

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03839

研究課題名（和文）眼圧と房水による眼球組織応答と緑内障—眼圧制御機構とバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）ocular tissue response by intraocular pressure and aqueous humor in glaucoma - investigation for the mechanism and biomarkers of intraocular pressure regulation

研究代表者

相原 一 (Aihara, Makoto)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80222462

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：線維柱帯や網膜神経節細胞（RGC）は圧受容体を介して眼圧に応答し、線維柱帯では二次的にPGE2を介する組織変化、RGCでは細胞死を惹起した。ATX、LPA、TGF $\beta$ が眼圧を上げる房水バイオマーカーであり緑内障病型診断に有用であった。2種の新規プロスタノイド受容体作動薬は房水流出抵抗を減弱させ眼圧を下げる事が判明した。圧受容体やプロスタノイド受容体、リゾリン脂質やTGF $\beta$ は眼圧制御、緑内障に関与し、新たな緑内障の診断と治療標的となりうる。またATX高発現慢性高眼圧緑内障モデルマウスの作成および二光子顕微鏡による生体眼での房水流出経路可視化は、薬剤や圧による眼球組織応答を評価できる手法となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

失明原因一位の緑内障の原因は眼圧による視神経乳頭障害で有り不可逆な神経変性を生じる。また唯一の治療法は眼圧下降であることから眼圧を制御することが不可欠である。本研究では眼圧による組織応答を介して眼圧制御機構の解明を目指した。新たに圧受容体を介した組織応答の存在、房水因子による眼圧上昇機構の解明と高眼圧モデルマウスの作成に成功した。改めて眼組織の圧変化に対する応答機能の存在と、眼圧上昇の房水バイオマーカーによる新たな治療標的を提案できたことから、今後の新たな緑内障の病因に迫る診断と眼圧下降および眼圧を上昇させない治療という扉を開き、緑内障による社会的損失を削減できる研究成果を得たと考える。

研究成果の概要（英文）：Trabecular meshwork (TM) and retinal ganglion cells (RGC) responded to the pressure change through pressure sensors. The pressure changed TM formation via PGE2 production and RGC death. ATX, LPA and TGF $\beta$  in aqueous humor induced pressure increase and were useful for the diagnosis of subtypes of glaucoma. Two kinds of new prostanoid receptor agonists reduced the outflow resistance leading to IOP reduction. Pressure receptors, prostanoid receptors, lysophospholipids, and TGF $\beta$  relates IOP regulation and glaucoma, and can be useful for the diagnosis of glaucoma and new therapeutic targets. In addition, we established the new ocular hypertension mouse model by ATX over expression, and the new method to visualize outflow pathway in vivo. These new tools will be useful to evaluate the ocular tissue response against the drugs and pressure changes.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 眼圧 圧受容体 線維柱帯 房水 生理活性脂質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 1) 緑内障の眼圧上昇の成因は何か？

眼圧は脊椎動物の視機能維持に必須の生理機構であり、共通して恒常的に 10~20mmHg に制御される。低眼圧では眼球形態が保てず、逆に高眼圧では緑内障性視神経症、急性の高眼圧では虚血性視神経症を惹起し、いずれも失明にいたる。しかし、血圧制御のような眼圧センサーは未知であり、また眼圧上昇の分子機構も不明である。現在の眼圧下降薬は何れも本来存在するはずの眼圧制御機構に基づいた開発ではない。また殆どの原発緑内障の眼圧上昇の原因は不明である。従って房水中に緑内障またの眼圧上昇に関与するバイオマーカーが存在する可能性が高く、その存在を証明することで、病態の診断治療の解明が進むことが期待される。

### 2) 房水と眼圧ストレスに対して眼球細胞組織はどのように応答するか？

生涯にわたり眼圧負荷がかかる眼球組織の中で、構造が経年変化する部位が、房水流出の隅角線維柱帯組織である。線維柱帯組織は常に房水が流れ、圧負荷がかかる組織で、その障害が眼圧上昇を来す。この組織の時空間的な圧による変化は分子細胞レベルでは不明であり、細胞の圧応答や細胞障害へのシグナルの解明が必要である。

