

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09961

研究課題名(和文) 角膜知覚および眼表面温度が寄与するオキュラサーフェスの恒常性維持メカニズム

研究課題名(英文) The Association between the ocular surface temperature and corneal nervous system

研究代表者

堀 裕一 (HORI, Yuichi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70379171

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)：本研究は、眼表面温度と前眼部血流の関連性を明らかにし、さらに角膜知覚が寄与するオキュラサーフェスの恒常性維持に係るメカニズムを解明することを目的とした。前眼部用LSFGと前眼部用サーモグラファーを用いてヒトの眼表面の血流および温度の測定方法の確立を行い、その後、正常ボランティア(Itokawaら Diagnostics 2020)、マイボーム腺機能不全(MGD)(須磨崎ら、角膜カンファレンス2021)、ドライアイ(糸川ら、角膜カンファレンス2022)、コンタクトレンズ装用(糸川ら、ARVO2022)による眼表面の変化を温度と血流の観点から実証し、新しい知見を数多く発表することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドライアイやアレルギー性結膜炎などのオキュラサーフェス疾患はcommon diseaseであり、わが国でも患者数が増加している。両疾患とも眼表面の恒常性が様々な原因で破綻し、眼表面の知覚神経である三叉神経を介して「目の乾き」や「目のかゆみ」を自覚する。これらの自覚症状はQOLの低下や、仕事の生産性の低下につながるため、本疾患は社会的な影響が大きい。本研究で扱った眼表面の恒常性維持に関わる「温度」や「血流」という因子は、これらオキュラサーフェス疾患の病態解明だけでなく、自覚症状の改善に効果のある新規治療の開発につながると考えられ、その社会的意義は大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the relationship between ocular surface temperature (OST) and anterior segment blood flow, and to further elucidate the mechanisms involved in maintaining ocular surface homeostasis, to which corneal perception contributes. First of all, we established a method for measuring human ocular surface blood flow and OST using an LSFG and thermographer for the anterior segment of the eye, followed by the measurement of blood flow and temperature in normal volunteers (Itokawa et al. Diagnostics 2020), meibomian gland dysfunction (MGD) (Sumazaki et al., Japan Corneal Conference 2021), dry eye (Itokawa et al. Japan Corneal Conferences 2022), and the contact lens wearer (Itokawa et al. ARVO 2022), demonstrating changes in the ocular surface in terms of temperature and blood flow. We have presented and published many new findings.

研究分野：眼科学

キーワード：眼表面温度 角膜知覚 前眼部血流 ドライアイ オキュラサーフェス

1. 研究開始当初の背景

申請者(堀)は以前よりオキュラサーフェス疾患の研究を行っており、特にオキュラサーフェスの恒常性に関わる因子について注目してきた。特に、涙液が安定的に眼表面に存在することで、角結膜上皮細胞は健全に保たれており、涙液動態はオキュラサーフェスの恒常性維持に重要な役割を担っていると考えられる。

以前より、眼表面温度(OST: Ocular surface temperature)は涙液動態を反映しているとされており、眼表面温度に影響を与える様々な因子を明らかにすることで、新たなオキュラサーフェス疾患の病態解明ができるのではないかと考え、我々は「前眼部血流」と「眼表面温度」の関係に着目し、研究を開始した。まず申請者は、前眼部血流を測定できる前眼部用LSFGを開発し、前眼部の血流をLSFGで測定することに成功した(図)。

オキュラサーフェスは様々な神経支配を受けている。申請者はオキュラサーフェス恒常性の維持のために、前眼部血流と眼表面温度の変化が何らかの形で知覚神経へ影響していると考え、本研究の着想に至った。

