

2022年10月11日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 強膜小胞体ストレスの制御による近視発症・進行抑制 —近視進行メカニズムの解明と新規近視治療薬創出への期待—

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）、栗原俊英准教授、池田真一特任助教らの研究グループは、強膜（いわゆる白目の部分）に生じる小胞体ストレス（注1）が近視進行の中心的役割を担っており、その制御により近視進行を抑制することができることを解明しました。

本成果は、増加の一途をたどる近視に関して、その原因となる分子メカニズムを見出したという点で今後の近視治療の研究を促進するだけでなく、効果的で安全な薬剤治療の創出に繋がるという点で社会的意義が極めて大きいと考えられます。

今回の研究成果は、10月10日（グリニッジ標準時）に学際的総合ジャーナル *Nature Communications*（オンライン版）に掲載されました。

### 1. 研究の背景と概要

この50～60年の間で全世界の近視は爆発的に増加し、特にアジア圏では顕著であり、我々の研究グループの調査研究では東京都内の中学校において約95%の生徒が近視であることが明らかとなっています（Yotsukura et al, *JAMA Ophthalmol*, 2019、参考1）。

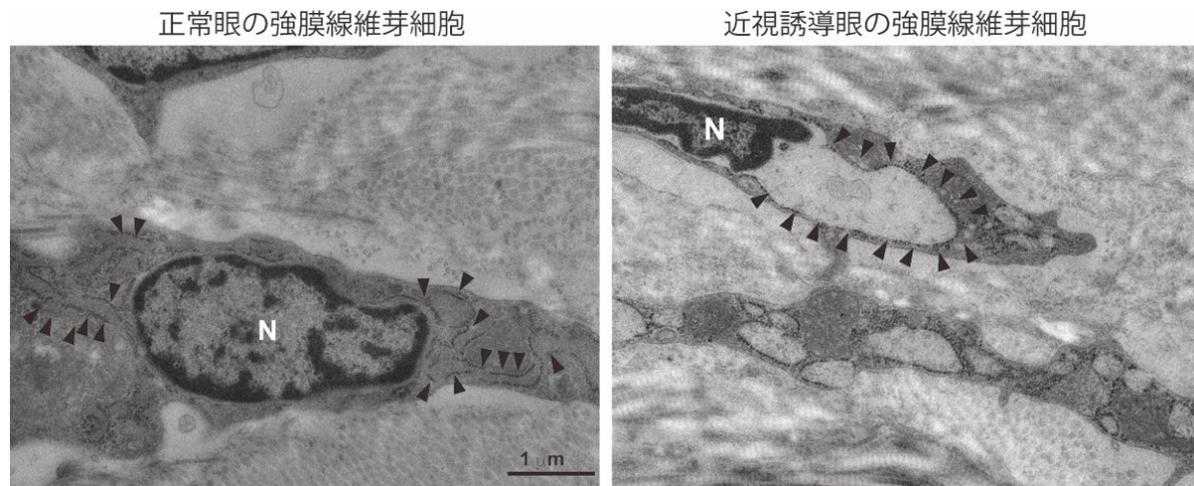
近視の病態の本質は目の前後軸の長さ（眼軸長、注2）が伸びることにあります。この形態の変化によって目の後ろに物理的負荷が加わり、網膜剥離や黄斑症、視神経症などの失明につながりうる合併症が引き起こされます。実際に、日本より深刻な近視危機にある中国では近視は中途失明原因の第2位となっています。また眼軸長が長い人は加齢に伴う視覚障害のリスクが大幅に増加すること、一方、眼軸長をわずかでも短く保つことでそのリスクがかなり軽減されることが明らかにされ（Willem et al, *JAMA Ophthalmol*, 2016）、近視進行を食い止める、すなわち過剰な眼軸長伸長を抑制する必要性が認識されるようになってきました。

眼球は強膜（いわゆる白目の部分）と呼ばれる眼球の最も外側に位置する、主にコラーゲン線維と線維芽細胞からなる組織によって維持されています。近視は眼球の形態変化を伴うため、本研究では強膜に着目することでその分子メカニズムの解明を行いました。

