

令和 2 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04351

研究課題名(和文) 房水動態と創傷治癒におけるエピゲノムとファイブロサイトに着目した緑内障病態の研究

研究課題名(英文) Investigation of glaucoma pathology focusing on epigenome and fibrocyte in aqueous humor dynamics and wound healing

研究代表者

谷原 秀信 (TANIHARA, Hidenobu)

熊本大学・病院・病院長

研究者番号：60217148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：緑内障病態におけるエピゲノムの関与を解析し緑内障病態理解のパラダイムシフトと、新規ターゲット同定による創薬を目指し研究を実施した。房水の主流出路に対するHDAC阻害剤の評価を実施し、TGF- $\beta$ 2により誘導される流出抵抗増加を有意に抑制させることを明らかにした。また、緑内障濾過手術後に影響を与える結膜の癒着化に対する影響について結膜線維芽細胞を用いて評価を実施し、HDAC阻害剤、DNMT阻害剤ともにTGF- $\beta$ 2による結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換を抑制する効果を認めた。これらの結果はエピジェネティック薬が緑内障治療に有効な可能性を示すデータと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、緑内障進行に影響を与える眼圧調節に対してエピゲノムの関与が示され、眼圧下降剤としてのHDAC阻害剤の可能性も示された。また、緑内障濾過手術後の眼圧調節において濾過胞の維持が重要であるが、エピジェネティック薬が癒着化を抑制する可能性を示したことから術後予後を改善する治療薬としての可能性も考えられる。

研究成果の概要(英文)：Our purpose of this study was the involvement of epigenome in glaucoma pathology, and drug discovery by identifying new targets. The HDAC inhibitor vorinostat was evaluated for the conventional outflow, and it was revealed that it significantly suppressed the increase in outflow resistance induced by TGF- $\beta$ 2. In addition, the effect of conjunctival scarring on the prognosis of glaucoma filtration surgery was evaluated using conjunctival fibroblasts. Both vorinostat and decitabine were found to have the effect of suppressing the transformation of conjunctival fibroblasts into myofibroblasts by TGF- $\beta$ 2. These results indicate that epigenetic drugs may be effective in treating glaucoma.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 エピゲノム 線維柱帯 結膜線維芽細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

緑内障の病態を説明する分子生物学的基盤は、セントラルドグマとしてゲノムから mRNA が転写され、さらにタンパク質に翻訳されるという時系列をもとにこれまで研究が進められてきた。その知見を活かし、2014 年には我々が世界で初めて見出した新たな眼圧下降機序をもつ ROCK 阻害剤が販売承認され、緑内障治療の選択肢は広がっていると言える。一方で、いまだに薬剤及び手術治療に抵抗する難治緑内障が存在し、不可逆的に生活の質が低下するに至る症例も珍しくない。したがって、従来の枠組みを超えた病態の理解に基づき、新たな切り口を基盤にした効果的で安全な手段による緑内障治療成績改善が社会的な命題であると考えられる。近年、セントラルドグマを調節する要素として、DNA のメチル化やヒストンのアセチル化といったエピゲノム制御や、これと密接に関連する miRNA の役割の解明が進み、細胞の機能を制御する分子機構の理解についてパラダイムシフトが生じている。また、肺や腎臓の線維化をきたす疾患では末梢血を循環するファイブロサイトが一定の役割を果たすことが判ってきた。ファイブロサイトは臓器に遊走後はマクロファージと線維芽細胞の両方の性質を持ち、一部は筋線維芽細胞化することで線維化と瘢痕形成に寄与する。緑内障手術の成績に対しても創傷治癒の過程で線維化と瘢痕形成は大きな影響を与える因子であるが、そのメカニズムにおけるファイブロサイトの関与は明らかではない。これらの分子生物学的に新たな知見を既知の緑内障病態メカニズムの理解に照らし合わせ、先進的な 4 次元イメージングを利用しながら統合的に解析を進めることで緑内障治療の新しいブレイクスルーが期待される時期にあると考えられる。

