

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293375

研究課題名(和文) 生理活性物質の動的均衡制御とリアルタイムイメージング技術開発による緑内障治療研究

研究課題名(英文) The regulation of bioactive molecule dynamics and development of real-time imaging technics for glaucoma therapy.

研究代表者

谷原 秀信 (Tanihara, Hidenobu)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：60217148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：ぶどう膜炎に伴う緑内障患者、血管新生緑内障患者の房水では、IL-6やMCP-1等の炎症性サイトカイン濃度が原発開放隅角緑内障患者と比べて高値であった。さらに3次元前眼部OCTを用いた前向き研究の結果、房水流出路となっている強膜弁縁の開口部の幅は時間経過とともに狭くなり、将来的な眼圧コントロールに関係することが示唆され、開口部の幅は房水中MCP-1濃度とも相関していることが明らかとなった。細胞レベルでの検討の結果、結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換をHDAC阻害剤が抑制することが明らかとなった。これらの結果は、新たな緑内障治療の可能性を示すものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The concentration of inflammatory cytokines, such as IL-6 and MCP-1, were elevated in aqueous humor of uveitic glaucoma and neovascularization glaucoma in comparison with primary open angle glaucoma. Further, prospective study using 3-dimensional anterior-segment OCT indicated the width of filtration openings on the edge of the scleral flap as an aqueous route decreased time-dependently, and that the width was correlated with the concentration of MCP-1 in aqueous humor. Moreover, cell based assay using conjunctival fibroblasts indicated that HDAC inhibitor suppressed trans-differentiation of fibroblasts into myofibroblasts. These results provide novel targets for glaucoma therapy.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

緑内障治療概念には、眼圧下降と神経保護の二つがあるが、実際の臨床現場では未だ神経保護治療は実用化されていない。エビデンスのある治療法は眼圧下降治療のみで、薬物治療、レーザー治療、手術治療と多彩な治療手段が臨床応用されている。薬物治療で十分な眼圧下降を得ることができない場合、手術治療が必要となるが、濾過手術も長期経過後には癒痕形成によって、しばしば濾過経路の閉鎖と眼圧再上昇をきたす。我々は緑内障患者で房水中のサイトカインが変動していることを確認し、その中でも MCP-1 の濃度が高い患者では濾過手術の成績が悪いことを明らかにした。この結果は、房水中のサイトカイン濃度が緑内障発症や進行だけでなく、手術成績に大きく影響していることを意味しており、これらのサイトカインの変化を制御することで新たな治療法を確立することが可能と考えられた。

2. 研究の目的

(1) 緑内障病型毎に房水中に含まれる生理活性物質群を網羅的に解析し、治療成績との関連を検討すること。

(2) 房水の生理活性物質が房水の流出経路に与える影響を検討すること。

(3) 濾過手術直前に採取した房水の解析を行った症例を前向きに追跡し、手術による眼圧下降効果および三次元前眼部 OCT (3D AS-OCT) における濾過胞形態に対する生理活性物質の影響を解明する。さらに同定されたリスク要因について動物モデルの4次元イメージングによって検証すること。

(4) 網膜神経節細胞の生存に影響を与える房水・硝子体中の生理活性物質の動的均衡と眼内増殖病変および緑内障によるその均衡シフトを解析し、軸索流や細胞死のリアルタイムイメージング技術を組み合わせ、その影響を解析すること。

3. 研究の方法

(1) 緑内障症例に対して線維柱帯切除術を行う際に房水サンプルの採取を行った。対象疾患は原発開放隅角緑内障 (POAG)、血管新生緑内障 (NVG)、ぶどう膜炎続発緑内障 (UG) とし、対照群として緑内障を有しない白内障症例の房水を白内障手術時に採取した。房水は手術開始と同時に採り、手術手技による影響を排除した。房水は角膜輪部より 30 ゲージ針を前房へ穿刺し、シリンジ内に 70-100 μ l 採取し、採取直後に凍結保存した。房水中生理活性物質の測定は Luminex 社の xMAP システムを用いた。IL-6、IL-8、MCP-1、TNF- α 、PDGF-AA、PDGF-AB/BB、VEGF の 7 項目について測定した。

(2) 房水中に存在する VEGF の房水流出に対する影響を検討するため、サルシュレム管内皮細胞の単層培養のバリア機能 (電気抵抗) 評価およびブタ眼球の灌流実験による流

