慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	非視覚型オプシンによる眼軸伸長制御機構の解明
Sub Title	Investigating mechanisms of axial elongation control by non-visual opsin
Author	坪田, 一男(Tsubota, Kazuo) 栗原, 俊英(Kurihara, Toshihide) 鳥居, 秀成(Torii, Hidemasa)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	我々は、バイオレットライト(以下VL)照射が近視の進行抑制に働くという疫学研究データから、360nmから400nmの波長の光に吸収ピークをもつ非視覚型オプシンOPN5が関与していると仮定し、検証を行なった。我々の研究室で開発した、マウスに-30Dレンズを装着することにより効率的に近視を誘導する方法を用い、VL照射が近視進行を抑制すること、またOPN5ノックアウトマウスを用いた実験で、この近視進行抑制効果にOPN5が関与していることを示した。また、近視進行を抑制する薬剤や食品の探索を行い、緑内障の治療薬ブナゾシンや、イチョウエキスに効果があることを示した。 Based on epidemiologic data showing that violet light (VL) exposure suppresses the myopia progression, we hypothesized that the nonvisual opsin OPN5, which has an absorption peak at wavelengths between 360 and 400 nm, is involved in myopia progression. Using a method developed in our laboratory to efficiently induce myopia in mice by fitting them with -30D lenses, we showed that VL irradiation suppresses myopia progression and that OPN5 is involved in this suppressive effect in experiments using OPN5 knockout mice. We also searched for drugs and foods that inhibit myopia progression, and found that the glaucoma drug bunazosin and foods such as ginkgo extract were effective.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21H03096 研究分野：眼科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21H03096seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　 ５ 月 ２２ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｈ０３０９６

研究課題名（和文）非視覚型オプシンによる眼軸伸長制御機構の解明

研究課題名（英文）Investigating mechanisms of axial elongation control by non-visual opsin

研究代表者
坪田　一男（Tsubota, Kazuo）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師（非常勤）

研究者番号：４０１６３８７８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,400,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、バイオレットライト(以下VL)照射が近視の進行抑制に働くという疫学研究データから、360nmから400nmの波長の光に吸収ピークをもつ非視覚型オプシンOPN5が関与していると仮定し、検証を行なった。我々の研究室で開発した、マウスに-30Dレンズを装着することにより効率的に近視を誘導する方法を用い、VL照射が近視進行を抑制すること、またOPN5ノックアウトマウスを用いた実験で、この近視進行抑制効果にOPN5が関与していることを示した。また、近視進行を抑制する薬剤や食品の探索を行い、緑内障の治療薬ブナゾシンや、イチョウエキスに効果があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
近年、全世界で近視の有病率が急増しており、特にアジア圏では50年前は10-20%であったが、現在は60-90%であると報告されている。程度の強い近視は脈絡膜、視神経に障害をきたし、病例によっては失明する危険性があることから、近視の治療法の開発は急務である。しかし、近視進行のメカニズム自体、不明な点が多く残されており、近視を根本的に治療する方法はない。本研究は、近視進行のメカニズムやその抑制方法の開発に寄与するものであり、その社会意義は非常に大きいと考えられる。上記、近視進行を抑制する薬剤や食品について社会実装を進めていきたいと考えている。

研究成果の概要（英文）：Based on epidemiologic data showing that violet light (VL) exposure suppresses the myopia progression, we hypothesized that the nonvisual opsin OPN5, which has an absorption peak at wavelengths between 360 and 400 nm, is involved in myopia progression. Using a method developed in our laboratory to efficiently induce myopia in mice by fitting them with -30D lenses, we showed that VL irradiation suppresses myopia progression and that OPN5 is involved in this suppressive effect in experiments using OPN5 knockout mice. We also searched for drugs and foods that inhibit myopia progression, and found that the glaucoma drug bunazosin and foods such as ginkgo extract were effective.

