，加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）が続く．これらの眼疾患は，その病態の発症原因は異なるがいずれも網膜障害の進行により失明に至る網膜疾患である．しかし，その病態の発症・進行のメカニズムについては十分には解明されていない．また，それらの疾患の治療

〔別刷請求先〕嶋澤雅光：〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4　岐阜薬科大学生体機能解析学大講座薬効解析学研究室
Reprint requests：*Masamitsu Shimazawa, Ph.D., Molecular Pharmacology, Department of Biofunctional Evaluation, Gifu Pharmaceutical University, 1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu-city, Gifu 501-1196 JAPAN*

法も十分に確立しているとはいえず，病態解明と新たな治療法・治療薬の確立が求められている．

これまでそれらの病態解明のために，おもにマウスやラットを中心とした齧歯類を用いた病態モデルが確立され，研究が進められてきた．しかし，ヒトと齧歯類では眼の解剖学的な違いがあることから，病態形成の機序においても違いがある可能性が考えられる[1]．さらに，薬剤の反応性においてもさまざまな点で種差が問題となり，齧歯類を用いて得た結果をそのままヒトに外挿することがむずかしいケースが増えている．そこで，ヒトに近い非ヒト霊長類を用いた評価が求められる．

筆者らは，これまでに緑内障，滲出型および萎縮型AMD，網膜静脈閉塞症などの網膜疾患モデルを確立し，その病態解明および創薬ターゲットの探索を進めてきた．とくに，非ヒト霊長類であるカニクイザル（*Macaca fascicularis*）やコモンマーモセット（*Callithrix jacchus*）を用いて緑内障モデル[2,3]，脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization：CNV）モデル[4,5]，網膜静脈閉塞症モデル[6]を確立してきた．緑内障研究では，実験的緑内障モデル（マウス）を用いて網膜・視神経変性の早期から脳の外側膝状体（lateral geniculate nucleus：LGN）を含めた大脳視覚領域までの視覚伝導路である視路に変性が認められることを陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）[7,8]および磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）[9]を用いて明らかにし，その変性過程において小胞体ストレスが亢進し，それに伴い分泌蛋白質であるVGF nerve growth factor inducible（VGF），growth differentiation factor 15（GDF15）が細胞保護因子として誘導されることを見いだした[10,11]．

本稿では，非ヒト霊長類を用いたCNVモデルおよび緑内障モデルの確立とその治療戦略について筆者らの研究成果を中心に概説する．

Ⅰ 非ヒト霊長類を用いた滲出型加齢黄斑変性モデルの確立

AMDは，加齢に伴い網膜の中心部の黄斑が変性を起こす病気で，脈絡膜からの異常な血管新生が原因で起こる滲出型と，新生血管は関与せずに黄斑そのものが変性してくる萎縮型の二つのタイプに分類される．萎縮型AMDは，網膜の細胞が加齢により変性し，老廃物が蓄積して栄養不足に陥り，徐々に萎縮していく．萎縮型AMD患者はわが国ではAMD患者全体の7.7%にすぎないが，米国ではAMD総患者数1,500万人のうち萎縮型AMDが90%を占める．萎縮型AMDに対する治療薬はこれまでに多くの臨床治験が試みられてきたが，有効な治療薬を見いだすことができなかった．しかし，米国のApellis Pharmaceuticals社が開発した萎縮型AMDに伴う地図状萎縮（geographic atrophy：GA）治療薬として補体C3を標的とするペグ化ペプチド（pegcetacoplan：SYFOVRE）が2023年2月17日に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）によりはじめて承認され，今後の萎縮型AMD治療薬の開発が進展することが期待される．

一方，滲出型AMDは，異常な血管が脈絡膜から網膜色素上皮の下あるいは網膜と網膜色素上皮の間に侵入して網膜が障害される病気で，この異常血管から血漿成分が漏出，出血を起こすことによって視力が著しく低下する．この滲出型AMDの異常血管新生には血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）が主要な役割を果たしていることが明らかにされている．これまでに，VEGFを標的とした数多くの治療薬が開発され，抗VEGF療法が滲出型AMDの治療において中心的役割を担っている．抗VEGF療法は，血管外遊出とCNVを抑制し，視力の維持・回復に寄与する．しかし，抗VEGF療法を続けても，治療前の視力を維持できるのは平均で約7年程度であることが報告されている[12]．その要因の一つとして，AMDの進行期にみられるCNVに伴う出血や浮腫により網脈絡膜組織が障害され，結果的に線維性の瘢痕化が進むことが示唆されている[13]．

このように，CNVの抑制だけでなく，線維化・瘢痕形成の病態解明およびその制御が長期的な視力維持に重要であることが示唆される．これらの病態解明および治療薬の創生には，病態モデル動物を用いた評価が必要である．滲出型AMDモデルの一つとして，レーザー誘発CNVモデルが広く使用されている．本モデルは，レーザー光凝固により網膜と脈絡膜の間にあるBruch膜を