### 2. 研究の目的

緑内障病態におけるエピゲノムの関与について詳細に検討し、眼内の生理活性物質と緑内障病態との関連に対する考察を再構築し、難治緑内障の病態理解におけるパラダイムシフトと新規ターゲット探索による創薬を目指す。第一に、難治緑内障における房水内生理活性物質組成を対照群と比較し、病態および治療成績との関連を考察する。第二に、房水因子が房水の主流出経路に与える影響を解析し、エピゲノムの変化との関連を解析する。第三に、動物モデルの 4 次元イメージングによって、緑内障術後創傷治癒における循環ファイブロサイトの役割と房水因子との関連を明らかにし、新たなターゲットを同定することで治療成績改善を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 緑内障患者のサンプル回収および解析

原発開放隅角緑内障 (POAG) 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。房水採取は手術開始と同時に、手術手技による影響を排除した。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。

#### (2) 主流出路に対する影響の解析

主流出路を構成するヒト線維柱帯細胞 (ScienCell 社)、サル線維柱帯細胞およびサルシュレム管上皮細胞を使用し検討を実施した。サル線維柱帯細胞およびシュレム管上皮細胞はカニクイザル眼球より単離培養した。原発性緑内障患者の房水中で濃度上昇が認められる TGF- $\beta$ 2 で線維柱帯細胞およびシュレム管上皮細胞を刺激し、房水中サイトカインである IL-6 とその可溶性受容体 (sIL-6R) の効果および HDAC 阻害剤ボリノスタットの効果について検討を行った。細胞外マトリクスの発現、細胞内シグナルの解析はウエスタンブロットおよびリアルタイム PCR により実施した。細胞単層の透過性の検討はトランズウェルチャンバーを用いた電気抵抗の測定を実施した。Ex vivo の房水流出に対する影響の検討は、ブタ摘出眼球を使用した組織培養灌流系を使用した。眼球の前眼部を自作チャンバーへセットし、CO<sub>2</sub> インキュベータ内で培養しながら一定流速で培養液を灌流し、眼球内圧をモニターすることで房水流出率の変化を評価した。

#### (3) 結膜線維芽細胞の解析

ScienCell 社より購入したヒト結膜線維芽細胞 (HConF) を使用した。TGF- $\beta$ 2 刺激による筋線維芽細胞への形質転換に対するエピジェネティクス薬の効果について、HDAC 阻害剤のボリノスタット、DNMT 阻害剤のデシタピンを使用し評価した。培養上清中の生理活性物質の濃度測定は Luminex 社の xMAP システムを用いた。細胞外マトリクスの発現、細胞内シグナルの解析はウエスタンブロットおよびリアルタイム PCR により実施した。結膜線維芽細胞培養上清を用いた細胞遊走性評価には単球系細胞株の THP-1 細胞を使用した。

#### (4) マウスを用いた結膜組織の 4 次元イメージング解析

単球系細胞 (主に好中球) に eGFP を発現する Lysozyme M (LysM) -eGFP マウスを使用した。観察は吸入麻酔下で行い、自家製アイカップで眼球を固定し、結膜下組織を 2 光子顕微鏡 (オリンパス Fluoview FV1000MPE) で非侵襲的にリアルタイムに観察した。炎症の惹起には Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1 を使用した。アイカップ内に MCP-1 を含む PBS を満たしイメージングを実施し、炎症状態の観察を行った。ROCK 阻害剤であるリパスジルの効果は、MCP-1 負荷前に 15 分間リパスジルを含む PBS をアイカップに満たし、イメージングを実施した。取得した画像より eGFP 陽性細胞の軌跡と移動速度を解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) 主流出路に対する房水中サイトカインおよびエピジェネティクス薬の影響

POAG 患者の房水中の sIL-6R 濃度を検討したところ、対照コントロールである白内障患者房水と比べて有意に増加していることが確認された。同時に測定した IL-6 濃度と sIL-6R 濃度の相関は認められず、IL-6 濃度非依存的な sIL-6R の上昇が認められた。この sIL-6R は gp130 と結合し IL-6 のシグナルを細胞内へ伝達する。ヒト線維柱帯細胞においても IL-6 / sIL-6R 添加によりトランスシグナルが活性化され STAT3 のリン酸化レベルが亢進することを確認した。TGF- $\beta$  2 刺激による  $\alpha$ -SMA の増加、ミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化を亢進させるが、IL-6 のトランスシグナルの活性化は TGF- $\beta$  2 刺激による  $\alpha$ -SMA の発現亢進、MLC のリン酸化亢進を有意に抑制した。さらに、TGF- $\beta$  2 により活性化される p38 および Smad2 のリン酸化を有意に抑制することが判った。また、線維柱帯細胞において TGF- $\beta$  2 刺激で誘導される TGF- $\beta$  受容体 (TGFB1, TGFB2) の発現を IL-6 / sIL-6R が有意に抑制することをリアルタイム PCR で確認した。

