

令和 7 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2024

課題番号：21K09741

研究課題名（和文）メカニカルストレスによる視神経乳頭アストロサイトの生体応答分子機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular mechanism under biological response of optic disc astrocytes to mechanical stress

研究代表者

松下 賢治（Kenji, Matsushita）

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40437405

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、緑内障におけるメカニカルストレス応答の解明を目的に、視神経乳頭アストロサイトの分子機序解析と網膜ライブイメージング技術の整備を行った。エレクトロポレーターを用いて、転写因子Ascl-1およびNeurog-2の遺伝子導入に成功した。また独自設計のコンタクトレンズと高性能対物レンズでマウス生体網膜の高解像度ライブイメージングを実現した。初期アストロサイト応答「Preconditioning state」を同定し、その変化にS100Bの発現低下が関与することを明らかにした。RNAシーケンスで細胞骨格や代謝に関連する遺伝子群の変動を確認、アストロサイトの初期応答可逆性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

緑内障初期に見られる「Preconditioning state」というアストロサイトの非活性化状態を同定し、その形態・遺伝子発現動態（S100BのダウンレギュレーションとGFAPの増加）を詳細に解析した。これは、アストロサイトのストレス応答が単純な活性化に留まらず、可逆的で段階的に変化することを示唆する新しい概念であり、神経変性疾患におけるグリア細胞の役割を再考させる重要な成果である。発症前段階でのアストロサイト Preconditioning stateの同定は、緑内障の発症予測や進行抑制のための早期診断バイオマーカー、あるいは治療介入タイミングの設定に貢献する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the mechanotransduction response in glaucoma by analyzing the molecular mechanisms of optic nerve head astrocytes and developing retinal live imaging techniques. Using an electroporator, we successfully introduced the transcription factors Ascl-1 and Neurog-2. Furthermore, by combining a custom-designed contact lens with a high-performance objective lens, we achieved high-resolution live imaging of the mouse retina in vivo. We identified an early astrocyte response termed the "preconditioning state" and demonstrated that downregulation of S100B is involved in this morphological change. RNA sequencing revealed changes in gene expression related to cytoskeletal structure and cellular metabolism, suggesting that the early astrocyte response is reversible.

研究分野：緑内障

キーワード：アストロサイト 緑内障 高眼圧 S100B Preconditioning 多光子顕微鏡

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

緑内障は慢性進行性の神経変性疾患であり、我が国の失明原因の常に上位を占め社会的に非常に重要な疾患である。本邦の疫学調査によると 40 歳以上の日本人における緑内障有病率は 5% に及び今後増加する可能性が指摘されている。しかし、現在の緑内障治療はすべて眼圧降下による網膜神経節細胞死に対する予防治療に基づくもので、そのみでは正常眼圧で進行する正常眼圧緑内障や進行期緑内障に対しては効果が不十分である。緑内障の主な発症機序は視神経乳頭に対するメカニカルストレスとされ、これまで視神経軸索に対するメカニカルストレスのみが注目されてきた(Quigley HA et al; Arch Ophthalmol 1981)。しかし近年、視神経乳頭に多く分布するグリア細胞つまりアストロサイトが、メカニカルストレスに対して病理的反応(活性化アストロサイト)を示すことが知られてきている。アストロサイトおよびアストロサイト前駆細胞は主に視神経乳頭に位置し、一部の前駆細胞は発生期に網膜最内層に移動し、成熟アストロサイトに分化し、網膜視神経の機能を助けている。実際、緑内障眼で活性化アストロサイトが病態へ関与する報告がなされ、その病態に目が向けられてきている。活性化アストロサイトは大きな体細胞、厚い突起、およびグリア線維酸性タンパク質(GFAP)の強い発現を特徴とし神経損傷に関与する。「視神経乳頭アストロサイトが、眼圧上昇というメカニカルストレスを認識し活性化することで病理的反応を起こす」機序は不明であり、この機序の解明は緑内障の初期病理の解釈を大きく変え、発症抑制という新たな創薬基盤となる可能性がある。

