

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09962

研究課題名(和文) 眼圧概日リズムの分子制御機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of molecular mechanism in circadian intraocular pressure rhythm

研究代表者

池上 啓介 (Ikegami, Keisuke)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：10709330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：“緑内障”は失明原因第一位の疾患で、予防や根治の方法が未だ見つかっていない。主な原因である目の硬さ(眼圧)は、眼房水の産生と、排水のバランスにより形成され、上昇すると視神経が傷害される。また、眼圧には約24時間周期の概日リズムがあり、その乱れは緑内障発症と関わっているが、眼圧リズム形成の仕組みそのものが良く分かっていなかった。

そこで、時間情報伝達因子を探索したところ、副腎皮質ホルモンと交感神経両方が眼圧リズムを生み出すことを発見した。さらに、両因子による浸透圧調節による眼房水の産生制御と、交感神経の食作用抑制を介した眼房水の時刻依存的な排出制御により、眼圧リズムを生み出す仕組みを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

副腎皮質ホルモンと交感神経両因子による眼圧概日リズムの制御経路の発見は、誰も気づかなかったコロンブスの卵的発見であり、緑内障の時間依存治療や新規治療薬の開発に役立つことが期待される。また両因子の相互作用などの発見したが、緑内障治療の混合薬の開発につながる可能性があり、食事や生活習慣改善による緑内障予防法の確立につながる研究である。さらに交感神経による食作用を介した時刻依存的な眼圧制御機構の発見は、これまで不明だった交感神経による免疫細胞の食作用制御の仕組みを世界に先駆けて明らかにしたのもで先駆的である。また、眼房水排出部位をターゲットにした治療薬はほとんどないため創薬開発への有用性は非常に高い。

研究成果の概要(英文)：Glaucoma is the number one cause of blindness, and no preventive or curative method has yet been found. The eye stiffness (intraocular pressure [IOP]), the main cause of glaucoma, is formed by the balance between the production and drainage of aqueous humor. Continuous elevation of IOP damage the optic nerve. IOP has a circadian rhythm with a cycle of about 24 hours, and its abnormality or disruption are related to the onset of glaucoma, but the mechanism of IOP rhythm formation itself was not well understood.

Therefore, when we searched for time transmitters generating IOP rhythm, we discovered that both adrenal glucocorticoids and sympathetic nerves system produce IOP rhythms. Furthermore, we discovered the mechanisms that both factors produce an IOP rhythm by controlling the production of aqueous humor through osmoregulation, and the sympathetic nerve controls the time-dependent drainage of aqueous humor through suppression of the phagocytosis.

研究分野：時間生物学

キーワード：眼圧 概日リズム 眼房水 緑内障 グルコルチコイド 交感神経ノルアドレナリン 毛様体 食作用

1. 研究開始当初の背景

“緑内障”は中途失明原因第一位の疾患で、予防や根治の方法が未だ見つかっていない。主な原因である眼の硬さ(眼圧)は、眼房水の毛様体から産生と、線維柱帯(シュレム管)からの排水のバランスにより形成され(図1右) 眼圧が上昇する事により、視神経が傷害されやすくなると考えられてきた。しかし、近年増加している高眼圧を伴わない正常眼圧緑内障は、気づいたら悪化していることが多く、新たな予防方法や検査方法の開発および治療法の開発が緊要の課題になっている。

生物の多くの生理現象は約24時間周期の概日リズムを持っている。脳視床下部の視交叉上核(SCN)が時計中枢として眼圧リズムも制御する。ヒトの場合、姿勢に関わらず夜間眼圧は上昇し、昼行性や夜行性関係なく夜間眼圧は上昇する。夜間眼圧は緑内障患者でより上昇し、そのピーク時刻も健常者と比べてずれていることが報告されている。さらに、正常眼圧緑内障は眼圧概日リズム異常が知られている。また、健常者でも夜間シフトワーカーでは眼圧リズムが消失し、眼圧リズムの消失と視神経障害との関連性が近年報告された。さらに、加齢とともに緑内障発症リスクは高まるが、加齢とともに眼圧概日リズムと内分泌リズムの脱同期といった概日リズム異常も報告されている。これらの課題の解決のためには眼圧リズム形成の仕組みの理解が求められている。