### 3) 眼圧制御と緑内障のバイオマーカーは存在するか？

細胞組織が圧応答に対して反応することは知られているが、眼球組織への恒常的な圧負荷、あるいは圧制御破綻による応答は知られていない。眼圧は眼内圧が上がった結果を評価するに過ぎず、またその測定も正確性に乏しく変動も測定できないため、眼圧測定以外の圧依存性の房水中のバイオマーカー測定ができれば、診断治療に直結する重要な因子となる。従って、眼圧特異的なバイオマーカーの探索が望まれる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、房水を介した慢性あるいは急性圧応答による眼組織変化の時空間的病態解明により、失明原因第一位(原因の 1/3)、有病率 5% (40 歳以上)、潜在患者 500 万人の国民病である緑内障の新たな診断技術と治療薬を開発し、失明予防を目指すことにある。房水とその圧を介した眼球組織応答は、肉眼的な解剖学的変化を画像解析するに留まるのみであり、本研究の目指す分子機構解明と骨格変化の可視化は類を見ない提案で直接神経組織が観察できる眼球ならではの独創性と新規性がある。また、脂質による緑内障房水バイオマーカー探索は未知であり、将来眼科疾患における新規治療開発への応用が期待される。房水と眼圧を介した眼球組織応答は眼局所の生理機能であり、液体と圧力による組織変化を *in vivo* で可視化できる可能性は眼球しかない。達成すれば、圧と組織応答修復機能の新たな分子機構の解明の進展、他の全身疾患への応用へも期待できる。

## 3. 研究の方法

### 1.眼内生体圧センサーと房水脂質メディエーターによる眼圧制御機構の解明

#### 1-1.圧受容体の探索と房水と圧負荷による反応性の検証

①：線維柱帯における圧応答の探索：伸展刺激によって活性化される Piezo1 および TRPV4 の機能解析

・初代ヒト線維柱帯細胞において siRNA によりノックダウンし、伸展刺激による Ca<sup>2+</sup>流入および生成される脂質メディエーターに影響を及ぼすか検討した。・Piezo1 アゴニスト、TRPV4 アゴニストを用いて各タンパク質の直接的活性化が脂質メディエーター産生または細胞収縮に関わるか評価。・野生型と TRPV4KO マウス、また野生型に作動薬を投与した後の眼圧を測定。

②：網膜神経節細胞 (RGC) の圧応答の探索

高い眼圧による Retinal ganglion cell (RGC) の障害に TRPV4 の関与があるかどうかを調べるため、単離した RGC を加圧培養し、RGC の神経突起の長さおよび突起を有する細胞数を、網膜器官培養を実施し、加圧培養後の RGC 数の評価およびミューラー細胞の活性化評価を実施した。

#### 1-2.房水脂質メディエーターによる眼圧制御

①：各緑内障病型の患者房水における生理活性脂質の活性化と各種液性因子との関連検討

・ELISA、multiplex、LS-MS 法を用いて緑内障患者およびコントロール症例から採取した房水の解析を行い、各緑内障病型、臨床因子との相関を検討した。特に既報で TGF-β1, 2, 3、生理活性脂質としてはリゾフォスファチジン酸 (LPA) とその産生酵素 ATX に注目した。

・緑内障の臨床的緑内障重症度との比較を評価した。

②：TM細胞における ATX-LPA 経路活性化とその他のメディエーターとの相互作用の検討

特に緑内障眼房水中で高値が報告されている TGF- $\beta$ 2 と ATX-LPA 経路との相互作用、タンパク発現変化、遺伝子発現変化を用いて解析。・培養ヒト線維柱帯細胞 (TM 細胞) を用いて、ATX-LPA 活性化による遺伝子変化、オートクライン的作用、相互作用 RNA-seq 解析を行った。