HDAC 阻害剤ポリノスタットの主経路への作用について検討を行った。サル線維柱帯細胞へ TGF- $\beta$  2 刺激を行うと、ヒト線維柱帯細胞と同様にフィブロネクチン、コラーゲンタイプ I 等の細胞外マトリクスの産生が亢進し、F-actin の増加、 $\alpha$ -SMA 陽性細胞の増加が認められた。ポリノスタットは、フィブロネクチンの産生亢進を一部抑制したがその作用は限定的であった。コラーゲンタイプ I の発現は有意に抑制した。TGF- $\beta$  2 による F-actin の増加や  $\alpha$ -SMA 陽性細胞の増加もポリノスタットにより抑制された。シュレム管内皮細胞への影響についても同様に検討を行ったところ、TGF- $\beta$  2 刺激によりフィブロネクチン、コラーゲンタイプ I の発現亢進、F-actin の増加、 $\alpha$ -SMA 発現亢進が認められ、ポリノスタットはコラーゲンタイプ I の発現を有意に抑制し、F-actin や  $\alpha$ -SMA も低下させた。そこで、房水流出抵抗への影響を検討するため、トランズウェルチャンパーを用い電気抵抗測定を行ったところ、線維柱帯およびシュレム管内皮細胞ともに TGF- $\beta$  2 による抵抗増加がポリノスタット添加により有意に抑制される結果を得た。さらに、房水流出への影響を検討するため、ex vivo のブタ眼球組織培養灌流系を用いて評価を実施した。TGF- $\beta$  2 灌流により灌流開始 72 時間後では有意な房水流出率の低下が認められたが、ポリノスタットと TGF- $\beta$  2 を同時に灌流した眼球では房水流出率の低下は認められず、TGF- $\beta$  2 の流出抵抗亢進作用を有意に抑制する結果が得られた。TGF- $\beta$  2 の主経路への影響に対するポリノスタットの効果について TGF- $\beta$  シグナルの面から解析したところ、TGF- $\beta$  2 により活性化される Smad2/3 のリン酸化や核内移行に対しては影響を与えなかった。それに対し、TGF- $\beta$  2 で誘導される Akt および Erk のリン酸化はポリノスタットにより線維柱帯およびシュレム管内皮細胞ともに有意に抑制されていた。

(2) 結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化誘導による変化とエピジェネティクス薬の影響  
TGF- $\beta$  2 刺激により結膜線維芽細胞が筋線維芽細胞へ形質転換を起こすと、フィブロネクチン、コラーゲンタイプ I、コラーゲンタイプ III 等の細胞外マトリクスの産生亢進や  $\alpha$ -SMA の発現亢進が認められる。筋線維芽細胞へ形質転換した結膜線維芽細胞のサイトカイン分泌の変化を検討するため培養上清中のサイトカイン濃度を測定した結果、IL-6 および PDGF-AA の濃度上昇と MCP-1 の濃度低下が認められた。この筋線維芽細胞の培養上清を単球系細胞株 THP-1 へ添加すると分化誘導していない結膜線維芽細胞の培養上清を添加した場合と比較して有意な細胞遊走の低下が認められた。結膜線維芽細胞の培養上清添加による THP-1 細胞の遊走は CCR2 阻害剤により有意に抑制されることから、筋線維芽細胞の培養上清による細胞遊走能の低下は MCP-1 分泌低下によるものと考えられた。