SCNは主に交感神経経路と内分泌経路により末梢組織や細胞を同調させて統御している。上頸神経節交感神経由来のノルアドレナリン(ノルエピネフリン; NE)は松果体のメラトニン合成を制御し、眼球の瞳孔調節などを制御している。また、SCNは視床下部-下垂体-副腎軸を介した副腎皮質グルココルチコイド(GC; コルチゾール[ヒト]、コルチコステロン[げっ歯類])分泌制御によりGC受容体(GR)を介して多くの末梢の時計をリセットする。しかし、眼圧においては、副腎を除去するとネズミにおける眼圧概日リズムの振幅も減少するが、ヒトでは副腎除去は影響がない。一方、上頸神経節からの交感神経シグナルは毛様体周辺に投射し、瞳孔反射を制御している。事実、アドレナリン受容体(AR)などの関連薬は緑内障治療に用いられている。しかし、12ARノックアウトマウスでは眼圧リズムが維持されるため、GCおよび交感神経だけでは眼圧リズム制御を説明できていなかった。

2. 研究の目的

そこで、我々は眼球の眼房水の産生と排出機能に概日リズムがあると考えて、眼圧リズム制御にGCとNEの両方が関わっているのでは仮説を立てた。本研究では、両因子による眼圧リズム制御機構の解明を目的とする。解明されれば、根本的な治療がない緑内障の新たな治療薬の開発および時刻依存的な薬剤投与などの時間治療開発が期待でき、さらには生活や食事リズムの改善による緑内障の予防にもつながることが期待できる。

3. 研究の方法

(1) 動物実験...C57BL/6J系統マウスおよびBalb/c系統マウスを用いて、12時間明期(200 lux)12時間暗期恒温条件(23±1℃)で飼育した。時計遺伝子*Per2*の下流にホタルルシフェラーゼ遺伝子を導入したマウス(Period 2::Luciferaseフュージョンタンパク質[Per2::Luc]ノックインマウス)はJoseph Takahashi博士(Southwestern Medical Center, Texas University, TX)より譲渡された。副腎除去(ADX)と上頸神経節除去(SCGX)は5週齢マウスに施し、2週間後に眼圧を測定した。

(2) 眼圧測定...Tonometer(Icare TonoLab, TV02; Icare)を用いて非麻酔下の明暗環境または恒暗条件下のマウス眼圧を測定した。暗期では薄赤光下で測定した。眼圧リズム測定では4時間間隔で測定し、薬物点眼による眼圧への影響検証では点眼前と点眼5時間後に眼圧測定を実施した。リズム解析ではGraph Pad Prism 6ソフトウェアを用いた。

(3) リアルタイム生物発光測定...Per2::Lucノックインマウスから毛様体・虹彩複合組織と脳を採材し、脳視床下部から視交叉上核を200µm厚で冠状切片で切り出した。35mmディッシュ上でミリセルインサートに載せ、リアルタイム生物発光測定装置クロノスDio(AB-2550, ATTO)を用いて時系列測定し、Clock Lab(ver. 6)(Actimetrics)も併用してリズム解析を実施した。

(4) 毛様体・網膜特異的遺伝子欠損マウス作成...発生時に眼杯で発現するChx10-Creマウス(B6.Cg-Tg[Chx10-cre]G5Tfur/TfurRbrc mice; RIKEN BioResource Research Center)と*Bmal1*^{flox/flox}マウス(三枝理博博士[金沢大学]より譲渡)を交配して毛様体・網膜特異的*Bmal1*欠損マウスを作出した。Nr3c1(GR)^{flox/flox}マウス(RIKEN BioResource Research Center)と交配して毛様体・網膜特異的GR欠損マウスを作出した。

(5) 眼球内投与と蛍光粒子検出...全身麻酔下のマウスにNa⁺/K⁺ATPase阻害剤ouabain(明期開始10時間後、100µM, phosphate-buffered saline [PBS])を34-gauge needle(0.18×8mm, Pasny; Unisis)ハミルトンシリンジを用いて3µL前眼房投与し、5時間後に眼圧を測定した。眼房水排出を抑制するためfluosphere polystyrene microspheres(10倍希釈/PBS, 15µm, F8844)を同様に眼球内投与し、2週間後に明期暗期の眼圧に及ぼす影響を解析した。さらに眼房水排出を検出するためcarboxylate-modified microspheres(2%, 0.5µm, F8813)を明期開