### 2. 研究の成果と意義・今後の展開

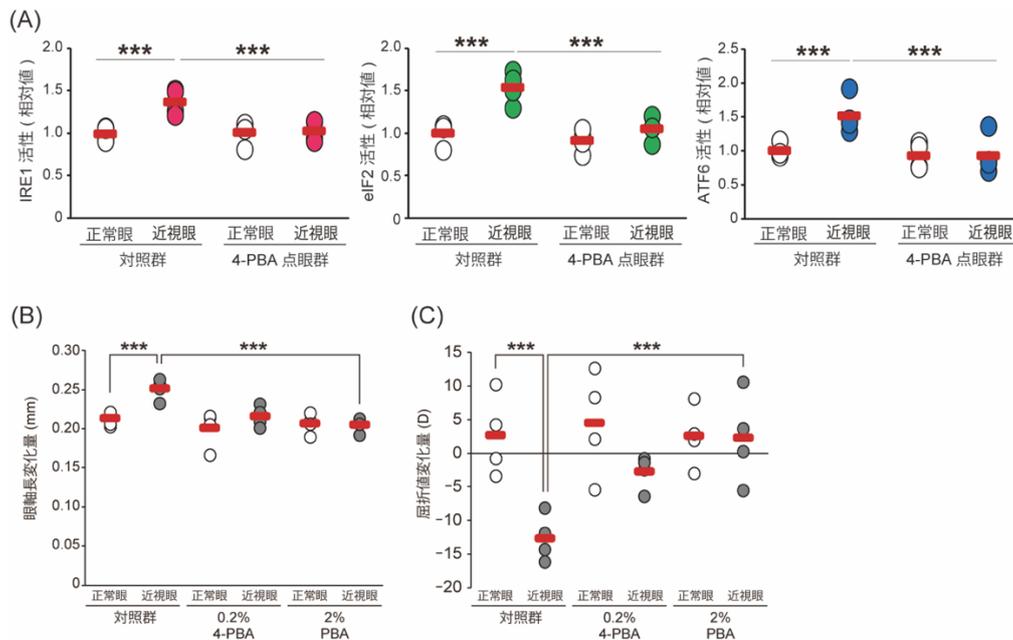
本研究グループが開発した近視モデルマウス（参考2）ではヒトで見られる近視と同様に眼

軸長が伸び、強膜が薄くなっていることがわかります。本モデルマウスの強膜を、透過型電子顕微鏡を用いて観察すると、近視強膜の線維芽細胞では、粗面小胞体の膨張が観察されました。これは小胞体の中に、折り畳み不全のタンパク質が蓄積したときに認められる所見で、この状態のことを小胞体ストレスと呼びます（図1）。



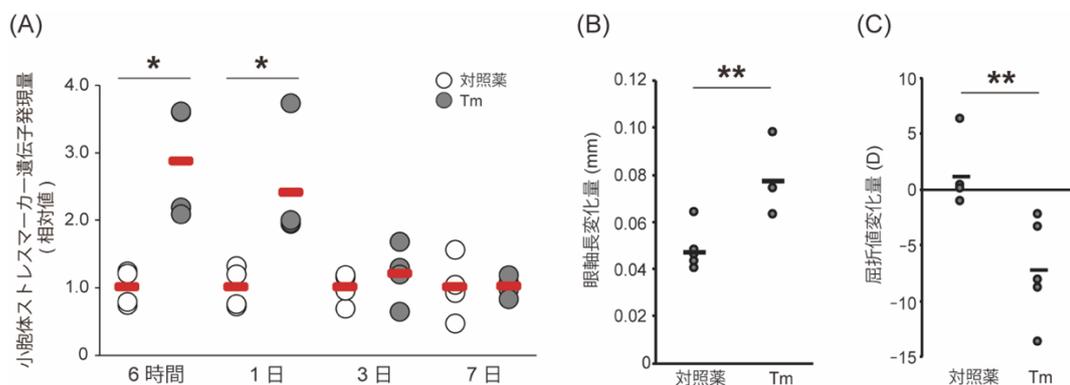
【図1】近視誘導による強膜粗面小胞体の膨張。(左) 正常眼。黒点 (リボソーム) で覆われた平らな袋状の構造 (粗面小胞体) が認められる。(右) 近視誘導眼。顕著な粗面小胞体の膨張が認められる。

上述の結果では、近視になったから小胞体ストレスが生じているのか、それとも小胞体ストレスが生じるから近視になるのか、因果関係は明らかではありません。そこで、タンパク質の正常な高次構造形成を促進することで小胞体ストレスを減弱させる低分子化合物 (ケミカルシャペロン)、4-phenylbutyric acid (4-PBA) を近視誘導時に点眼投与し、近視が抑制されるかどうかを検討しました。その結果、4-PBA 点眼群では、4-PBA を含まない溶媒のみを点眼した対照群と比較して、小胞体ストレスの指標となる小胞体ストレスのマーカータンパク質の活性化が認められませんでした (図 2A)。さらに点眼する 4-PBA の濃度が高いほど、近視の指標である眼軸長 (長ければ近視) の伸長と屈折度数 (マイナスになると近視、注 3) の低下が抑制されました (図 2B、2C)。この抑制効果は他のケミカルシャペロンでも同様に認められました。



