

2021年5月25日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

バイオレット光は非視覚光受容体 OPN5 を介して近視進行抑制する

－光受容タンパク質 OPN5 の機能解明と近視治療ターゲットとしての期待－

慶應義塾大学医学部眼科学教室の坪田一男名誉教授（株式会社坪田ラボ CEO）、栗原俊英専任講師、大学病院研修医の姜效炎（ジャン・ショウエン）（研究当時：大学院博士課程）らの研究グループは、ジョージア工科大学 Mabelle T. Pardue 教授、シンシナティ小児病院 Richard A. Lang 教授らとの国際共同研究で、網膜神経節細胞に発現する非視覚型光受容体 OPN5（ニューロプシン）が短波長可視光領域の光を受容することにより近視進行を抑制することを解明しました。

本研究グループは、360nm～400 nm の可視光（以下、バイオレット光）が近視進行を抑制することを世界で初めて報告しました（参考 1、参考 2）。一方、その作用機序については詳細に解明されていませんでした。このたび、同グループは独自に開発した近視モデルマウス（参考 3）を用いて、バイオレット光がマウス網膜内層の網膜神経節細胞に発現する網膜局所の概日リズムや眼内の血管発生、深部体温の調節などに関与する光受容体 OPN5 で受光されることにより、脈絡膜厚を維持することで近視進行を抑制する仕組みを解明しました。