始 0 と 12 時間後に眼球内投与し、6 時間後の蛍光強度(525 nm)をデジタル蛍光マイクروسコープ(Dino-Lite Edge M Fluorescence TGF BW)とマイクロプレートリーダー SpectraMax M5 (Molecular Devices)を用いて測定した。

(6) 薬物点眼...無麻酔下のマウスにピペットで 30 μ L 点眼処理した。明期の眼圧に及ぼす影響を検証する際は、明期開始 4 時間後に点眼し、夜間眼圧上昇への影響を検証する際は、暗期開始 2 時間前に点眼した。そして点眼前と 5 時間後の眼圧を測定した。

(7) 細胞培養...ヒト初代培養毛様体無色素上皮細胞 (6580、SCR) とヒト不死化初代培養線維柱帯細胞 (T-371-C、ABM) を推奨培地、ディッシュで培養した。

(8) 食作用測定...ヒト不死化初代培養線維柱帯細胞を無血清培地に交換 24 時間後、pHrodo Green Zymosan Bioparticles (2.5 μ g/well、P35365 ; ThermoFisher) を添加し IncuCyte ZOOM instrument (Essen Bioscience) で経時的に位相差及び緑色蛍光画像撮影を実施し、経時的な食作用能の変動を解析した。アゴニストおよびアンタゴニストによる食作用への影響解析では、pHrodo 粒子と同時に薬物処理して洗浄することなく 3 日間解析した。

(9) 細胞内 cAMP 濃度測定...LANC E cAMP Detection Kit (AD0262、PerkinElmer) を用いて TR-FRET 免疫アッセイを実施した。各薬物を 1 時間暴露し SpectraMax M5 で測定した。

(10) RNA 干渉...ヒト不死化初代培養線維柱帯細胞を Accell SMARTpool siRNA (0.04 μ M/ Accell Delivery Media、Dharmacon) に 24 時間暴露し、発現抑制をしたのち食作用能への影響を検証した。

(11) 細胞膜中ホスファチジルイノシトール三リン酸 (PIP3) 濃度測定...薬物処理 16 時間後のヒト不死化初代培養線維柱帯細胞膜中の PIP3 濃度を PIP3 Mass ELISA kit (K-2500s、Echelon Biosciences) を用いて測定した。

(12) Na⁺/K⁺ ATPase 活性測定...薬物処理 30 分後のヒト初代培養毛様体無色素上皮細胞の Na⁺/K⁺ ATPase 活性を Na⁺/K⁺ ATPase Microplate Assay Kit (MBS8243226、Mybiosource) を用いて測定した。さらに、野生型マウス、網膜毛様体特異的時計遺伝子 *Bmal1* 欠損マウス、全身 *Bmal1* 欠損マウスの毛様体/虹彩複合組織を明期と暗期で採材し、同様に Na⁺/K⁺ ATPase 活性の日内変動を測定した。

4. 研究成果

(1) 眼圧リズム制御因子の同定

我々はマウスの副腎と上頸神経節の両方を外科的に除去したところ、明暗環境下および恒暗環境下で活動リズムへの影響は確認できなかったが、眼圧リズムは夜間の上昇が抑制される形で消失した。そこで、GC または NE の点眼投与により眼圧リズムが消失したマウスで眼圧の日内変動が回復するかを検討した。その結果、点眼時刻に関わらず眼圧リズムが回復し、その位相は点眼時刻に依存していた。これらの結果から、両方が概日シグナル伝達因子であることが判明し、予想と異なり重要な眼圧リズム制御局時計は存在しない可能性が示唆された (図 1)。

次に GC および NE のターゲット部位を同定するため免疫組織化学により GR と 2AR、および時計タンパク質 *Per1* の発現を解析したところ、眼房水産生部位である毛様体の無色素上皮細胞の pars plana で強く発現していることが判明した。無色素上皮細胞が概日シグナルを主に受容していることを示唆している。

そこで、*Per2::Luc* ノックインマウスを用いて、SCN スライスおよび毛様体組織培養における *Per2* の発現リズムを時系列測定し、副腎除去や上頸神経節除去の影響を解析した。その結果、副腎除去や上頸神経節除去は SCN のリズムには影響を及ぼさなかったが、毛様体の *Per2* リズムを大幅に減衰させ、位相をずらしてしまうことが判明した。これらは、GC や NE が毛様体に作用