出抵抗評価を行った。

(3) 濾過手術後の濾過胞所見の経時変化を解析するための前向き研究を実施した。対象症例は POAG もしくは落屑緑内障にトラベキュlectミーを施行した症例で、術後 2 週目に解析可能な 3D AS-OCT が撮影できた症例 29 眼をエントリーした。術後 2 週、3、6、12 カ月およびレーザー切糸術の直前で眼圧測定、濾過胞写真撮影、3D AS-OCT 撮影を行った。採取した房水のサイトカイン濃度と濾過胞パラメーターの相関についても解析を行った。さらに術式の違いによる濾過胞形状に与える影響を濾過手術モデルで検討した。トラベキュlectミーおよび Ex-PRESS チューブシャント手術をウサギに行い、術後の眼圧、濾過胞写真、3D AS-OCT 撮影を実施した。また房水中の MCP-1 濃度を ELISA で測定した。

(4) 濾過胞癒痕化抑制メカニズムの解明および濾過胞癒痕化抑制治療の可能性評価のため、ヒト結膜線維芽細胞を用いた検討を行った。結膜線維芽細胞の TGF- β 2 刺激による筋線維芽細胞へ分化に対してヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤である suberabylhydroxamic acid (SAHA) の効果を検討した。SAHA 処置による遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイにて実施し、2 倍以上増加または半分以下に減少が認められた遺伝子について、gene ontology 解析を行った。

-SMA、ファイブロネクチン、コラーゲンの発現変化をウエスタンブロットおよび免疫染色で確認した。コラーゲンゲルを用いた 3 次元培養を行い、刺激後のゲル収縮を観察した。

(5) Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) の阻害剤であるトラニルシプロミンの網膜神経節細胞 (RGC) に対する保護効果の検討を行った。SD ラットより RGC を単離、培養しグルタミン酸負荷による細胞死に対する効果を検討した。また急性緑内障モデルとして、NMDA 誘発網膜障害モデルに対する効果を検討した。

4. 研究成果

(1) UG は対照群と比較して、IL-6、IL-8、MCP-1、TNF- α 、VEGF の濃度が高く、さらに IL-6、MCP-1、VEGF の濃度は POAG と比べて高値であった。サイトカイン濃度に影響する背景因子は、白内障手術既往、前房細胞の有無、感染性ぶどう膜炎であった。また、NVG の房水中サイトカイン濃度は対照群および POAG と比較して IL-6、IL-8、MCP-1、TNF- α 、PDGF-AA が高値であった。NVG 症例のうち術前にベバシズマブ硝子体注射を行った群と行っていない群に分けて解析した結果、ベバシズマブ硝子体注射群では VEGF 濃度が有意に抑制されていたが、IL-6、IL-8、MCP-1 等の炎症性サイトカイン濃度は投与群で上昇していた。ウサギ硝子体にベバシズマブ投与し、48 時間後の房水中のサイトカイン濃度を測定した結果、投与群で MCP-1

濃度の上昇が認められた。

(2) VEGF-A のスプライシングバリエーションである VEGF121 はサルシュレム管内皮細胞の透過性を亢進させ、その作用は濃度、時間依存性であることが分かった。ブタ眼球の灌流実験により、VEGF121 は有意な房水流出抵抗の低下を示した。さらに VEGF121 のシュレム管内皮細胞の透過性亢進作用は、VEGF 受容体のうち VEGFR2 選択的阻害剤である Ki8751 で抑制されることから、VEGFR2 を介した作用であることが示唆された。

(3) 濾過胞形状解析の前向き研究の結果、房水排出口と考えられる強膜弁縁の開口部の幅は時間経過とともに狭くなり、時間経過とともに開口部が2つある割合も減少していた。術後2週目の濾過胞パラメーターと術後1年の眼圧との相関を検討した結果、開口部の幅のみが1年後の眼圧と相関していた。また、予後と関連した開口部の幅に影響する房水中サイトカインとして MCP-1 が同定された。

動物モデルにおけるトラベキュlectミーと ExPRESS チューブシャント手術の比較において、濾過胞形状、眼圧経過および濾過胞の病理組織形態が両者で類似していることが確認された。房水中の MCP-1 濃度推移も両群とも術直後および術後2週目に上昇しており、両群間での差は認められなかった。