この知見はバイオレット光の近視抑制効果を理論付けるだけでなく、近年新たに発見された非視覚型光受容タンパク質 OPN5 の機能解明にも繋がり、今後近視進行抑制の標的として有用な介入方法の開発の一助になることが期待されます。

今回の研究成果は、2021年6月1日（米国東部時間）に、学際的総合ジャーナル『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS）』に掲載されます。オンライン版ではすでに公開されています。

1. 研究の背景と概要

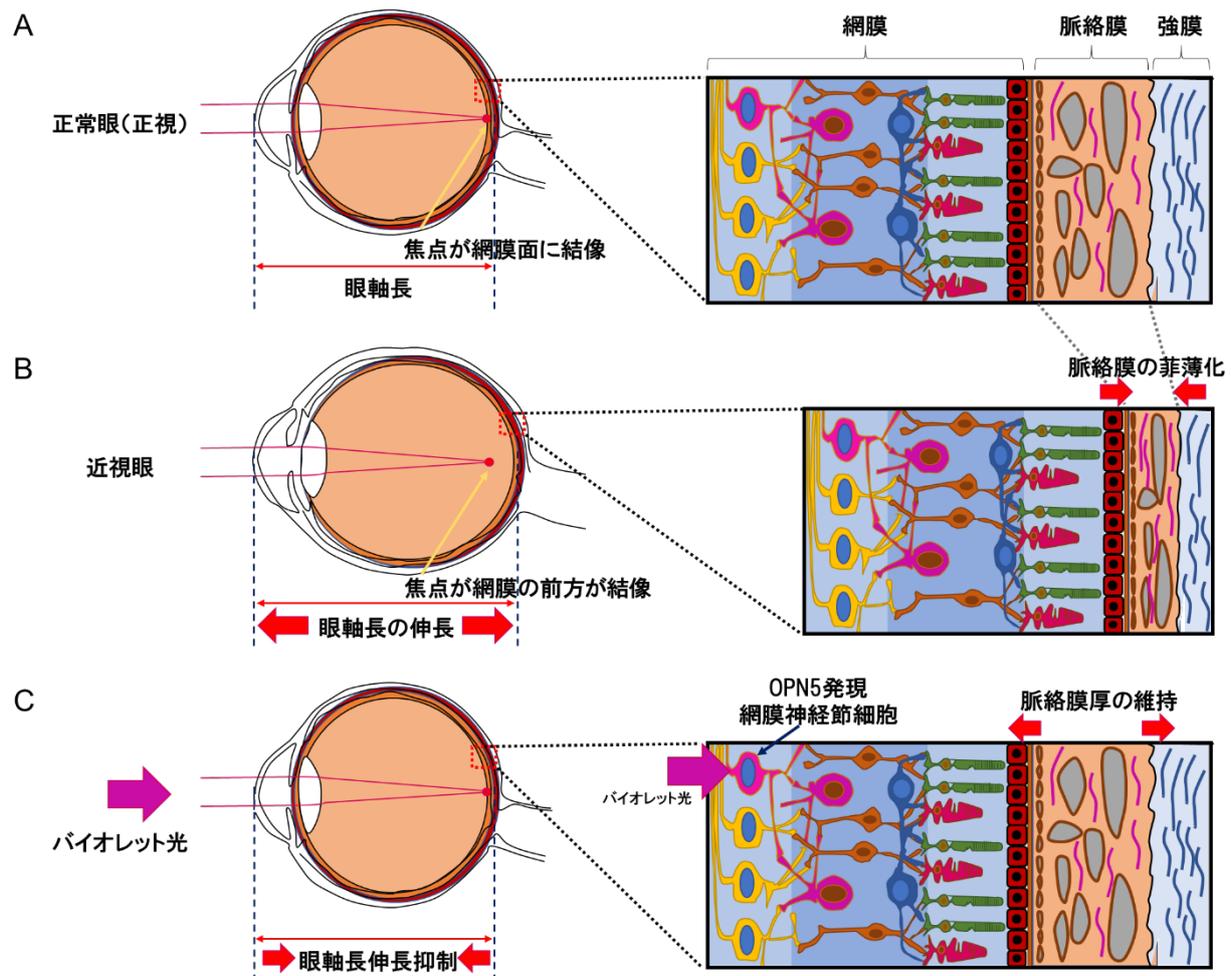
ここ数十年において、全世界で近視の有病率が飛躍的に増加しており、すでに人類の3分の1が近視だと言われています。その勢いに歯止めをかけなければ、2050年には全世界において50億人が近視になると推測され、パンデミックと言っても過言ではない状況です。特にアジア諸国においては近視有病率の上昇がさらに顕著であり、最近の本研究グループの調査研究では東京都内の中学校における95%の生徒が近視になっていることが明らかとなっています（参考4）。