2. 研究の目的

活性化アストロサイトが眼圧上昇というメカニカルストレスを認識し病理的反応を起こす機序を解明する上で、圧負荷に反応して生じるアストロサイトの形態変化について着目した。われわれは、これまで視神経乳頭組織からアストロサイトの選択的分離による培養系を用いた先行研究で、*in vitro* の周期的伸展刺激(14mmHg, 1Hz の周期的ストレスを 15 分間負荷)を培養アストロサイトに負荷し、1 時間後に「アストロサイトが相互分離し細胞の突起が細長くなる」現象を観察し、生体モデルでも同様の形態変化を再現した。我々は、活性化アストロサイトと異なるこの形態変化は「活性化前起こる極初期段階の遷移状態(Pre-conditioning state)である」という仮説を考案した。この state は非常に短時間の解析が必要であるため、正確に理解されて来なかったと考えている。本研究では、メカニカルストレス下で、多光子顕微鏡を使用し *in vivo* でアストロサイトの形態変化をリアルタイムモニターし、Preconditioning state の瞬間的イベント捉えることでその機序を解明する。多光子顕微鏡による観察は蛍光退色、光毒性、散乱が少なく組織浸透が深いという特徴があり神経学や免疫学で広く使用されているが、眼科領域での応用範囲は表層に限られ特に深い視神経については安定した観察方法の開発が必要であった。マウス眼球 Phantom モデル(摘出眼球)を用い探索的にいくつかの蛍光色素染色で同時撮像することに成功した(ヘキストで核を、FITC-デキストランで血管を、スルホローダミンでアストロサイトを標識し 880 nm からの励起を適用し、417~612 nm の範囲の蛍光を観察、自家蛍光と 2 次高調波で組織輪郭を描いた。ステンレス製の固定器具を作成しマウスをセットすることで網膜と視神経を適切に露出させ、マルチ蛍光画像を取得するために、25 倍水浸対物レンズと 4 つの検出器およびフィルターを用い *in vivo* での視神経乳頭の映像化を可能とした。この実験法の確立により、これまで不可能であった視神経乳頭アストロサイトのストレス負荷下での Pre-conditioning state の捕捉が可能となり、今後標的薬物の評価や細胞間や分子間相互作用などの多くの生体挙動の観察などの解析が可能で、「生体視神経乳頭アストロサイトが眼圧上昇というメカニカルストレスを如何に認識し活性化し病理的反応を起こす」かについて機序の解明できる。

3. 研究の方法

我々は高眼圧マウスモデルを用い、視神経乳頭アストロサイトをリアルタイムモニターすることで、生体アストロサイトの形態変化を調べる。まず、高眼圧モデルマウス作成には粘弾性物質(OVD)単独前房内注入を選択する。これにより鋭く短期間の高眼圧症を誘発できる。このモデルは視神経乳頭細胞群に短時間のメカニカルストレスをかけるため、視神経乳頭アストロサイトの遷移状態つまり、Preconditioning state を調べるのに適している。観察には、アストロサイトにマーカーを導入した C57BL/6CrSlc-Tg(GFAPEGFP)09Shb マウス用い、多光子顕微鏡でモニターする。この形態変化には、あるカルシウム結合タンパク質が関与している可能性がある(Ca imaging data)。そのタンパク質は脳のアストロサイトでも発現し、病的なストレス下で増強し分泌されることもある。この物質は網膜内でも発現は確認されており、先行して行った公開データに基づく、Single cell data sub 解析でも支持されている。本研究では標的蛋白が絞られているため、RNA 解析し、負荷による変化を解析し形態変化の分子機序を特定する。

4. 研究成果

本研究では、緑内障におけるメカニカルストレス応答の理解を目的に、視神経乳頭アストロサイトの機能解析と網膜ライブイメージング技術の開発を進めた。2021 年 12 月、眼科研究室に整備されたエレクトロポレーター(Gemini X2)により、ウイルス非依存的に遺伝子を導入することが可能となり、視神経乳頭アストロサイトに対する転写因子 Ascl-1 および Neurog-2 の導入が成功した。これは、メカニカルストレス応答の分子機序解析において重要な進展である。また、

同日導入された高解像対物レンズ (CFI90 20XC Glys) と独自に設計した PMMA コンタクトレンズを用いることで、マウスの生体眼底の高解像度ライブイメージングが実現し、従来困難であった角膜・水晶体越しの観察が可能となった。蛍光色素を用いた染色および Brainbow マウスを利用することで、網膜ミュラー細胞の endfoot までの構造観察に成功した。

