

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09703

研究課題名(和文) 緑内障術後創傷治癒におけるエピゲノム変化とメモリー効果に関する研究

研究課題名(英文) Study on epigenetic changes and memory effects in wound healing after glaucoma surgery

研究代表者

井上 俊洋 (Inoue, Toshihiro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：00317025

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)：緑内障の再手術成績が悪いことにエピゲノム変化が関与しているという仮説について検証した。濾過手術の動物モデルにおいて、多くのエピゲノム関連因子が動いており、抗メチル化H3K9抗体を用いたChip-qPCRにて術中に使用するマイトマイシンCも線維芽細胞にエピゲノム変化を誘導し、c-Mycなど細胞増殖因子の発現を制御していることがわかった。術後組織のシングルセル RNAシーケンスで同定されたヒストン脱メチル化酵素について検証を進めた結果、結膜線維芽細胞においてH3K4脱メチル化を触媒するKdm1Aの阻害剤S2101で刺激すると、セリン-グリシン代謝経路酵素とともに線維化マーカーの発現も抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

線維化とエピゲノム変化について研究が進んでいるが、今のところ、線維化に関連したメモリー効果は、緑内障領域のみならず、他臓器でも報告されていない。本研究では緑内障手術動物モデルにより変化のあった線維芽細胞クラスターにおいて、ヒストン脱メチル化酵素であるKdm1Aの線維化抑制効果が同定され、新たな治療ターゲットとなることが示唆された。緑内障の再手術症例の成績を向上させるための新規薬物治療を探索する上で、手がかりとなる成果を得られた。緑内障治療の結果を左右する線維化のメカニズムの一部を明らかにしたことによって、緑内障による失明を克服することにつながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We tested the hypothesis that epigenetic changes are involved in poor outcomes of reoperation for glaucoma. In an animal model of filtration surgery, many epigenetic-related factors were active, and Chip-qPCR using an anti-methylated H3K9 antibody revealed that mitomycin C, used during surgery, also induces epigenetic changes in fibroblasts and controls the expression of cell growth factors such as c-Myc. We further verified histone demethylases identified by single-cell RNA sequencing of postoperative tissues, and found that stimulation of conjunctival fibroblasts with S2101, an inhibitor of Kdm1A, which catalyzes H3K4 demethylation, suppressed the expression of serine-glycine metabolic pathway enzymes as well as fibrosis markers.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 創傷治癒 エピゲノム

1. 研究開始当初の背景

緑内障発症と進行の最も大きなリスク因子の1つである高眼圧は、エビデンスに基づく唯一確実な治療対象である。手術による眼圧下降治療に抵抗する症例も少なくないこともあり、緑内障は我が国における後天性失明原因の第1位に留まっている。緑内障手術成績を改善させるにあたって、線維化メカニズムのコントロールが重要である。特に再手術症例においては線維化反応が強く生じ、成績が悪いことが臨床上の課題である。この古典的なキーワードである“線維化”が、最先端の分子生物学を駆使した他臓器に対する研究による新たな知見から、改めて注目を集めている。過剰な線維化による瘢痕組織は、正常な組織と比較して物理的に硬いことは古くから知られているが、近年生じたパラダイムシフトは、組織が硬くなることは線維化疾患の単なる結果ではなく、組織が硬いこと自体がさらに線維化を促進する要因となるという、負のフィードバックループの存在が明らかにされたことである (Santos and Lagares, *Curr Rheumatol Rep*, 2018)。線維化に重要な役割を果たす線維芽細胞は、integrin を介してメカニカルストレスとして硬さを感じ取る。その結果、アクチンの重合化が促進され、MRTF が核内移行するとともに、細胞内の Hippo シグナルが抑制され、安定化した YAP/TAZ が核内移行した結果、線維芽細胞が筋線維芽細胞化し、 α -SMA や細胞外マトリックスなど、線維化因子の発現が促進される。したがって、この負のフィードバックを構成する因子群が、新たに治療ターゲットと考えられている。また、この線維芽細胞の由来についても、組織に常在するもの、上皮細胞から上皮間葉転換によって生じるものに加え、全身を循環しているフィブロサイト由来のものがあることが知られてきた。フィブロサイトは単球由来の血球細胞であり、組織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瘢痕形成に寄与する。実際に、肺や腎臓の線維化疾患では、このフィブロサイトが一定の役割を果たすことが報告されている。線維化には、マクロファージや好中球といった多くの細胞がサイトカインを介して相互作用していることは以前から知られていたが、フィブロサイトはメモリーT細胞と相互作用して炎症反応を修飾することが近年報告されており、環境変化に伴うエピゲノム変化の研究もあいまつて、線維化のメカニズムにおける多種多様な細胞の相互作用に関する研究は、新しい局面を迎えつつある。緑内障の眼圧上昇には線維柱帯の線維化が関与し、緑内障に対する濾過手術においては、結膜の線維化が手術成績を左右する。したがって、緑内障研究領域においても、線維化は臨床的課題に直結した大きなテーマであり、前述のような知見を基盤とした新しいモデルを提唱し、緑内障病態の解明および治療成績の改善に応用していくことが強く望まれている。さらに、一時期の血糖値が長期の血管障害発症に関与すること (レガシー効果、メモリー効果)、胎生期および新生児期の生育環境が生後の健康や疾病の罹患を規定すること (Developmental Origins of Health and Disease)、アレルギーや感染症にメモリーT細胞が寄与していることはよく知られており、ここにエピゲノム制御が関与していることが報告されている。線維化とエピゲノム変化についても急速に研究が進んでいるが、今のところ、線維化に関連したメモリー効果は、緑内障領域のみならず、他臓器でも報告されていない。さらにフィブロサイトのような比較的新しい線維化関連細胞の作用は、緑内障研究において全く未解明の分野である。以上の知見をもとに申請者らは、緑内障手術侵襲がエピゲノム変化を誘発し“手術メモリー”を細胞に残すことで再手術の創傷治療に影響するという新しい仮説を提唱する。この仮説を証明することは、緑内障診療における革新的な治療手段を創出するための大きな挑戦となるとともに、一般的な線維化研究にも新たな方向性を提示することになると考える。