近視の多くの病態の本質は目の前後の長さ（眼軸長）が伸びることです。そのため、眼球の変形により網膜剥離や黄斑病変など、失明に繋がる合併症が引き起こされます。近視は不

便だけでなく、中途失明の原因となり得ることが知られています。実際、近視は中国において白内障に続く中途失明原因の第2位となっています。したがって、近視進行機序の解明とそれを食い止める手段の開発は喫緊の課題です。

近年、屋外環境による近視抑制効果が注目を集めています。屋外環境光に豊富に含まれるバイオレット光は可視光中の短波長領域（360nm～400nm）を指し、その近視抑制効果が明らかとなったことから、屋外活動の減少に起因するバイオレット光不足が近年の近視有病率の急激な上昇の一因となっていることが推測されています。一方、バイオレット光がどのような経路を経て近視進行（眼軸長伸長）を抑制するのかが詳細に解明されていませんでした。

本研究では新規に確立した近視モデルマウス及び遺伝子改変技術を利用して、バイオレット光の近視進行抑制分子メカニズムに迫りました（図1）。

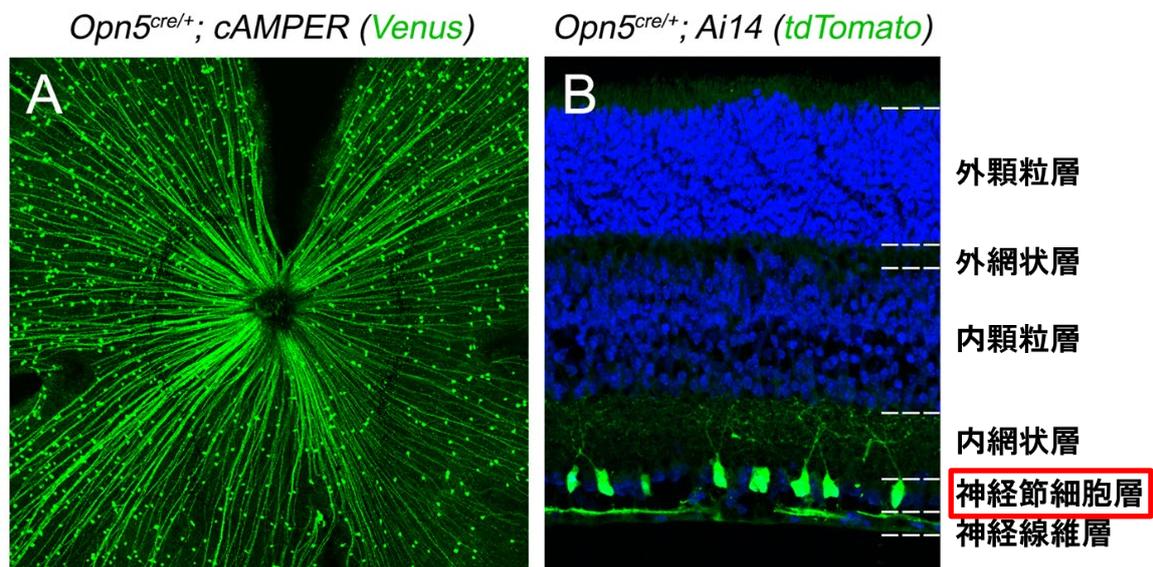


【図1】近視進行（眼軸長伸長）と OPN5 を介したバイオレット光による抑制。(A) 屈折異常がない場合（正視）、焦点は網膜面に結像する。(B) 眼軸長の伸長に伴い、焦点が網膜より前方で結像し、近視が進行する。近視眼では脈絡膜の菲薄化が観察される。(C) 網膜内層に存在する一部の網膜神経節細胞が発現する OPN5 でバイオレット光が受光されることにより、脈絡膜厚が維持され、眼軸長伸長（近視進行）が抑制される。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

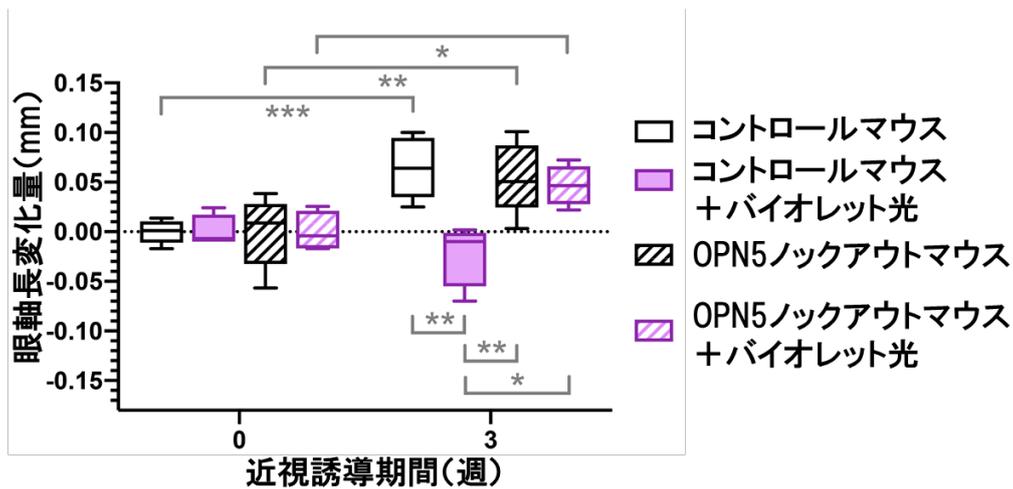
OPN5（ニューロプシン）は近年新たに発見された光受容体（注1）で、ヒト、マウスにおいてバイオレット光領域内の 380nm を最大吸収波長に持ちます。網膜視細胞に発現する光