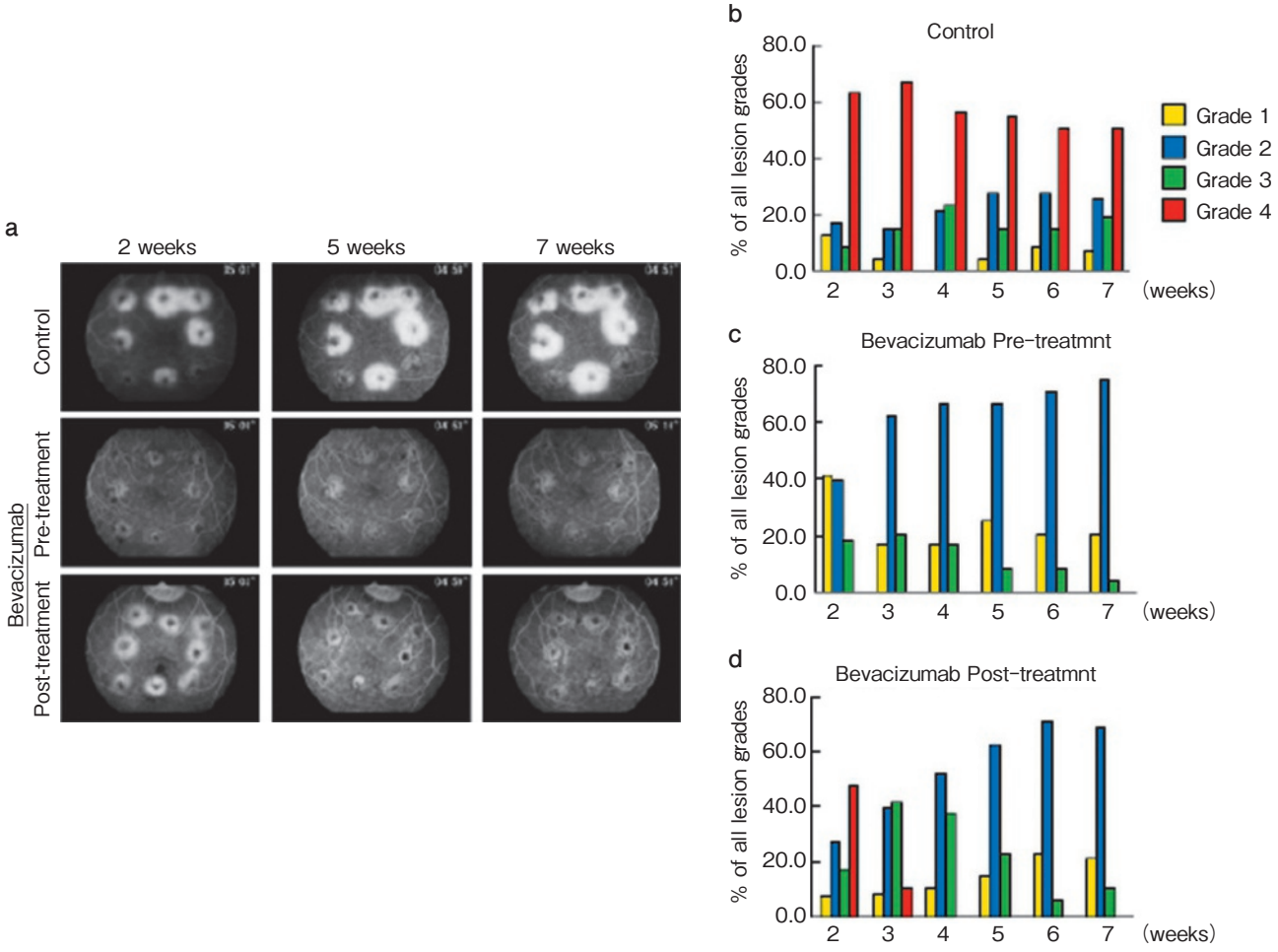

図 1　カニクイザル脈絡膜新生血管（CNV）モデルのフルオレセイン蛍光造影（FA）およびそのグレード評価

a：典型例の FA 像，**b**〜**d**：グレード評価．**b**：溶媒投与群，**c**：ベバシズマブ予防投与群（レーザー照射 2 週間前より投与開始），**d**：ベバシズマブ治療投与群（レーザー照射 2 週間後より投与開始），Grade 1：過蛍光なし，Grade 2：漏出を伴わない過蛍光，Grade 3：造影前期または中期の過蛍光と造影後期の蛍光漏出，Grade 4：造影前期または中期の鮮明な過蛍光と損傷領域以外の後期蛍光漏出．（文献 5 より引用）

破壊することにより，CNV を実験的に誘発するモデルである．この実験的 CNV モデルは，1979 年に非ヒト霊長類で確立され[14]，その後マウスやラットなどの齧歯類に応用されていった[15,16]．

筆者らは，中型の非ヒト霊長類であるカニクイザルにおいてレーザー誘発 CNV モデルを作製し，抗 VEGF 薬であるベバシズマブの予防・治療効果を確立された評価方法で示し，ベバシズマブの線維化に対する影響を病理組織学的に検討した．ベバシズマブは予防投与群および治療投与群のいずれにおいても血管漏出を著明に抑制した（**図 1**）[5]．また，レーザー照射 7 週間後の病理組織評価より線維性瘢痕を構成する蛋白質の一種であるコラーゲンの蓄積をマッソン・トリクローム染色により定量評価し，ベバシズマブ予防投与群および治療投与は，コラーゲンの蓄積を 25〜30％程度であるが有意に抑制することを明らかにした（**図 2**）[5]．一方，滲出型 AMD 患者や齧歯類を用いた実験的 CNV モデルにおいて線維性瘢痕の形成は，抗 VEGF 薬の投与では抑制できないことが報告されている[17〜20]．カニクイザル CNV モデルにおける抗 VEG F 薬による線維性瘢痕形成の部分的な抑