2. 研究の目的

本研究の最終目標は、緑内障治療の結果を左右する線維化のメカニズムを明らかにすることによって、緑内障による失明を克服することである。これまでの緑内障治療に対する臨床および基礎研究においては、その分子メカニズムを考えると、我々も含め、主に眼局所の要因を対象に解析、検討してきた。近年明らかになってきた、片方の眼に対する手術侵襲が対眼に影響しているような病態は、眼局所にフォーカスしているのみでは解明できないものであり、従来とは異なる視点とアプローチが必要とされる。この点において、循環型のフィブロサイトを視野に入れ、眼局所以外にも内眼手術の足跡を探し、線維化に対する作用を解明する本研究計画はユニークなものであると言える。また、他の組織における線維化研究と異なる点として、緑内障濾過手術では術中にマイトマイシン C を使用して組織由来の線維芽細胞の数を減らすことや、線維化の現場である濾過胞に MCP-1 など種々の炎症細胞の遊走を促進する因子を含む房水が絶え間なく長期的に流れ込んでくる環境であることから、フィブロサイト由来の筋線維芽細胞が相対的に影響しやすいと推測されることが挙げられる。さらには、眼内は免疫寛容と呼ばれる免疫反応を抑制する環境であることも、他の組織の線維化過程とは異なるメカニズムが発見される可能性がある。さらに、再手術の成績と線維化が関与する分野が少ないこともあり、手術侵襲がメモリー効果として残ることはこれまで提唱されておらず、全く新しいコンセプトである。

3. 研究の方法

(1) 緑内障手術組織における炎症関連細胞と遺伝子発現の経時的変化：白色家兎に濾過手術（マイトマイシンC併用有り、もしくは無しの線維柱帯切除術モデル）を行い、術後経時的に濾過胞および周囲組織よりRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いてシーケンスを行った。解析によって得られたリード配列をウサギゲノム配列にSTARを用いてマッピングし、GeneData Profiler Genomeを用いて、マッピング情報及び遺伝子位置定義より発現量をTPM値として算出を行った。創傷治癒過程の炎症期、増殖期、再構築期を念頭においた術後3時間、3日、14日後の各時点において両手術後の遺伝子発現を比較し、Volcanoプロット等を用いて統計的に有意な遺伝子を抽出するとともに、時間経過に伴う遺伝子変化について階層クラスタリングを行い、手術の影響が強い遺伝子を検討した。次に着目した因子の発現変化がどの細胞に由来しているか、ウサギを用いたモデルの検討を進めるとともに、実績のあるマウスを用いたシングルセルRNAシーケンスを行なった。マウス結膜をMCP-1に暴露したモデルと、結膜を縫合したモデルを作成し、術後組織をコラゲナーゼ処理して細胞を分離し、Chromium 10x Genomicsプラットフォームを使用してシングルセルRNAシーケンスを行い、UMAP(Uniform Manifold Approximation and Projection)プロットによって2次元化して細胞種を同定し、線維芽細胞における遺伝子変化を確認した。