研究分野：眼科

キーワード：近視　非視覚型オプシン　眼軸長　OPN5　バイオレットライト

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

近年、全世界で近視の有病率が急増している。特にアジア圏でその増加は顕著であり、50 年前は 10～20%であった有病率が近年では 60～90%と報告されている（Dolgin *Nature*. 2015)。一般的な近視は眼鏡などで視力矯正が可能であるが、程度の強い近視(強度近視)の一部は網脈絡膜・視神経に障害をきたし（病的近視)、症例によっては失明する危険性がある。申請者らは、東京都内小学生の約 80%、都内中学生の約 95%が近視であることを見出し（Yotsukura et al. *JAMA Ophthalmol*. 2019)、1989 年から 1991 年の 12 歳児における近視有病率が 43.5%であった報告（Matsumura et al. *Survey of Ophthalmol*. 1999）と比べると、有病率の高いアジア圏の中でも我が国は極めて高い近視人口の増加を示唆している。これほどまでに患者が増加しており危機的状況にも関わらず近視に対する有効な治療法は存在しない。

病理的視点から見て、近視は眼球内に投射された平行光線が網膜よりも前方で結像する状態である。これは眼球の前後方向の長さ（眼軸長）が伸長することで網膜が焦点よりも後方に移動することで生じる。眼球の最も外側にある強膜は眼球の形態維持を担っているため、眼軸伸長は最終的にこの強膜のリモデリングによって引き起こされると考えられるが、具体的な分子メカニズムは明らかとなっていない。強膜リモデリングを誘導する可能性のある因子として、脈絡膜の菲薄化、血流減少、低酸素応答が最近の研究で報告されている(Wu H et al. *PNAS*. 2018)。脈絡膜は網膜と強膜の間に存在する血流豊富な組織で、その形態が菲薄化することにより、網膜が後方へ移動し、一時的あるいは恒久的な眼軸長伸長を引き起こす可能性がある。

現在、近視進行に関連する重要な環境要因の一つとして屋外環境が指摘されている。屋外活動時間が長い学童は近視になりにくいことが複数の疫学研究から明らかとなっている(Rose et al. *Ophthalmology*. 2008)が、その抑制機序は不明であった。

２．研究の目的

網膜には光を受容する受容体（オプシン）が数種類存在する。その中に視覚に関して機能する視覚型オプシン以外に、非視覚型オプシンも存在する。代表的なものとして一部の網膜神経節細胞が発現する OPN4（メラノプシン）があり、ブルーライト（440～480nm）に特異的に反応し、全身のサーカディアンリズムを調整する事が知らされている。その他に哺乳類では OPN3(エンセファロプシン)、OPN5（ニューロプシン)、RRH（ペロプシン)、RGR といった合計 5 種類の非視覚型オプシンが存在する。OPN5 は近年新たに発見されたオプシンで、光受容範囲が 360～400nm であり、バイオレットライト（以下 VL）と合致する。OPN5 は網膜局在のサーカディアンリズムを調整する事が報告されたが（Buhr et al. *PNAS*. 2015)、その機能がまだ完全に解明されていない。興味深いことに、直近の研究においては OPN5 はマウス成長期硝子体内のドパミンの量を調整する事が明らかにされた（Nguyen et al. *Nat Cell Biol*. 2019)。ドパミンは近視抑制因子として重要であり、OPN5 と近視の関連について着想を得た。

以上の事実により、VL は OPN5 を刺激する事によって近視抑制効果を発揮する可能性がある。本研究では、OPN5 の下流分子シグナルと近視の進行時に観察される脈絡膜厚の変化に着目し、

VL 光刺激（インプット）→OPN5 の活性化→細胞内・細胞間分子シグナル→脈絡膜厚の変化→強膜リモデリング（アウトプット）を担う一連のカスケードの存在を仮説とし、その検証を行う。そのため、申請者らは遺伝子改変技術や独自の開発した新規マウス近視モデル誘導・評価技術を利用し、OPN5 の関与、下流分子の特定や脈絡膜の機能的・形態的変化を検証する。同時に、OPN5 活性化リガンドに対し体外細胞スクリーニング実験系を立ち上げ、VL 以外の OPN5 活性化物質を見つけ出し、薬品開発の可能性を探る。