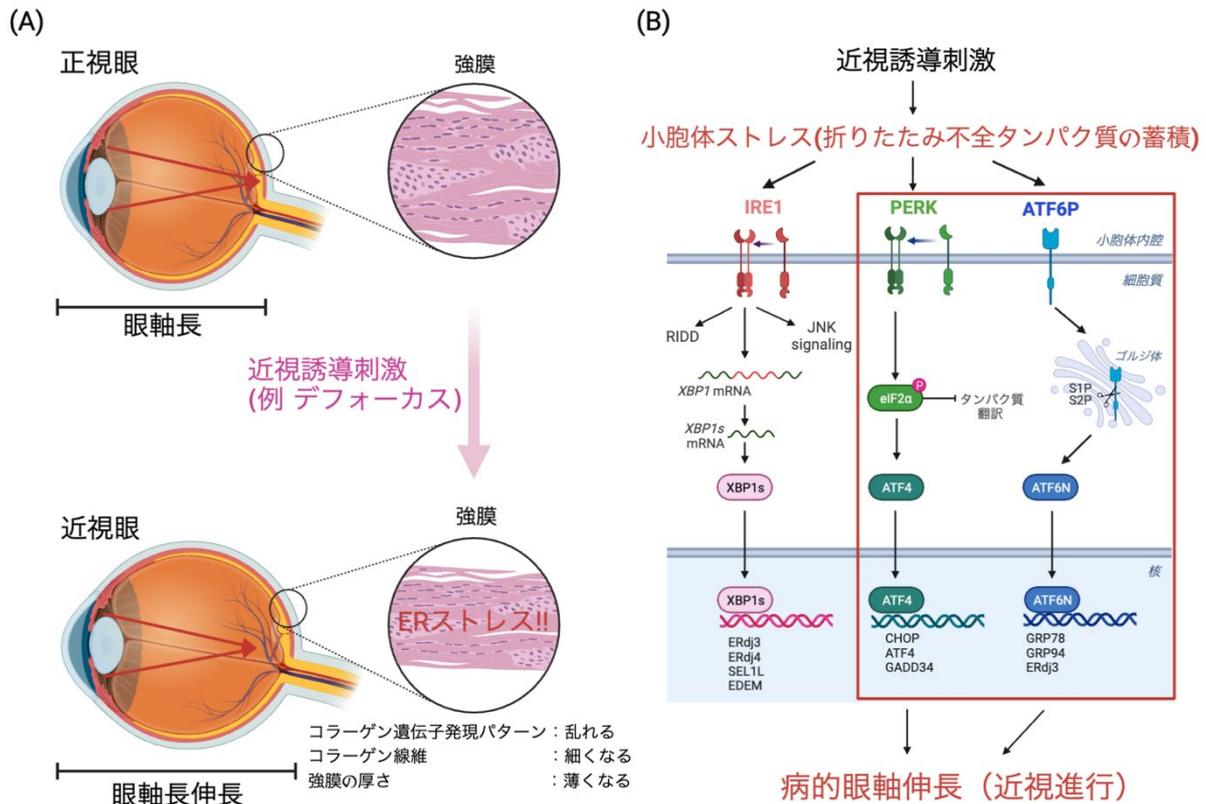
【図2】4-PBA 点眼による近視化の抑制。(A) 小胞体ストレスのマーカである IRE1, eIF2,ATF6 の活性化。対照群では近視眼で活性化が生じるのに対して 4-PBA 点眼群ではそれが生じない (B) 4-PBA 点眼による眼軸伸長抑制効果。上に行くほど眼軸が伸長している (近視が進んでいる) ことを示す。対照群では正常眼と比較して近視眼ではより眼軸が伸長しているが、4-PBA 点眼群では近視眼における過剰な眼軸伸長が容量依存的に抑制されている。(C) 4-PBA 点眼による屈折低下抑制効果。下に行くほど近視が進んでいることを示す。近視眼における屈折度数の低下が 4-PBA 点眼群では容量依存的に抑制されている。

