

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11458

研究課題名(和文) 緑内障病態におけるメカノストレスとHippo-YAP/TAZシグナルの研究

研究課題名(英文) Study on mechanostress and Hippo-YAP/TAZ signaling in glaucoma pathology

研究代表者

井上 俊洋 (Inoue, Toshihiro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：00317025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：結膜線維化におけるメカノストレスの影響はこれまで明らかではなかった。結膜線維芽細胞のTGF- β 2刺激によりメカノストレス伝達因子であるYAPとTAZが誘導された。 α -SMA、細胞外マトリックスはYAPノックダウンで抑制されたが、CCN family抑制にはYAP、TAZのダブルノックダウンを要した。FGF-2や柔らかい基質は、 α -SMA発現を抑制し相加効果をみとめたが、YAP/TAZには影響を与えなかった。以上から、YAP/TAZは結膜線維芽細胞の線維化に必須だが、FGF-2や柔らかい基質は各々独立して線維化を抑制し、YAP/TAZの影響しない条件でもその効果を発揮しうることが初めてわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障は日本人失明原因第一位であることから、その治療成績改善は社会的な意義が大きい。緑内障の術後成績は結膜の線維化によって大きく修飾される。肝臓や腎臓などにおいてメカノストレスは組織の線維化に深く関与していることが分かっているにも関わらず、結膜におけるその影響は未解明の部分が多かった。本研究によって、結膜におけるメカノストレスに関与する分子メカニズムを明らかにできたことで、YAP/TAZなど手術治療成績改善のためのターゲット分子候補が同定された。このことは緑内障術後病態を明らかにできたことに加え、これらの因子をターゲットにした創薬に応用し、臨床医学に貢献することが可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The effects of mechanostress on conjunctival fibrosis have not been clarified so far. TGF- β 2 stimulation of conjunctival fibroblasts induced the mechanostress transduction factors YAP and TAZ. α -SMA and extracellular matrix were suppressed by YAP knockdown, but double knockdown of YAP and TAZ was required for CCN family suppression. FGF-2 and soft substrates suppressed α -SMA expression and showed an additive effect, but did not affect YAP/TAZ. Collectively, we firstly clarified that YAP/TAZ is essential for fibrosis of conjunctival fibroblasts, but FGF-2 and soft substrates suppress fibrosis independently to each other even under the condition where YAP/TAZ were not involved.