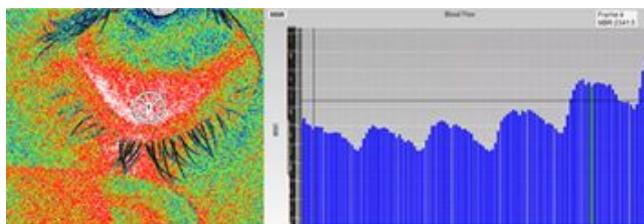


図 : 前眼部LSFGによる眼瞼結膜の血流変化

2. 研究の目的

(1) ヒトにおける眼表面温度と前眼部血流の関係について

今回、申請者は、ヒトの眼表面の恒常性の維持のために眼表面温度や前眼部血流がどのように関係しているかを検討するために、様々な条件や疾患における眼表面温度および血流を測定した。最終的には角膜知覚神経を制御する因子として前眼部血流や温度が関与しているかを明らかにし、オキュラサーフェスの恒常性維持や自覚症状の改善に有効な新規治療の開発につなげたいと考えている。

(2) ドライアイモデル動物における涙液動態と知覚・痛覚の関係について

ドライアイでは眼表面における涙液安定性の低下により、角結膜上皮障害を起こすだけでなく、眼乾燥感や眼疼痛といった症状を訴えてQOLや社会的な生産性の低下に関連する。今回の研究ではラットドライアイモデル動物を用いて知覚過敏や痛覚過敏とドライアイの関係を明らかにしたいと考え、実験を施行した。

3. 研究の方法

(1) ヒトにおける眼表面温度と前眼部血流の関係について

ヒトにおける眼表面温度と前眼部血流を測定するため、前眼部用レーザースペックルフローグラフィ(LSFG)および前眼部用サーモグラフィを用いて、in vivoでの測定系の確立を行った。その後、正常ボランティアに対して温電法およびカプサイシン刺激により眼表面温度と血流の変化について経時的に測定した。

コンタクトレンズ装用における不快感(Contact Lens Discomfort)を模倣するため、コンタクトレンズ装用者のボランティアに1時間のタブレットでの映像視聴と扇風機での風刺激を行ない、これらの負荷の前後の前眼部血流と眼表面温度の変化を測定した。

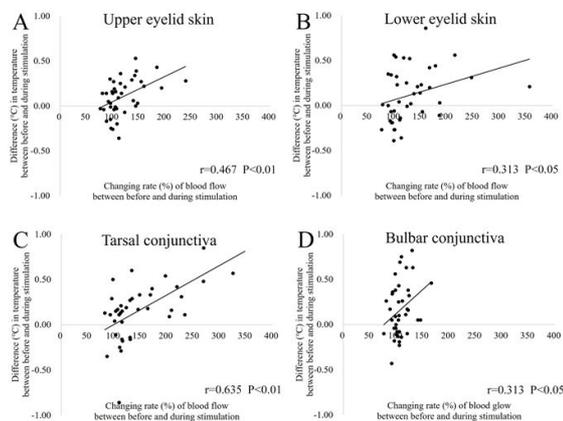
長時間のマスク装用によるドライアイ(Mask-associated Dry Eye: MADE)における眼表面の状態を調べるために健康ボランティアに対してマスク装用前後の眼表面温度と前眼部血流の変化を測定した。

(2) ドライアイモデル動物における涙液動態と知覚・痛覚の関係について

片眼のみを涙腺摘出したドライアイモデルラットを用いてドライアイによる中枢性の感作から神経障害性疼痛が生じることを証明する実験を行った。

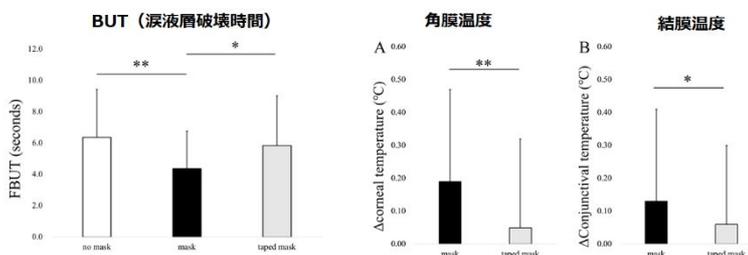
4. 研究成果

(1) 正常ボランティア 20 名に対して眼周囲を温める温罨法を行い、直後、5、15、20 分後の眼表面温度 (OST) と前眼部血流 (MBR) を計測したところ、温度と血流は同じような変化を示した。一方、反対に、カプサイシンを口に含んで意図的に眼周囲の血流を上昇させたところ、同様に眼表面温度も上昇し、両者は有意に相関した (Itokawa et al. Diagnostics 2020) (右図、引用文献 1)。