③ ポスナーシュロスマン症候群におけるメディエーターの活性と臨床病態との関連を検討

④ TM 細胞サイトメガロウイルス感染モデルのATX-LPA 経路、TGF- $\beta$ への影響を検討

・特に難治性緑内障サイトメガロウイルス陽性ポスナーシュロスマン症候群 (PSS) に注目し、採取した房水の解析を行い、臨床因子との相関を検討した。また、TGF- $\beta$ 1, 2, 3 と ATX-LPA 経路の活性化との関連や眼圧上昇等の緑内障病態との関連について詳細に検討した。

・PSS の in vitro モデルとして、TM 細胞でのサイトメガロウイルス感染モデルを用いて、ATX-LPA 活性化や TGF- $\beta$ 1, 2, 3 の発現変化、培養上清を TM 細胞に添加した場合の線維化を検討。

・サルシュレム管内皮細胞において、経上皮電気抵抗 (TEER) 測定もしくは蛍光性デキストラン透過性試験を用いて、変化するメディエーターによる房水流出抵抗の変化を検討した。

⑤ TGF- $\beta$ とATX-LPA経路による動物眼における眼圧上昇について検討

・TGF- $\beta$ 2 と ATX-LPA 経路の相互作用の検討のため、眼球組織、TM 細胞における RT-PCR、免疫組織学的手法により線維化、形質転換、SCE における抵抗の変化を評価した。

・vivo での検討として家兎眼への各種メディエーターの前房投与による眼圧変化を検討した。

⑥ TM細胞を用いたATX-TGF- $\beta$ のクロストークの詳細の検討

・ATX-TGF- $\beta$ のクロストークを解明するためにそれぞれを TM 細胞に添加し、転写因子の活性化などを詳細に解析した。

・さらに、眼球での遺伝子発現分布の差異を検討するため正常眼、および緑内障の前眼部組織を用いて RNA-scope で検討し眼内での局所分布を確認した。

⑦ 生理活性脂質プロスタノイド受容体作動薬による眼圧制御

直接および間接的に眼圧下降作用に関与する FP/EP3 受容体デュアル作動薬である sepetaprost を用い、野生型と遺伝子改変マウスに対する房水、眼圧への作用について比較した。また、選択的 EP2 受容体作動薬である omidenepag がヒト線維柱帯細胞に対し、TGF- $\beta$ 2 処置により誘導された TM 線維化に、どのような作用を示すかを検討した。また、サルシュレム管内皮細胞のバリア機能に対し、omidenepag による経上皮電気抵抗 (TEER) および dextran の透過性変化を評価した。さらに摘出ブタ毛様体筋の収縮弛緩に EP2 受容体の関与の有無について検討した。

## 2.動物モデルによる眼内 LPA 投与による眼圧上昇と組織変化の検証

CAG-Cre-ER Tg と CAG-loxP-neo-loxP-Atx マウスを交配させ、タモキシフェンで眼球付近での ATX の発現誘導を試みた。tamoxifen 点眼終了点眼後 2 週間の眼球の免疫染色を実施し、眼球内の ATX 発現を評価した。続いて ATX の発現誘導マウスとコントロールの前房水中の ATX 活性 (LyzoPLD 活性) 眼圧測定、後眼部 OCT による網膜厚の評価を実施した。3 か月経過後のマウスについて、網膜進展標本作製し、薄切切片を作製し、RGC と隅角 collagen I,  $\alpha$  SMA, F-actin の免疫染色により組織変化を評価した。

## 3.新規脂質バイオマーカーの探索

① 緑内障病型のバイオマーカーとして有用なメディエーターを検討

・新規症例群の房水サンプルをもちいて、TGF- $\beta$ 1,2,3 を因子として加えて病型解析での有用性について解析を行った。機械学習法を用いて AUC を算出、病型鑑別能を詳細に検討した。