３．研究の方法

(1) VL 近視抑制効果の波長特異性及び OPN5 の関与

VL が特異的な光受容体を刺激する事によって近視を抑制する事を検討するうえで、申請者らが新規に確立したマウス近視モデル(Jiang et al. *Sci Rep.* 2018)を用いて、近視抑制効果の波長特異性を確認する。波長の選定には他の視覚型および非視覚型オプシンの関与を視野に入れ、ブルーライト（以下 BL，440～480㎚)、グリーンライト（以下 GL,500～540㎚）及びレッドライト（以下 RL,610～650㎚）とする。VL は可視光の中では一番短波長側にあり、他の可視光に比べ光子エネルギーが高くなる。エネルギーという交絡因子を排除するため、各波長は照度ではなく単位面積当たりのエネルギーで強さを統一する。照射及び測定プロトコルは本グループの既報(Kurihara et al. *ARVO.* 2018)に従い、誘導・照射後 1 週間と 3 週間での近視進行程度を評価する。

次に OPN5 をはじめとする非視覚型オプシンの近視抑制における in vivo での機能解析を行う。OPN5 は眼外にも発現しており、責任部位の特定を行う上で、Cre-loxP システムを用いた網膜特異的 OPN5 ノックアウトマウスを作成し、VL の近視抑制効果を確認する。他の非視覚型オプシン(OPN3，OPN4，RRH，RGR)の関与についても波長特異性実験の結果に応じて検討する。

(2) 非視覚型オプシンによる細胞内・細胞間シグナル伝達及び脈絡膜形態への作用

OPN5 は G タンパク質共役型受容体の一種であり、光刺激によって活性化されるが、その活性化の下流でどのような因子が最終的に眼球の変形に影響を与えるかは不明である。OPN5 以降の細胞レベル・分子レベルでの病態機序をより深く理解するため、網羅的遺伝子発現解析を行う。具体的には、VL 照射・非照射、OPN5 野生型・ノックアウト、近視誘導・非誘導の組み合わせで合計 8 パターンのマウス網膜を単離し、細胞種および OPN5 発現の有無で DNA マイクロアレイを用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、遺伝子発現・パスウェイ解析を行う。発現量変化が大きい遺伝子を候補とし、リアルタイム PCR 及びウェスタンブロットを用いて発現変化を再検証する。このように選別された責任候補分子に対し、その発現の阻害・促進化合物を用いて動物モデルへの効果を更に検証し、各候補分子の上下流関係を確定する。同時に、上記マウスの脈絡膜の形態学的変化を評価する。OPN5 の活性化によって強膜のリモデリングを促進する際、脈絡膜厚の変化をもたらす可能性が高い。このように、網膜における OPN5 を介した VL 受容から眼軸長伸長に至る分子・細胞レベルでの機序を明らかにする。

(3) OPN5 活性化上流分子リガンドの探索

VL による近視抑制効果が明らかになったが、屋外活動の励行には限界があり、室内光源に VL

を導入するための整備にも時間と費用を要する。そこで、申請者らはOPN5が近視進行抑制効果を与える際に及ぼすマウスへの生理的な変化に着目し、近視抑制薬品・サプリメントの開発を検討する。例えば(2)の実験において、VL照射時に網膜で発現量の上昇した遺伝子について、それらの遺伝子を網膜において誘導する薬剤や食物の探索を行う。また、近視が進行する際、脈絡膜が菲薄化する現象が知られているが、この現象はVL照射により維持される。よって、脈絡膜血流を上昇させる可能性のある薬剤の探索を行う。このような薬剤や食品を探索することができれば、点眼や内服による近視進行抑制が可能となる。