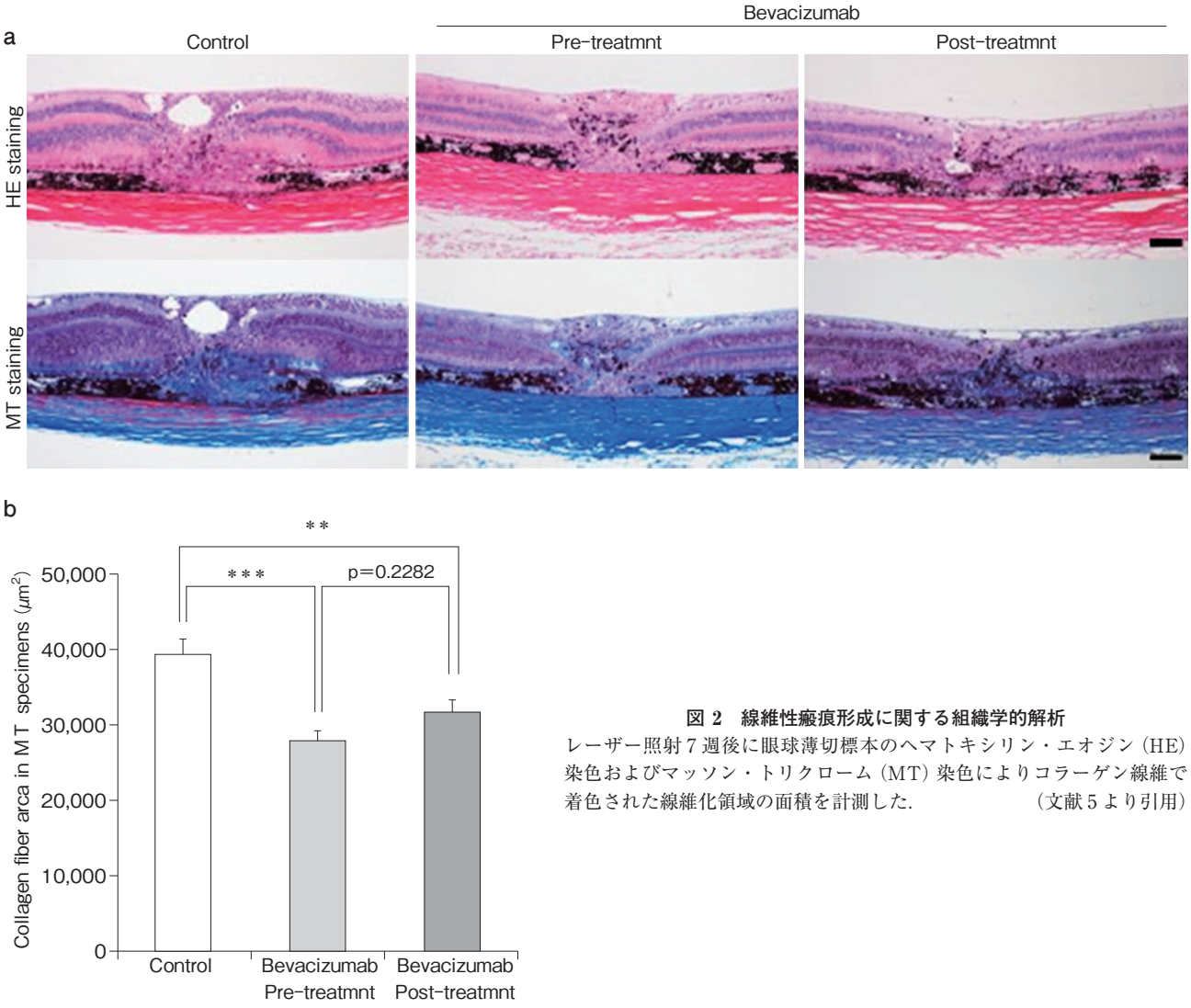

図 2　線維性瘢痕形成に関する組織学的解析
レーザー照射 7 週後に眼球薄切標本のヘマトキシリン・エオジン（HE）染色およびマッソン・トリクローム（MT）染色によりコラーゲン線維で着色された線維化領域の面積を計測した．（文献 5 より引用）

制は，病態早期における血管漏出を抑制したことにより，間接的に線維性瘢痕形成が一部抑制されたと考えられる．しかし，極早期の治療介入においても線維性瘢痕が 70% 以上残存していることを考えると，さらなる瘢痕形成機序の解明と治療法の開発が必要である．

II　非ヒト霊長類を用いた緑内障モデルの確立

1．緑内障とその病態モデルの確立

緑内障は，「視神経と視野に特徴的変化を有し，通常，眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義され，緑内障に伴う視神経の障害を緑内障性視神経症（glaucomatous optic neuropathy：GON）と呼称する（緑内障診療ガイドライン第 5 版）[21]．わが国における 40 歳以上の緑内障の有病率は 5.0% であり，その有病率は加齢とともに増加し，70 歳以上では 10% を超える[22]．現在の緑内障治療は，薬物，レーザーまたは手術により眼圧を下降させる眼圧下降療法であり，視野進行抑制作用が証明されている．一方，眼圧下降療法は，わが国において緑内障全体の 72.0% を占める正常眼圧緑内障（normal tension glaucoma：NTG）においても有効であるが[23]．薬物または手術療法により十分な

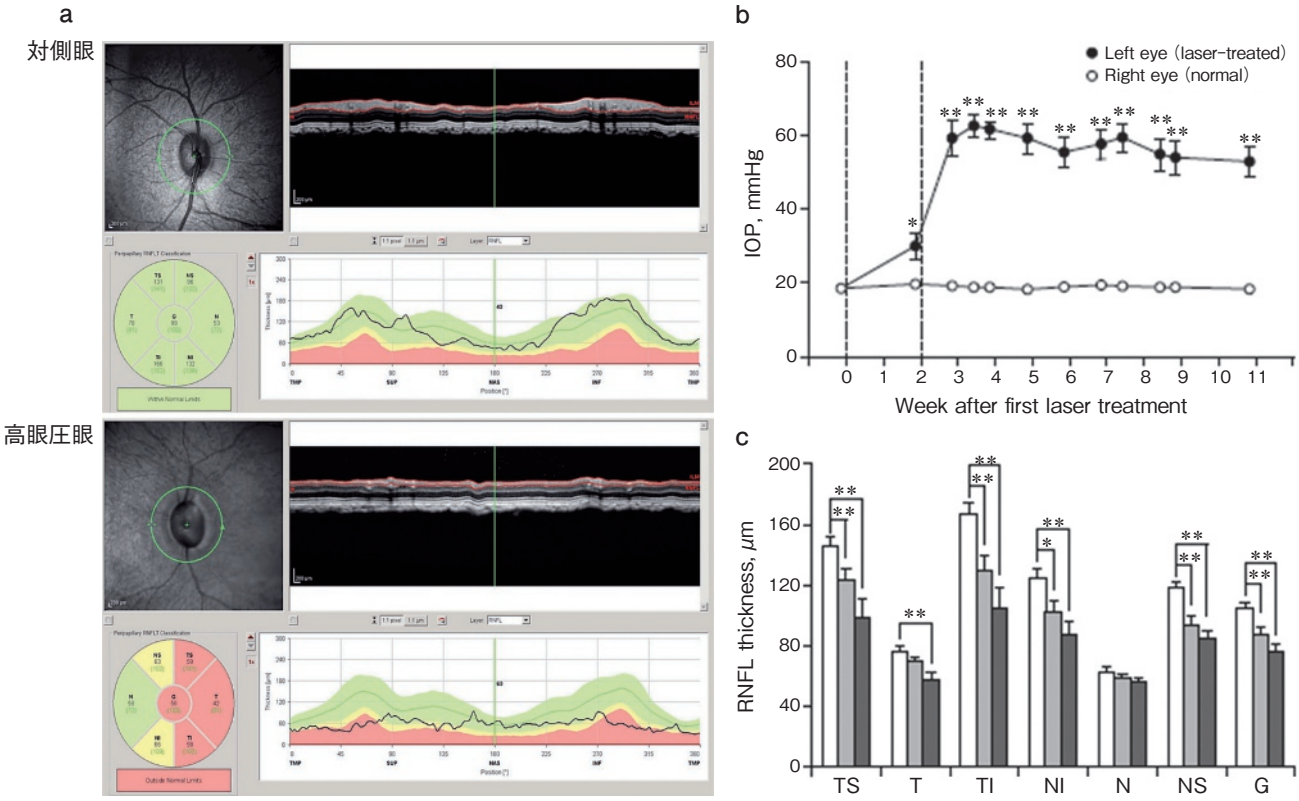

図 3　Spectral Domain OCT を用いたカニクイザル緑内障モデルの網膜断層画像
（文献 25 より引用）

眼圧下降効果が得られても視野障害の進行を抑えられないNTG患者も存在する[23]．現在のところ，NTGの病態発症機序については十分には解明されておらず，その病態解明と，眼圧下降療法以外の新たな治療アプローチが求められている．