(2) 培養細胞における検証：ヒト結膜線維芽細胞に対し、筋線維芽細胞化を促進する2.5 ng/mLのTGF- β 1刺激を行い、手術疑似刺激とした。同時にマイトマイシンCやKdm1A阻害剤S2101処理を行い、線維化マーカー、細胞増殖因子、エピジェネティック因子、細胞代謝因子の変化をRNAシーケンス、RT-PCR、Western blottingを用いて変化を調べた。細胞機能解析にはKEGGパスウェイ解析を行なった。また、H3K9トリメチル化抗体を用いてChIP-qPCRを行い、関連遺伝子の増幅を検証した。

4. 研究成果

ウサギを用いたマイトマイシンC併用濾過手術モデルにおいて、術後3時間、3日、14日で濾過胞組織を採取し、RNAシーケンスを行った結果、HDAC5やKDM6Bなど、多くのエピゲノム関連因子が動いていることがわかった。これに加えて、早期に変動が大きかった分子はIL-6であった。同じIL-6ファミリーであるオンコスタチンMおよびそれらのレセプター、1型コラーゲンも早期に発現上昇する因子であった。一方で、TGF- β 、 α -SMA、4型コラーゲン、フィブロネクチンは後期に発現上昇していた(Watanabe-Kitamura, et al., Exp Eye Res, 2021)。培養結膜線維芽細胞を用いた実験で、IL-6とオンコスタチンMはフィブロネクチンを除く後期発現因子の発現を抑制することが示され、創傷治癒における炎症期から増殖期への遷移をコントロールすることに、手術成績を改善させる力があるのではないかと考えるに至った。マイトマイシンCは線維芽細胞の増殖を抑える一方で、炎症性サイトカインの発現を上昇させることが分かっている。この効果は細胞実験で数十日、臨床症例では年余におよぶ。これらの結果から、われわれはこのマイトマイシンCの作用が線維芽細胞のエピゲノムに影響を及ぼし、術後創傷治癒をコントロールしていると新たに仮説を立てた。

マイトマイシンCを併用しないウサギ濾過手術モデルと併用したin vivoモデルで遺伝子発現を網羅的に比較する目的でRNAシーケンスを行った。術後3時間のデータでは、17014遺伝子のうち、発現変化に有意差のあった遺伝子は2834個であった。このうちエピゲノム因子では、KDM4C、HDAC5、HDAC6、HDAC8、HDAC11、SMYD3、SIRT5、DNMT1、DNMT3Aの発現低下をみとめた。一方、培養結膜線維芽細胞にマイトマイシンC処理の有無で同様に比較したin vitroモデルでは、3時間後のデータでKDM4B、KDM4C、KMT2C、HDAC3の有意な低下をみとめた。以上から、共通する因子としてKDM4Cなどのヒストン脱メチル化酵素を同定し、その基質の一つであるトリメチル化H3K9をターゲットとして解析を進めた。下流因子の候補を検索するために、結膜線維芽細胞を用いたin vitroモデルで、マイトマイシンC処理3日後のRNAシーケンスを行った。この結果に対してKEGGパスウェイ解析を行ったところ、DNA replicationとCell CycleがTop2であった。3日後に変動していたCell Cycleの遺伝子のうち、c-Myc、CCNA1、CCNA2のプロモーター領域にプライマーを設定し、抗メチル化H3K9抗体を用いてChIP-qPCRを行ったところ、マイトマイシンC処理後にシグナルが上昇する傾向を認めた。以上の結果から、マイトマイシンC処理によって、結膜線維芽細胞において細胞周期を正に制御する遺伝子のプロモーター領域においてH3K9のメチル化が亢進し、結果としてその遺伝子発現が低下していることが示唆された。

