

“眼圧の概日リズムを副腎グルココルチコイドと交感神経  
により制御する仕組みの解明”  
～緑内障の時間治療への応用に期待～

緑内障は、眼圧が上昇する事により、視神経が傷害され失明につながる難治性の疾患です。眼圧には約 24 時間の概日リズムがあり、夜間に高くなりやすい眼圧は緑内障発症に関与すると考えられています。眼圧リズムは概日時計中枢である脳視床下部の視交叉上核（SCN）によって制御されていますが、その詳細な仕組みは不明なままでした。愛知医科大学医学部生理学講座の池上啓介助教、増淵悟教授らの研究グループは、近畿大学との共同研究により、SCN が副腎グルココルチコイドおよび交感神経ノルアドレナリンによって、眼圧リズムを生み出す巧みな仕組みを、マウスを用いた実験で世界に先駆けて明らかにしました。本研究により、緑内障の時間治療や新規治療薬の開発が期待されます。本研究成果は、2020年3月17日に米国科学誌『Investigative Ophthalmology & Visual Science』でオンライン公開されました。

### I. 研究の背景

緑内障は、日本における中途失明原因第一位の疾患で、有病率は40歳以上で5%とされています。緑内障発症の最大のリスク因子の1つとして「眼圧」がありますが、眼圧が上昇する事により、視神経が傷害されやすくなると考えられています。既に複数の眼圧を下げる点眼薬が用いられていますが、根治が難しく新たな治療法の開発が喫緊の課題になっています。

生物の多くの生理現象は約 24 時間周期の概日リズムを持っています。近年、概日リズムは時計遺伝子が駆動していることが解明されましたが、この時計遺伝子の発見が、2017年のノーベル生理学・医学賞の対象となりました。眼圧にも約 24 時間の概日リズムがあり、眼圧は昼行性夜行性動物ともに夜に上昇します。そのリズムは毛様体における「眼房水」の産生流入と、シュレム管からの流出のバランスによって決まり（図）、脳視床下部に位置する体内時計の中枢である SCN が制御していると考えられています。その仕組みは分かっていませんでした。

多くの末梢組織の概日時計は、SCN からのシグナルを受け取った副腎から分泌されるグルココルチコイドおよび交感神経から分泌されるノルアドレナリンによってリセットされます。しかし、眼圧においては、副腎を除去するとネズミにおける眼圧概日リズムの振幅も減少します

## PRESS RELEASE

---

が、ヒトでは副腎除去は影響がありません。一方、上頸神経節からの交感神経シグナルは毛様体周辺に投射し、瞳孔反射を制御しています。事実、アドレナリン受容体などの関連薬は緑内障治療に用いられています。しかし、アドレナリン  $\beta 1\beta 2$  受容体ノックアウトマウスでは眼圧リズムが維持されています。そのため、グルココルチコイドおよび交感神経だけでは眼圧リズム制御を説明できていませんでした。そこで、今回我々は眼圧リズム制御にグルココルチコイドとノルアドレナリンの両方が関わっているのではと考え、副腎・上頸神経節除去した時の眼圧リズムへの影響を検証しました。

### II. 研究内容

池上博士はマウスの副腎と上頸神経節の両方を外科的に除去したところ、恒暗条件下で眼圧リズムは夜間の上昇が抑制される形で消失しました。そこで、グルココルチコイドまたはノルアドレナリンの点眼投与により眼圧リズムが消失したマウスで眼圧の日内変動が回復するかを検討しました。その結果、点眼時刻に関わらず眼圧リズムが回復し、その位相は点眼時刻に依存していました。これらの結果は、両方が制御因子であることが判明しました。

次にグルココルチコイドおよびノルアドレナリンのターゲット部位を同定するため免疫組織化学によりグルココルチコイド受容体 (GR) と  $\beta 2$  アドレナリン受容体の発現を解析しましたところ、眼房水産生部位である毛様体の無色素上皮細胞の pars plana で強く発現していることが判明しました。

そこで、時計遺伝子 *Per2* の下流にホタルルシフェラーゼ遺伝子を導入したマウスを用いて、毛様体組織培養における *Per2* の発現リズムを時系列測定し、副腎除去や上頸神経節除去の影響を解析しました。その結果、副腎除去や上頸神経節除去では *Per2* リズムが大幅に減衰し、位相がずれてしまうことが判明しました。これらは、グルココルチコイドやノルアドレナリンが毛様体に作用し、その概日時計を制御していることを示唆しています。

さらに池上博士は毛様体時計の眼圧リズム形成への関与を明らかにするため、毛様体特異的時計遺伝子 *Bmal1* ノックアウトマウスを作製し、毛様体の概日リズムが消失したマウスを作製し、眼圧リズムへの影響を検証しました。その結果、眼圧リズムが消失するという予想とは異なり、そのリズムは維持され、眼圧リズムを生み出すには毛様体の局所時計は必要ないことが明らかになりました。

---

**PRESS RELEASE**

これらの研究成果から、眼圧リズムは副腎グルココルチコイドと交感神経アドレナリンにより制御され、毛様体上皮の時計に依存しない仕組みであることが示唆されました（図）。