４．研究成果

申請者のグループが開発した近視誘導法をマウスに行う際、VLを照射することにより近視進行を抑制できるかどうかを調べた。コントロールとして、別個体にBL，GL，RLの照射も行った。VLを照射しないマウスにおいては、近視の表現系である屈折率の低下および眼軸長の伸長が観察されたが、VL照射によりこれらの表現系が抑制された(Jiang et al. *PNAS.* 2021)。しかし、BL，GL，RL照射したマウスにおいては、VL照射で見られた近視進行抑制効果は認められなかった。この結果、VLには近視進行抑制効果があることが示唆された。さらに、このVL照射による近視進行抑制効果が、OPN5を介しているかどうかを調べるために網膜特異的OPN5コンディショナルノックアウトマウス(Chox10-Cre;Opn5$^{flox/flox}$マウス)を用いて、同様の実験を行った。その結果、網膜特異的OPN5コンディショナルノックアウトマウスにおいてVL照射による近視進行抑制効果は認められなかった。この結果は、VL照射による近視進行抑制効果にOPN5が必須であることを示しており、OPN5は近視進行抑制効果に関与していることが示唆された。

OPN5がどのようにして近視進行を抑制しているかを調べるために、申請者らは、OPN5発現細胞にVL照射した後、発現が上昇する遺伝子について調べた。マウス網膜前駆細胞株W661細胞および、W661細胞のOpn5遺伝子をゲノム編集を用いてノックアウトしたOpn5 KO W661細胞にVLを照射し、遺伝子発現を調べた。その結果、Opn5 KO W661細胞では遺伝子発現が上昇せず、W661細胞でのみ遺伝子が上昇した遺伝子としてEGR-1が見つかった(Jeong et al. *Sci Rep.* 2023)。EGR-1は、ノックアウトマウスやヒヨコにおいて、近視の表現系が認められることから、近視進行の抑制に働いていることが予想されている転写因子である。これらの結果から、Opn5の近視抑制効果の少なくとも一部は、EGR-1遺伝子の発現を促進することにより得られていることが示唆された。

この結果を元に、申請者のグループは食品に含まれる成分からEGR-1遺伝子の発現を上昇させる物質を、EGR-1プロモーター調節下でルシジェラーゼを発現するコンストラクトを持つレンチウイルスを感染させた293T細胞を用いてスクリーニングした。その結果、イチョウエキスにその活性が認められた(Hou et al., *Sci Rep.* 2023)。そこで、イチョウエキスを飲ませたマウスを用いて近視誘導実験を行った結果、イチョウエキスを飲ませないマウスと比較して、近視進行は抑制されていた。

さらに、近視の進行したマウスにおいて脈絡膜の菲薄化がおこっているのに対し、VL照射により近視進行が抑制されたマウスにおいては脈絡膜厚が維持されていることから、薬剤を用いて脈絡膜血流を上昇させることにより近視進行を抑制することができることが示唆されている。そこで、アドレナリンα1拮抗薬であり、血流を上昇させる効果があることが知られている、緑内障の治療に称されている点眼薬であるブナゾシンに近視抑制効果が存在するかどうかの検討を行った。その結果、ブナゾシンの点眼により、近視誘導が抑制されること、脈絡膜の菲薄化が抑制されること、また緑内障と同じ濃度（0.01%）を1日1回点眼することにより

その効果が示されることを明らかとなった(Joeng et al. *IOVS*. 2023)。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計15件（うち査読付論文　14件／うち国際共著　14件／うちオープンアクセス　11件）

１．著者名 Jeong Heonuk、Lee Deokho、Jiang Xiaoyan、Negishi Kazuno、Tsubota Kazuo、Kurihara Toshihide	４．巻 64
２．論文標題 Topical Application of Bunazosin Hydrochloride Suppresses Myopia Progression With an Increase in Choroidal Blood Perfusion	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Investigative Opthalmology & Visual Science	６．最初と最後の頁 15～15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/iovs.64.14.15	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