細胞種ごとの変化を見るために、マウスのMCP-1の結膜暴露(MCP-1群)と、結膜縫合(手術群)を施行し、シングルセルRNAシーケンス解析を行った。統合してクラスター分類したところ、18クラスターに分けられた。この中でファイブサイトのクラスターは明らかではなかった。他のクラスターと比較したとき、線維芽細胞ではEpyc、Myoc、Fbln2、Cfh、Lhfp、Vcan、Lrp1、Gas1、マクロファージではCtsb、Ctss、Lyz2、Apoe、Lgmn、Hmox1、Arg1、Pfa4が高発現の遺伝子であった。コントロール群、MCP-1群と比較して、手術群の変化が大きく、大きく増加あるいは独自のクラスターとなったのは、好中球、マクロファージ、線維芽細胞、平滑筋細胞であった。エピジェネティック関連遺伝子のうち、結膜線維芽細胞で発現が豊富なヒストン脱メチル化酵素に着目し、in vitro実験をおこなった。TGF- β 刺激はセリン-グリシン代謝経路酵素であるホスホセリンアミノトランスフェラーゼ1(PSAT1)、ホスホセリンホスファターゼ(PSPH)の発現が上昇した。ヒストンH3における4番目のメチル化リジン残基(H3K4)の脱メチル化を触媒するKdm1Aの阻害剤S2101の同時刺激によってこれらのセリン-グリシン代謝経路酵素の発