② 緑内障術後のバイオマーカー および新しい治療法の検討

・緑内障の代表的手術線維柱帯切開術、線維柱帯切除術について、房水中のメディエーターの変化と術後線維化、癒痕化との関連、関連する経路の抑制による予後改善の可能性などについて、臨床サンプルの房水解析、TM 細胞やテノン囊線維芽細胞による検討、動物眼における緑内障手術モデル等を用いて検討した。

## 4.房水と眼圧による緑内障および緑内障術後病態遷移の定量的細胞骨格測定

### 4.房水と圧による線維柱帯細胞の骨格変化の生体内可視化

2 光子励起蛍光顕微鏡を用い、Texas-Red 標識 dextran を生体マウス眼球の前房内に投与し、シュレム管における dextran の流出をリアルタイムに観察することで房水流出機構及び眼圧への関与の解明を試みた。シュレム管の同定のため、シュレム管に GFP を発現する *Prox1*-GFP 遺伝子改変マウスを実験に用いた。Texas-Red dextran(2mg/mL) 1.5  $\mu$  L を数分かけて前房内投与し 2 光子励起蛍光顕微鏡(励起光 850nm)で観察した。

## 4. 研究成果

### 1.眼内生体圧センサーと房水脂質メディエーターによる眼圧制御機構の解明

#### 1-1.圧受容体の探索と房水と圧負荷による反応性の検証

① 線維柱帯における圧応答の探索

Piezo1 または TRPV4 をノックダウンした初代ヒト線維柱帯細胞において伸展刺激によって誘導される  $Ca^{2+}$  流入、およびその後の細胞上清中へのアラキドン酸と  $PGE_2$  の放出はコントロール siRNA 処理細胞と比較して Piezo1 または TRPV4 siRNA 処理細胞で有意に阻害され伸展刺激による  $Ca^{2+}$  流入、およびその後の細胞上清中へのアラキドン酸と  $PGE_2$  の放出に Piezo1 および TRPV4 の関与が示唆された。また Piezo1 アゴニスト Yoda1、TRPV4 アゴニスト GSK1016790A による直接的活性化は、共に細胞上清中のアラキドン酸と  $PGE_2$  の放出を大幅に増加させ、コラーゲンゲル収縮アッセイで Yoda1 および GSK1016790A はコラーゲンゲル収縮を有意に変化させ、ヒト線維柱帯細胞の収縮性を抑制することが示唆されたマイクロニードル法を使用して  $TRPV4^{+/+}$  マウスと  $TRPV4^{-/-}$  マウスの眼圧を比較すると、 $TRPV4^{-/-}$  マウスは WT  $TRPV4^{+/+}$  マウスと比較して高い眼圧を示し、野生型 C57BL/6 マウスに GSK1016790A を全身投与すると眼圧は有意に減少した。

## ② : 網膜神経節細胞 (RGC) の圧応答の探索

単離培養 RGC への加圧実験により、25 mmHg の加圧では障害は確認されなかったが、75 mmHg の加圧においては、WT で加圧時間依存的な神経突起長の減少および神経突起を有する細胞数の減少がみられた。加圧による障害は TRPV4 KO においては見られなかったため、加圧による直接的な RGC 障害において、TRPV4 が大きな役割を果たすことが示唆された。また、網膜器官培養においても同様に RGC 細胞数が WT において減少傾向にあることが示された。さらに、加圧により GFAP の標識が増加し、ミュラーグリア細胞の活性化が生じていることが判明した。

## 2. 動物モデルによる眼内 LPA 投与による眼圧上昇と組織変化の検証

遺伝子組み換え評価により、前眼部および眼瞼においては組み換えが強くみられたが、後眼部および尾では弱く、肝臓、全血ではほとんど組み換えが生じていないことが明らかとなった。したがって、点眼投与により眼局所的な ATX 発現誘導が達成されることが示された。

眼球の免疫染色により角膜上皮、隅角、視神経付近での ATX 発現上昇が示され (図 1)、また前房水中の ATX の活性は投与から 3 か月後まで有意に上昇していることが明らかとなった。さらに、ATX 発現誘導マウスにおいて、投与後から 3 か月後までコントロールと比較して有意に高い眼圧を維持していた (図 2)。