メカニカルストレス応答の一つとして視神経乳頭における活性化アストロサイトの初期応答が重要である。その観察に向け開発した乳頭アストロサイトのメカニカルストレスに対する応答を検討する培養系で我々は緑内障発症初期に活性化とは異なるアストロサイト応答、すなわち遷移状態 (Preconditioning state) の存在を発見し、生体での再現性を証明した。まず、Preconditioning state が生じた後の網膜変化を GFAP、S100b、Brn3a の蛍光染色 (切片及び wholemount アッセイ) で解析した。さらに、Fluorogold による Retrograde tracing 法を開発し、網膜神経節細胞死の経過を観察した。興味深いことに、Preconditioning state は高眼圧眼だけでなくその反対眼にも生じることを見出した。すなわち、両眼の間にアストロサイト応答を連鎖する媒体 (細胞ないしサイトカイン等) の存在が示唆された。次いで、多光子顕微鏡による眼底観察を試み、造影モデルでの 4D 観察に成功した。更にそのメカニズムを観察するためレポーターマウスを作成している。GlastCRE_ERT2 マウスと Brainbow マウスを導入し、掛け合わせにより GlastCRE_ERT2XBrainbow マウスを作成した。これは、Glast を発現する網膜内グリア細胞 (特にミュラー細胞) をタモキシフェン処理により 4 色のレポーター遺伝子の発現により発色させる方法で、細胞系譜や形態変化の観察に適している。我々は、このレポーターマウスの発色を確認し、その発色効率を解析した。さらに、多光子顕微鏡による眼底観察の解像度向上のためにマウス前眼部収差の補正を試みたが困難で、補償光学を用いた収差補正が必要と考えられた。また、ミュラー細胞に多色レポーター遺伝子を発現させる GlastCRE_ERT2XBrainbow マウスを用いることで、ミュラー細胞個別の形態解析が可能となった。現在、緑内障モデルとされる高眼圧モデル、神経挫滅モデルを作成し、網膜内ミュラー細胞のストレス応答観察を開始している。(投稿準備中)

培養細胞に対する眼圧上昇と機械的ストレスという病態を模倣するために、一過性眼圧上昇 (OHT) マウスモデルと *in vitro* 細胞伸展モデルを確立した。GFAP、S100B およびアクチン染色を用いてアストロサイトの形態と細胞骨格の特性を解析し、qPCR を用いて mRNA 発現を測定した。また、S100B と ONH アストロサイトの形態との関連を調べるため、S100B の発現を siRNA で不活化した。高眼圧の短時間ストレスでも網膜神経節細胞死を招くが、その応答反応として知られているアストロサイトマーカー GFAP の発現上昇は遷移状態時には生じず、GFAP、S100b は減少する。一方、神経節細胞マーカーの Brn3a は減少することは網膜神経節細胞死と合致した。また、この形態変化には S100b が関わることを見出した。

また検出した遷移状態は高眼圧眼だけでなくその反対眼にも生じた現象には、両眼間にアストロサイト応答を連鎖する媒体 (サイトカイン IL1、IL6) が関わることを示された。このことからこの反応にマイクログリアが関与する可能性が示唆されている。アストロサイトは、活性化し肥大が始まる前の初期に、OHT マウスモデルにおいて、GFAP 強度が弱くなった。これは GFAP mRNA 発現の増加と S100B mRNA 発現の減少を伴った。In vitro で伸展したアストロサイトは収縮し、細胞突起が少なく細胞体が伸長する傾向があった。S100B のダウンレギュレーションは、*in vivo* と *in vitro* の両方のモデルで検出された。S100B が不活化された ONH アストロサイトは、同様に細長い形態を持ち、GFAP の増加を示した。機械的ストレスに対する初期反応として、S100B の発現はアストロサイトでダウンレギュレートされ、細胞の「弱化」を思わせる細長い形態をとる。細胞内の S100B 発現を抑制すると、同様の形態変化と GFAP の上昇が誘導された。このメカニカルストレスによる変化は可逆的であり、S100B に関連している再活性化が認められた。