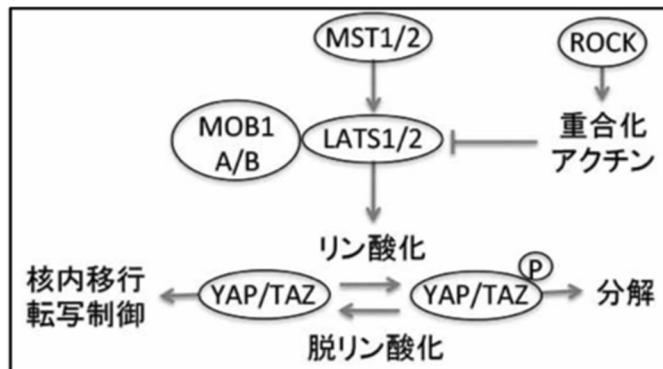
研究分野：緑内障病態に関連した眼細胞生物学

キーワード：線維化 メカノストレス 結膜 緑内障

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メカノストレスは細胞に加わる機械的な刺激のことであり、緑内障病態と深い関わりがあると推測される。例えば緑内障において眼圧の上昇は最も古典的でよく知られたリスクファクターであるが、房水流出路の主経路は圧依存性に房水流出量を増やすことが分かっている。このことは主経路の組織である線維柱帯やシュレム管内皮が圧を感知し、これにตอบสนองすることで眼圧を一定に保つホメオスタシス機能を有していると考えられる。この場合、眼圧変化がメカノストレスとなり、流出路の細胞がこれにตอบสนองしていることと、そのメカニズムの異常が眼圧上昇の原因となりうるということが推測される。一方で、緑内障の代表的術式である濾過手術後は濾過胞の創傷治癒過程が手術成績に大きな影響を及ぼすことが知られている。過剰な癒着作用が誘導されると濾過胞が癒着化し、眼圧下降効果が減弱・消失するが、その機序として結膜・テノン囊線維芽細胞が筋線維芽細胞化し、収縮力が強くなることが重要である (Curr Opin Ophthalmol 12:143,2001)。この時メカノストレスが組織にかかり、また収縮した結果、硬化した組織から細胞にシグナルが入ることによって創傷治癒が進展していくことが想定される。3次元的な器官形成に重要なシグナルとして Hippo シグナルが発見され、その後の研究によってメカノストレスにも深く関連していることが明らかになっている。Hippo シグナルが活性化されると、YAP/TAZ はリン酸化され、分解される。一方、Hippo シグナルが不活性化された場合には、安定化した YAP/TAZ が核内に移行し、種々のターゲット因子の転写を制御する。培養細胞を用いた実験では、Hippo シグナルは基質の硬さに影響を受け、固いほど不活性化される、すなわち YAP/TAZ 依存性の転写が活性化されることが分かっている。さらに LPA や S1P により重合化されたアクチンは Hippo シグナルを抑制し、逆に Rho-ROCK シグナルの阻害は YAP/TAZ のリン酸化を促すことが報告されている (Physiol Rev 94:1287,2014; Acta Biochim Biophys Sin47:10,2015 (右図))。眼組織においては線維柱帯における Hippo シグナルの作用が明らかになっている。コントロールと比較して緑内障眼の線維柱帯は固く、LPA 刺激は線維柱帯細胞における YAP/TAZ 依存性の遺伝子発現を上昇させることが報告されている (IOVS 54:378,2013)。さらに光線力学的療法 (PDT) で用いられるベルテポルフィンが光刺激と関係なく YAP 阻害薬として作用しうることが判明し、(Genes Dev 26:1300,2012) 線維柱帯細胞においてベルテポルフィンが YAP を抑制し、ゲル収縮や CTGF 発現を抑制することも明らかになった (BBRC 466:221,2015)。以前から PDT 後に眼圧が下がること (Ophthalmic Surg Lasers Imaging 42:53,2011) や、光刺激なしでもベルテポルフィンが眼圧を下降させること (IOVS 47:2498,2006) は報告されていたが、そのメカニズムの一端が Hippo シグナルによって説明可能になったと考えられる。しかしながら、結膜組織の線維化におけるメカノストレスの影響はこれまで検討されておらず、緑内障手術成績を改善させるためにはそのメカニズムを解明しておく必要がある。



いる (IOVS 54:378,2013)。さらに光線力学的療法 (PDT) で用いられるベルテポルフィンが光刺激と関係なく YAP 阻害薬として作用しうることが判明し、(Genes Dev 26:1300,2012) 線維柱帯細胞においてベルテポルフィンが YAP を抑制し、ゲル収縮や CTGF 発現を抑制することも明らかになった (BBRC 466:221,2015)。以前から PDT 後に眼圧が下がること (Ophthalmic Surg Lasers Imaging 42:53,2011) や、光刺激なしでもベルテポルフィンが眼圧を下降させること (IOVS 47:2498,2006) は報告されていたが、そのメカニズムの一端が Hippo シグナルによって説明可能になったと考えられる。しかしながら、結膜組織の線維化におけるメカノストレスの影響はこれまで検討されておらず、緑内障手術成績を改善させるためにはそのメカニズムを解明しておく必要がある。

2. 研究の目的

緑内障の病態と深く関与したメカノストレスの分子生物学的基盤を明らかにする。メカノストレスを感知するメカノセンサーは眼圧を一定に保つホメオスタシス反応のみならず、緑内障手術後の成績に影響を及ぼす創傷治癒にも関わっていると考えられるが、そのメカニズムの詳細は明らかではない。本研究の目的は、近年急速に知見が増えている Hippo シグナルに着目し、結膜線維芽細胞を対象に、緑内障病態に関連したメカノストレスに対する反応の分子メカニズムの解明である。本研究は眼生理学的な意義を持つに留まらず、メカノストレス応答に伴う緑内障病態の理解と、そのメカニズムに関わる因子をターゲットにした眼圧下降薬開発や術後創傷治癒の制御といった臨床医学にも貢献することが可能であると考えられる。