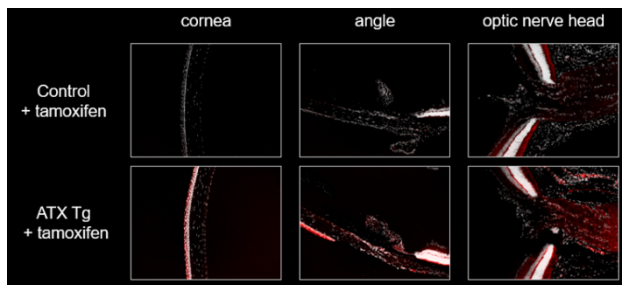


図 1 眼内の ATX 発現

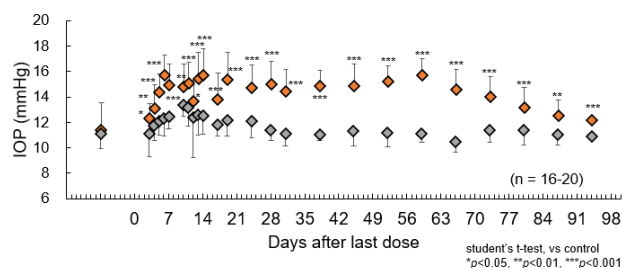


図 2 眼圧

後眼部 OCT による網膜内層の厚みはコントロールと ATX 誘導マウスで有意な差は見られなかったが、3 か月経過後の網膜伸展標本の評価により、ATX 発現誘導マウスにおいて網膜辺縁部の RGC 数が有意に減少していることを明らかにした。また、隅角の免疫染色により、隅角付近で線維化マーカーである F-actin の発現が上昇していることが明らかになった。以上の結果から、本マウスは、ATX の発現上昇により、隅角線維化、および長期間のマイルドな眼圧上昇を維持する開放隅角緑内障モデルとして使用できる可能性が示された。

## 3. 房水脂質メディエーターによる眼圧制御

① : 各緑内障病型の患者房水における生理活性脂質の活性化と各種液性因子との関連検討

② : TM 細胞における ATX-LPA 経路活性化とその他のメディエーターとの相互作用の検討

ヒト隅角組織および培養 TM 細胞の解析から、緑内障で TM に有意に ATX の発現上昇がみられ、ステロイド刺激による ATX 発現上昇が線維化に関与し、ROCK 阻害薬で抑制されることが明らかになった。上記から、更なる検討としてステロイド刺激による ATX-LPA 経路の活性化と TGF- $\beta$ 1, 2, 3 の活性の影響を検討したが、ステロイド刺激によって TGF- $\beta$ の活性もある程度みられたため、病態解析としては続発緑内障にターゲットを絞り、サイトメガロウイルス感染を病態モデルとして、次の③④の研究を行うこととした。

③ : ポスナーシュロスマン症候群におけるメディエーターの活性と臨床病態との関連を検討

④ : TM 細胞サイトメガロウイルス感染モデルの ATX-LPA 経路、TGF- $\beta$ への影響を検討

サイトメガロウイルス陽性症例で特に遷延性、発作性高眼圧により難治緑内障に移行しやすいポスナーシュロスマン症候群患者26名26眼の解析を行った結果、サイトメガロウイルス陽性のポスナーシュロスマン症候群眼で、特に続発緑内障併発症例において有意に ATX 高値であり、



TGF- $\beta$ 1も有意に高値であることが確認された。一方で、TGF- $\beta$ 2は逆に低値という特徴的な動態が確認された。ATXのみが眼圧と有意な相関をしめた。