(4) SAHA は結膜線維芽細胞の TGF- β 2 刺激による α -SMA、ファイブロネクチン、コラーゲンタイプ I の発現上昇を有意に抑制し、筋線維化細胞への分化を抑制した。TGF- β 2 刺激下の SAHA 有無による結膜線維芽細胞の遺伝子発現変化のマイクロアレイによる検討の結果、TGF- β シグナル、細胞増殖、細胞外マトリクス、炎症反応、血管新生に関連した遺伝子の変動が認められた。SAHA は TGF- β 2 刺激後の Smad2、Smad3、p38、Akt のリン酸化を抑制し形質転換を抑制していることが分かった。さらに結膜線維芽細胞の培養上清中の血管新生関連サイトカインである PDGF-AA や VEGF が SAHA 処置により減少し、SAHA で処置した結膜線維芽細胞の培養上清では、HUVEC 細胞の血管形成が抑制されることを示した。

(5) LSD1 阻害薬であるトラニルシプロミンが、グルタミン負荷による RGC 細胞死を有意に抑制することを示した。トラニルシプロミンが RGC 障害時に p38 MAPK の発現変化を介することで神経保護作用を示していることを確認した。その細胞保護効果は in vivo の NMDA 誘発網膜障害モデルにおいても確認された。

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29件)

Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, Kuroda U,

Inoue-Mochita M, Takahashi E, Ohira S, Tanihara H. Molecular mechanisms underlying the filtration bleb-maintaining effects of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA). **Investigative Ophthalmology & Visual Sciences**, 2017;58(4):2421-2429. doi: 10.1167/iovs.16-21403. 査読あり

Matsumoto M, Inoue T, Kojima S, Nakashima KI, Fukushima A, Tanihara H. Prospective observation of filtration blebs in high-risk eyes with limbal-based conjunctival flap. **Canadian Journal of Ophthalmology**, 2016; 51:431-437. doi: 10.1016/j.jcjo.2016.05.019. 査読あり

Tsutsumi T, Iwao K, Hayashi H, Kirihara T, Kawaji T, Inoue T, Hino S, Nakao M, Tanihara H. Potential Neuroprotective Effects of an LSD1 Inhibitor in Retinal Ganglion Cells via p38 MAPK Activity. **Investigative Ophthalmology & Visual Sciences**, 2016; 57:6461-6473. doi: 10.1167/iovs.16-19494. 査読あり

Kashiwagi K, Kogure S, Mabuchi F, Chiba T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Araie M; Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study Group. Change in visual acuity and associated risk factors after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. **Acta Ophthalmologica**, 2016; 94(7):e561-e570. doi: 10.1111/aos.13058. 査読あり

Iwasaki K, Takamura Y, Nishida T, Sawada A, Iwao K, Shinmura A, Kunimatsu-Sanuki S, Yamamoto T, Tanihara H, Sugiyama K, Nakazawa T, Inatani M. Comparing Trabeculectomy Outcomes between First and Second Operated Eyes: A Multicenter Study. **PLoS One**, 2016; 11:e0162569. doi: 10.1371/journal.pone.0162569. 査読あり

Fujimoto T, Inoue T, Maki K, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Vascular Endothelial Growth Factor-A Increases the Aqueous Humor Outflow Facility. **PLoS One**, 2016; 11:e0161332. doi: 10.1371/journal.pone.0161332. 査読あり

Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Kawai M, Tanihara H. The effects of ripasudil (K-115), a Rho kinase inhibitor, on activation of human conjunctival fibroblasts. **Experimental Eye Research**, 2016; 149:107-115. doi: 10.1016/j.exer.2016.07.001. 査読あり

Haga A, Takahashi E, Inomata Y, Kawahara K, Tanihara H. Differentiated Expression Patterns and Phagocytic Activities of Type 1 and 2 Microglia. **Investigative Ophthalmology & Visual Sciences**, 2016; 57:2814-2823. doi: 10.1167/iovs.15-18509. 査読あり

Kitamura F, Inoue T, Kuroda U, Tanihara H. Angle closure caused by a plateau-like iris associated with an enlarged Soemmering's ring: a case report. **BMC Ophthalmology**, 2016; 16:49. doi: 10.1186/s12886-016-0226-0. 査読あり

Nishizawa A, [Inoue T](#), Ohira S, [Takahashi E](#), Saruwatari J, [Iwao K](#), [Tanihara H](#). The Influence of Phacoemulsification on Surgical Outcomes of Trabeculectomy with Mitomycin-C for Uveitic Glaucoma. **PLoS One**, 2016; 11:e0151947. doi: 10.1371/journal.pone.0151947. 査読あり