受容体とは異なり、OPN5 は視覚に寄与せず、網膜局所の概日リズムや眼内の血管発生、深部体温の調節などに関与していることがこれまで報告されています (参考 5) が、その機能全容はいまだ不明です。今回の研究で、OPN5 特異的に Cre リコンビナーゼを発現する遺伝子改変動物 (*Opn5^{cre/+}* マウス) と蛍光レポーターマウスを交配し、OPN5 が存在する細胞に蛍光色素を発現させることで、マウス網膜において網膜内層に位置する一部の網膜神経節細胞に発現していることを確認しました (図 2)。



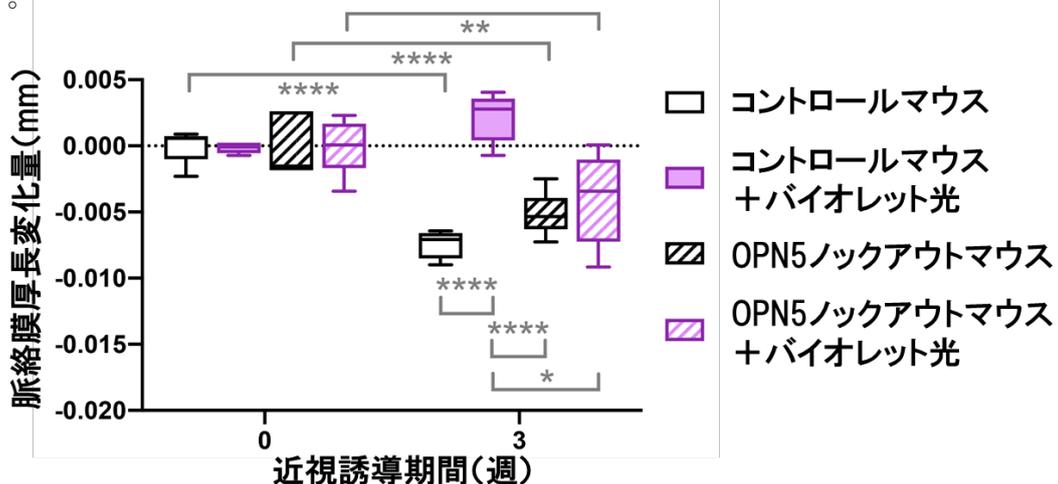
【図2】網膜における OPN5 の発現様式。*Opn5^{cre/+}* マウスと複数の蛍光 (Venus および tdTomato) レポーターマウスの交配により、フラットマウント (A、全体像) および凍結切片 (B、断面) から、神経節細胞層に存在する一部の網膜神経節細胞が OPN5 を発現することを確認した。

研究グループが開発し以前に報告した近視モデルマウス (参考 3) を用いると、ヒトでみられる近視と同様に眼軸長の伸長を誘導できます。そこへ一日 3 時間のバイオレット光を照射すると、これまでヒヨコ近視モデルあるいは臨床でみられた眼軸長伸長抑制効果 (参考 1、参考 2) をマウスでも同様に観察しました。一方、網膜神経細胞特異的に *Opn5* 遺伝子を欠損させた遺伝子改変動物 (OPN5 ノックアウトマウス) を作成したところ、バイオレット光による眼軸長伸長抑制効果 (近視進行抑制効果) が失われることがわかりました (図 3)。これらの結果は、網膜内層に存在する網膜神経節細胞が発現する OPN5 が、バイオレット光を眼内で受光することで、近視進行抑制効果をもたらすことを示唆しています。



【図3】バイオレット光が眼軸長伸長（近視進行）に与える効果。近視モデルマウスでは3週間の近視誘導で有意な眼軸長伸長がみられる。バイオレット光照射は近視誘導による眼軸長伸長を抑制するが、網膜特異的 OPN5 ノックアウトマウスではその効果が失われる。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ANOVA.