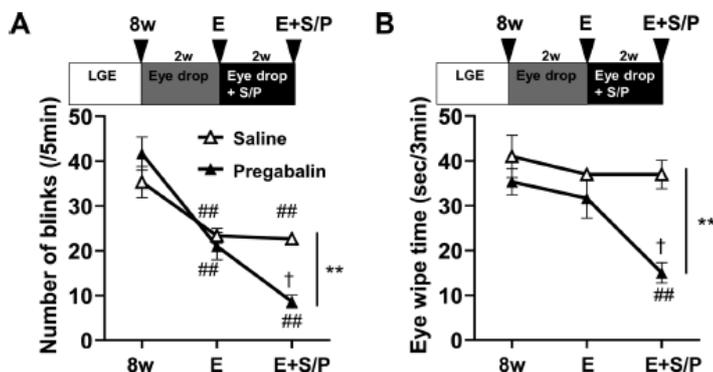


(2) コンタクトレンズ装用における不快感 (Contact Lens Discomfort) を模倣し、コンタクトレンズ装用者に 1 時間の映像視聴と扇風機での風刺激を行ない負荷の前後の前眼部血流と眼表面温度の変化を測定したところ、負荷前後の血流や温度の変化は、水濡れ性が良いコンタクトレンズを装用しているときの方が少なく、眼表面に負担の少ないコンタクトレンズは、装用感もよく、温度や血流の変化が少なく、眼表面の恒常性が維持できている可能性が示唆された。

(3) 健常ボランティアに対してマスク装用前後の眼表面温度と前眼部血流の変化を測定したところ、マスク装用後において角膜および結膜温度は有意に上昇し、涙液層破壊時間 (BUT) は有意に低下した。マスクの上方の隙間に対してサージカルテープを貼って同様の測定を行うと、これらの変化は生じなかった (右図)。以上の結果からマスク装用によるドライアイ (Mask-associated Dry Eye: MADE) はマスクの上方の隙間から漏れ出る呼気の流れが影響していると思われる。



(4) 片側のみ涙腺摘出したドライアイモデルラットでは、摘出側のみ感覚過敏と疼痛過敏が出現し、摘出側の三叉神経核において、神経過活動、グリア細胞の活性化、抑制性介在神経の変性による減少、そして電位依存性 Ca^{2+} チャネル $_{2}$ サブユニット発現が亢進していた。また、一度病態が完成してしまうと、点眼治療で角膜上皮障害が消失しても感覚過敏と疼痛過敏は改善しなかった。そこで、 $_{2}$ サブユニットのリガンドであるプレガバリンの持続皮下投与を行ったところ、感覚過敏と疼痛過敏が改善し、 $_{2}$ サブユニット発現が健常眼レベルまで戻った。プレガバリンは神経障害性疼痛に用いられている薬剤であり、ドライアイが誘発する眼における神経障害性疼痛の治療にも有効である可能性が示唆された (下図、引用文献 2)。



(引用文献)