緑内障の病態解明および治療法の開発には，ヒトの病態に近い病態モデル動物の開発が必要とされる．これまで筆者らは，カニクイザル，コモンマーモセットなどの非ヒト霊長類を用いて実験的緑内障モデルを確立し，緑内障の病態研究および薬効評価を進めてきた[2,3,24,25]．非ヒト霊長類のなかでもカニクイザル，ニホンザル（*Macaca fuscata*）やアカゲザル（*Macaca mulatta*）は，狭鼻猿類のマカカ属に分類される旧世界ザルの一種である．カニクイザルは，マカカ属の中でももっとも小型のサル（体重3～10 kg）であることから比較的扱いやすく，網膜疾患の実験動物として広く用いられている[26]．非ヒト霊長類を用いた実験的緑内障モデルは，眼房水の排出経路の一つである線維柱帯路にレーザー光を照射することで房水の排出路を障害し，持続的な高眼圧状態を誘導することにより作製する．慢性的な眼圧上昇は視神経を圧迫し，ヒトの緑内障の病態に近い網膜・視神経変性を示す[2]．非ヒト霊長類を用いる利点の一つは，眼の解剖学的な構造や機能がヒトに近いだけではなく，実際に臨床で用いられている診断用医療機器をそのまま用いることができることから，臨床試験を想定した評価系を確立し，ヒトへの外挿性の高い評価が可能であることにある．たとえば，臨床で網膜疾患の診断に広く用いられている光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）を用いて非侵襲的に網膜層の定量評価ができる[25]．カニクイザルの実験的緑内障眼（高眼圧眼）と健常対側眼の網膜断層像を**図 3a** に示す．このように，サル緑内障眼では慢性的な眼圧上昇（**図 3b**）により網膜神

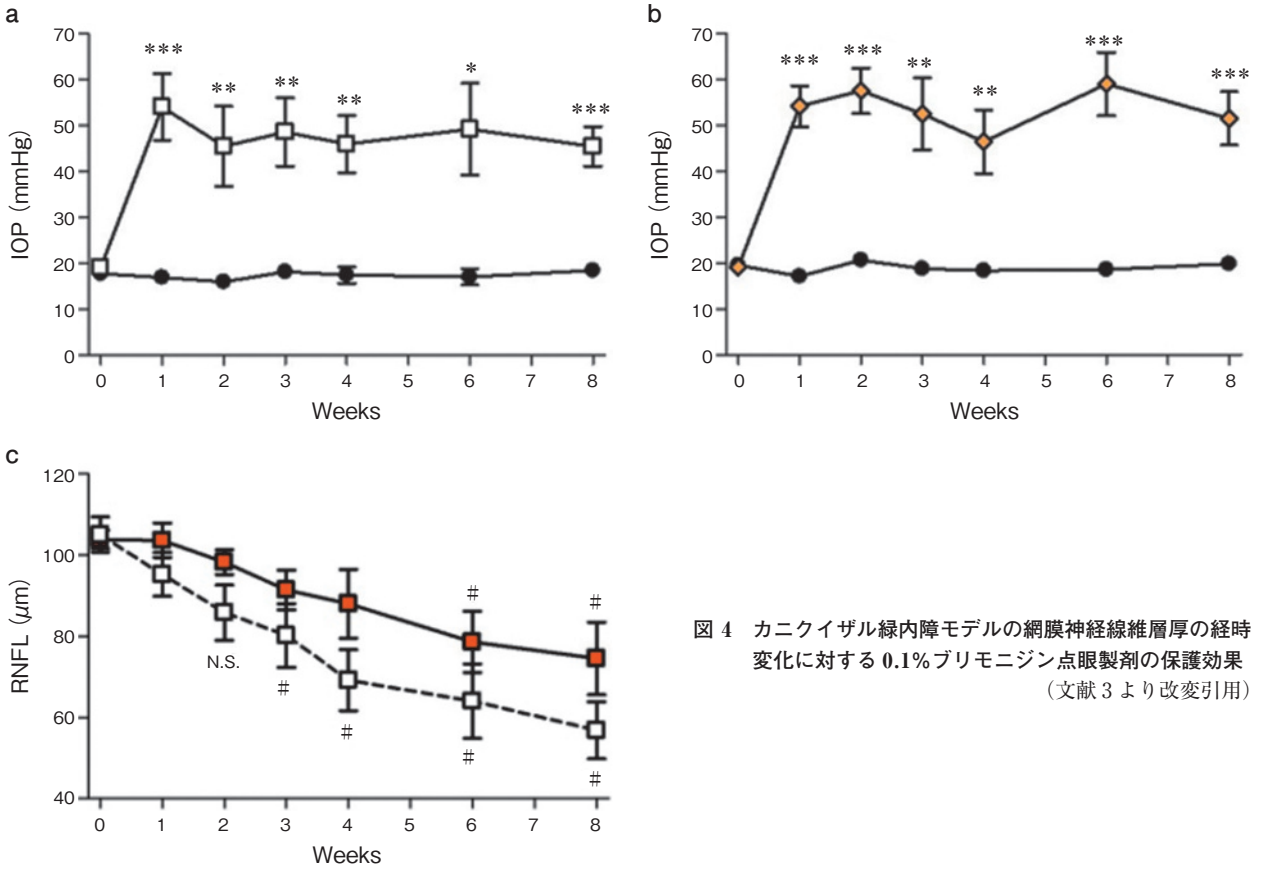

図 4　カニクイザル緑内障モデルの網膜神経線維層厚の経時変化に対する 0.1%ブリモニジン点眼製剤の保護効果
（文献 3 より改変引用）

経線維層厚が減少し（**図 3c**），このような変化を経時的かつ定量的に評価することができる[25]．さらに，カニクイザルの実験的緑内障モデルを用いて，直接的な神経保護作用を有する可能性が示唆されている眼圧下降薬であるブリモニジン（α_2 受容体刺激薬）による作用を検討したところ，慢性的な眼圧上昇による網膜神経線維層厚の減少を 0.1%ブリモニジン点眼（1 日 2 回点眼）は有意に抑制した（**図 4**）[3]．この網膜神経保護作用に直接的なブリモニジンの神経保護作用が寄与しているかどうかを明らかにすることは困難であるが，本モデルを用いて OCT により網膜神経線維層の菲薄化を非侵襲的に経時的かつ定量的に評価することが可能になった．

2.　緑内障と視路変性：PET を用いた病態解析

興奮性アミノ酸などのか硝子体内投与による興奮毒性により網膜神経節細胞死を誘導すると，それに伴って網膜から得た視覚情報を一次視覚野へと直接投射する中継路である LGN に萎縮および神経細胞死が誘導される[27]．このような LGN の萎縮は緑内障患者の LGN においても報告された[28]．さらに筆者らは，サル慢性高眼圧緑内障モデルにおいて，眼圧上昇後の早期（2 週間）に LGN において神経変性が観察され，LGN の神経細胞が眼圧上昇に脆弱であることを明らかにした[29]．また，ミクログリアおよびアストロサイトの活性化が高眼圧にした眼から投射を受けている両側の LGN の各層において観察され，その活性化は眼底所見において異常がまだ検出されない早期の高眼圧サルにおいても観察されることを見いだした[8]．

これらの知見は，LGN に投射している視神経前シナプス終末の早期の変性の存在を示唆し，LGN におけるグリア細胞の活性化が緑内障の早期診断および進行度の指標になる可能性が期待される．そこで筆者らは，サル

