

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10882

研究課題名(和文) 眼表面ムチン機能とオキュラサーフェス疾患に関する分析研究

研究課題名(英文) The function of ocular surface mucin in the ocular surface diseases

研究代表者

堀 裕一 (HORI, Yuichi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70379171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：眼表面ムチンの重要な機能である水濡れ性および摩擦軽減について評価する実験系を構築した。

水濡れ性に関する検討では、接触角計を用いた眼表面の水濡れ性の評価を行い、ムチン溶液等をソフトコンタクトレンズ(SCL)上に滴下した際の接触角を測定し、滴下溶液やSCLの素材による接触角の違いにより水濡れ性の評価が可能になった。眼表面摩擦に関する検討では、眼球の摩擦係数を計測するための振り子式摩擦測定装置を開発した。涙液に見立てた各種潤滑剤を(人工涙液、ヒアルロン酸、ムチン溶液)を添加する際の摩擦係数の変化を検討した。本実験系は眼表面の摩擦研究に有用であり、今後も眼表面摩擦研究を続行していく予定である。

研究成果の概要(英文)：We established new experimental system to evaluate the function of ocular surface mucins, especially their important functions, a wettability and a friction reduction. In the examination about of the ocular surface wettability, we measured contact angles using the contact angle meter by dropping mucin solution on a soft contact lens (SCL), and a water wet-related evaluation was enabled by the difference of the contact angle by the material of dripping solution and SCL. On the other hand, about the ocular surface friction, we developed a new pendulum-type friction measuring equipment to measure an ocular coefficient of friction. We examined the change of the coefficient of friction of ocular surface when we added various lubricants (artificial tear, hyaluronic acid, or mucin solution). We believe that our new system can contribute to unravel the mechanism of ocular surface friction between cornea and eye lid.

研究分野：眼科学

キーワード：眼表面ムチン 眼表面の水濡れ性 眼表面バリア 眼表面の摩擦 コンタクトレンズ 眼表面温度

1. 研究開始当初の背景

我々の眼は常に外界からの様々な刺激（異物、光線、乾燥、温度など）に暴露されており、眼の恒常性を保つためには最前線にあるオキュラースurfaceが重要な役割を担っている。オキュラースurfaceにおける重要な構成成分である眼表面ムチンは、1) 眼表面の水濡れ性、2) バリア機能、3) 眼瞼と眼表面の摩擦軽減（潤滑性）という役割を担っていると考えられているが、いまだ不明な点が多く、実験的に証明すべき点も多い。

2. 研究の目的

今回の研究の目的は、1) 眼表面ムチンと水濡れ性の関連について検討を行い、涙液の安定性について眼表面ムチンの役割を解明すること、2) 角膜および結膜上皮のバリア機能と眼表面ムチンの関連を検討すること、3) ドライアイ症状の原因の一つである「眼瞼と眼表面の摩擦」と眼表面ムチンとの関連を検討すること、の3点である。

3. 研究の方法

【眼表面の水濡れ性に関する検討】

接触角計を用いて様々なソフトコンタクトレンズ（SCL）における接触角を液滴法と三態法で計測した。SCLは空気中に出すとすぐに乾燥化が始まる。そのため、SCLを保存液から出して接触角計に設置してから計測するまでの時間を一定にし、眼表面のSCLの状態に近い状態で測定するようにした。また、三態系においては、SCLを下向きに固定する必要があり、専用台を3Dプリンタを用いて作成した。

滴下する液滴は、生理食塩水や人工涙液、ヒアルロン酸溶液、ムチン溶液、また各種眼科用点眼剤を用いた。

コンタクトレンズ上の水濡れ性と涙液安定性に関する検討を正常ボランティアにSCLを装着してもらい検討した。その際、涙液動態の検査と同時に眼表面温度測定を行い、SCL上の水濡れ性と眼表面温度変化についても検討を行った。

【眼表面の摩擦に関する検討】

SCLの摩擦係数を計測するために、新たな摩擦測定装置を開発した。具体的には、人工関節の摩擦係数を測定するための振り子式摩擦測定装置をSCL使用に改良し、実際に各SCLの摩擦係数を測定した。SCLを先端に設置した振り子とその土台の間に涙液に見立てた各種溶液（生理食塩水、人工涙液、ヒアルロン酸溶液、ムチン溶液）を潤滑剤として入れ、摩擦係数の違いを検討した。