GFAP、S100B、アクチン染色による形態評価と qPCR での mRNA 発現解析を行い、さらに S100B 抑制下で RNA シーケンスも実施した。アストロサイトは、肥大化の発症前に早期段階の OHT マウスモデルにおいて GFAP の強度が低下 ($p < 0.0001$) し、これに伴い GFAP mRNA 発現の増加 ($p < 0.0001$) と S100B mRNA 発現の減少 ($p < 0.001$) が観察された。*in vitro* で伸長させたアストロサイトは収縮傾向を示し、細胞突起が減少して細胞体が伸長した。S100B の発現は、*in vivo* ($p = 0.0001$) および *in vitro* ($p = 0.0023$) の両モデルで低下していた。S100B を抑制した ONH アストロサイトは、同様の細長い形態を示した。RNA-seq 解析では、発現が 5 倍以上低下した遺伝子は、栄養代謝、運動タンパク質、形態形成に関連する用語で主に富集していた。一方、5 倍以上発現が上昇した遺伝子は、ヒストン修飾と視覚知覚に関連する用語と主に関連していた。機械的ストレスに対する早期応答として、アストロサイトにおける S100B の発現は低下し、細胞の「弱化」を連想させる細長い形態を呈する。機械的ストレスによるアストロサイトの形態変化は、S100B ダウンレギュレーションが関与し、これが細胞構造の「弱体化」に繋がる可能性が示唆された。このストレス応答は可逆的で、遅発性に S100B 関連の再活性化がみられた。(Huan WR et al. PlosOne2025)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Morota Misa, Miki Atsuya, Tanimura Aki, Asonuma Sanae, Okazaki Tomoyuki, Kawashima Rumi, Usui Shinichi, Matsushita Kenji, Nishida Kohji	4. 巻 67
2. 論文標題 Intereye comparison of visual field progression in eyes with open-angle glaucoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 312~317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-023-00982-z	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 Usui Shinichi, Okazaki Tomoyuki, Fujino Takahiro, Kawashima Rumi, Hashida Noriyasu, Matsushita Kenji, Morii Eiichi, Nishida Kohji	4. 巻 23
2. 論文標題 Long-term course with iris changes after trabeculectomy for uveitic glaucoma associated with iris mammillation: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-023-02854-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 Kitaguchi Yoshiyuki, Hayakawa Rina, Kawashima Rumi, Matsushita Kenji, Tanaka Hisashi, Kawasaki Ryo, Fujino Takahiro, Usui Shinichi, Shimojyo Hiroshi, Okazaki Tomoyuki, Nishida Kohji	4. 巻 13
2. 論文標題 Deep-learning approach to detect childhood glaucoma based on periocular photograph	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-37389-2	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 Matsushita Kenji, Kawashima Rumi, Kanazawa Noriaki, Usui Shinichi, Nishida Kohji	4. 巻 3
2. 論文標題 Case Report: Gonio-endoscopy: a novel approach to minimally invasive glaucoma surgery in a glaucomatous eye	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fopht.2023.1226316	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 Kawashima Rumi、Matsushita Kenji、Nishida Kohji	4. 巻 34
2. 論文標題 Comparison of the 1-year surgical outcomes of ab interno trabeculotomy using three types of microhooks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 461 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/11206721231189111	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 Kawashima Rumi、Matsushita Kenji、Mandai Kenji、Sugita Yuko、Maruo Tomohiko、Mizutani Kiyohito、Midoh Yoshihiro、Oguchi Akiko、Murakawa Yasuhiro、Kuniyoshi Kazuki、Sato Ryohei、Furukawa Takahisa、Nishida Kohji、Takai Yoshimi	4. 巻 27
2. 論文標題 Nec1-1/CADM3 regulates cone synapse formation in the mouse retina	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 109577 ~ 109577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2024.109577	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 岡本紀夫、佐柳香織、松下賢治	4. 巻 11
2. 論文標題 多発性の網膜細動脈瘤の1例.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床眼科	6. 最初と最後の頁 1263-1268
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 Miki Atsuya、Okazaki Tomoyuki、Weinreb Robert N.、Morota Misa、Tanimura Aki、Kawashima Rumi、Usui Shinichi、Matsushita Kenji、Nishida Kohji	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluating Visual Field Progression in Advanced Glaucoma Using Trend Analysis of Targeted Mean Total Deviation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Glaucoma	6. 最初と最後の頁 235 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IJG.0000000000001985	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 該当する