緑内障モデルを用いてその病態における脳内の活性化ミクログリアおよびエネルギー代謝の変化を，それぞれ活性化ミクログリアのイメージングプローブである［^{11}C］PK11195およびグルコース代謝プローブである2-デオキシ-2-［^{18}F］フルオロ-D-グルコース（^{18}F-FDG）を用いて検討した．［^{11}C］PK11195は，活性化ミクログリアにおいて発現が増加するPBRのPETリガンドであり，活性化ミクログリアの非侵襲的なPETイメージングに広く利用されている．サル緑内障モデルにおいて，高眼圧の慢性期（4～12カ月）において両側のLGN内に［^{11}C］PK11195の高い集積を見いだした（**図5**）[7]．さらに，同モデルにおいて緑内障の早期（4週間）においても［^{11}C］PK11195の結合活性が有意に増加していた[8]．また，^{18}F-FDG-PETにより脳内のグルコース代謝について検討したところ，緑内障サルの後頭葉視覚領域の両側において脳の代謝活性が有意に低下していることを見いだした（**図6**）[7]．とくに，その代謝活性の低下は片眼の高眼圧眼の同側の視覚領域で大きかった．このように，PETを用いることにより緑内障における非侵襲的なイメージングによる早期診断，病態評価の可能性が示唆される．しかし，本研究成果はあくまで実験的緑内障モデルを用いたものであり，緑内障患者におけるイメージングの有用については今後のさらなる検討を必要とする．

III　コモンマーモセットを用いた網膜疾患モデルの確立

筆者らは，カニクイザルと同様の手法で小型の霊長類であるコモンマーモセットを用いて新たにCNVモデル[4]および緑内障モデル[24]を確立し，薬効評価に用いてきた[30~32]．コモンマーモセットは，広鼻猿類のカリスリックス属に分類される新世界ザルの一種で，体重200～500 gの非常に小型の霊長類として比較的扱いやすい．コモンマーモセットにおいても，機種により少し工夫は必要であるがOCTによる網膜断層像の取得と定量評価が可能である[1]．また，カニクイザルよりも小型であることから薬剤コストの低減などの多くの利点を有しており，網膜疾患の実験モデルとして今後さらに応用が期待される．

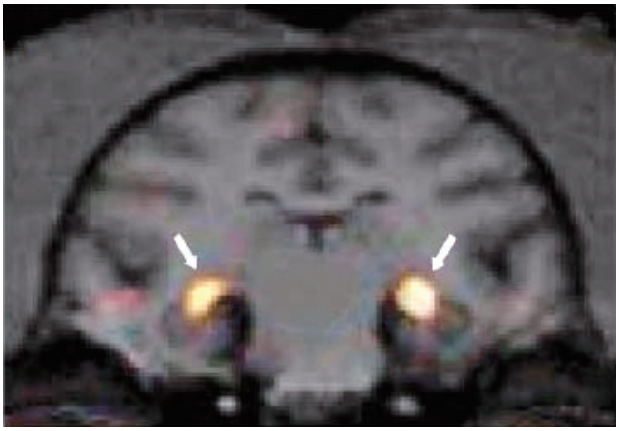

図5　カニクイザル緑内障モデルの外側膝状体における［^{11}C］PK11195 PETイメージング
レーザー誘発眼圧上昇眼のカニクイザルの脳［^{11}C］PK11195 PETイメージの典型例．（文献7より改変引用）

IV　緑内障における病態関連因子・神経保護因子の探索

第Ⅱ項でも述べたとおり，現在のところ緑内障の唯一の治療法は眼圧下降療法であるが，眼圧を十分に下降させても病態が進行するケースが存在する．したがって，眼圧下降療法以外の治療アプローチが求められている．筆者らは，小胞体ストレスによる神経細胞死機構の病態解明の過程で神経分泌蛋白質であるVGFが神経細胞保護作用を有することを見いだした[33]．さらに，マウス視神経挫滅後の網膜および視神経においてVGFが増加することを見いだした[10]．VGFは，エネルギー恒常性の維持および海馬シナプスの可塑性への関与が報告されている神経分泌蛋白質で，神経栄養因子である神経成長因子（nerve growth factor：NGF）および脳由来神経栄養因子（brain derived neurotrophic factor：BDNF）により誘導されることが知られている[34,35]．全長VGF蛋白質（68 kDa）は，プロホルモン転換酵素1/3および2（PC1/3, PC2）により切断され，$VGF_{556-617}$（TLQP62），$VGF_{556-576}$（TLQP21），$VGF_{588-617}$（AQEE30）など10種類以上のVGF由来ペプチドが産生されることが報告されている．