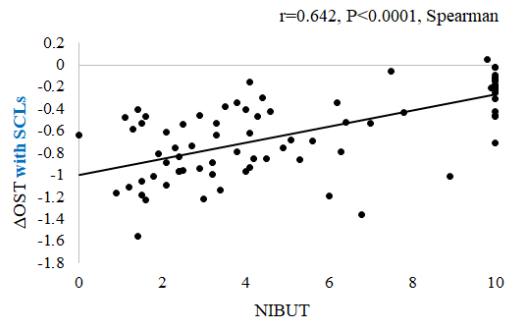
4. 研究成果

【眼表面の水濡れ性に関する検討】

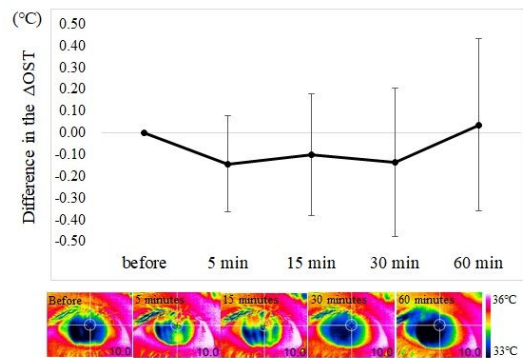
様々なソフトコンタクトレンズ（SCL）における接触角を液滴法と三態法で計測したところ、シリコンハイドロゲルレンズは、ハイドロレンズに比べて液滴法においては

接触角が小さく、またシリコンハイドロゲルレンズ間では世代が新しいSCLがより接触角が小さく水濡れ性が良いことが明らかになった。この結果は気泡を用いた三態系の実験系においても同様の傾向が見られた。

コンタクトレンズ着用者におけるSCL上の涙液層破壊時間と眼表面温度の検討では、非侵襲的涙液層破壊時間（NIBUT: non-invasive tear break up time）と眼表面温度変化（OST: ocular surface temperature）の間には有意な相関がみられた（下図）。

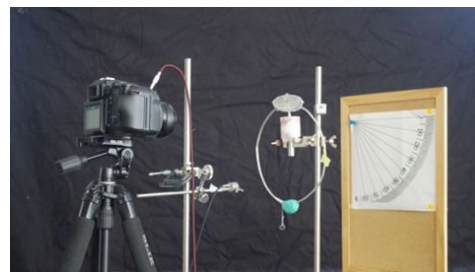


また、ドライアイ治療薬の一つでムチンと涙液を増加させる点眼であるジクアホソルナトリウム点眼を1階点眼すると、点眼後15分間にわたって眼表面温度変化が小さくなり涙液安定性が向上していることが明らかになった（下図）。



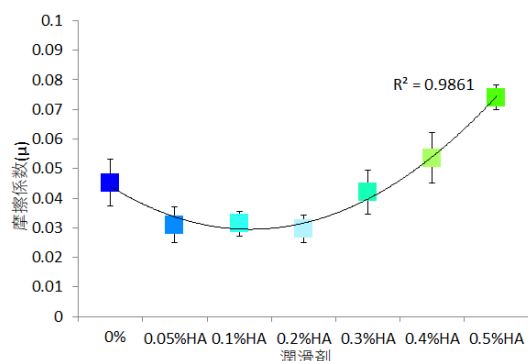
【眼表面の摩擦に関する検討】

新しく開発した振り子式摩擦測定装置をもちいて様々なSCL上の摩擦係数を測定することが可能であった（下図）。



涙液に見立てた振り子の潤滑剤としてヒアルロン酸（HA）溶液を用いたところ、ヒアルロン酸濃度が0.2%まではSCL上の摩擦係

数は濃度が上がるにつれて減少したが、0.2%を超えると摩擦係数は上昇した。粘度を調べたところ、ヒアルロン酸濃度が上がるほど粘度も上昇しており、先述の結果はヒアルロン酸濃度が上がると粘度による影響が摩擦に影響してくると考えられた(下図)。



今回の3年間の研究で、眼表面の水濡れ性と摩擦を実際の眼表面の水濡れ性に近い状態を *in vitro* で再現して測定できる実験系を確立した。これにより眼表面ムチンの機能を解析することができると思われる。引き続き眼表面ムチンの機能に関わる研究を続行していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Itokawa T, Okajima Y, Suzuki T, Kakisu K, Iwashita H, Murakami Y, Hori Y. Association between Ocular Surface Temperature and Tear Film Stability in Soft Contact Lens Wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 査読有、59(2), 2018, 771-775, DOI: 10.1167/iovs.17-23173

Shigeyasu C, Yamada M, Aoki K, Ishii Y, Tateda K, Yaguchi, Okajima Y, Hori Y. Metagenomic analysis for detecting *Fusarium solani* in a case of fungal keratitis. *Journal of Infection and Chemotherapy* 査読有 17, 2018, 30320-30323, DOI: 10.1016/j.jiac.2017.12.019

Hori Y, Kageyama T, Sakamoto A, Shiba T, Nakamura M, Maeno T. Comparison of Short-Term Effects of Diquafosol and Rebamipide on Mucin 5AC Level on the Rabbit Ocular Surface. *J Ocul Pharm Ther.* 査読有 33(6), 7, 2017, 493-49. DOI: 10.1089/jop.2016.0092

島崎 潤、横井則彦、渡辺 仁、天野史郎、大橋裕一、木下 茂、下村嘉一、高村悦子、堀 裕一、西田幸二、浜野 孝、村戸ドール、山田昌和、坪田一男. 日本のドライアイの定義と診断基準の改定(2016年度版)あたらしい眼科、査読有 34, 2017, 309-313

