

2024年2月22日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

近視が進行する際に白目の変形に関わる遺伝子の発見

— トロンボスポンジン 1 による強膜リモデリング —

慶應義塾大学医学部眼科学教室の栗原俊英准教授、池田真一特任講師、陳俊翰（同大学院医学研究科博士課程）らの研究グループは、株式会社坪田ラボ（坪田一男 CEO、本学名誉教授）との共同研究で、近視が生じる際に認められる強膜（いわゆる白目の部分）が変形しやすくなる状態（強膜リモデリング）は、強膜におけるトロンボスポンジン 1（*Thbs1*）という遺伝子の発現が減少することが引き金となり、強膜構造タンパクの減少および分解酵素の増加を引き起こすことで生じることを、データベース分析とバイオインフォマティクス、動物実験を駆使することで明らかにしました。

本研究は、近視強膜に生じている病的変化の原因を明らかにすることで今後の近視予防・治療法の開発を促進するだけにとどまらず、生物統計学と実験研究とを組み合わせることにより新たな近視治療戦略を短時間で正確に見出していくことが可能であることも示したものであり、社会的意義の大きい研究であると考えられます。

今回の研究成果は、2月14日（グリニッジ標準時）に国際医学誌である *Molecular Medicine* に掲載されました。

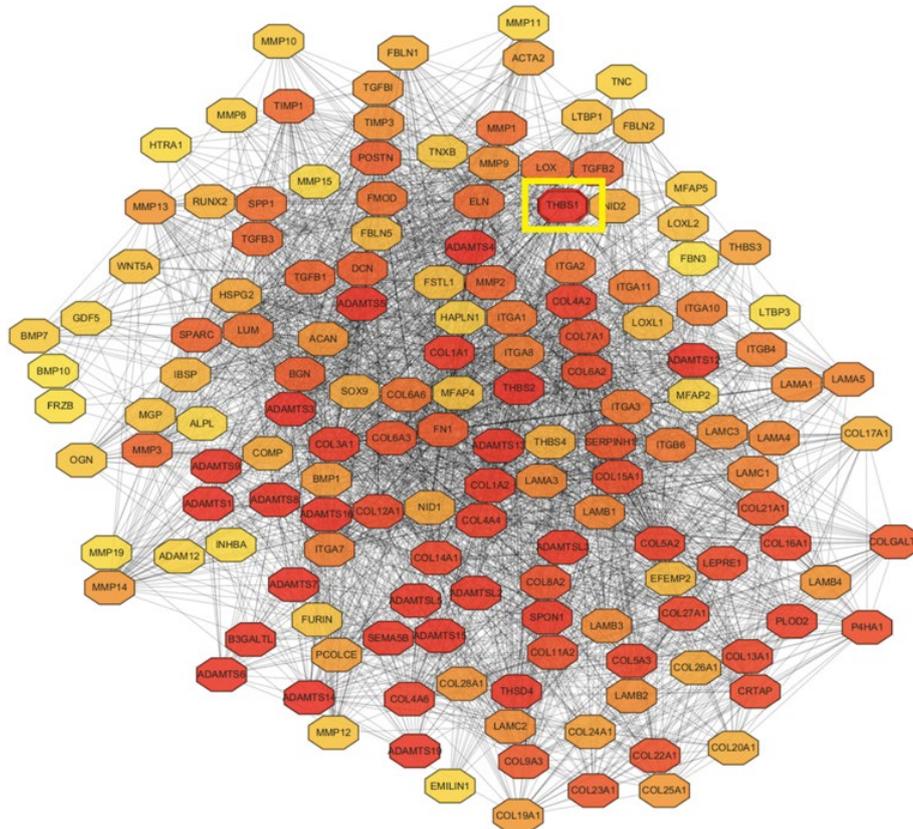
1. 研究の背景と概要

この 50～60 年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）。

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、コラーゲン線維を主とする細胞外マトリックス（ECM）（注1）と線維芽細胞からなる硬い組織によってその形が維持されています。近視の病態の本質は目の前後軸の長さ（眼軸長）が伸びることにあります。この形態変化のためには強膜が先行して変形しやすい状態になると考えられており、これを強膜リモデリング（注2）と呼びます。我々は、近視眼の強膜では小胞体ストレスと呼ばれるストレスが起こっていることを見出し（Ikeda SI et al, *Nat Commun.*, 2022、参考2）、強膜への小胞体ストレスの負荷が強膜リモデリングを引き起こして近視につながることを明らかにしましたが（Kang L et al, *Eye Vis.*, 2023）、強膜リモデリングを引き起こす分子メカニズムの詳細は不明でした。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