臨床データをうけて、基礎研究として、TM細胞にサイトメガロウイルス感染刺激を行った結果、ウイルス感染したTM細胞はATXおよびTGF- $\beta$ 1を上清中に分泌することが確認され、その上清を別のTM細胞およびSCE細胞に添加するとTM細胞では線維化、形質転換が惹起されること、SCE細胞では抵抗増加が惹起されることが明らかとなった。これらの変化はATX阻害薬、LPA受容体拮抗薬、TGF- $\beta$ 阻害薬、ROCK阻害薬で拮抗されることが明らかとなり、房水流出抵抗増大につながる緑内障病態の機序が示唆された。

#### ⑤： TGF- $\beta$ とATX-LPA経路による動物眼における眼圧上昇について検討

家兎眼、およびTM細胞、SCE細胞をもちいて、前房内投与による眼圧上昇の検討、添加による線維化、形質転換、透過性抵抗惹起の違いについて検討した。結果、ATX、LPA、TGF- $\beta$ 2はそれぞれに家兎眼で眼圧上昇を惹起したが反応性にはメディエーター間に違いがあることが確認され、眼圧上昇機序にそれぞれ有意に関与している可能性は確認され、メディエーター毎に眼圧上昇応答の反応性に差があることが示唆された。

#### ⑥： TM細胞を用いたATX-TGF- $\beta$ のクロストークの詳細の検討

TM細胞にTGF- $\beta$ 2を添加すると濃度依存的にATX発現がコントロールされていること、ATXの発現はnon-canonical pathwayを介して制御されている可能性が示唆され、TGF- $\beta$ 2存在下ではサイトメガロウイルス感染によるATX発現上昇が抑制されることから、ATXとTGF- $\beta$ 2間のクロストークが示唆された。また落屑緑内障病態に関与していることが示唆されたTGF- $\beta$ 3についても同様の検討を行った。TM細胞においてTGF- $\beta$ 3が濃度依存的にATXの発現に関与、TM細胞そのものの線維化にも関与していることを報告した。

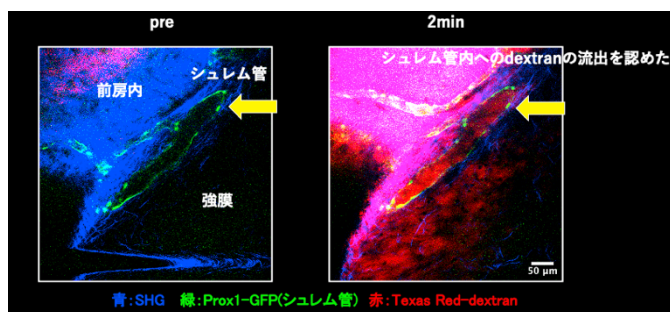
⑦： sepetaprostは既存薬の主としてFPアゴニストとして働くPG関連薬に比較して強力、かつ持続的な眼圧下降作用を発揮することを明らかにした。また、その眼圧下降作用には、FP受容体およびEP3受容体が関与することもわかった。このことから、本研究により、眼圧調節機構にEP2、EP3、FP受容体が直接関わることを示唆する結果を得ることができた。

### 3.新規脂質バイオマーカーの探索

上述の房水バイオマーカーATXとTGF $\beta$ 1-3を用いると、コントロールと落屑緑内障で0.966、POAGと落屑緑内障で0.913、続発緑内障と落屑緑内障で0.834のAUCとなり、臨床で分別に苦慮することのあるPOAGと落屑緑内障の分別能が上昇することが示された。ATX、TGF $\beta$ 1と3は眼圧と有意に相関していたが、TGF $\beta$ 2は眼圧とは相関せず、緑内障進行度(MD値)と有意に逆相関していたのはATXのみだったことから、ATXが眼圧上昇および緑内障進行に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。病型鑑別についてこれらのメディエーターの組み合わせが有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

### 4.房水と圧による線維柱帯細胞の骨格変化の生体内可視化

生体マウス眼球の前房内にTexas-Red dextranを投与しシュレム管へのdextranの流出を観察したところ、投与直後からシュレム管へdextranが流出されることがリアルタイムに観察された(図3)。シュレム管へのdextranの流出は眼圧が低値では認めず、眼圧を上昇させると流出が得られたことから圧依存性に流出が増加する可能性が示唆された。