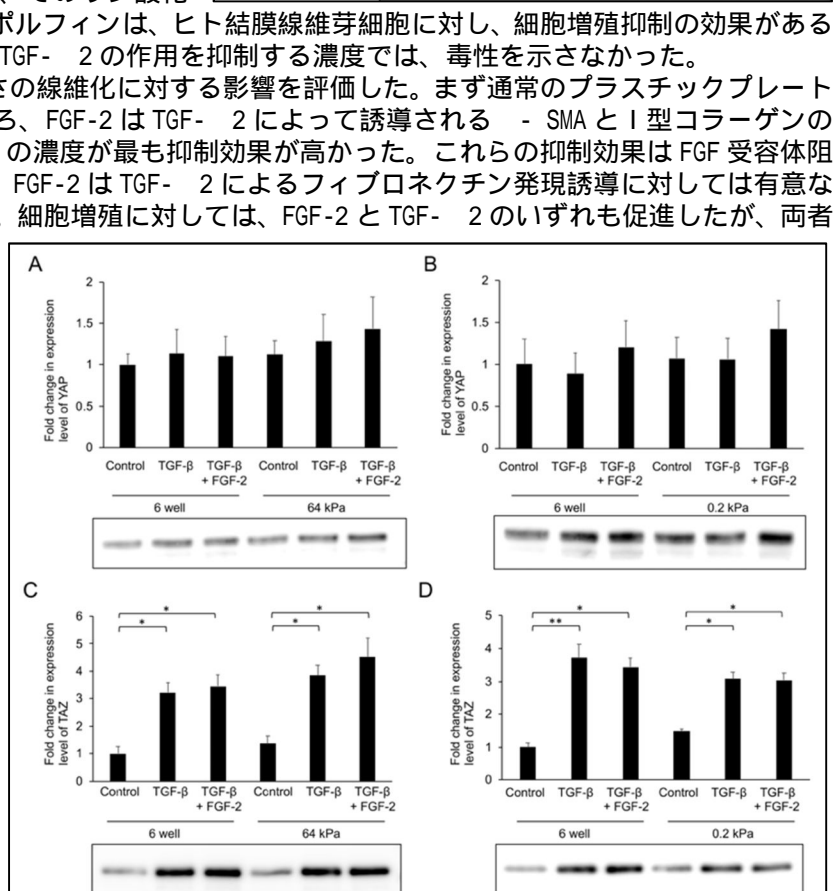
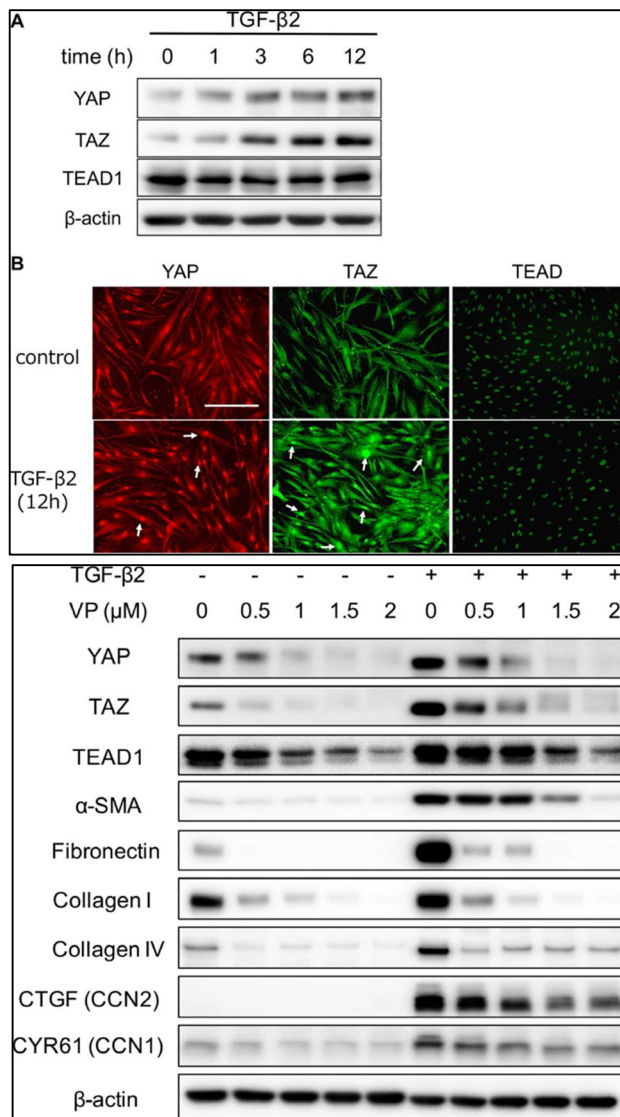
3. 研究の方法