<http://www.atagan.jp/article/20170302.htm>
堀 裕一. 涙液分泌を介するドライアイ治療薬の適応と治療戦略. *眼薬理*, 査読無 30, 2016, 66-68

<http://square.umin.ne.jp/~jsop/>
堀 裕一. ドライアイでの結膜変化. *あたらしい眼科* 査読無 33, 2016, 1013-1014

<http://www.atagan.jp/number/201607.htm>
Tou N, Nejima R, Ikeda Y, Hori Y, Araki-Sasaki K, Miyata K, Inoue Y, Tawara A. Clinical utility of antimicrobial susceptibility measurement plate covering formulated concentrations of various ophthalmic antimicrobial drugs. *Clinical Ophthalmology* 査読有 10, 2016, 2251-2257

DOI: 10.2147/OPHTH.S108532.

[学会発表](計15件)

岩下紘子, 岡島行伸, 糸川貴之, 鈴木崇, 馬淵清資, 堀 裕一. ソフトコンタクトレンズ上の潤滑に及ぼすヒアルロン酸の効果 角膜カンファランス 2018 2018年

鈴木 崇, 岡島行伸, 堀 裕一. コンタクトレンズ関連角膜炎における病巣部位の検討 角膜カンファランス 2018 2018年

Hori Y. Ocular Surface Temperature and Tear Film Stability. The 58th Annual Meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan, The 14th Japan-Taiwan Joint Meeting of Ophthalmology. 2017年

Hori Y, Itokawa T, Okajima Y. Correlation between Ocular Surface Temperature and Tear Film Stability in Soft Contact Lens Wearers. The 10th Joint Meeting of Korea-China-Japan Ophthalmologists. 2017年

糸川貴之, 岩下紘子, 岡島行伸, 堀 裕一. 3%ジクアホソルナトリウム点眼の眼表面温度変化に与える影響 フォーサム 2017 2017年

鈴木 崇, 岡島行伸, 糸川貴之, 堀 裕一. ソフトコンタクトレンズ装用中のドライアイ自覚症状と涙液パラメーターの関連の検討 フォーサム 2017 2017年

堀 裕一. オキュラーサーフェスの加齢変化と白内障術後視力について 第32回 JSCRS 学術総会 2017年

Takashi Itokawa, Yukinobu Okajima, Hiroko Iwashita, Yuichi Hori. Correlation between Ocular Surface Temperature and Tear Film Stability in Soft Contact Lens Wear. ARVO2017 2017年

岩下紘子, 堀 裕一, 酒井利奈, 氏平政伸, 馬淵清資. コンタクトレンズの潤滑に及ぼす点眼液の効果 第37回バイ

オトライボロジシンポジウム 2017 年
岩下紘子, 岡島行伸, 糸川貴之, 大畑
絢香, 丑田公規, 堀 裕二、ソフトコン
タクトレンズの水濡れ性評価のための
新しい接触角測定法の試み 角膜カン
フランス 2017 2017 年

Hori Y, Difference between Two
Secretagogue Eye Drops for Treating Dry
Eye: Diquafosol and Rebamipide. The 5th
Asia Cornea Society Biennial Scientific
Meeting. 2016 年

糸川貴之, 岩下紘子, 柿栖康二, 岡島
行伸, 堀 裕二、ソフトコンタクトレン
ズ装用における眼表面温度変化と涙液
層破壊時間の関連について 第 70 回日
本臨床眼科学会 2016 年

Hori Y, Comparison of two mucin
secretagogues for the treatment of dry eye:
Diquafosol tetrasodium and Rebamipide
XXII Biennial Meeting of the International
Society for Eye Research. 2016 年

Oohata A, Ushida K, Hori Y. General
importance of the wettability of tear films
on ocular surface which is magnified by
mucin molecules involved in tear liquids as
a main constituent: Evidence of surface
activation property of mucin solutions.
ARVO 2016, 2016 年

Ushida K, Oohata A, Kawamura G, Hori Y.
Mucin (Qniumucin) extracted from jellyfish
can be applied to ophthalmologic researches
and/or diagnoses as a substituting material
of human mucin: A study on contact lenses.
ARVO 2016, 2016 年

〔図書〕(計 4 件)

堀 裕一 . 全日本病院出版会 スリット
ランプを用いた前眼部の観察 オクリ
スタ 46 見えるわかる細隙灯顕微鏡検査
2017, 1-6

堀 裕一 . メジカルビュー社 帯状角膜
変性、角膜脂肪変性、一目でわかる眼疾
患の見分け方(上)角結膜疾患 緑内障
2016, 21-24

堀 裕一 . 中山書店 角膜前涙液層 眼
科臨床クオリファイ 30 「眼の発生と解
剖・機能」2016, 92-97

堀 裕一 . 医学書院 角膜知覚検査、結
膜スメア、Impression cytology、微生
物学検査、今日の治療指針、2016, 60-64

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
該当なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

堀 裕一 (HORI, Yuichi)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号 : 70379171

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし

(4)研究協力者

該当なし