(図3) 生体内での房水流出路の可視化

線維柱帯や網膜神経節細胞(RGC)は圧受容体を介して眼圧に応答し、線維柱帯では二次的にPGE2を介する組織変化、RGCでは細胞死をおこすことを証明した。ATX、LPA、TGF $\beta$ が眼圧を上げる房水バイオマーカーであり緑内障病型診断に役立つことを証明した。2種の新規プロスタノイド受容体作動薬は房水流出抵抗を減弱させ眼圧を下げることを見いだした。圧受容体やプロスタノイド受容体、リゾリン脂質やTGF $\beta$ は眼圧制御、緑内障に関与し、新たな緑内障の診断と治療標的となりうる。またATX高発現慢性高眼圧緑内障モデルマウスの作成および二光子顕微鏡による生体眼での房水流出経路可視化により、今後薬剤や圧による眼球組織応答を評価できる手法を確立した。当初予定のmiRNA解析や生体眼での房水流出路変化の観察までは達成できなかったが、改めて眼組織の圧変化に対する応答機能の存在と、眼圧上昇の房水バイオマーカーによる新たな治療標的を提案できたことから、今後の新たな緑内障の病因に迫る診断と眼圧下降および眼圧を上昇させない治療という扉を開き、緑内障による社会的損失を削減できる研究成果を得たと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Uchida T, Shimizu S, Yamagishi R, Tokuoka SM, Kita Y, Sakata R, Honjo M, Aihara M.	4. 巻 16
2. 論文標題 TRPV4 is activated by mechanical stimulation to induce prostaglandins release in trabecular meshwork, lowering intraocular pressure.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0258911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0258911.	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 R, Honjo M, Aihara M.	4. 巻 63
2. 論文標題 The Roles Played by FP/EP3 Receptors During Pressure-lowering in Mouse Eyes Mediated by a Dual FP/EP3 Receptor Agonist.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci.	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/iovs.63.2.24.	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 Nakamura N, Honjo M, Yamagishi R, Igarashi N, Sakata R, Aihara M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of selective EP2 receptor agonist, omidenepag, on trabecular meshwork cells, Schlemm's canal endothelial cells and ciliary muscle contraction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-95768-z.	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 Igarashi N, Honjo M, Aihara M.	4. 巻 11
2. 論文標題 mTOR inhibitors potentially reduce TGF- $\beta$ 2-induced fibrogenic changes in trabecular meshwork cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 14111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-93580-3.	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 Igarashi N, Honjo M, Yamagishi R, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Kaburaki T, Aihara M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Crosstalk between transforming growth factor -2 and Autotaxin in trabecular meshwork and different subtypes of glaucoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biomed Sci.	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12929-021-00745-3.	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 Nakamura N, Yamagishi R, Honjo M, Igarashi N, Shimizu S, Aihara M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of topical TGF- 1, TGF- 2, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Vis.	6. 最初と最後の頁 61-77
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 Uchida Takatoshi, Shimizu Shota, Yamagishi Reiko, Tokuoka Suzumi M., Kita Yoshihiro, Honjo Megumi, Aihara Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Mechanical stretch induces Ca <sup>2+</sup> influx and extracellular release of PGE <sub>2</sub> through Piezo1 activation in trabecular meshwork cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83713-z	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 Nakamura N, Yamagishi R, Honjo M, Igarashi N, Shimizu S, Aihara M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of topical TGF- 1, TGF- 2, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Vision	6. 最初と最後の頁 61-77