１．著者名 Hou Jing、Mori Kiwako、Ikeda Shin-ichi、Jeong Heonuk、Torii Hidemasa、Negishi Kazuno、Kurihara Toshihide、Tsubota Kazuo	４．巻 13
２．論文標題 Ginkgo biloba extracts improve choroidal circulation leading to suppression of myopia in mice	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 3772~3772
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-30908-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

１．著者名 Jeong Heonuk、Lee Deokho、Jiang Xiaoyan、Negishi Kazuno、Tsubota Kazuo、Kurihara Toshihide	４．巻 13
２．論文標題 Opsin 5 mediates violet light-induced early growth response-1 expression in the mouse retina	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 17861~17861
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-44983-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

１．著者名 Mori Kiwako、Kuroha Sayoko、Hou Jing、Jeong Heonuk、Ogawa Mamoru、Ikeda Shin‐ichi、Kang Jing X.、Negishi Kazuno、Torii Hidemasa、Arita Makoto、Kurihara Toshihide、Tsubota Kazuo	４．巻 36
２．論文標題 Lipidomic analysis revealed n‐3 polyunsaturated fatty acids suppressed choroidal thinning and myopia progression in mice	５．発行年 2022年
３．雑誌名 The FASEB Journal	６．最初と最後の頁 e22312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202101947R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Maruyama Tomoki、Yotsukura Erisa、Torii Hidemasa、Mori Kiwako、Inokuchi Mikako、Tokumura Mitsuaki、Hazra Debabrata、Ogawa Mamoru、Hanyuda Akiko、Tsubota Kazuo、Kurihara Toshihide、Negishi Kazuno	4．巻 11
2．論文標題 Children in Tokyo Have a Long Sustained Axial Length from Age 3 Years: The Tokyo Myopia Study	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6．最初と最後の頁 4413～4413
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11154413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Zhang Yan、Jeong Heonuk、Mori Kiwako、Ikeda Shin-Ichi、Shoda Chiho、Miwa Yukihiro、Nakai Ayaka、Chen Junhan、Ma Ziyan、Jiang Xiaoyan、Torii Hidemasa、Kubota Yoshiaki、Negishi Kazuno、Kurihara Toshihide、Tsubota Kazuo	4．巻 1
2．論文標題 Vascular endothelial growth factor from retinal pigment epithelium is essential in choriocapillaris and axial length maintenance	5．発行年 2022年
3．雑誌名 PNAS Nexus	6．最初と最後の頁 pgac166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pnasnexus/pgac166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Torii Hidemasa、Mori Kiwako、Okano Takashi、Kondo Shinichiro、Yang Hao-Yung、Yotsukura Erisa、Hanyuda Akiko、Ogawa Mamoru、Negishi Kazuno、Kurihara Toshihide、Tsubota Kazuo	4．巻 11
2．論文標題 Short-Term Exposure to Violet Light Emitted from Eyeglass Frames in Myopic Children: A Randomized Pilot Clinical Trial	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6．最初と最後の頁 6000～6000
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11206000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 坪田 一男	4．巻 1
2．論文標題 光と健康の新習慣 (New Habits of Light and Health)	5．発行年 2022年
3．雑誌名 2022 Spring Nikkei Health	6．最初と最後の頁 94-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Nakamura Y, Sotozono C, Oshika T, Morimoto T, Nishida K, Nishikawa N, Song YS, Tokutake T, Nishi Y, Shigeno Y, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K, Ono M, Nakai T, Tan D, Tanaka S, Kinoshita S	4．巻 65
2．論文標題 Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6．最初と最後の頁 315～325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-021-00822-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Jiang Xiaoyan、Pardue Machelle T.、Mori Kiwako、Ikeda Shin-ichi、Torii Hidemasa、D'Souza Shane、Lang Richard A.、Kurihara Toshihide、Tsubota Kazuo	4．巻 118
2．論文標題 Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2018840118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Noda Yoshihiro、Takano Mayuko、Hayano Motoshi、Li Xuemei、Wada Masataka、Nakajima Shinichiro、Mimura Masaru、Kondo Shinichiro、Tsubota Kazuo	4．巻 11
2．論文標題 Photobiological Neuromodulation of Resting-State EEG and Steady-State Visual-Evoked Potentials by 40 Hz Violet Light Optical Stimulation in Healthy Individuals	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6．最初と最後の頁 557~557
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jpm11060557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Shinojima Ari、Kurihara Toshihide、Mori Kiwako、Iwai Yujiro、Hanyuda Akiko、Negishi Kazuno、Torii Hidemasa、Tsubota Kazuo	4．巻 14
2．論文標題 Association between ocular axial length and anthropometrics of Asian adults	5．発行年 2021年
3．雑誌名 BMC Research Notes	6．最初と最後の頁 328~328
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-021-05745-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Goto Tomoko、Shiraishi Atsushi、Ohashi Yuichi、Negishi Kazuno、Tsubota Kazuo、Nakamura Yo、Hieda Osamu、Sotozono Chie、Kinoshita Shigeru	4．巻 65
2．論文標題 A multicenter clinical trial of orthokeratology in school-aged children and adolescents in Japan	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6．最初と最後の頁 624～631
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-021-00842-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1．著者名 Mori Kiwako、Torii Hidemasa、Hara Yutaka、Hara Michiko、Yotsukura Erisa、Hanyuda Akiko、Negishi Kazuno、Kurihara Toshihide、Tsubota Kazuo	4．巻 10
2．論文標題 Effect of Violet Light-Transmitting Eyeglasses on Axial Elongation in Myopic Children: A Randomized Controlled Trial	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6．最初と最後の頁 5462～5462
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10225462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Kobashi Hidenaga、Torii Hidemasa、Toda Ikuko、Kondo Shinichiro、Itoi Motozumi、Tsubota Kazuo	4．巻 105
2．論文標題 Clinical outcomes of KeraVio using violet light: emitting glasses and riboflavin drops for corneal ectasia: a pilot study	5．発行年 2021年
3．雑誌名 British Journal of Ophthalmology	6．最初と最後の頁 1376~1382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bjophthalmol-2020-316974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕　計57件（うち招待講演　12件／うち国際学会　29件）