ヒト結膜線維芽細胞を ScienCell Research Laboratories 社より購入し、通常のプラスチックプレートまたは特殊なシリコンプレート (Advanced BioMatrix 社, CytoSoft, #8482) で培養した。シリコンプレートの硬さは 0.2 または 64 kPa であった。細胞は、FGF-2 (0-100 ng/mL)、TGF- β 2 (2.5 ng/mL)、FGF 受容体阻害剤 PD173074 (30 nM) で 24 時間または 48 時間処理された。ベルテポルフィン処理 (0.5-2 μ M) は、TGF- β 2 刺激直前の 1 時間行われた。mRNA 発現レベルはリアルタイム RT-PCR、タンパク質発現レベルはウエスタンブロット法もしくは免疫染色によって決定された。細胞増殖は、WST-8 アッセイを使用して評価された。細胞死は生細胞のヘキスト/プロピジウムアイオダイド染色で評価された。

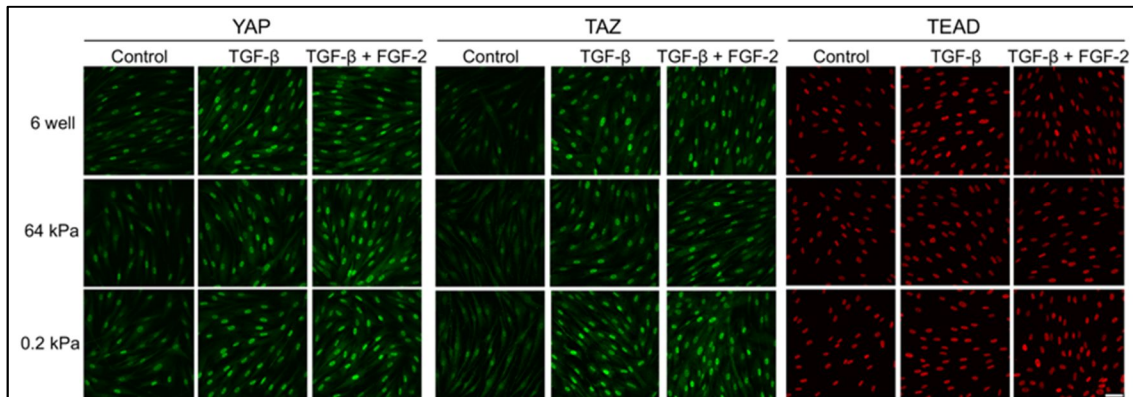
4. 研究成果

結膜線維芽細胞を TGF- β 2 で刺激したところ、 α -SMA、CTGF、ファイブロネクチン、コラーゲン

といった筋線維芽細胞の特徴的な遺伝子発現が上昇するとともに、YAP および TAZ の発現も上昇した。共益因子である TEAD は変化に乏しかった(右図)。この結果から、結膜線維芽細胞において、TGF- β 誘導性の筋線維芽細胞化に Hippo シグナルが関与していることが示唆された。TGF- β 刺激による筋線維芽細胞化に対する YAP および TAZ の作用を調べるため、siRNA にて両因子のノックダウンを行ったところ、 α -SMA、細胞外マトリックスは YAP のみのノックダウンで抑制されることがわかった。また、一方で、CTGF、CYR61 など CCN family の抑制には YAP、TAZ のダブルノックダウンが必要であった。さらに細胞内シグナルに対しても、YAP ノックダウンにより Smad2/3 のリン酸化と核移行が抑えられたが、TAZ ノックダウンの影響は乏しかった。従って、結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞化において、YAP と TAZ は別の役割を有していることが示唆された。さらに、YAP 阻害薬であるベルテポルフィン(VP)で1時間前に刺激を行ったところ、YAP/TAZ の発現低下とともに他の TGF- β 2 誘導性遺伝子発現に対する影響も抑制された。一方で、ベルテポルフィンは、共益因子である TEAD の発現も抑制していた(右図)。この点が YAP、TAZ のダブルノックダウンと異なっており、ベルテポルフィンには YAP/TAZ 阻害以外の効果があると推測された。 α -SMA や細胞外マトリックスなど、TGF- β 2 誘導性遺伝子の mRNA 発現に対する影響も、タンパク同様に抑制された。また、ベルテポルフィンは YAP 全体の発現量だけでなく、そのリン酸化を抑制していた。ベルテポルフィンは、ヒト結膜線維芽細胞に対し、細胞増殖抑制の効果があるが、本研究で用いられた TGF- β 2 の作用を抑制する濃度では、毒性を示さなかった。次に、FGF-2 と基質の硬さの線維化に対する影響を評価した。まず通常のプラスチックプレートのみで実験を行ったところ、FGF-2 は TGF- β 2 によって誘導される α -SMA と I 型コラーゲンの発現を抑制し、10 ng/mL の濃度が最も抑制効果が高かった。これらの抑制効果は FGF 受容体阻害剤で消失した。一方で、FGF-2 は TGF- β 2 によるフィブロネクチン発現誘導に対しては有意な抑制効果を認めなかった。細胞増殖に対しては、FGF-2 と TGF- β 2 のいずれも促進したが、両者の効果に相加効果は認めなかった。TGF- β 2 および FGF-2 は YAP の発現レベルに有意な変化を与えなかったが、いずれも TAZ の発現を促進した。次に、シリコンプレートで培養したところ、TGF- β 2 によって誘導される α -SMA の発現は、プラスチックプレートと比較して抑制された。FGF-2 は、柔らかい基質上でも TGF- β 2 によって誘導される α -SMA 発現をさらに抑制した(右図) YAP および TAZ の発現レベルは、いずれの刺激条件でも、プラスチックプレートとシリコンプレートで有意な