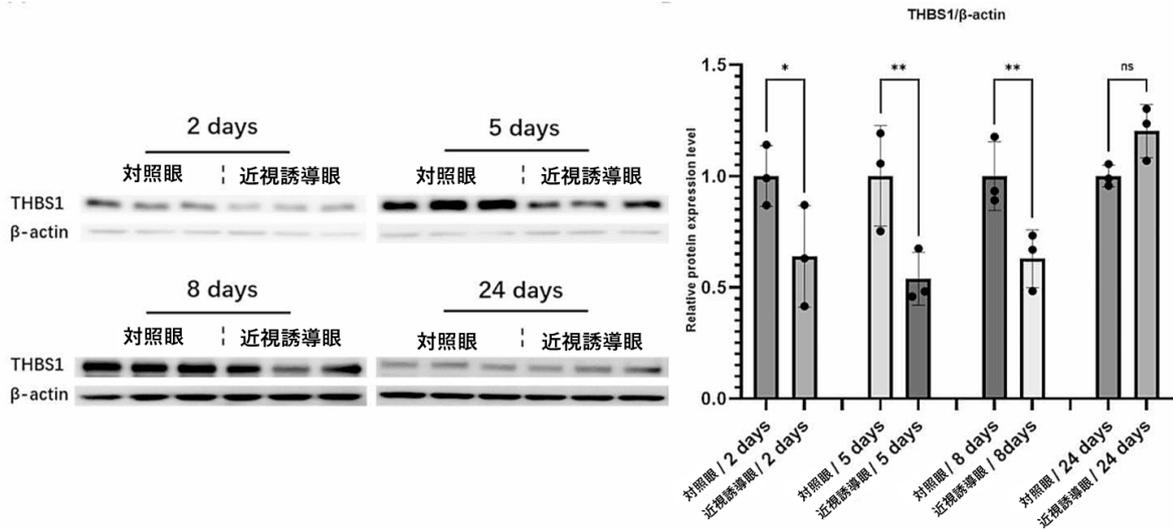
我々はまず、データベース探索により得られた近視および ECM に関連する遺伝子に基づき、近視に伴う ECM の変化に潜在的に関わる遺伝子を予測しました。次に、得られた遺伝子がどのような生物学的プロセスに関わっているのか、どう相互作用しているのかをバイオインフォマティクスツールを用いて検証した結果、トロンボスポンジン 1 (*Thbs1*) が強膜 ECM のリモデリングにおける極めて重要な遺伝子である可能性が同定されました (図 1)。



【図1】 データベース解析およびバイオインフォマティクス解析によるトロンボスポンジン 1 (*Thbs1*) の同定

各ノードは遺伝子を、線は遺伝子同士の相互作用を表します。ノードの色が暗いほど(赤>黄)中心性が高く、最も中心性の高い遺伝子として *Thbs1* (黄色枠) が同定されました。