これらのVGF由来ペプチドは，シナプス可塑性，神経新生，神経突起伸張作用など神経機能の制御に重要な

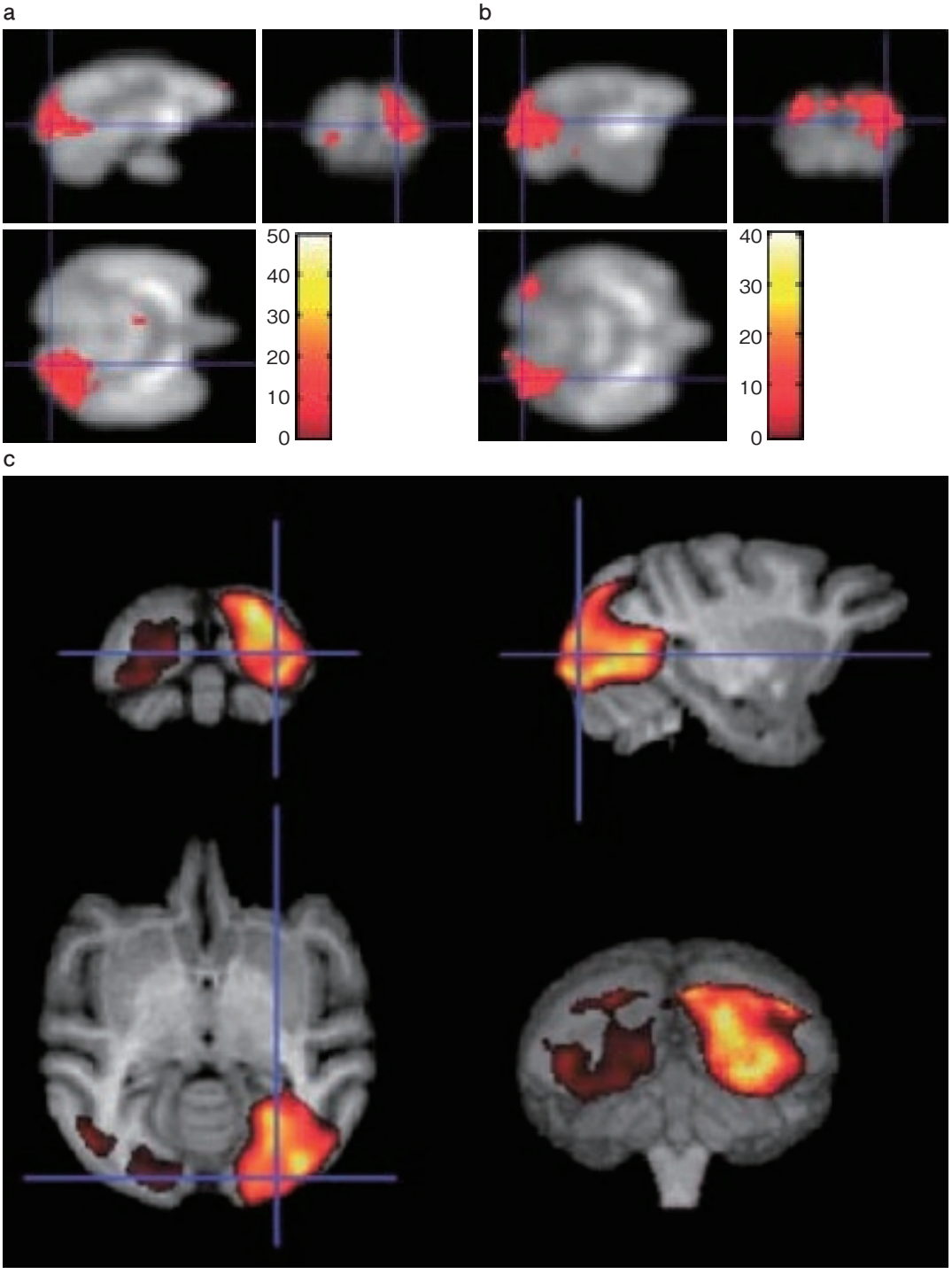

図 6　カニクイザル緑内障モデルの ^{18}F-FDG-PET イメージング
暖色は脳代謝の有意な低下領域を示す．　（文献 7 より改変引用）

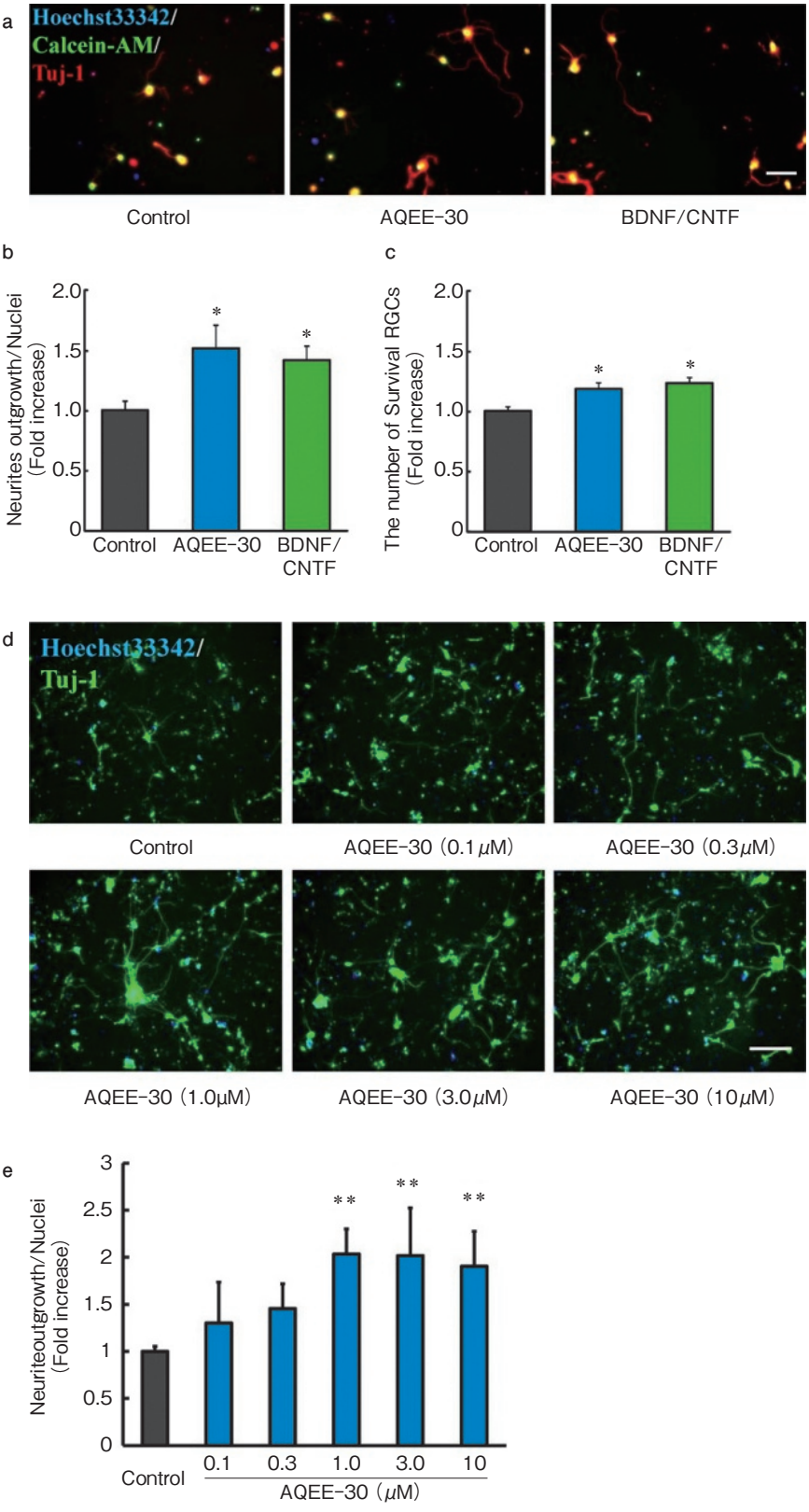

図 7　培養網膜神経節細胞（RGCs）に対する VGF 由来ペプチド（AQEE-30）の神経突起伸長作用

a：培養ラット RGCs の代表例．蛍光は Calcein-AM（緑）および Tuj-1（赤）陽性細胞を示す．スケール＝50 μm．**b**：定量データは RGCs の神経突起長を示す．**c**：定量データは生存 RGCs の比を示す．データは，平均値±標準誤差．＊p＜0.05 vs 対照群（control）．**d**：ヒト iPS 由来分化 RGCs の代表例．蛍光は Tuj-1（緑）陽性細胞を示す．スケール＝50 μm．**e**：定量データは RGCs の神経突起長を示す．データは，平均値±標準誤差．＊＊p＜0.01 vs 対照群（control）．スケール＝50 μm．