差がなかった。YAP および TAZ は、TGF- β 刺激によって核内移行したが、FGF-2 やシリコンプレートはその細胞内局在に影響を与えなかった（下図）。以上の結果から、FGF-2 と柔らかい基質はそれぞれ独立して線維化を抑制し、YAP/TAZ の影響しない条件でもその効果を発揮しうることがわかった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yonemura H, Futakuchi A, Inoue-Mochita M, Fujimoto T, Takahashi E, Tanihara H, Inoue T.	4. 巻 25
2. 論文標題 DNA methyltransferase inhibitor suppresses fibrogenetic changes in human conjunctival fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Vision	6. 最初と最後の頁 382 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsutsumi-Kuroda Utako, Kojima Sachi, Fukushima Ayako, Nakashima Kei-Ichi, Iwao Keiichiro, Tanihara Hidenobu, Inoue Toshihiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Early bleb parameters as long-term prognostic factors for surgical success: a retrospective observational study using three-dimensional anterior-segment optical coherence tomography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-019-1159-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawabata Kazuyuki, Shobayashi Kohei, Iwao Keiichiro, Takahashi Eri, Tanihara Hidenobu, Inoue Toshihiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficacy and safety of Ex-PRESS mini shunt surgery versus trabeculectomy for neovascular glaucoma: a retrospective comparative study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-019-1083-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Inoue-Mochita Miyuki, Inoue Toshihiro, Kojima Sachi, Futakuchi Akiko, Fujimoto Tomokazu, Sato-Ohira Saori, Tsutsumi Utako, Tanihara Hidenobu	4. 巻 293
2. 論文標題 Interleukin-6-mediated trans-signaling inhibits transforming growth factor- signaling in trabecular meshwork cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10975 ~ 10984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.003298	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Futakuchi Akiko, Inoue Toshihiro, Wei Fan-Yan, Inoue-Mochita Miyuki, Fujimoto Tomokazu, Tomizawa Kazuhito, Tanihara Hidenobu	4. 巻 59
2. 論文標題 YAP/TAZ Are Essential for TGF- β 2-Mediated Conjunctival Fibrosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 3069 ~ 3069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iavs.18-24258	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi-Kimura Reiko, Honjo Megumi, Komizo Takashi, Ono Takashi, Yagi Akiko, Lee Jinhee, Miyata Kazunori, Fujimoto Tomokazu, Inoue Toshihiro, Tanihara Hidenobu, Nishida Junko, Uchida Takatoshi, Araki Yuka, Aihara Makoto	4. 巻 59
2. 論文標題 Interaction Between Pilocarpine and Ripasudil on Intraocular Pressure, Pupil Diameter, and the Aqueous-Outflow Pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 1844 ~ 1844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iavs.18-23900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsutsumi-Kuroda Utako, Inoue Toshihiro, Futakuchi Akiko, Shobayashi Kohei, Takahashi Eri, Kojima Sachi, Inoue-Mochita Miyuki, Fujimoto Tomokazu, Tanihara Hidenobu	4. 巻 170
2. 論文標題 Decreased MCP-1/CCR2 axis-mediated chemotactic effect of conjunctival fibroblasts after transdifferentiation into myofibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 76 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2018.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakashima Kei-Ichi, Iwao Keiichiro, Inoue Toshihiro, Haga Akira, Tsutsumi Takayuki, Mochita Miyuki Inoue, Fujimoto Tomokazu, Tanihara Hidenobu	4. 巻 170