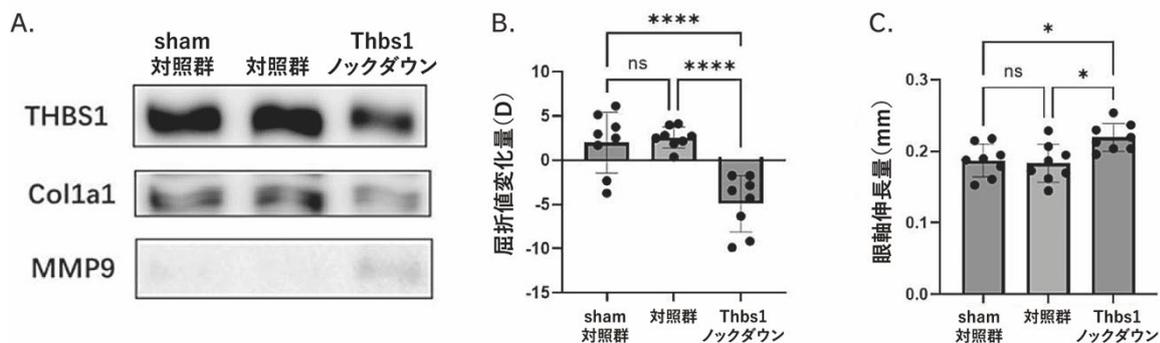
次に、同定された *Thbs1* が実際に近視進行に関わっているのかどうかを動物実験により確かめることにしました。まず、我々が開発したマイナスレンズ装用によるマウス近視モデルを用いて強膜における *THBS1* の発現量を検討したところ、近視誘導初期のタイミングで強膜の *THBS1* 発現が低下していることがわかりました (図 2)。



【図2】近視誘導による強膜 THBS1 タンパク質の発現量の変化

近視誘導 2,5,8 日目までは近視誘導を施した強膜で THBS1 の発現量が低く、24 日目には両者における差がなくなっていました。

この THBS1 発現減少が強膜リモデリング、さらには近視発症に関与しているのかどうかを確認するために、強膜で *Thbs1* をノックダウン(遺伝子発現量を人為的に減少させる操作)する実験を行いました。強膜 *Thbs1* をノックダウンすることで、強膜リモデリングに関連する matrix metalloproteinases-9 (MMP9) の発現が亢進し、強膜を構成するコラーゲンであるコラーゲン 1A1 (Col1a1) の発現が低下しており、屈折の近視化および眼軸長の伸長が生じました (図 3)。



【図3】強膜 *Thbs1* のノックダウンによる強膜リモデリングと近視化

(A) *Thbs1* のノックダウンによって強膜の構造タンパク質であるコラーゲン 1(Col1A1)が減少し、ECM 分解酵素である matrix metalloproteinases-9(MMP9)が増加しました。*Thbs1* のノックダウンにより、屈折の近視化 (B) および眼軸長の伸長 (C) が生じました。

今回の結果は、近視進行における強膜のリモデリングを引き起こす分子を同定したものであり、強膜 *Thbs1* の発現制御により近視進行を制御できる可能性を示唆するものです。強膜は眼球の最も外側にあるという解剖学的優位性から点眼薬による介入がしやすい組織であることも踏まえると、本研究をもとに強膜 *Thbs1* を標的とした創薬につながりうるインパクトの大きい研究であると考えられます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP 20K09834、J&J Surgical Vision (AMO) 契約研究助成 AS2020A000130617、日本医療研究開発機構革新的先端研究開発支援事業 非視覚型光受容体による光マルチセンシング機構の解明と光新規治療法開発 (JP22gm1510007) 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 remodeling during myopia development in mice eyes: a potential role of thrombospondin-1

著者名 : 陳俊翰, 池田真一, 楊雅静, 張琰, 馬子妍, 梁逸凡, 根岸一乃, 坪田一男, 栗原俊英

DOI : 10.1186/s10020-024-00795-x

掲載誌 : *Molecular Medicine*

【用語解説】

(注1) 細胞外マトリックス (ECM) : すべての組織、臓器に存在する非細胞性の構成成分で、コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ラミニンといった線維状タンパク質とプロテオグリカンなどの高分子により構成されている。細胞外間質を埋めたり、細胞の足場となったりして組織の物理学的・生化学的特性を規定している。

(注2) 強膜リモデリング : 強膜を構成する ECM の量の変化、質の変化により強膜 ECM が異なる平衡状態になること。ここでは剛性や弾性の低下といった変形しやすいという状態になることを指す。

【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) 2022年10月11日プレスリリース

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治療薬創出への期待—

<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2022/10/11/28-132566/>

(論文 : Ikeda SI et al, *Nat Commun.* 2022)

※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- E-mail : kurihara@z8.keio.jp

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

【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：奈良・岸

〒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

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