Kojima S, [Inoue T](#), Kikuta J, Furuya M, Koga A, Fujimoto T, Ueta M, Kinoshita S, Ishii M, [Tanihara H](#). Visualization of Intravitral Immune Cell Dynamics After Conjunctival Surgery Using Multiphoton Microscopy. **Investigative Ophthalmology & Visual Sciences**, 2016; 57:1207-1212. doi: 10.1167/iovs.15-18507. 査読あり

Fujimoto T, [Inoue T](#), Inoue-Mochita M, [Tanihara H](#). Live cell imaging of actin dynamics in dexamethasone-treated porcine trabecular meshwork cells. **Experimental Eye Research**, 2016; 145:393-400. doi: 10.1016/j.exer.2016.02.007. 査読あり

Kaneko Y, Ohta M, [Inoue T](#), Mizuno K, Isobe T, Tanabe S, [Tanihara H](#). Effects of K-115 (Ripasudil), a novel ROCK inhibitor, on trabecular meshwork and Schlemm's canal endothelial cells. **Scientific Reports**, 2016; 6:19640. doi: 10.1038/srep19640. 査読あり

Ohira S, [Inoue T](#), Iwao K, [Takahashi E](#), [Tanihara H](#). Factors Influencing Aqueous Proinflammatory Cytokines and Growth Factors in Uveitic Glaucoma. **PLoS One**, 2016 ;11:e0147080. doi: 10.1371/journal.pone.0147080. 査読あり

Matsumura R, [Inoue T](#), [Tanihara H](#). Bleb-like Finding Caused by Idiopathic Scleral Thinning in an Eye with Absolute Glaucoma. **Journa of Glaucoma**, 2016 ;25:e288-e290. doi: 10.1097/IJG.0000000000000341. 査読あり

Shobayashi K, [Inoue T](#), Kawai M, [Iwao K](#), Ohira S, Kojima S, Kuroda U, Nakashima K, [Tanihara H](#). Postoperative Changes in Aqueous Monocyte Chemotactic Protein-1 Levels and Bleb Morphology after Trabeculectomy vs. Ex-PRESS Shunt Surgery. **PLoS One**, 2015; 10:e0139751. doi: 10.1371/journal.pone.0139751. 査読あり

[Tanihara H](#), Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Fukushima A, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group.. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. **Acta Ophthalmologica**, 2016; 94:e26-34. doi: 10.1111/aos.12829. 査読あり

Takihara Y, Inatani M, Eto K, [Inoue T](#), Kreymerman A, Miyake S, Ueno S, Nagaya M, Nakanishi A, Iwao K, Takamura Y, Sakamoto H, Satoh K, Kondo M, Sakamoto T, Goldberg JL, Nabekura J, [Tanihara H](#). In vivo imaging of axonal transport of mitochondria in the diseased and aged mammalian CNS. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United**

States of America, 2015; 112:10515-10520. doi: 10.1073/pnas.1509879112. 査読あり

Cho HK, Kojima S, [Inoue T](#), Fukushima A, Kee C, [Tanihara H](#). Effect of laser suture lysis on filtration openings: a prospective three-dimensional anterior segment optical coherence tomography study. **Eye**, 2015; 29:1220-1225. doi: 10.1038/eye.2015.129. 査読あり

Ohira S, [Inoue T](#), Shobayashi K, [Iwao K](#), Fukushima M, [Tanihara H](#). Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. **Investigative Ophthalmology & Visual Sciences**, 2015; 56:3541-3548. doi: 10.1167/iovs.14-15918. 査読あり

② [Tanihara H](#), Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group.. Additive Intraocular Pressure-Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined with Timolol or Latanoprost: A Report of 2 Randomized Clinical Trials. **JAMA Ophthalmology**, 2015; 133:755-761. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0525. 査読あり

② Inoue-Mochita M, [Inoue T](#), Fujimoto T, Kameda T, Awai-Kasaoka N, Ohtsu N, Kimoto K, [Tanihara H](#). p38 MAP kinase inhibitor suppresses transforming growth factor- β -induced type 1 collagen production in trabecular meshwork cells. **PLoS One**, 2015; 10:e0120774. doi: 10.1371/journal.pone.0120774. 査読あり

③ Nakashima K, [Inoue T](#), Fukushima A, Hirakawa S, Kojima S, [Tanihara H](#). Evaluation of filtering blebs exhibiting transconjunctival oozing using anterior segment optical coherence tomography. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, 2015; 253:439-445. doi: 10.1007/s00417-014-2872-3. 査読あり

④ [Tanihara H](#), Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group.. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study. **Acta Ophthalmologica**, 2015; 93:e254-260. doi: 10.1111/aos.12599. 査読あり