2. 論文標題 Stimulation of the adenosine A3 receptor, not the A1 or A2 receptors, promote neurite outgrowth of retinal ganglion cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 160 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2018.02.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Toshihiro, Tanihara Hidenobu	4. 巻 18
2. 論文標題 Ripasudil hydrochloride hydrate: targeting Rho kinase in the treatment of glaucoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Expert Opinion on Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 1669 ~ 1673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14656566.2017.1378344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura Riyo, Inoue Toshihiro, Matsumura Akira, Tanihara Hidenobu	4. 巻 37
2. 論文標題 Efficacy of Ripasudil as a Second-line Medication in Addition to a Prostaglandin Analog in Patients with Exfoliation Glaucoma: A Pilot Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Drug Investigation	6. 最初と最後の頁 535 ~ 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40261-017-0509-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Futakuchi Akiko, Inoue Toshihiro, Fujimoto Tomokazu, Kuroda Utako, Inoue-Mochita Miyuki, Takahashi Eri, Ohira Saori, Tanihara Hidenobu	4. 巻 58
2. 論文標題 Molecular Mechanisms Underlying the Filtration Bleb-Maintaining Effects of Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 2421 ~ 2421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.16-21403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Tomokazu, Inoue Toshihiro, Ohira Saori, Awai-Kasaoka Nanako, Kameda Takanori, Inoue-Mochita Miyuki, Tanihara Hidenobu	4. 巻 2017
2. 論文標題 Inhibition of Rho Kinase Induces Antioxidative Molecules and Suppresses Reactive Oxidative Species in Trabecular Meshwork Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/7598140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe-Kitamura Fumika, Inoue Toshihiro, Kojima Sachi, Nakashima Kei-Ichi, Fukushima Ayako, Tanihara Hidenobu	4. 巻 2017
2. 論文標題 Prospective 3D Investigation of Bleb Wall after Trabeculectomy Using Anterior-Segment OCT	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/8261364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi-Kimura Reiko, Honjo Megumi, Komizo Takashi, Ono Takashi, Yagi Akiko, Lee Jinhee, Miyata Kazunori, Fujimoto Tomokazu, Inoue Toshihiro, Tanihara Hidenobu, Nishida Junko, Uchida Takatoshi, Araki Yuka, Aihara Makoto	4. 巻 59
2. 論文標題 Interaction Between Pilocarpine and Ripasudil on Intraocular Pressure, Pupil Diameter, and the Aqueous-Outflow Pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 1844~1844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.18-23900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsutsumi-Kuroda Utako, Inoue Toshihiro, Futakuchi Akiko, Shobayashi Kohei, Takahashi Eri, Kojima Sachi, Inoue-Mochita Miyuki, Fujimoto Tomokazu, Tanihara Hidenobu	4. 巻 170
2. 論文標題 Decreased MCP-1/CCR2 axis-mediated chemotactic effect of conjunctival fibroblasts after transdifferentiation into myofibroblasts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 76~80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2018.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Inoue Toshihiro
2. 発表標題 Targeting the meshwork - a 21st centuryrenaissance
3. 学会等名 The 8th World Glaucoma Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue Toshihiro
2. 発表標題 Efficacy and safety of a ROCK inhibitor, ripasudil, in glaucoma