1. 著者名 Sugimoto Ikki, Usui Shinichi, Okazaki Tomoyuki, Kawashima Rumi, Miki Atsuya, Kawasaki Ryo, Matsushita Kenji, Nishida Kohji	4. 巻 11
2. 論文標題 Early Three-Dimensional Intrableb Structural Changes in Primary-Open Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma After Ex-PRESS Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 32 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.11.2.32	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 Kawashima Rumi, Matsushita Kenji, Ohnuma Kazuhiko, Maeda Naoyuki, Koh Shizuka, Nishida Kohji	4. 巻 2
2. 論文標題 Case Report: Getting a Peek at the Angle of a Patient with Severe Keratoconus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 843224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fopht.2022.843224	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 Shiraki Akihiko, Sakimoto Susumu, Oie Yoshinori, Soma Takeshi, Miki Atsuya, Usui Shinichi, Sato Shigeru, Matsushita Kenji, Sakaguchi Hirokazu, Nishida Kohji	4. 巻 11
2. 論文標題 Inferior Removal of Dislocated Polymethyl Methacrylate Intraocular Lens and Scleral Refixation in Glaucomatous Eyes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ophthalmology and Therapy	6. 最初と最後の頁 881 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40123-022-00477-z	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 Morota Misa, Miki Atsuya, Tanimura Aki, Asonuma Sanae, Okazaki Tomoyuki, Kawashima Rumi, Usui Shinichi, Matsushita Kenji, Nishida Kohji	4. 巻 18
2. 論文標題 Intereye comparison of visual field progression in eyes with open-angle glaucoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-023-00982-z	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 Kawashima Rumi, Matsushita Kenji, Kawasaki Ryo, Nishida Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy and safety of 5-fluorouracil in infrared monitor guided bleb revision	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 75-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12886-021-01843-4	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 Kawashima Rumi, Baba Keita, Matsushita Kenji, Soma Takeshi, Kurashige Masako, Umeda Daisuke, Nakamura Makoto, Morii Eiichi, Nishida Kohji	4. 巻 12
2. 論文標題 Intraocular Endoscopy Resolved Tube Occlusion of an Ahmed Glaucoma Valve	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Reports in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 706 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518286	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 Matsushita Kenji, Kawashima Rumi, Kawasaki Ryo, Nishida Kohji	4. 巻 65
2. 論文標題 Prognostic factors for successful Baerveldt glaucoma implant surgery for refractory glaucoma after multiple surgeries	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 820 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00864-2	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 Matsushita Kenji, Kawashima Rumi, Hashida Noriyasu, Hamano Yuki, Harada Kazuo, Higashisaka Kazuma, Baba Koichi, Sato Shigeru, Huang Weiran, Matsumoto Hiroshi, Hamanaka Teruhiko, Quantock Andrew J., Nishida Kohji	4. 巻 1
2. 論文標題 Barium-induced toxic anterior segment syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/11206721211069223	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 Miki Atsuya, Okazaki Tomoyuki, Weinreb Robert N., Morota Misa, Tanimura Aki, Kawashima Rumi, Usui Shinichi, Matsushita Kenji, Nishida Kohji	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluating Visual Field Progression in Advanced Glaucoma Using Trend Analysis of Targeted Mean Total Deviation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Glaucoma	6. 最初と最後の頁 235 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IJG.0000000000001985	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 Sugimoto Ikki, Usui Shinichi, Okazaki Tomoyuki, Kawashima Rumi, Miki Atsuya, Kawasaki Ryo, Matsushita Kenji, Nishida Kohji	4. 巻 11
2. 論文標題 Early Three-Dimensional Intralenticular Structural Changes in Primary-Open Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma After Ex-PRESS Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 32 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.11.2.32	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 Kawashima Rumi, Matsushita Kenji, Ohnuma Kazuhiko, Maeda Naoyuki, Koh Shizuka, Nishida Kohji	4. 巻 2
2. 論文標題 Case Report: Getting a Peek at the Angle of a Patient with Severe Keratoconus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fopht.2022.843224	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 Huang Weiran, Matsushita Kenji, Kawashima Rumi, Hara Susumu, Yasukura Yuichi, Yamaguchi Kaito, Usui Shinichi, Baba Koichi, Quantock Andrew J., Nishida Kohji	4. 巻 20
2. 論文標題 Transient ocular hypertension remodels astrocytes through S100B	5. 発行年 2025年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0313556-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0313556	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6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松下賢治、河嶋瑠美、藤野貴啓、臼井審一、岡崎智之、川崎愉、橋田徳康、遠藤高生、森本壮、西田幸二
2. 発表標題 瞳孔膜遺残類似症に伴う小児続発閉塞隅角緑内障症例の病態解析と予後
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松下賢治、河嶋瑠美、臼井審一、岡崎智之、藤野貴啓、西田幸二
2. 発表標題 正常眼圧緑内障患者におけるプリモニジン点眼液の視野障害進行速度への影響
3. 学会等名 第33回日本緑内障学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松下賢治
2. 発表標題 抗てんかん薬：ピガバトリンの功罪
3. 学会等名 第34回近畿神経眼科セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松下賢治
2. 発表標題 緑内障手術への試み、隅角内視鏡、臨床への応用と今後の展望
3. 学会等名 第76回日本臨床眼科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenji Matsushita
2. 発表標題 Development of Infrared Guided Bleb Revision & Two Other Technologies
3. 学会等名 3rd Ministry of Health Malaysia National Level World Glaucoma Symposium, 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Weiran Huang, Kenji Matsushita, Rumi Kawashima, Susumu Hara, Yuichi Yasukura, Kaito Yamaguchi, Shinichi Usui, Koichi Baba, Andrew J Quantock, Kohji Nishida
2. 発表標題 Transient Ocular Hypertension Remodels Astrocytes Through S100B
3. 学会等名 40th anniversary meeting Korean Glaucoma Society (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2024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	臼井 審一 (Usui Shinichi)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師	
	(20546882)	(14401)	

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