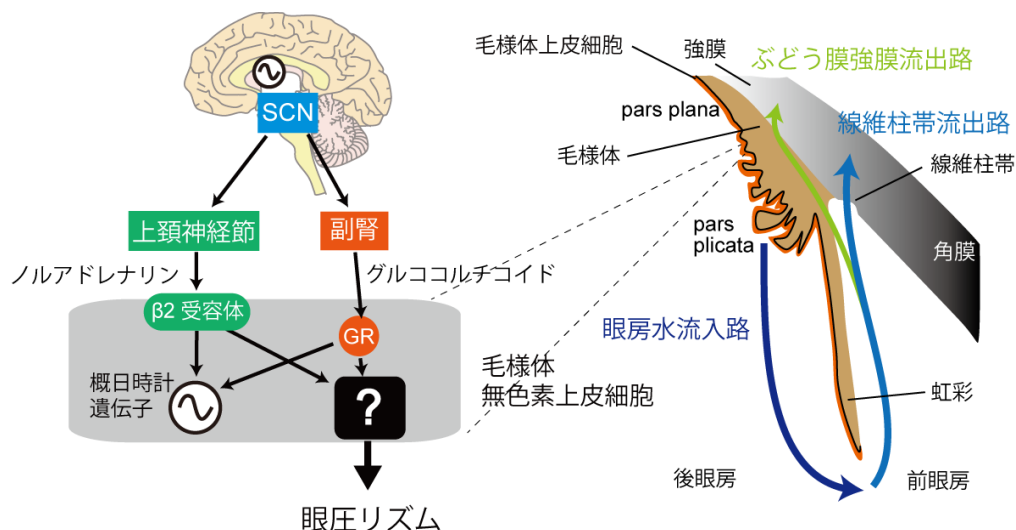


図 1 眼房水経路と視交叉上核による眼圧リズムの制御経路

し、その概日時計を制御していることを示唆している。

さらに毛様体時計の眼圧リズム形成への関与を明らかにするため、毛様体特異的時計遺伝子 *Bmal1* 欠損マウスを作製し、毛様体の概日リズムが消失したマウスを作製し、眼圧リズムへの影響を検証した。その結果、予想とは異なり、そのリズムは維持され、眼圧リズムを生み出すには毛様体の局所時計は必要ないことが明らかになった (図 1)。

これらの研究成果から、眼圧リズムは副腎 GC と交感神経 NE により制御され、毛様体上皮の時計に依存しない仕組みであることが示唆された。

(2) 眼房水産生の概日制御機構の解明

眼房水の動態において、毛様体無色素上皮細胞の Na⁺/K⁺ATPase や炭酸脱水酵素の活性化により水分子の眼房への輸送が促され眼房水産生される。一方、眼房水排出ではぶどう膜経路も知られているが、律速は「線維柱帯の「食作用」や「線維化」による抵抗」と「シュレム管内皮細胞による巨大液胞」の協調といわれているが詳細は分かっていない。さらに NE は Na⁺/K⁺ATPase を活性化させ眼圧を上昇させたり、長期的 NE または GC 暴露は線維柱帯やシュレム管に作用して排出制御することが知られているが、時間および 1 日単位の毛様体と線維柱帯における概日制御機構の詳細は分かっていない。

眼房水産生排出の眼圧リズム形成への寄与を検討したところ、Na⁺/K⁺ATPase 阻害剤 Ouabain のマウス眼球内投与により夜間の眼圧上昇が抑制されること発見し、夜間眼房水産生が眼圧リズム形成に関与していることが判明した (図 2A)。