さらに、研究グループは脈絡膜厚の変化に注目しました。近視進行の過程で脈絡膜が菲薄化することは臨床的によく知られており、強度近視眼では非常に薄い脈絡膜を観察することがあります。今回の研究で、近視誘導に伴い菲薄化する脈絡膜厚をバイオレット光で維持することができる一方、OPN5 ノックアウトマウスではその維持効果が消失することがわかりました（図4）。これらの結果は、OPN5 によるバイオレット光刺激が脈絡膜厚を制御することを示しており、脈絡膜厚の変化が眼軸長伸長（近視進行）に影響を与えることを示唆しています。



【図4】バイオレット光が脈絡膜厚に与える影響。近視モデルマウスでは3週間の近視誘導で脈絡膜厚の菲薄化がみられる。バイオレット光照射は近視誘導による脈絡膜厚菲薄化を有意に抑制するが、網膜特異的 OPN5 ノックアウトマウスではその抑制効果が失われる。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$. ANOVA.

本研究成果はバイオレット光の作用機序を明らかにすると同時に、非視覚光受容体 OPN5 の新たな生理機能をも解明し、近視予防・治療戦略に抜本的な改善策を提示しました。網膜における光受容は視覚だけでなく、生体の恒常性を維持するうえで重要な役割を果たしていることが新たに分かりました。今後、現代社会で爆発的に増加する近視有病率を抑制するうえで、非視覚光受容体を標的とした近視進行コントロールの可能性が明らかとなりました。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP18K09424 および株式会社坪田ラボの支援によって行われました。

4. 論文

タイトル : Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice

タイトル和訳 : バイオレット光はニューロプシン(OPN5)を介してレンズ誘導近視モデルマウスの近視進行を抑制する

著者名 : 姜效炎、Machelle T. Pardue、森紀和子、池田真一、鳥居秀成、Shane D'Souza、Richard A. Lang、栗原俊英、坪田一男

掲載誌 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

DOI : 10.1073/pnas.2018840118

【用語解説】

(注 1) 光受容体 : 特定の波長領域の光を吸収し、機能を発揮する膜タンパク質で、そのうちビタミン A 誘導体レチナールを利用するものはオプシンと総称されます。網膜にはロドプシン (OPN2) のように視覚に関わるオプシンの他に、本研究で着目した OPN5 (ニューロプシン) や全身の概日リズム調節に関わる OPN4 (メラノプシン) などが存在し、非視覚型光受容体と呼ばれています。

【参考】

(参考 1) 2016 年 12 月 26 日プレスリリース

現代社会に欠如しているバイオレット光が近視進行を抑制することを発見
—近視進行抑制に紫の光—

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2016/12/26/28-19271/>

(論文 : Torii H *et al.*, *EBioMedicine*.)

(参考 2) 2017 年 11 月 22 日プレスリリース

バイオレットライトが成人の強度近視患者に対しても近視進行を抑制する可能性
を発見—強度近視による失明予防に一步前進か—

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2017/11/22/28-37413/>

(論文 : Torii H *et al.*, *Sci Rep*. 2017)

(参考 3) 2018 年 2 月 23 日プレスリリース

新しい近視モデルマウスを確立—マウス専用メガネ・精密形態測定で、近視予防・治療薬の開発を促進—

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2018/2/23/28-42233/>

(論文 : Jiang X *et al.*, *Sci Rep.* 2018)

(参考 4) 2019 年 8 月 19 日プレスリリース

小中学生の近視増加傾向への警鐘—都内小学生の約 80%、都内中学生の約 95%が近視—

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2019/8/19/28-59721/>

(論文 : Yotsukura E *et al.*, *JAMA Ophthalmol.* 2019)

(参考 5) Buhr ED *et al.*, *PNAS.* 2015, Nguyen MT, *et al.*, *Nat Cell Biol.* 2019, Zhang KX *et al.*, *Nature.* 2020

※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眼科学教室

専任講師 栗原 俊英 (くりはら としひで)

TEL : 03-5315-4132 FAX : 03-5363-3274 E-mail : kurihara@z8.keio.jp

<https://eye-keio.jp/>

<http://lab.opthal.med.keio.ac.jp/program/kuriharas-lab>

【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 : 山崎・飯塚

〒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。