3. 学会等名 The 4th Asia-Pacific Glaucoma Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumura Tomoyo, T Inoue Toshihiro, Nakashima Kei-Ichi, Takahashi Eri, Yonemura Hitomi, Futakuchi Akiko, Tanihara Hidenobu
2. 発表標題 Surgical outcomes of Baerveldt tube shunt surgery for exfoliation glaucoma
3. 学会等名 The 8th World Glaucoma Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi Eri, Inoue Toshihiro
2. 発表標題 Inhibition of TGF-beta pathway reverses epithelial-to-mesenchymal transition in trabecular meshwork cells.
3. 学会等名 The 8th World Glaucoma Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米村瞳, 井上俊洋, 井上みゆき, 二口亜希子, 藤本智和, 堤詩子, 谷原秀信
2. 発表標題 ヒト結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に対するDNAメチル基転移酵素阻害剤の影響
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上俊洋
2. 発表標題 前眼部および隅角の観察.
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西美穂, 井上俊洋, 渡邊隆, 浦橋舞衣, 谷原秀信
2. 発表標題 後房に挿入された眼内レンズの位置異常によるUGH症候群が疑われた2例
3. 学会等名 第88回九州眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島圭一, 藤本智和, 井上俊洋, 真木賢太郎, 谷口孝純, 松木雄, 谷原秀信
2. 発表標題 Microshunt挿入モデルと濾過手術モデルの眼圧下降効果の比較
3. 学会等名 第29回日本緑内障学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤本智和, 井上俊洋, 谷原秀信
2. 発表標題 線維柱帯細胞におけるTGF- β 2刺激に対するヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤の作用の検討.
3. 学会等名 第29回日本緑内障学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 光田緑, 中島圭一, 井上俊洋, 谷原秀信
2. 発表標題 マイクロパルス波経強膜毛様体光凝固術の術後短期成績
3. 学会等名 第29回日本緑内障学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松村智世, 井上俊洋, 中島圭一, 高橋枝里, 米村瞳, 二口亜希子, 谷原秀信
2. 発表標題 落屑緑内障に対するバルベルトチューブシャント手術の成績
3. 学会等名 第72回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上俊洋
2. 発表標題 トラベクレクトミーの長期成績と適応範囲
3. 学会等名 第29回日本緑内障学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi Eri, Inoue Toshihiro
2. 発表標題 Inhibition of TGF-beta Pathway Reverses Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Trabecular Meshwork Cells
3. 学会等名 8th World Glaucoma Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumura Tomoyo, Inoue Toshihiro, Nakashima Kei-ichi, Takahashi Eri, Yonemura Hitomi, Futakuchi Akiko, Tanihara Hidenobu
2. 発表標題 Surgical outcomes of Baerveldt tube shunt surgery for exfoliation glaucoma
3. 学会等名 8th World Glaucoma Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue Toshihiro
2. 発表標題 Targeting the Meshwork - A 21st Century Renaissance
3. 学会等名 8th World Glaucoma Congress 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue Toshihiro
2. 発表標題 Efficacy and safety of a ROCK inhibitor, ripasudil, in glaucoma
3. 学会等名 The 4th Asia-Pacific Glaucoma Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inoue T, Inoue-Mochita M, Kojima S, Ohira S, Tanihara H.
2. 発表標題 The concentrations of soluble IL6 receptor and soluble gp130 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma.
3. 学会等名 32st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inoue T
2. 発表標題 Future of IOP reduction
3. 学会等名 The 7th World Glaucoma Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inoue T
2. 発表標題 Fibrosis in glaucoma pathophysiology
3. 学会等名 The 33rd Korean Glaucoma Society Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Inoue T
2. 発表標題 Efficacy and safety of a ROCK inhibitor, ripasudil, in glaucoma.
3. 学会等名 The 33rd Korean Glaucoma Society Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究内容 http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/ganka/kyousitu/naiyou.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	谷原 秀信 (Tanihara Hidenobu) (60217148)	熊本大学・病院・病院長 (17401)	