

2019年3月5日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

ドライアイ改善に新たな知見

—「豊かな環境」によりドライアイ予防・改善に期待—

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男教授、川島素子特任講師、佐野こころ特任助教らの研究グループと精神・神経科学教室の三村将教授、田中謙二准教授らの研究グループは、環境因子とドライアイの関係について共同研究を進めてきました。

このたび、ストレスを与えられたマウスは涙液量が減少すること、遊具を備えた広いケージで複数のマウスと一緒に飼育した「豊かな環境」(注1)にいとストレスによる涙液量減少が見られないこと、またストレスによって減少した涙液量は「豊かな環境」に移すことで回復が早くなることを発見しました。さらにストレスを与えたときと「豊かな環境」にいるときでは、脳由来神経栄養因子(BDNF)(注2)の脳における発現量に違いが見られ、BDNFの発現量を抑えたモデルでは涙液量が減少することを発見しました。これらの結果より、環境因子によって涙液量は変化し、涙液量の分泌制御には脳のBDNFが関与している可能性が明らかになりました。

今回の研究成果は、どのような環境にいるかということが脳を介して涙液量の分泌制御に関わっていることを示唆する新しい知見です。今後、本研究を発展させることでドライアイを予防・改善する環境づくりの提案につながることを期待されます。また、ドライアイとBDNFが関連する他疾患(ストレス関連疾患など)との関係性解明も期待されます。

今回の研究成果は、3月4日(グリニッジ標準時)に学際的総合ジャーナル『Scientific Reports』(オンライン版)に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

・ドライアイ患者数の急増

近年日本ではドライアイの悩みを抱える患者が急増しており、ドライアイ患者数は約2,200万人と報告されています(日本眼科医会「IT眼症と環境因子」研究班による調査(2003))。患者数が急増している背景としては、オフィスでのパソコンやタブレット端末などのディスプレイを使用する作業の増加が大きな要因と考えられています。実際、オフィスワーカーを対象に行った疫学調査では男性の60.1%、女性の76.5%がドライアイ確定もしくはドライアイ疑いであったことが報告されています。ドライアイは眼不快感や視機能異常を伴うため、Quality of Life(生活の質)にも影響する疾患であり、ドライアイの予防・改善方法が求められています。

・ドライアイと BDNF

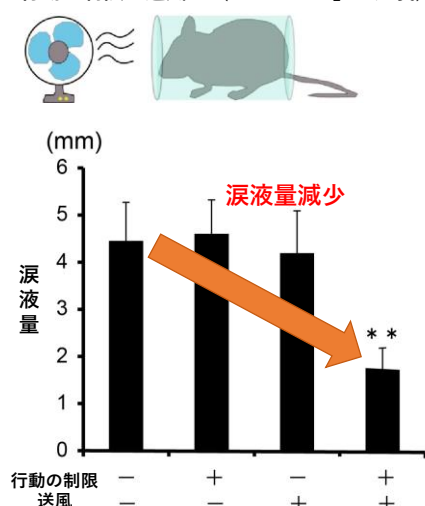
これまで、いくつかの研究によって、ドライアイと抑うつ障害や不安障害、睡眠障害などの精神疾患が関係している可能性が報告されています (Cornea.34,1545-1550(2015)、Sci. Rep.6,35276(2016))。因果関係はわかりませんが、ストレス関連疾患と BDNF の関係性を示唆する研究があること、またドライアイと BDNF の関係性を示唆する研究があることから、ドライアイ・BDNF・ストレス関連疾患の関係性を解明することは、今後の新規治療・予防法開発につながると期待されます。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

(1) ストレスを与えることにより、涙液量が減少することを発見

本研究グループは、マウスに行動を制限し、顔に風を当てるストレス負荷を 4 時間与えたところ、涙液量が減少することを発見しました (図 1)。

行動の制限+送風 (「ストレス」と定義)

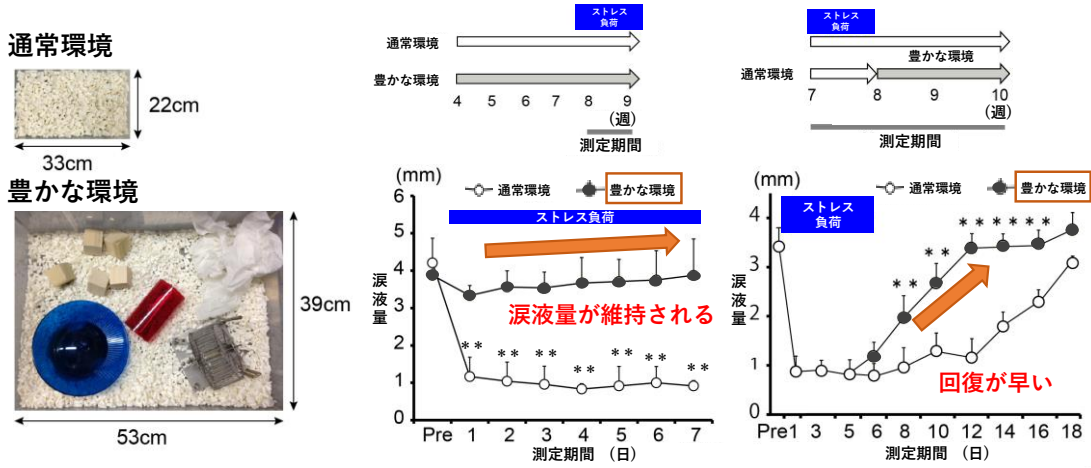


【図 1】ストレス負荷による涙液量の減少

マウスにストレス (行動を制限し、顔に風を当てる) を与え、涙液量の変化を観察した。4 時間のストレス負荷によって、涙液量が有意に減少した (** $p<0.01$)。