次に、マウス毛様体組織の Na⁺/K⁺ATPase 活性の日内変動を解析したところ、夜間有意に活性が上昇することが判明した。さらに、それは網膜毛様体特異的時計遺伝子 *Bmal1* 欠損マウスでも夜間上昇を示し、全身欠損マウスでは消失したことから (図 2B) Na⁺/K⁺ATPase 活性リズムは局所時計による制御ではなく、SCN からの神経性および体液性制御であることが示唆された。そこで候補因子である NE の影響をヒト初代培養毛様体無色素上皮細胞を用いて検討したところ、これまでの知見と同じように、NE が Na⁺/K⁺ATPase 活性を濃度依存的に増加させ、cAMP を上昇させることが判明した。この結果は、NE が Gs 結合型 GPCR である 1 または 2AR と結合していることを示唆している。さらに薬理的検討により 2AR が主に仲介していることを発見した。このことはマウス初代培養毛様体無色素上皮細胞でも同様の結果を得ることができ、昼行性夜行性関係なく NE は眼房水産生を促す働きがあることを示唆している。

毛様体 GR の重要性については、網膜毛様体特異的 GR 欠損マウスを作成して眼圧リズムを検討したところ、夜間眼圧が有意に減少し、夜間眼圧上昇における GC の重要性が示唆された。そこで、GR アナログ Dexamethasone (Dex) 暴露でも毛様体無色素上皮細胞で cAMP 上昇を検出できたため、GC も NE と相加的に Na⁺/K⁺ATPase 活性を制御している可能性がある。詳細はヒト初代培養毛様体無色素上皮細胞を用いたトランスクリプトーム解析により解明を進めている。

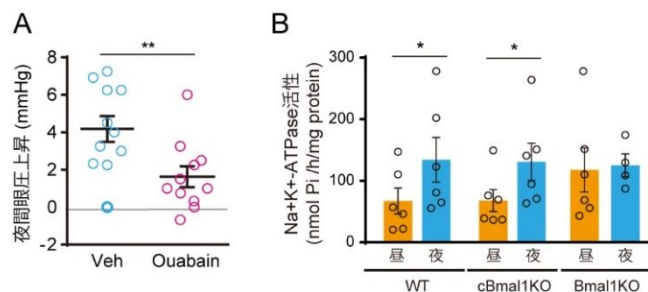


図 2 眼房水産生経路の日内変動。

A: Na⁺/K⁺ATPase 阻害剤 Ouabain の眼球内投与による夜間眼圧上昇の抑制効果。

B: 毛様体特異的時計遺伝子 *Bmal1* 欠損マウスおよび全身 *Bmal1* 欠損マウスにおける毛様体 Na⁺/K⁺ATPase 活性の日内変動。

(3) 眼房水排出の概日制御機構の解明

眼房水排出の概日制御機構を解明するため、マウス眼球内にビーズを投与したところ昼間の眼圧が夜間レベルにまで上昇した。これは、昼間の眼圧低下が排出機構と関与していることを示唆しているが、さらに蛍光粒子の時刻依存的な眼球内投与により眼房水排出が明期で高く暗期では低いことを発見し、昼間の線維柱帯における眼房水排出が眼圧低下を生み出す概日制御の存在を示唆した。

線維柱帯の排出抵抗は食作用による眼房水中のデブリ貪食や線維柱帯細胞の線維化により制御されているため、上記の排出リズムがどちらの機構を介したものを次に薬理的に検証した。食作用阻害剤 Dynasore、アクチン重合阻害剤 (Latrunculin A, Cytochalasin D) さらにアクチン重合阻害剤兼食作用促進剤である ROCK 阻害剤 (RKI1447) を時刻依存的にマウスに点眼し眼圧変化を測定したところ、Dynasore のみ昼間の眼圧上昇を促進し、それ以外の薬剤は夜間眼圧上昇を主に抑制した。このことは、昼間の眼圧低下は食作用の亢進が原因である可能性を示唆している。

そこで、時間上伝達候補因子である GC と NE の線維柱帯の食作用への影響を、ヒト不死化初代培養線維柱帯細胞で検証したところ、食作用に概日振動は見られなかったが、NE が一過的に食作用抑制する現象を発見した (図 3)。AR の様々なアゴニストを用いたスクリーニングにより、主に 1AR を介していることを発見した。このことは cAMP の変動やアンタゴニスト解析および RNA 干渉による AR 関連遺伝子ノックダウンにより裏付けられた。さらに cAMP は PKA や EPAC を