HDAC 阻害剤のポリノスタットは TGF- $\beta$  2 刺激による結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化誘導により生じるフィブロネクチン、コラーゲンタイプ I、コラーゲンタイプ III の発現亢進を有意に抑制した。また、 $\alpha$ -SMA の発現も有意に抑制し、筋線維芽細胞への分化誘導を抑制する効果があることが判った。結膜線維芽細胞より分泌されるサイトカインについて検討を行った結果、ポリノスタット添加により IL-8、MCP-1 が有意に増加していた。IL-8 は TGF- $\beta$  2 との共存下でさらに増加したのに対し、MCP-1 は TGF- $\beta$  2 共存下では有意に低下した。TGF- $\beta$  2 刺激により濃度上昇が認められた PDGF-AA、VEGF はポリノスタット添加により有意に抑制された。

DNMT 阻害剤であるデシタピンを前処置した結膜線維芽細胞に TGF- $\beta$  2 刺激を行うと、前処置していない細胞と比べ、 $\alpha$ -SMA、コラーゲンタイプ I のタンパクおよび mRNA の発現が有意に低下したが、フィブロネクチンはデシタピンによる抑制は認められなかった。

#### (3) 4 次元イメージングにおける結膜炎の観察と ROCK 阻害剤による抑制効果

LysM-eGFP マウスへの MCP-1 処置により、結膜下組織において LysM-eGFP 陽性細胞の移動速度はコントロール (PBS 処置) と比較して有意な上昇を認めた。それに対し、MCP-1 負荷前にリバスジルを 15 分間処置したマウスでは MCP-1 負荷による LysM-eGFP 陽性細胞の移動速度の上昇は認められず、ROCK 阻害剤は MCP-1 が惹起する炎症性細胞の活性化を抑制する可能性を示した。

本研究により、エピジェネティック薬である HDAC 阻害剤が房水流出の主経路を構成する線維柱帯細胞やシュレム管内皮細胞へ作用し、房水サイトカインである TGF- $\beta$  2 によって誘発される房水流出抵抗を改善することが明らかとなった。また、緑内障濾過手術後の濾過胞維持に関係する結膜線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換に対しても、HDAC 阻害剤や DNMT 阻害剤が影響を与えることが明らかとなった。これらの結果は緑内障治療の新たなターゲットとしてエピジェ