(2) 「豊かな環境」はストレスによる涙液量減少を予防・改善することを発見

遊具を備えた広いケージで複数のマウスを一緒に飼育した「豊かな環境」(図 2 左下) では、マウスはより多くの感覚、運動、認知的かつ社会的な刺激を受けることができます。このような環境で飼育されたマウスに対し上記のストレスを負荷したところ、狭いケージ (図 2 左上) で単独飼育する通常環境のマウスとは異なり、涙液量はほとんど減少しないことが確認されました (図 2 中央)。また、通常環境下でストレスを負荷され涙液量が減少したマウスを「豊かな環境」に移し飼育したところ、通常環境に置かれたマウスと比較して涙液量の回復が早いことがわかりました (図 2 右)。つまり、「豊かな環境」に置くことで涙液量減少を予防できること、また、涙液量減少からの回復を助けることができることが確認されました。

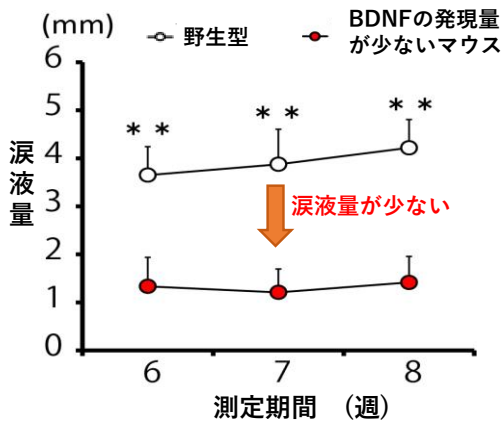


【図2】「豊かな環境」の涙液量への影響

通常環境 (SE) ではマウスを 1 匹飼育するのにに対し、「豊かな環境」 (EE) ではより大きなケージに回転車輪などの玩具を入れてマウスを 6 匹飼育する。こうすることによって、より多くの感覚、運動、認知的かつ社会的な刺激をうける生育環境になる (左)。マウスを「豊かな環境」 (EE) で飼育することによって、ストレス負荷による涙液量の減少が有意に抑制された (**p<0.01) (中)。ストレス負荷によって減少した涙液量は、「豊かな環境」 (EE) で飼育することによって回復が有意に早くなることが確認された (**p<0.01) (右)。

(3) 涙液分泌の制御には脳の BDNF が関係している可能性を発見

ストレス負荷をした時、通常環境下では脳の BDNF 発現量が減少にするのに対し、「豊かな環境」飼育下では BDNF 発現量の減少は見られませんでした。また、BDNF の発現量を抑えたモデルマウスでは涙液量が少ないことが確認されました (図 3)。



【図3】BDNF 低発現モデルマウスと野生型マウスの涙液量比較

BDNF の発現量を抑えたモデルマウスは野生型のマウスと比較して涙液量が有意に少ないことが確認された (**p<0.01)。

ストレス関連疾患の中には脳の BDNF が関与していると考えられているものがあり、さらに研究を進めることで、今後ドライアイと他疾患との関係性の解明が期待されます。また環境因子が涙液量に影響を及ぼすことが示されたことで、今後新たなドライアイ予防・改善方法として「環境づくり」によるアプローチが期待されます。これまでも当眼科学教室ではドライアイと主観的幸福感尺度についてなど、「豊かな環境」とドライアイの関係性について研究を行ってきました。今回の研究結果はストレスの多い環境なのか、「豊かな環境」なのかということが涙液量に影響を及ぼす可能性を示唆しています。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16K11301 の支援によって行われました。

4. 論文

タイトル : Enriched environment alleviates stress-induced dry-eye through the BDNF axis

著者名 : 佐野こころ、川島素子、今田敏博、鈴木暢、中村滋、三村將、田中謙二、坪田一男

掲載誌 : Scientific Reports (オンライン版)

【用語解説】

(注 1) 豊かな環境 : 「豊かな環境」(Enriched Environment) とは、トンネルなどの玩具や運動用の回転車輪を与えたり、より大きなケージで複数の個体を飼ったりすることによって動物がより多くの感覚、運動、認知的かつ社会的な刺激をうける生育環境のことです (Nat.Rev.Neurosci.,1,191-198(2000))。

(注 2) 脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor ; BDNF) :

脳由来神経栄養因子は、神経細胞の発生や成長、維持などを促す他、神経回路の発達などにも関与します。うつ病、パニック障害、アルツハイマー病などにおいて BDNF 量の変化が報告されており、精神・神経における BDNF の重要性が示唆されます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部

特任助教 佐野 こころ (さの こころ)

教授 坪田 一男 (つぼた かずお)

TEL : 03-5363-3269 Fax : 03-3358-5961

E-mail : kokoro.sano@keio.jp

E-mail : tsubota@z3.keio.jp

<http://ophthal.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課 : 鈴木・山崎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。