ツニカマイシン (Tm) は小胞体機能を担う酵素を阻害することで実験的に小胞体ストレスを誘導することができる薬剤として知られています。研究グループは Tm の点眼投与によって強膜小胞体ストレスが一過的に誘導できることを見出しました (図3A)。そこで強膜小胞体ストレスを誘導することで近視化が生じるかを検討したところ、非投与眼と比較して Tm 投与眼では眼軸の伸長 (図3B) ならびに屈折度数の低下 (図3C) が認められ、強膜小胞体ストレスの誘導により近視が生じていることが示されました。



【図3】小胞体ストレス誘導による近視化。(A) 小胞体ストレスのマーカ遺伝子発現量 (Tm 投与 6 時間、1 日、3 日、7 日に評価)。投与後 1 日までは小胞体ストレスマーカ遺伝子の発現量が対照薬投与眼と比較し Tm 投与眼で高い。(B) Tm 点眼による眼軸伸長効果。Tm 投与眼では対照薬投与眼と比較しより眼軸が伸長する。(C) Tm 点眼による屈折低下効果。Tm 投与眼では対照薬投与眼と比較し屈折値の低下が認められた。

今回の結果は、強膜小胞体ストレスが近視発症・進行の機序であることを示し（図4）、小胞体ストレスを制御することによって効果的に近視進行を抑制できることを示しています。近視は患者数の多さ及び視覚障害の危険性を有しているにもかかわらず、効果的かつ安全に眼軸伸長を抑制する薬剤は現存しません。本研究で見出した4-PBAは近視の治療を可能とする薬剤の創出につながるものであり社会的なインパクトが極めて大きいものであると考えられます。



【図4】近視進行における強膜小胞体ストレスの関与 (A) 正視（正常）眼と近視眼。近視眼の強膜では小胞体ストレスが生じ、それによりコラーゲン遺伝子発現プロファイルの変化やコラーゲン分解促進などが起こることで強膜の菲薄化や物性の変化が生じる。その結果、眼軸長が伸長し、網膜より前面で焦点を結ぶようになる。(B) 近視進行のメカニズム。近視誘導刺激は強膜で小胞体ストレスを惹起し、その下流のPERK, ATF6 経路を介して眼軸を伸長する。

### 3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16H03258・JP 20K09834、J&J Surgical Vision (AMO) 契約研究助成 AS2020A000130617 の支援および株式会社坪田ラボとの共同研究によって行われました。

### 4. 論文

タイトル：Scleral PERK and ATF6 as targets of myopic axial elongation of mouse eyes

著者名：池田 真一、栗原 俊英、姜 效炎、三輪 幸裕、李 德鎬、芹澤 奈保、丁 憲煜、森 紀和子、堅田 侑作、國見 洋光、小澤 信博、正田 千穂、伊吹 麻里、

### 【用語解説】

- (注 1) 小胞体ストレス：小胞体は細胞内小器官の 1 つで核の外膜とつながった平らな袋状の構造をとり、その表面にリボソームが付着したものを粗面小胞体と呼ぶ。粗面小胞体はリボソームで合成されたポリペプチドを取り込み、適切な形へ折り畳んだり、修飾したりすることで生理活性を有するタンパク質を生成する。何らかの理由で小胞体内腔に正しく折り畳みがなされなかったタンパク質や正常な修飾を受けていないタンパク質が過剰に蓄積する状況を小胞体ストレスと呼び、生体はこの状況を打破するためのシステム (Unfolding Protein Response: UPR) を有している。このシステムは IRE1-XBP1 経路, PERK-eIF2 経路、ATF6 経路を介して実行され、これらの経路の活性化は小胞体ストレスの指標として用いられる。
- (注 2) 眼軸長：角膜頂点から網膜までの長さ。眼軸長が伸長するとそれに伴い網膜も後方へと牽引され結果として網膜の手前に焦点を結ぶこととなり、これが近視と呼ばれる。
- (注 3) 屈折度数：レンズなどが光を屈折させる力を焦点距離の逆数として数値化したもの。単位はジオプター (D)。眼球に侵入した平行光線は角膜と水晶体で屈折され、網膜で焦点を結ぶよう調節される。網膜で焦点が合う状態を 0 とし、網膜よりも後方で焦点を結ぶ場合 (遠視) を +、網膜よりも前方で焦点を結ぶ場合 (近視) を - を付けて表す。

### 【参考】

- (参考1) 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2) 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)

※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

准教授 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

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

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

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒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>