活性化するが、主に EPAC を活性化する経路も発見できた。

ホスファチジルイノシトール三リン酸 (PIP3) は食作用を促すことが知られているが、線維柱帯の食作用における PIP3 の役割を、PIP3 阻害剤で検討したところ、濃度依存的に食作用を阻害し、EPAC が活性化することで抑制され PIP3 産生を減少させることが免疫細胞で知られている PI3K の阻害剤で線維柱帯細胞でも有意に食作用が抑制された。実際、

1AR アゴニストで線維柱帯細胞

中の PIP3 量は減少し、EPAC 阻害剤で回復した。マクロファージでは EPAC は PIP3 分解酵素 SHIP1 を活性化することで PIP3 量を減少させる報告もある。そこで、SHIP1 のリン酸化を解析したところ、1AR アゴニストで上昇し、EPAC 阻害剤で減少した。この結果は、NE は EPAC 活性化を介して SHIP1 リン酸化を促進していることを意味している。さらに PIP3 は AKT や ERK のリン酸化を介して食作用カップの形成を誘導するが、1AR アゴニスト暴露でリン酸化が減少し EPAC や SHIP1 阻害剤添加で回復した。また、NE による食作用抑制は SHIP1 阻害剤である程度回復したことから、1AR-EPAC-SHIP1 経路が線維柱帯細胞で食作用を抑制することが判明した (図 4)。NE による食作用抑制はマクロファージなどで知られていたが、本研究は世界で初めてその制御機構の一端を明らかにすることに成功した。

マウスでは実際 1AR と SHIP1 は線維柱帯で共局在していることを確認したため、この経路の重要性をマウスの眼圧で検証した。その結果、1AR アゴニストによる眼圧上昇には食作用抑制や EPAC/SHIP1 活性化が関与し、夜間の眼圧上昇にはこれらの制御を介することが示唆された。本研究により、夜間の交感神経 NE 分泌上昇が線維柱帯食作用を抑制し、眼房水排出制御を介して眼圧リズムを形成する機構を明らかにした (図 4)。

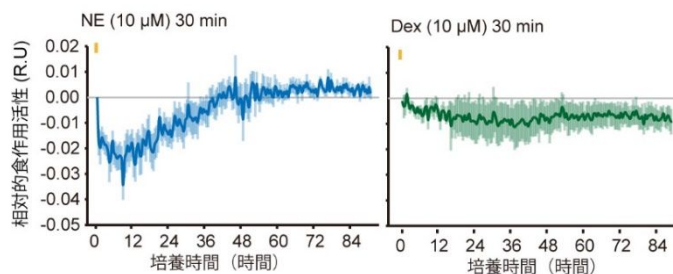


図3 ノルアドレナリン (NE) および GR アナログ Dex 刺激による食作用への影響。NE と Dex30 分刺激により NE でのみ一過的に食作用の抑制がみられた。

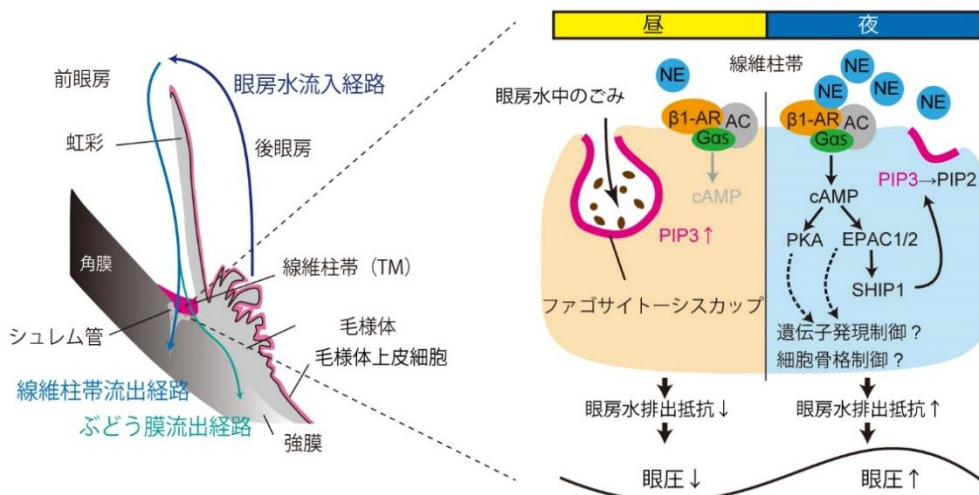


図4 NE による線維柱帯食作用を介した眼圧概日リズム制御機構。

1 アドレナリン受容体 (AR)-EPAC-SHIP1 シグナルが夜間に活性化され PIP3 が減少し、食作用が抑制される。そのため眼房水の排出抵抗が上昇し、夜間眼圧が上昇すると考えられる。