**Ⅲ. 今後の展開**

今回の研究成果から、眼圧リズムはグルココルチコイドと交感神経により制御され、毛様体上皮の時計に依存しない調節機構を明らかにしました。しかし、眼房水の流出経路（線維柱帯流出路とぶどう膜強膜流出路）の概日制御機構は不明のままなど、眼圧リズムを生み出すメカニズムを完全には解明できていません。副腎グルココルチコイドと交感神経アドレナリンの相互作用、および概日分子メカニズムに関するさらなる研究は、緑内障の時間依存治療や新規治療薬の開発に役立つことが期待されます。

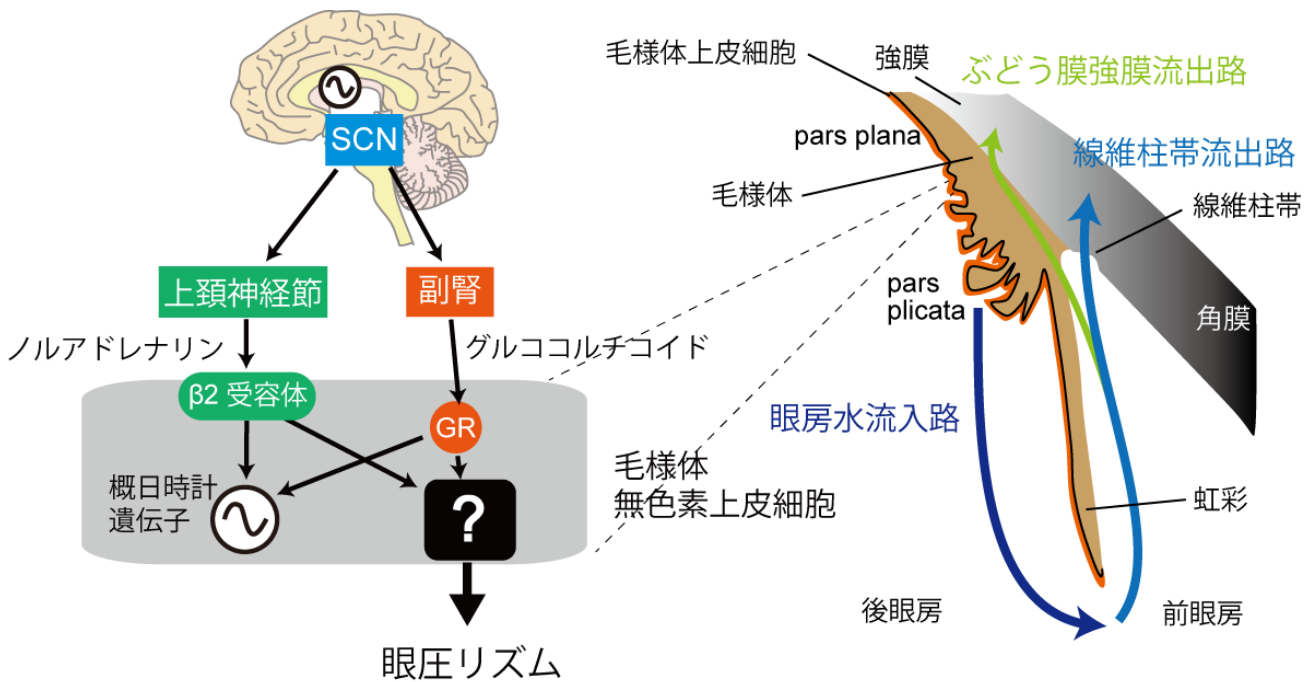


図 眼房水経路と視交叉上核による眼圧リズムの制御経路

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）、公益財団法人大幸財団、公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団、公益信託第24回日本医学会総会記念医学振興基金、公益財団法人テルモ生命科学研究振興財団の支援を受けました。

## PRESS RELEASE

### IV. 研究成果の公表

本研究成果は、令和2年3月17日（米国東海岸時間）、Investigative Ophthalmology & Visual Science 誌オンライン版として掲載されました。

論文題名：

Circadian regulation of intraocular pressure rhythm by dual pathways of glucocorticoids and sympathetic nervous system (グルココルチコイドと交感神経システムの二重経路による眼圧概日リズムの制御機構)

池上啓介 (Keisuke Ikegami) <sup>1\*</sup>, 重吉康史 (Yasufumi Shigeyoshi) <sup>2</sup>, 増淵悟 (Satoru Masubuchi) <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 愛知医科大学 医学部生理学講座

<sup>2</sup> 近畿大学 医学部解剖学教室

\*責任著者

#### **【本研究成果のポイント】**

- 副腎除去と上頸神経節除去をマウスに施すと眼圧の概日リズムが消失しました。
- グルココルチコイドとノルアドレナリンの点眼投与により眼圧リズムが回復しました。
- それらの受容体は眼房水を産生する毛様体上皮細胞に発現していました。
- 毛様体特異的時計遺伝子欠損マウスでは眼圧リズムが維持されていました。
- これらの結果は、副腎グルココルチコイドと交感神経が局所時計を介さずに眼房水産生の概日リズムを制御する可能性を示唆しました。

#### **本件に関するお問い合わせ先（研究内容）**

愛知医科大学医学部 生理学講座

助教・池上啓介

TEL：0561-62-3311(内線 12259)

FAX：0561-63-1289

e-mail: ikegami.keisuke.910@mail.aichi-med-u.ac.jp

#### **（報道に関すること）**

愛知医科大学 庶務課

Tel: 0561-61-5396, Fax: 0561-62-6690

e-mail: syomu@aichi-med-u.ac.jp