現が抑制されるとともに、 α -SMA など線維化マーカーの発現も抑制された。以上の結果から、緑内障手術においてエピゲノムの変化が線維化をコントロールしていることが示唆された。加えて、当初の計画にはなかったが、ミトマイシンCがエピゲノムに変化を加えるということも判明した。ただし、今回の結果ではファイブロサイトの関与は明らかとならず、ウサギを用いたシングルセル RNA シークエンスの結果を待つ必要がある。現在、単一細胞化の基準を満たすところまでは到達しており、今後解析に入る予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kenichi Nakamura, Tomokazu Fujimoto, Miho Okada, Kentaro Maki, Atsushi Shimazaki, Masatomo Kato, Toshihiro Inoue	4. 巻 11
2. 論文標題 Tissue Reactivity to, and Stability of, Glaucoma Drainage Device Materials Placed Under Rabbit Conjunctiva	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Vision Science and Technology	6. 最初と最後の頁 9-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.11.4.9	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 Kenichi Nakamura, Sachi Kojima, Miyuki Inoue-Mochita, Hidenobu Tanihara, Toshihiro Inoue	4. 巻 223
2. 論文標題 Elevated soluble vascular endothelial growth factor receptor levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 109204-109204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2022.109204	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, Ogawa Akiko, Fujimoto Tomokazu, Iraha Satoshi, Inoue-Mochita Miyuki, Watanabe Takahiro, Takahashi Eri, Tanihara Hidenobu, Inoue Toshihiro	4. 巻 210
2. 論文標題 Potential roles of the IL-6 family in conjunctival fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Eye Research	6. 最初と最後の頁 108708 ~ 108708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exer.2021.108708	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 Fujimoto Tomokazu, Nakashima Kei-Ichi, Watanabe-Kitamura Fumika, Watanabe Takahiro, Nakamura Kenichi, Maki Kentaro, Shimazaki Atsushi, Kato Masatomo, Tanihara Hidenobu, Inoue Toshihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Intraocular Pressure-Lowering Effects of Trabeculectomy Versus MicroShunt Insertion in Rabbit Eyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 9 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.9.9	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 Funagura Naofumi、Fukushima Satoshi、Inoue Toshihiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Ipilimumab-related uveitis and refractory hypotony with a flat chamber in a trabeculectomized eye with exfoliation glaucoma: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 101807 ~ 101807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2023.101807	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 Manako Kiyofumi、Takahashi Eri、Saruwatari Junji、Matsumura Tomoyo、Kojima Sachi、Inoue Toshihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Risk factors for Baerveldt glaucoma drainage implantation for uveitic glaucoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4473 ~ 4473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-29244-1	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 Fujimoto Tomokazu、Inoue-Mochita Miyuki、Inoue Toshihiro	4. 巻 13
2. 論文標題 A ROCK inhibitor suppresses the transforming growth factor-beta-2-induced endothelial-mesenchymal transition in Schlemm's canal endothelial cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9655 ~ 9655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-36808-8	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 Inatani Masaru、Orii Yusuke、Iwasaki Kentaro、et al	4. 巻 40
2. 論文標題 Randomized Multicenter Clinical Trial Comparing 0.1% Brimonidine/0.5% Timolol Versus 1% Dorzolamide/0.5% Timolol as Adjuncts to Prostaglandin Analogues: Aibeta Crossover Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advances in Therapy	6. 最初と最後の頁 4074 ~ 4092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-023-02589-9	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 Sakata Rei, Araie Makoto, Yoshitomi Takeshi, et al	4. 巻 38
2. 論文標題 Factors associated with visual field or structure progression occurring first in a prospective study on patients with untreated open-angle glaucoma with normal intraocular pressure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eye	6. 最初と最後の頁 737 ~ 744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41433-023-02766-8	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 Obaru Chiaki, Kimura Toshihiro, Yamamura Manami, Kuriyama Haruka, Kashiwada Nakamura Kayo, Mizuhashi Satoru, Matsumura Tomoyo, Watanabe Takahiro, Inoue Toshihiro, Fukushima Satoshi	4. 巻 51
2. 論文標題 A case of melanoma complicated with uveitis induced by two types of <scp>BRAF</scp>/<scp>MEK</scp> inhibitors and nivolumab treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e115-e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.17015	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 Takahiro, Takihara Yuji, Jono Hirofumi, Fujimoto Tomokazu, Tasaki Masayoshi, Isoguchi Aito, Urahashi Yui, Shimoda Takefumi, Takahashi Eri, Ando Yukio, Ueno Shinji, Ueda Mitsuharu, Inoue Toshihiro	4. 巻 694
2. 論文標題 Silencing of ocular transthyretin, a gene responsible for hereditary transthyretin amyloidosis, by intravitreal injection of an siRNA conjugate into rabbit eyes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149397 ~ 149397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.149397	査読の有無 無
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 Asaoka Ryo, Sugisaki Kenji, Inoue Toshihiro, Yoshikawa Keiji, Kanamori Akiyasu, Yamazaki Yoshio, Ishikawa Shinichiro, Uchida Kenichi, Iwase Aiko, Araie Makoto, for Advanced Glaucoma Study Members in Japan Glaucoma Society	4. 巻 13
2. 論文標題 Predicting the Extent of Damage in the Humphrey Field Analyzer 24-2 Visual Fields Using 10-2 Test Results in Patients With Advanced Glaucoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 2 ~ 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.13.2.2	査読の有無 無
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9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 藤本智和, 井上みゆき, 井上俊洋
2. 発表標題 シユレム管内皮細胞におけるTGF- β 2誘発EndMT様変化に対するROCK阻害剤の影響
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 井上俊洋
2. 発表標題 新しい濾過手術用デバイスの可能性.
3. 学会等名 第33回日本緑内障学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujimoto T, Watanabe-Kitamura F, Maki K, Shimazaki A, Kato M, Tanihara H, Inoue T.
2. 発表標題 Transcriptomics in rabbit bleb after trabeculectomy or Microshunt insertion
3. 学会等名 9th World Glaucoma E-Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakamura K, Fujimoto T, Maki K, Shimazaki A, Kato M, Tanihara H, Inoue T.
2. 発表標題 The effects of materials of glaucoma drainage devices on rabbit's ocular tissue.
3. 学会等名 9th World Glaucoma E-Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Matsumura T, Fujimoto T, Iraha S, Futakuchi A, Takihara Y, Watanabe-Kitamura F, Takahashi E, Inoue-Mochita M, Inoue T.
2. 発表標題	TGF- β -induced activation of conjunctival fibroblasts is modulated by FGF-2 and substratum stiffness.
3. 学会等名	9th World Glaucoma E-Congress (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Inoue T
2. 発表標題	Pseudoexfoliation-latest update, Challenges of glaucoma surgery
3. 学会等名	9th World Glaucoma E-Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	木村 顕俊, 藤本 智和, 伊良波 諭, 井上 俊洋
2. 発表標題	マイトマイシンCはヒト結膜線維芽細胞に細胞老化を誘導する
3. 学会等名	第127回日本眼科学会総会 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	船藏直史, 古賀友紹, 洪 性賢, 衛藤 貫, 井上俊洋, 中尾光善
2. 発表標題	リジン特異的脱メチル化酵素Kdm7aはM1/M2マクロファージ均衡を制御する
3. 学会等名	第46回日本分子生物学会 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名 松村 智世, 眞名子 聖史, 高橋 枝里, 小島 祥, 瀧原 祐史, 井上 俊洋
2. 発表標題 ぶどう膜炎続発緑内障に対するバルベルトインプラント挿入術の成績と危険因子
3. 学会等名 第127回日本眼科学会総会 (国際学会)
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	井上 みゆき (Inoue Miyuki) (20631766)	熊本大学・大学院生命科学研究部 (医)・医学教育部研究員 (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)	

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