1．発表者名 Ma Z, Jeong H, Ikeda S, Hou J, Chen J, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K.
2．発表標題 Tear secretion in lens induced myopia mouse models.
3．学会等名 The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting.（国際学会）
4．発表年 2023年

１．発表者名
Hou J, Ikeda S, Mori K, Jeong H, Torii H, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T.

２．発表標題
Choroidal Resident Macrophage Depletion can Induce Myopia in Mice.

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting.（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Kang L, Ikeda S, Yang Y, Chen J, Zhang Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T.

２．発表標題
unicamycin eye drops, as a chemical inducer for myopia in C57BL6J mice, by changing the scleral collagen.

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting.（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Chen J, Ikeda S, Yang Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T.

２．発表標題
Scleral Thrombospondin-1 knockdown induces axial elongation of mice eyes.

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting.（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Jeong H, Jiang X, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T.

２．発表標題
OPN5 mediates early growth response 1 expression in the retina upregulated by violet light.

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting.（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Tsubota K, Kondo S, Jiang X, Torii H, Mori K, Kurihara T.

２．発表標題
Violet light is abundant outdoors but deficient indoors in modern lifestyle in Tokyo.

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2023 Annual Meeting.（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Jeong H, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T.

２．発表標題
Construction of choroid-like vasculature by iPS derived endothelial and retinal pigment epithelium cells with choroidal fibroblasts.

３．学会等名
TERMIS-AP（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Tsubota K

２．発表標題
Violet Light Hypothesis for the Prevention of Myopia.

３．学会等名
Visual Health Forum of the South of Five Ridges（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Tsubota K

２．発表標題
Endoplasmic Reticulum Stress on Ocular Disorders.