- 1) Itokawa T, Suzuki T, Okajima Y, et al. Correlation between Blood Flow and Temperature of the Ocular Anterior Segment in Normal Subjects. Diagnostics 2020; 10(9):695. Doi: 10.3390/diagnostics10090695
- 2) Tei Y, Mikami Y, Ito M, et al. Pathogenic Mechanism of Dry Eye-Induced Chronic Ocular Pain and a Mechanism-Based Therapeutic Approach. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 63(1):7. Doi: 10.1167/iov.63.1.7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15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 Tei Y, Mikami Y, Ito M, Tomida T, Ohshima D, Hori Y, Adachi-Akahane S	4. 巻 63
2. 論文標題 Pathogenic Mechanism of Dry Eye-Induced Chronic Ocular Pain and a Mechanism-Based Therapeutic Approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	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) 10.1167/iovs.63.1.7.	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 Hiroko Iwashita, Kiyoshi Mabuchi, Takashi Itokawa, Yukinobu Okajima, Takashi Suzuki, Yuichi Hori	4. 巻 48
2. 論文標題 Evaluation of the Lubricating Effect of Hyaluronic Acid on Contact Lens Using a Pendulum-Type Friction Tester Under Mimicking Physiological Conditions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eye & Contact Lens	6. 最初と最後の頁 83, 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICL.0000000000000853	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 Uchino M, Yokoi N, Shimazaki J, Hori Y, Tsubota K	4. 巻 11
2. 論文標題 Adherence to Eye Drops Usage in Dry Eye Patients and Reasons for Non-Compliance: A Web-Based Survey.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1, 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11020367.	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 Yukinobu Okajima, Takashi Suzuki, Chika Miyazaki, Satoshi Goto, Sho Ishikawa, Yuka Suzuki, Kotaro Aoki, Yoshikazu Ishii, Kazuhiro Tateda, Yuichi Hori	4. 巻 43
2. 論文標題 Metagenomic Shotgun Sequencing Analysis of Canalicular Concretions in Lacrimal Canaliculitis Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current issues in molecular biology	6. 最初と最後の頁 676, 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cimb43020049	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 Kiyoshi Mabuchi, Hiroko Iwashita, Rina Sakai, Masanobu Ujihira, Yuichi Hori	4. 巻 2021
2. 論文標題 Development of a pendulum machine for measuring contact lens friction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosurface and Biotribology	6. 最初と最後の頁 1, 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1049/bsb2.12004	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 Hiroko Iwashita, Takashi Itokawa, Takashi Suzuki, Yukinobu Okajima, Koji Kakisu, Yuichi Hori	4. 巻 47
2. 論文標題 Evaluation of In Vitro Wettability of Soft Contact Lenses Using Tear Supplements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eye & contact lens	6. 最初と最後の頁 244,248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ICL.0000000000000698	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 Itokawa T, Suzuki T, Iwashita H, Hori Y	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison and Evaluation of Prelens Tear Film Stability by Different Noninvasive in vivo Methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 4459,4468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OPHTH.S288047	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 Kobayashi T, Suzuki T, Saito T, Itokawa T, Hori Y	4. 巻 5
2. 論文標題 Comparison of Two Preparation Methods for Platelet-Rich Plasma Eye Drops for Release of Growth Factors and De-Epithelization Rabbit Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	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) 10.1155/2020/6634744	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 Itokawa T, Suzuki T, Okajima Y, Kobayashi T, Iwashita H, Gotoda S, Kakisu K, Tei Y, Hori Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Correlation between Blood Flow and Temperature of the Ocular Anterior Segment in Normal Subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10090695	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 Yamada K, Sasaki M, Imai W, Kato M, Maehara C, Yasui K, Fukuzawa S, Murakami H, Kakisu K, Hori Y, Nagasawa T, Aoki K, Yamaguchi T, Ishii Y, Tateda K	4. 巻 26