(4) 今後の展望

NE による食作用制御経路は線維化にも密接に関与しており、線維柱帯の線維化における概日リズム制御の解明は今後の課題である。これらの全容が解明できれば、線維柱帯をターゲットにした治療薬はほとんどないため創薬開発への有用性は非常に高い。また、GC は NE 存在下でのみ食作用抑制を示したが、この相乗的制御機構の解明が必要である。これらは、緑内障治療の混合薬の開発につながる可能性がある。さらに、GC や NE は生活習慣にも影響を受けるため、血中 GC 分泌にも影響を与える食事時間の乱れや時差ぼけによる眼圧リズムや視神経障害への影響を解明していく予定である。また、眼圧リズムマーカーや眼圧リズム制御化合物を探索に繋げ、食事や生活習慣改善と合わせて予防法の確立や根治に向けた治療法の確立に貢献する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ikegami Keisuke, Shigeyoshi Yasufumi, Masubuchi Satoru	4. 巻 61
2. 論文標題 Circadian Regulation of IOP Rhythm by Dual Pathways of Glucocorticoids and the Sympathetic Nervous System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 26 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.61.3.26	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 該当する

1. 著者名 Ikegami Keisuke, Masubuchi Satoru	4. 巻 5
2. 論文標題 Suppression of trabecular meshwork phagocytosis by norepinephrine is associated with nocturnal increase in intraocular pressure in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03295-y	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 池上啓介、重吉康史、増淵悟
2. 発表標題 眼圧の概日リズムを生み出すメカニズム
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池上啓介、重吉康史、増淵悟
2. 発表標題 概日時計中枢視交叉上核による眼圧概日リズムの制御機構の解明
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池上啓介、中嶋正人、南陽一、長野護、増淵悟、重吉康史
2. 発表標題 Role of cAMP in light-induced resetting of circadian rhythm in vivo
3. 学会等名 第27回日本時間生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池上啓介、重吉康史、増淵悟
2. 発表標題 視交叉上核による眼圧概日リズムの制御機構
3. 学会等名 第15回 環境生理学プレコンgres
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池上啓介
2. 発表標題 Circadian regulation of intraocular pressure rhythm by both glucocorticoids and sympathetic nerves
3. 学会等名 日本時間生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池上啓介
2. 発表標題 視交叉上核による眼圧概日リズムの制御機構
3. 学会等名 第15回 環境生理学プレコンgres
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikegami Keisuke, Masubuchi Satoru
2. 発表標題 Involvement of trabecular meshwork phagocytic suppression by sympathetic norepinephrine in nocturnal intraocular pressure rise.
3. 学会等名 第99回日本生理学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池上啓介
2. 発表標題 交感神経ノルアドレナリンによる眼圧概日リズム制御
3. 学会等名 第16回環境生理プレコングレス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池上啓介、増淵悟
2. 発表標題 Sympathetic noradrenaline regulates circadian rhythm of intraocular pressure by nocturnal suppression of aqueous humor outflow in mice.
3. 学会等名 第19回日本時間生物学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>眼圧の概日リズムを副腎グルココルチコイドと交感神経により制御する仕組みの解明 https://www.aichi-med-u.ac.jp/files/soumu/2019topics06.pdf プレスリリース「眼圧の概日リズムを副腎グルココルチコイドと交感神経により制御する仕組みの解明」 https://www.aichi-med-u.ac.jp/files/soumu/2019topics06.pdf ノルアドレナリンによる線維柱帯の食作用抑制を介した眼圧概日リズム制御機構解明に関する研究成果について https://www.aichi-med-u.ac.jp/files/soumu/2022topics01.pdf 日本の研究.com https://www.facebook.com/1351569578207131/posts/5267527989944584/ ノルアドレナリンが食作用抑制を介し眼圧概日リズムを制御する仕組みを解明 - 愛知医大 http://www.qlifepro.com/news/20220412/noradrenaline-2.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	増淵 悟 (Masubuchi Satoru) (80362771)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関