（文献 10）より引用）

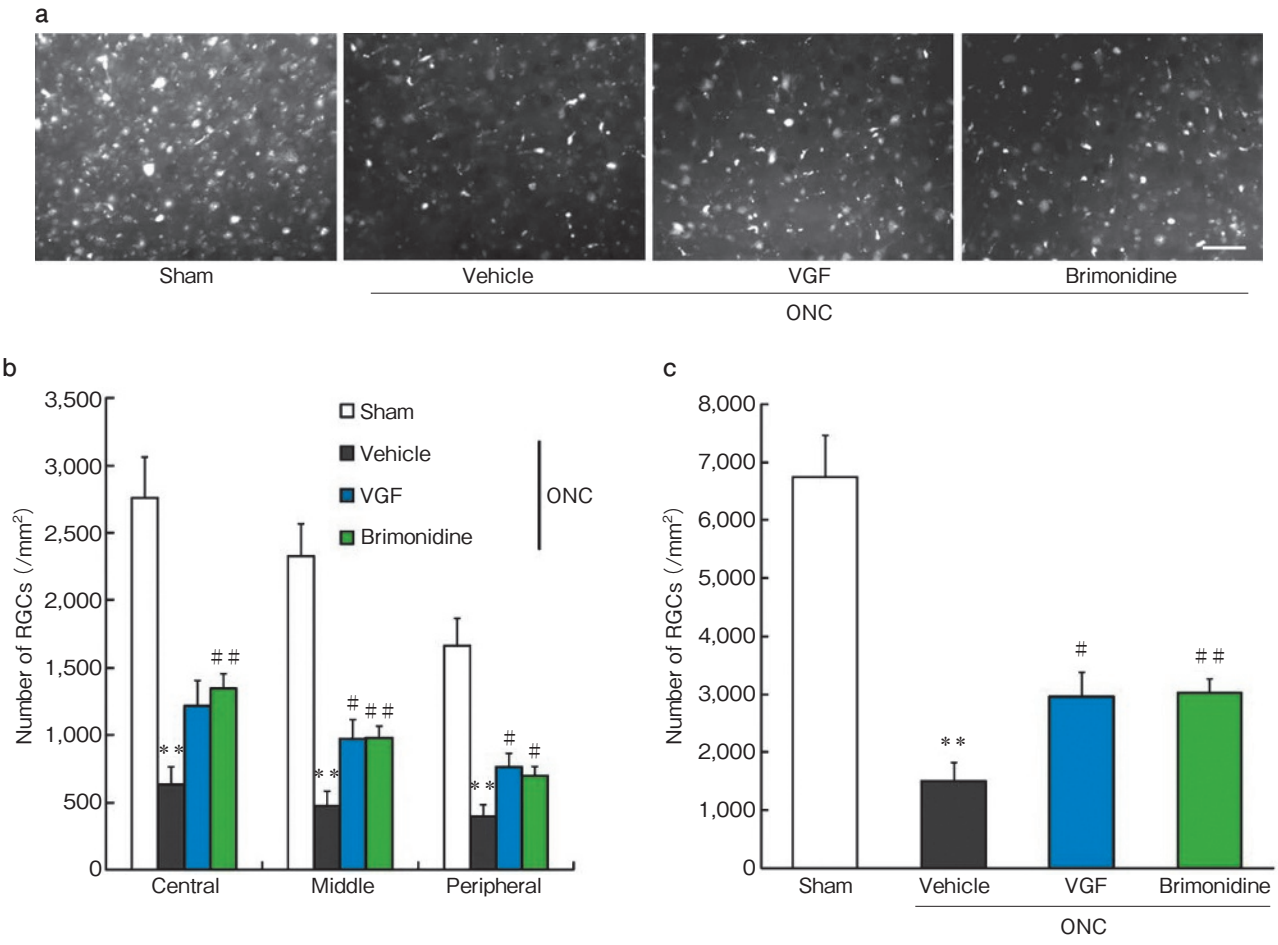

図 8　マウス視神経挫滅（ONC）後の網膜神経節細胞（RGCs）障害に対する AQEE-30 の作用

a：軸索挫滅 10 日後のフルオロゴールド標識 RGCs 蛍光像の代表例．**b**：生存 RGCs 数を網膜中心（Central），中間（Middle），周辺部（Peripheral）において計数した．**c**：生存前 RGCs を計数した．データは，平均値±標準誤差．＊＊p＜0.01 vs. 偽手術群（sham）．#p＜0.05, ##p＜0.01 vs. 溶媒投与 ONC 群．Scale bar＝50 μm.　（文献 10 より引用）．

役割を担っており，Alzheimer 病をはじめとした神経変性疾患，うつ病や統合失調症などの精神疾患の病態に深く関与していることが示唆されている[36~38]．筆者らは，VGF 由来ペプチドの一種である AQEE30 がラット初代培養網膜神経節細胞に対する細胞生存および神経突起伸張促進作用を有すること（**図 7a～c**），ヒト多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells：iPS）由来分化網膜神経節細胞に対して神経突起伸張促進作用（**図 7d, e**），さらにマウス視神経挫滅後の網膜神経節細胞死に対する強力な細胞保護作用を有することを明らかにした（**図 8**）[10]．AQEE30 の細胞保護作用および神経突起伸展促進作用は，BDNF/毛様体神経栄養因子（ciliary neurotrophic factor：CNTF）の併用効果とほぼ同等であった．このような中分子ペプチドは，ペプチド修飾や薬物送達システム（drug delivery system：DDS）技術により医薬品として応用できる可能性も期待できる．このような直接的な神経保護をターゲットとした新しいアプローチとして，神経栄養因子の一つである CNTF を放出するように遺伝子改変された不死化ヒト網膜色素上皮細胞（ARPE-19）をカプセルに封入して眼内に留置（18 カ月にわたり持続的に放出）する徐放性デバイス（Renexus：NT-501, Neurotech Pharmaceuticals 社）を用いて，

緑内障を対象疾患とした第Ⅱ相臨床試験（NCT02862938）が実施されている．緑内障神経保護薬の臨床開発は，メマンチンの臨床試験（検証試験）の失敗から10年以上ほとんど進展しなかったが，臨床評価指標の改善，遺伝子治療薬の可能性などを契機に少しずつ進みはじめた．今後，さらなる技術革新や病態研究の進展により画期的な治療薬が開発されることを期待したい．

謝辞：最後に，特別講演の機会を与えていただきました第42回日本眼薬理学会会長の松木 雄先生（参天製薬株式会社）に心より感謝申し上げます．本研究の遂行にあたり，ご指導，ご協力を賜りました岐阜薬科大学の原 英彰先生，株式会社新日本科学の角崎英志先生，株式会社浜松ファーマリサーチの高松宏幸先生ならびに関係諸氏に感謝申し上げます．