2. 論文標題 Bacterial keratoconjunctivitis caused by Staphylococcus argenteus belonging to sequence type 1223 isolated in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of infection and chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1002,1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.04.026	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 Shiba Tomoaki, Takahashi Mao, Matsumoto Tadashi, Hori Yuichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Gender differences in the influence of obstructive sleep apnea on optic nerve head circulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55470-7	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 Shiba Tomoaki, Takahashi Mao, Matsumoto Tadashi, Hori Yuichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Sleep-Disordered Breathing Is a Stronger Risk Factor for Proliferative Diabetic Retinopathy than Metabolic Syndrome and the Number of Its Individual Components	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seminars in Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820538.2019.1569074	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 Kobayashi Tatsuhiko, Shiba Tomoaki, Nishiwaki Yuji, Kinoshita Ayako, Matsumoto Tadashi, Hori Yuichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Influence of age and gender on the pulse waveform in optic nerve head circulation in healthy men and women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54470-x	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 Kobayashi Tatsuhiko, Shiba Tomoaki, Kinoshita Ayako, Matsumoto Tadashi, Hori Yuichi	4. 巻 9
2. 論文標題 The influences of gender and aging on optic nerve head microcirculation in healthy adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52145-1	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 Itokawa Takashi, Okajima Yukinobu, Suzuki Takashi, Kobayashi Tatsuhiko, Tei Yuto, Kakisu Koji, Hori Yuichi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Association among Blink Rate, Changes in Ocular Surface Temperature, Tear Film Stability, and Functional Visual Acuity in Patients after Cataract Surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/8189097	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 鄭有人、三上義礼、富田太郎、大島大輔、堀裕一、赤羽悟美
2. 発表標題 Pregabalin as a pathogenic mechanism-based therapeutic strategy for dry eye-induced chronic ocular pain
3. 学会等名 第95回日本薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 糸川貴之, 岡島行伸, 岩下紘子, 鈴木 崇, 堀 裕一
2. 発表標題 マスク装用が眼表面に与える影響について
3. 学会等名 角膜カンファランス2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩下紘子, 糸川貴之, 岡島行伸, 鈴木 崇, 馬淵清資, 堀 裕一
2. 発表標題 振り子式摩擦測定器を用いたコンタクトレンズ上のヒアルロン酸潤滑能評価
3. 学会等名 角膜カンファランス2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鄭有人, 三上義礼, 富田太郎, 大島大輔, 堀裕一, 赤羽悟美
2. 発表標題 ドライアイモデルラットにおける神経障害性疼痛メカニズムとプレガバリン治療効果
3. 学会等名 第41回日本眼薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichi HORI
2. 発表標題 Ocular Surface Temperature (OST) and Dry Eye
3. 学会等名 Asia Dry Eye Summit 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichi HORI
2. 発表標題 Evaluation of the in vitro effect of hyaluronic acid on soft contact lenses
3. 学会等名 WOC2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須磨崎さやか、糸川貴之、柿栖康二、岡島行伸、鈴木 崇、堀 裕一
2. 発表標題 MGD患者に対するサーマルパルセーションシステム治療前後の前眼部血流と温度の変化について
3. 学会等名 角膜カンファランス2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Itokawa; Satoshi Gotoda; Yuto Tei; Hiroko Iwashita; Koji Kakisu; yukinobu Okajima; Takashi Suzuki; Yuichi Hori
2. 発表標題 Association between temperature and blood flow in the ocular anterior segment
3. 学会等名 ARV02019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroko Iwashita; Takashi Itokawa; Koji Kakisu; yukinobu Okajima; Takashi Suzuki; Kiyoshi Mabuchi; Yuichi Hori
2. 発表標題 Evaluation of eye drop lubrication on contact lenses using a pendulum tester
3. 学会等名 ARV02019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 masahiko tomita; Tadashi Matsumoto; Yuta Saito; Takashi Itokawa; Kota Yokoyama; Chiaki Yui; Tomoaki Shiba; Yuichi Hori
2. 発表標題 Analysis of ocular blood flow waveforms in retinopathy of prematurity model rats using a Laser Speckle Flowgraphy Micro
3. 学会等名 ARVO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Komatsu; Tomoaki Shiba; Yoshinobu Nagasawa; Megumi Aimoto; Kiyoshi Sakuma; Tatsuo Chiba; Xin Cao; Akira Takahara; Tadashi Matsumoto; Yuichi Hori
2. 発表標題 Real-time evaluation of systemic-ocular microcirculation using laser speckle flowgraphy in white rabbits
3. 学会等名 ARVO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichi Hori, Takashi Itokawa, Takashi Suzuki
2. 発表標題 Correlation between Ocular Surface Temperature and Blood Flow in the Ocular Anterior Segment
3. 学会等名 The 12th Joint Meeting of Chinese-Japanese-Korean Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 堀 裕一 (分担執筆)、永井 良三 (総編集)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2114
3. 書名 今日の診断指針第8版	

〔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	益岡 尚由 (MASUOKA Takayoshi) (80509307)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	

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