⑤ Kojima S, [Inoue T](#), Nakashima K, Fukushima A, [Tanihara H](#). Filtering blebs using 3-dimensional anterior-segment optical coherence tomography: a prospective investigation. **JAMA Ophthalmology**, 2015; 133:148-156. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.4489. 査読あり

⑥ Kuroda U, [Inoue T](#), Awai-Kasaoka N, Shobayashi K, Kojima S, [Tanihara H](#). Fornix-based versus limbal-based conjunctival

flaps in trabeculectomy with mitomycin C in high-risk patients. **Clinical Ophthalmology**, 2014; 8:949-54. doi: 10.2147/OPTH.S61342. 査読あり

㉗ Kawaji T, Inoue T, Hara R, Eiki D, Ando Y, Tanihara H. Long-term outcomes and complications of trabeculectomy for secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. **PLoS One**, 2014; 9:e96324. doi: 10.1371/journal.pone.0096324. 査読あり

㉘ Kojima S, Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Tear fluid signs associated with filtration blebs, as demonstrated by three-dimensional anterior segment optical coherence tomography. **Clinical Ophthalmology**, 2014; 8:767-772. doi: 10.2147/OPTH.S59778. 査読あり

㉙ Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, Kuwayama Y; Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study Group. The 5-year incidence of bleb-related infection and its risk factors after filtering surgeries with adjunctive mitomycin C: collaborative bleb-related infection incidence and treatment study 2. **Ophthalmology**, 2014; 121:1001-1006. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.025. 査読あり

[学会発表](計 27 件)

12th European Glaucoma Society (EGS) Congress (June 19-22, 2016, Prague, Czech Republic). Inoue T, Inoue-Mochita, M, Fujimoto T, Tanihara H. Effects of interleukin (IL)-6 signaling activity on fibrogenic activity of human trabecular meshwork cells.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 1-5, 2016, Seattle, Washington, USA) Inoue T, Inoue-Mochita, M, Fujimoto T, Tanihara H. Effects of interleukin (IL)-6 signaling activity on fibrogenic activity of human trabecular meshwork cells.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 1-5, 2016, Seattle, Washington, USA) Fujimoto T, Inoue T, Kei Maki, Inoue-Mochita M, Kojima S, Tanihara H. Vascular endothelial growth factor-A increases aqueous humor outflow facility.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 1-5, 2016, Seattle, Washington, USA) Kojima S, Inoue T, Fujioto T, Tanihara H. Four-dimensional imaging revealed influences of monocyte chemoattractant protein-1 on immune cell dynamics in the subconjunctival tissue.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 1-5, 2016, Seattle, Washington, USA) Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Effects of ripasudil (K-115), a

Rho kinase inhibitor, on the activation of human conjunctival fibroblasts.

31st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) (March 24-27, 2016, Taipei, Taiwan) Inoue T, Ohira S, Kawaji T, Tanihara H. Proinflammatory cytokine levels in the aqueous humor of secondary glaucoma patients with familial amyloidotic polyneuropathy.

31st Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress (APAO) (March 24-27, 2016, Taipei, Taiwan) Kojima S, Inoue T, Ohira S, Iwao K, Tanihara H. Elevated levels of interleukin-6 in the aqueous humor in primary open-angle glaucoma patients required repeat trabeculectomy.

XXXIII Congress of the European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) (Septembr 5-9, 2015, Barcelona, Spain). Nishizawa A, Takahashi E, Ohira S, Iwao K, Inoue T, Tanihara H. The effect of phacoemulsification on failure of trabeculectomy in uveitic glaucoma patients.

XXXIII Congress of the European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) (Septembr 5-9, 2015, Barcelona, Spain). Takahashi E, Nishizawa A, Inoue T, Kawabata K, Tanihara H. Two cases with scleral fixation of intraocular lens after trabeculectomy.

XXXIII Congress of the European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) (Septembr 5-9, 2015, Barcelona, Spain). Iwao K, Nishizawa A, Inoue T, Tanihara H. Impact of phacoemulsification on postoperative IOP after MMC trabeculectomy for uveitic glaucoma.

The 6th World Glaucoma Congress (June 6-9, 2015, Hong Kong, China). Inoue T. Imaging for glaucoma Diagnosis and Monitoring: New Idea from Asia, Impact of anterior segment OCT on bleb evaluation.