著者の利益相反：嶋澤雅光 F（新日本科学）

文　献

1）嶋澤雅光，原　英彰：霊長類による網膜疾患モデルの確立と創薬戦略．日薬理誌 **152**：139–146, 2018
2）Shimazawa M, Tomita G, Taniguchi T et al：Morphometric evaluation of changes with time in optic disc structure and thickness of retinal nerve fibre layer in chronic ocular hypertensive monkeys. *Exp Eye Res* **82**：427–440, 2006
3）Takahashi N, Matsunaga N, Natsume T et al：A longitudinal comparison in cynomolgus macaques of the effect of brimonidine on optic nerve neuropathy using diffusion tensor imaging magnetic resonance imaging and spectral domain optical coherence tomography. *Heliyon* **7**：e06701, 2021
4）Shimazawa M, Masuda T, Nakamura S et al：An experimental model for exudative age-related macular degeneration with choroidal neovascularization using the common marmoset. *Curr Neurovasc Res* **12**：128–134, 2015
5）Inagaki S, Shimazawa M, Hamaguchi K et al：Anti-vascular endothelial growth factor antibody limits the vascular leakage and decreases subretinal fibrosis in a cynomolgus monkey choroidal neovascularization model. *Curr Neurovasc Res* **17**：420–428, 2020
6）Inagaki S, Shimazawa M, Otsu W et al：Creation of retinal vein occlusion model in cynomolgus monkeys and determination of its pathological features. *Curr Neurovasc Res* **18**：123–133, 2021
7）Imamura K, Onoe H, Shimazawa M et al：Molecular imaging reveals unique degenerative changes in experimental glaucoma. *Neuroreport* **20**：139–144, 2009
8）Shimazawa M, Ito Y, Inokuchi Y et al：An alteration in the lateral geniculate nucleus of experimental glaucoma monkeys：in vivo positron emission tomography imaging of glial activation. *PLoS One* **7**：e30526, 2012
9）Hayashi T, Shimazawa M, Watabe H et al：Kinetics of neurodegeneration based on a risk-related biomarker in animal model of glaucoma. *Mol Neurodegener* **8**：4, 2013
10）Takeuchi H, Inagaki S, Morozumi W et al：VGF nerve growth factor inducible is involved in retinal ganglion cells death induced by optic nerve crush. *Sci Rep* **8**：16443, 2018
11）Iwata Y, Inagaki S, Morozumi W et al：Treatment with GDF15, a TGFbeta superfamily protein, induces protective effect on retinal ganglion cells. *Exp Eye Res* **202**：108338, 2021
12）Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS et al：Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON：a multicenter cohort study（SEVEN-UP）. *Ophthalmology* **120**：2292–2299, 2013
13）Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR：Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* **142**：19–25, 2016
14）Ryan SJ：The development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* **77**：707–745, 1979
15）Dobi ET, Puliafito CA, Destro M：A new model of experimental choroidal neovascularization in the rat. *Arch Ophthalmol* **107**：264–269, 1989
16）Tobe T, Ortega S, Luna JD et al：Targeted disruption of the FGF2 gene does not prevent choroidal neovascularization in a murine model. *Am J Pathol* **153**：1641–1646, 1998
17）Hwang JC, Del Priore LV, Freund KB et al：Development of subretinal fibrosis after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* **42**：6–11, 2011
18）Cohen SY, Oubraham H, Uzzan J et al：Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina* **32**：1480–1485, 2012
19）Barikian A, Mahfoud Z, Abdulaal M et al：Induction with intravitreal bevacizumab every two weeks in the management of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **159**：131–137, 2015
20）Matsuda Y, Nonaka Y, Futakawa S et al：Anti-angiogenic and anti-scarring dual action of an anti-fibroblast growth factor 2 aptamer in animal models of retinal disease. *Mol Ther Nucleic Acids* **17**：819–828, 2019
21）日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改定委員会：緑内障診療ガイドライン（第5版）．日眼会誌 **126**：85–177, 2022
22）Iwase A, Suzuki Y, Araie M et al：The prevalence of pri-

mary open-angle glaucoma in Japanese : the Tajimi Study. *Ophthalmology* **111** : 1641-1648, 2004
23) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group : Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* **126** : 487-497, 1998
24) Shimazawa M, Nakamura S, Miwa M et al : Establishment of the ocular hypertension model using the common marmoset. *Exp Eye Res* **111** : 1-8, 2013
25) Noguchi T, Shimazawa M, Hamaguchi K et al : Relationship between elevated intraocular pressure and divided peripapillary sector retinal nerve fiber layer thickness in a cynomolgus monkey laser-induced ocular hypertension model. *Ophthalmic Res* **58** : 99-106, 2017
26) Quigley HA, Hohman RM : Laser energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **24** : 1305-1307, 1983
27) Ito Y, Shimazawa M, Inokuchi Y et al : Degenerative alterations in the visual pathway after NMDA-induced retinal damage in mice. *Brain Res* **1212** : 89-101, 2008
28) Gupta N, Greenberg G, de Tilly LN et al : Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* **93** : 56-60, 2009
29) Ito Y, Shimazawa M, Chen YN et al : Morphological changes in the visual pathway induced by experimental glaucoma in Japanese monkeys. *Exp Eye Res* **89** : 246-255, 2009
30) Masuda T, Shimazawa M, Takata S et al : Edaravone is a free radical scavenger that protects against laser-induced choroidal neovascularization in mice and common marmosets. *Exp Eye Res* **146** : 196-205, 2016
31) Shimazawa M, Inoue Y, Masuda T et al : Topical diclofenac-loaded liposomes ameliorate laser-induced choroidal neovascularization in mice and non-human primates. *Curr Neurovasc Res* **14** : 46-52, 2017
32) Inoue Y, Shimazawa M, Nakamura S et al : Both autocrine signaling and paracrine signaling of HB-EGF enhance ocular neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **38** : 174-185, 2018
33) Shimazawa M, Tanaka H, Ito Y et al : An inducer of VGF protects cells against ER stress-induced cell death and prolongs survival in the mutant SOD1 animal models of familial ALS. *PLoS One* **5** : e15307, 2010
34) Bozdagi O, Rich E, Tronel S et al : The neurotrophin-inducible gene Vgf regulates hippocampal function and behavior through a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. *J Neurosci* **28** : 9857-9869, 2008
35) Alder J, Thakker-Varia S, Bangasser DA et al : Brain-derived neurotrophic factor-induced gene expression reveals novel actions of VGF in hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* **23** : 10800-10808, 2003
36) Alqarni S, Alsebai M : Could VGF and/or its derived peptide act as biomarkers for the diagnosis of neurodegenerative diseases : a systematic review. *Front Endocrinol* (Lausanne) **13** : 1032192, 2022
37) Joshi R, Salton SRJ : Neurotrophin crosstalk in the etiology and treatment of neuropsychiatric and neurodegenerative disease. *Front Mol Neurosci* **15** : 932497, 2022
38) Mizoguchi T, Hara H, Shimazawa M : VGF has roles in the pathogenesis of major depressive disorder and schizophrenia : evidence from transgenic mouse models. *Cell Mol Neurobiol* **39** : 721-727, 2019