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 Igarashi Nozomi, Honjo Megumi, Asaoka Ryo, Kurano Makoto, Yatomi Yutaka, Igarashi Koji, Miyata Kazunori, Kaburaki Toshikatsu, Aihara Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Aqueous autotaxin and TGF- $\beta$ s are promising diagnostic biomarkers for distinguishing open-angle glaucoma subtypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81048-3	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 Igarashi Nozomi, Honjo Megumi, Yamagishi Reiko, Kurano Makoto, Yatomi Yutaka, Igarashi Koji, Kaburaki Toshikatsu, Aihara Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Involvement of autotaxin in the pathophysiology of elevated intraocular pressure in Posner-Schlossman syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63284-1	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 Liu Mengxuan, Honjo Megumi, Yamagishi Reiko, Igarashi Nozomi, Nakamura Natsuko, Kurano Makoto, Yatomi Yutaka, Igarashi Koji, Aihara Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibitory Response of Human Trabecular Meshwork Cells to Transforming Growth Factor-Beta 3 and Autotaxin in Aqueous Humor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom1209123	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13件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山岸麗子、本庄恵、五十嵐希望、相原一
2. 発表標題 IOP-lowering effect of FP/EP3 receptor agonist in mouse eye
3. 学会等名 第32回日本緑内障学会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 本庄恵、五十嵐希望、山岸麗子、相原一
2. 発表標題 落屑緑内障における房水中TGF- $\beta$ 、ATX-LPAシグナルと眼圧、重症度との相関の検討、多施設共同研究
3. 学会等名 第32回日本緑内障学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本庄恵、五十嵐希望、山岸麗子、相原一
2. 発表標題 Trabecular Meshwork Scarring & ROCK inhibitors
3. 学会等名 World Glaucoma Congress 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐希望、山岸麗子、本庄恵、相原一
2. 発表標題 眼圧制御と緑内障病型におけるオートタキシン-リゾフォスファチジン酸経路およびmTORの関与
3. 学会等名 第32回日本緑内障学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐希望、山岸麗子、本庄恵、相原一
2. 発表標題 mTOR阻害薬によるTGF- $\beta$ 2添加に伴うヒト線維柱帯細胞の線維化の抑制効果の可能性
3. 学会等名 第32回日本緑内障学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐希望、山岸麗子、本庄恵、相原一
2. 発表標題 緑内障病型におけるTGF- $\beta$ 2とAutotaxinのクロストーク
3. 学会等名 第32回日本緑内障学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐希望、山岸麗子、本庄恵、相原一
2. 発表標題 Aqueous autotaxin and TGF- $\beta$ s are promising diagnostic biomarkers for distinguishing open-angle glaucoma subtypes
3. 学会等名 World Glaucoma Congress 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐希望、山岸麗子、本庄恵、相原一
2. 発表標題 Involvement of autotaxin in the pathophysiology of elevated intraocular pressure in Posner-Schlossman syndrome
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 五十嵐希望、本庄恵、山岸麗子、蔵野信、矢富裕、五十嵐浩二、相原一
2. 発表標題 緑内障における前房水中のTGF $\beta$ とautotaxinの関連
3. 学会等名 124回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐希望
2. 発表標題 前房内因子と緑内障手術予後
3. 学会等名 第31回日本緑内障学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本庄恵
2. 発表標題 房水バイオマーカーによる緑内障眼圧上昇機序の解明と新規治療法の開発
3. 学会等名 124回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Reiko Yamagishi-Kimura, Megumi Honjo, Makoto Aihara
2. 発表標題 2. 発表標題 The effect of TRPV4 against the change of fibrosis-related factors in trabecular meshwork cells under pressure stress.
3. 学会等名 the XXVth biennial meeting of the International Society of Eye Research
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水翔太、本庄恵、Liu Mengxuan, 相原一
2. 発表標題 眼内での autotaxin 発現誘導による開放隅角高眼圧マウスモデルの確立
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	秋光 信佳  (Akimitsu Nobuyoshi)  (40294962)	東京大学・アイソトープ総合センター・教授   (12601)	
研究分担者	本庄 恵  (Honjo Megumi)  (60399350)	東京大学・医学部附属病院・准教授   (12601)	
研究分担者	木村 麗子(山岸麗子)  (Kimura Reiko)  (80704642)	東京大学・医学部附属病院・特任研究員   (12601)	

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
---------	---------