The 6th World Glaucoma Congress (June 6-9, 2015, Hong Kong, China). Inoue T. Rho kinase inhibitors as a new glaucoma medication: The role of actomyosin system in regulating aqueous outflow.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 3-7, 2015, Denver, Colorado, USA). Futakuchi A, Inoue T, Fujimoto T, Kuroda U, Inoue-Mochita M, Takahashi E, Shobayashi K, Ohira S, Tanihara H. Histone deacetylase inhibitor attenuates TGF- β 2 induced human conjunctival fibroblast activation.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 3-7, 2015, Denver, Colorado, USA). Fujimoto T, Inoue T, Maki K, Inoue-Mochita M, Kojima S, Tanihara H. The effect of VEGF-A on trabecular meshwork and Schlemm's canal endothelial cells permeability.

The Annual Meeting of the Association for

Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 3-7, 2015, Denver, Colorado, USA). Matsubara K, Takahashi E, Haga A, Tanihara H. TGF- β -activated kinase 1 is essential for tumor necrosis factor- α -induced epithelial mesenchymal transition in ARPE-19 cells.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 3-7, 2015, Denver, Colorado, USA). Takahashi E, Haga A, Tanihara H. Merlin regulated hyaluronan endocytosis and epithelial mesenchymal transition in ARPE-19 cells.

The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 3-7, 2015, Denver, Colorado, USA). Haga A, Takahashi E, Inomata Y, Tanihara H. The subtypes of microglia in rat after optic nerve crush injury.

XXI International Society for Eye Research (ISER) Biennial Meeting (July 20-24, 2014, San Francisco, USA). Inoue T. Effect of Inflammatory Cytokines on Aqueous Outflow.

11th European Glaucoma Society (EGS) Congress (June 7-11, 2014, Nice, France). Inoue T, Kojima S, Fukushima A, Nakashima K, Tanihara H. Prospective investigation of filtering bleb by three-dimensional anterior-segment optical coherence tomography.

11th European Glaucoma Society (EGS) Congress (June 7-11, 2014, Nice, France). Shobayashi K, Inoue T, Kawai M, Tanihara H. Postoperative changes in the aqueous monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) level after trabeculectomy vs. Ex-PRESS shunt.

②① 11th European Glaucoma Society (EGS) Congress (June 7-11, 2014, Nice, France). Kojima S, Inoue T, Tanihara H. Immune cell dynamics around the subconjunctival tissue after injury by four-dimensional in vivo imaging.

②② 11th European Glaucoma Society (EGS) Congress (June 7-11, 2014, Nice, France). Fujimoto T, Inoue T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Live cell imaging of F-actin in dexamethasone treated trabecular meshwork cells.

②③ The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 4-8, 2014, Orlando, Florida, USA). Inoue T, Kojima S, Fukushima A, Nakashima K, Tanihara H. Prospective investigation of filtering bleb by three-dimensional anterior-segment optical coherence tomography.

②④ The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 4-8, 2014, Orlando, Florida, USA). Inoue-Mochita M, Inoue T, Fujimoto T, Awai-Kasaoka N, Tanihara H. Effects of p38 inhibitor on TGF- β 2 signal in trabecular meshwork cells.

②⑤ The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)

(May 4-8, 2014, Orlando, Florida, USA). Fujimoto T, Inoue T, Inoue-Mochita M, Tanihara H. Live cell imaging of F-actin in dexamethasone treated trabecular meshwork cells.

②⑥ The Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) (May 4-8, 2014, Orlando, Florida, USA). Ohira S, Inoue T, Tanihara H. Investigation of multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in eyes with neovascular glaucoma.

②⑦ World Ophthalmology Congress (April 2-6, 2014, Tokyo, Japan). Cho H, Inoue T, Fukushima A, Kojima S, Kee C, Tanihara H. Effects of laser suture lysis on filtration openings: a prospective study by three-dimensional anterior segment optical coherence tomography.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 神経変性疾患治療剤

発明者: 谷原秀信、岩尾圭一郎、中尾光善、林秀樹、日野信二郎、堤孝之

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2016-011705

出願年月日: 平成 28 年 1 月 25 日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

熊本大学大学院生命科学研究部眼科学分野
研究業績

<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/ganka/kyousitu/gyouseki.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷原 秀信 (TANIHARA, Hidenobu)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号: 60217148

(2) 研究分担者

井上 俊洋 (INOUE, Toshihiro)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 00317025

岩尾 圭一郎 (IWAO, Keiichiro)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 30549118

高橋 枝里 (Takahashi, Eri)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号: 60622602