３．学会等名
International Ocular Surface Society (IOSS)（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Tsubota K

２．発表標題
Violet Light Hypothesis for Myopia Control.

３．学会等名
Vision China 2023（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Tsubota K

２．発表標題
Violet Light Hypothesis for Myopia Control.

３．学会等名
Chinese Institute for Brain Research Symposium（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Tsubota K

２．発表標題
Violet light hypothesis and its possible mechanism for myopia progression.

３．学会等名
27th Congress of Chinese Ophthalmological Society（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Tsubota K

２．発表標題
Violet Light Hypothesis for the Control of Myopia Progression

３．学会等名
American Academy of Ophthalmology Annual Meeting（国際学会）

４．発表年
2023年

１．発表者名
池田真一，冨滿大暉，中井遥希，坪田一男，栗原俊英

２．発表標題
ヒト強膜線維芽細胞を用いた小胞体ストレスによるコラーゲン低下機構の探索．

３．学会等名
第127回日本眼科学会総会

４．発表年
2023年

１．発表者名
丁憲煜，栗原俊英，根岸一乃，坪田 一男

２．発表標題
α1遮断薬ブナゾシン塩酸塩点眼の脈絡膜厚の維持による近視抑制効果．

３．学会等名
第127回日本眼科学会総会

４．発表年
2023年

１．発表者名
坪田一男

２．発表標題
分かって来た！　ドライアイと近視の関係

３．学会等名
第16回箱根ドライアイクラブ（招待講演）

４．発表年
2023年

１．発表者名
坪田一男

２．発表標題
目の血流を増やして目を守る

３．学会等名
第23回日本抗加齢医学会総会（招待講演）

４．発表年
2023年

１．発表者名
Heonuk Jeong, Toshihide Kurihara, Xiaoyan Jiang, Kazuno Negishi, Kazuo Tsubota

２．発表標題
Bunazosin inhibited axial elongation with an increase of the choroidal blood perfusion in a murine model of myopia

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2022 Annual Meeting（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Jing Hou, Kiwako Mori, Shin-ichi Ikeda, Heonuk Jeong, Hidemasa Torii, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota

２．発表標題
Ginkgo biloba Extracts Showed Myopia Suppressive Effects in a Lens-Induced Myopia Model in Mice

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2022 Annual Meeting（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Yan Zhang、Heonuk Jeong、Kiwako Mori、Shin-Ichi Ikeda、Chiho Shoda、Yukihiro Miwa、Ayaka Nakai、Junhan Chen、Ziyan Ma、Xiaoyan Jiang、Hidemasa Torii、Yoshiaki Kubota、Kazuno Negishi、Toshihide Kurihara、Kazuo Tsubota

２．発表標題
Role of VEGF Secreted from Retinal Pigment Epithelium in Choriocapillaris and Axial Length Maintenance.

３．学会等名
The 18th International Myopia Conference (IMC)（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Jing Hou, Kiwako Mori, Shin-ichi Ikeda, Heonuk Jeong, Hidemasa Torii, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota

２．発表標題
Ginkgo Biloba Extracts Altered Choroidal Blood Perfusion in Mice.

３．学会等名
The 18th International Myopia Conference (IMC)（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Heonuk Jeong, Toshihide Kurihara, Xiaoyan Jiang, Kazuno Negishi, Kazuo Tsubota

２．発表標題
Alpha-1 Blockers Suppress Lens-Induced Myopia in Mice by Maintenance of Choroidal Thickness

３．学会等名
The 18th International Myopia Conference (IMC) (国際学会)

４．発表年
2022年

１．発表者名
Toshihide Kurihara, Kiwako Mori, Sayoko Kuroha, Jing Hou, Heonuk Jeong, Mamoru Ogawa, Shin-Ichi Ikeda, Jing X Kang, Kazuno Negish, Hidemasa Torii, Makoto Arita, Kazuo Tsubota

２．発表標題
Omega 3 polyunsaturated fatty acids showed suppression of choroidal thinning and subsequent myopia inhibition by lipidomic analysis in murine experimental models.