ネット薬の可能性が示されたもの考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Matsumura Riyo, Inoue Kenji, Shiokawa Minako, Ono Madoka, Tanihara Hidenobu, Ishida Kyoko, Tomita Goji	4. 巻 40
2. 論文標題 Changes in corneal endothelial cell shape after treatment with one drop of ROCK inhibitor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 411 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-019-01198-2	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 Yamazaki Yoshio, Sugisaki Kenji, Araie Makoto, Murata Hiroshi, Kanamori Akiyasu, Inoue Toshihiro, Ishikawa Shinichiro, Yoshikawa Keiji, Maeda Hidetaka, Yamada Yuko, Negi Akira, Inatani Masaru, Tanihara Hidenobu, Okinami Satoshi, Mizuki Kenji, Mishima Koichi, Uchida Kenichi, Matsumoto Shun	4. 巻 9
2. 論文標題 Relationship between Vision-Related Quality of Life and Central 10° of the Binocular Integrated Visual Field in Advanced Glaucoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50677-0	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 Yonemura H, Futakuchi A, Ioue-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, 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 Tanihara Hidenobu, Kakuda Takahiko, Sano Tetsuro, Kanno Takashi, Imada Ryosuke, Shingaki Wataru, Gunji Ryoji	4. 巻 36
2. 論文標題 Safety and Efficacy of Ripasudil in Japanese Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension: 3-month Interim Analysis of ROCK-J, a Post-Marketing Surveillance Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Therapy	6. 最初と最後の頁 333 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-018-0863-1	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 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- $\beta$ 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/iovs.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 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- $\beta$ 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 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 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 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 Iraha Satoshi, Tu Hung-Ya, Yamasaki Suguru, Kagawa Takahiro, Goto Motohito, Takahashi Riichi, Watanabe Takehito, Sugita Sunao, Yonemura Shigenobu, Sunagawa Genshiro A., Matsuyama Take, Fujii Momo, Kuwahara Atsushi, Kishino Akiyoshi, Koide Naoshi, Eiraku Mototsugu, Tanihara Hidenobu, Takahashi Masayo, Mandai Michiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Establishment of Immunodeficient Retinal Degeneration Model Mice and Functional Maturation of Human ESC-Derived Retinal Sheets after Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1059 ~ 1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.01.032	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 Haga Akira, Kawaji Takahiro, Ideta Ryuichi, Inomata Yasuya, Tanihara Hidenobu	4. 巻 96
2. 論文標題 Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e393 ~ e398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.13607	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 Shoji Nobuyuki, Arakaki Yoshikuni, Nakamoto Kenji, Yamamoto Tetsuya, Kuwayama Yasuaki, The Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study Group	4. 巻 96
2. 論文標題 Efficacy of predetermined therapeutic measures against bleb-related infection in the Collaborative Bleb-related Infection Incidence and Treatment Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Ophthalmologica	6. 最初と最後の頁 e229 ~ e236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aos.13523	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 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 Araie Makoto, Iwase Aiko, Sugiyama Kazuhisa, Nakazawa Toru, Tomita Goji, Hangai Masanori, Yanagi Yasuo, Murata Hiroshi, Tanihara Hidenobu, Burgoyne Claude F., Chauhan Balwantray C.	4. 巻 58
2. 論文標題 Determinants and Characteristics of Bruch's Membrane Opening and Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width in a Normal Japanese Population	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 4106 ~ 4106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.17-22057	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 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 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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 井上みゆき、井上俊洋、二口亜希子、藤本智和、小島祥、谷原秀信
2. 発表標題 房水中のIL-6 / sIL-6Rがヒト線維柱帯細胞の線維化に及ぼす影響について
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本智和、谷原秀信、井上俊洋
2. 発表標題 TGF- $\beta$ 2誘発房水流出抵抗増加に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の作用の検討
3. 学会等名 第30回日本緑内障学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島亜矢子、高橋枝里、芳賀彰、江口桃佳、井上俊洋、谷原秀信
2. 発表標題 網膜色素上皮細胞における上皮間葉転換に対するTAK-1阻害薬の影響
3. 学会等名 第123回日本眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島祥、船蔵直史、川畑和幸、藤本智和、二口亜希子、谷原秀信、井上俊洋
2. 発表標題 マウス結膜生体イメージングによるK115のMCP-1誘発炎症抑制効果の検証
3. 学会等名 第123回日本眼科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷原秀信
2. 発表標題 須田記念講演 緑内障治療の新しい展開に向けて
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 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- $\beta$ 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 二口亜希子
2. 発表標題 緑内障術後の線維（瘢痕）化を制御する新たな治療開発に関する研究
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 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繊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 Futakuchi A, Inoue T, Tsutsumi-Kuroda U, Tanihara H
2. 発表標題 Effects of ripasudil (K-115), a Rho kinase inhibitor, on the chemotaxis of human monocytes.
3. 学会等名 13th European Glaucoma Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujimoto T, Inoue T, Ohira S, Inoue M, Tanihara H
2. 発表標題 RhoA activation inhibited phagocytic activity of trabecular meshwork cells.
3. 学会等名 13th European Glaucoma Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 二口亜希子、井上俊洋、藤本智和、黒田詩子、高橋枝里、井上みゆき、谷原秀信
2. 発表標題 ポリノスタット (SAHA) が結膜線維芽細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島圭一、岩尾圭一郎、谷原秀信
2. 発表標題 アデノシンレセプター刺激と網膜神経節細胞軸索伸長
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堤詩子、井上俊洋、正林耕平、二口亜希子、高橋枝里、小島祥、井上みゆき、藤本智和、谷原秀信
2. 発表標題 ヒト結膜線維芽細胞および筋線維芽細胞のMCP-1分泌と、単球系細胞遊走への影響
3. 学会等名 第121回日本眼科学会総会
4. 発表年 2017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	井上 俊洋  (INOUE Toshihiro)  (00317025)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授   (17401)	
研究分担者	藤本 智和  (FUJIMOTO Tomokazu)  (50756426)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教   (17401)	
研究分担者	高橋 枝里  (TAKAHASHI Eri)  (60622602)	熊本大学・病院・講師   (17401)	