３．学会等名
The 18th International Myopia Conference (IMC) (国際学会)

４．発表年
2022年

１．発表者名
Ziyan Ma, Heonuk Jeong, Xiaoyan Jiang, Shin-Ichi Ikeda, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota

２．発表標題
Post Lens-Induced-Myopia Emmetropization: Binocular Compensation in Progression And Recovery of Myopia.

３．学会等名
The 18th International Myopia Conference (IMC) (国際学会)

４．発表年
2022年

１．発表者名
Kiwako Mori, Hidemasa Torii, Yutaka Hara, Michiko Hara, Erisa Yotsukura, Akiko Hanyuda, Kazuno Negishi, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota

２．発表標題
A Randomized Controlled Trial for The Effect of Violet Light Transmitting Eyeglasses on Myopia Progression In Children

３．学会等名
The 18th International Myopia Conference (IMC) (国際学会)

４．発表年
2022年

１．発表者名
森紀和子，鳥居秀成，原裕，原道子，四倉絵里沙，羽入田明子，根岸一乃，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
バイオレット光透過眼鏡を用い た2年間の無作為化二重盲検比較試験

３．学会等名
第126回日本眼科学会総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
栗原俊英，森 紀和子，黒羽 小羊子，侯 靖，丁 憲煜，小川 護，池田 真一，Jing Kang，鳥居 秀成，有田 誠，根岸 一乃，坪田 一男

２．発表標題
EPA代謝物の脈絡膜菲薄化および近視抑制効果に与える影響

３．学会等名
第126回日本眼科学会総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
張エン，栗原俊英，丁憲煜，森紀和子，池田真一，陳俊翰，根岸一乃，坪田一男

２．発表標題
Lrp2ノックアウトマウスが示す強度近視の分子機 構解析.

３．学会等名
第126回日本眼科学会総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
侯靖，森紀和子，池田真一，丁憲煜，鳥居秀成，根岸一乃，栗原俊英，坪田一男.

２．発表標題
イチョウ葉エキスがEGR1活性および脈絡膜血 流に与える影響についての検討.

３．学会等名
第126回日本眼科学会総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
丁憲煜，栗原俊英，張エン，森紀和子，池田真一，馬子妍，久保田義顕，根岸一乃，坪田一男

２．発表標題
網膜色素上皮特異的VEGF欠損 マウスでの眼軸長伸長

３．学会等名
第126回日本眼科学会総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
栗原俊英

２．発表標題
近視進行メカニズムの分子・細胞レベルでの理解を目指して

３．学会等名
第4回日本近視学会総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
丁憲煜，栗原俊英，馬子妍，姜効炎，近藤眞一郎，植野雄介，林祐樹，池田真一，森紀和子，鳥居秀成，根岸一乃，坪田一男

２．発表標題
レンズ誘導近視モデルマウスにおけるVL透過率による近視進行抑制効果の差異

３．学会等名
第4回日本近視学会総会

４．発表年
2022年

１．発表者名
栗原俊英

２．発表標題
近視進行の分子メカニズムと治療ターゲット

３．学会等名
第76回日本臨床眼科学会

４．発表年
2022年

１．発表者名
坪田一男

２．発表標題
非視覚系オプシンによる健康イノベーション

３．学会等名
日本抗加齢医学会（招待講演）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Tsubota Kazuo

２．発表標題
Light for Health

３．学会等名
2nd European Dry Eye Society Congress（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Kazuo Tsubota

２．発表標題
Violet light can suppress myopia progression in mice, chicks and humans

３．学会等名
Juzhou Symposium & International Myopia Conference（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Kazuo Tsubota

２．発表標題
Violet light hypothesis for myopia control

３．学会等名
1st International Symposium of the Biology of the Non-Visual Opsins（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Toshihide Kurihara

２．発表標題
The mouse as a myopia model

３．学会等名
1st International Symposium of the Biology of the Non-Visual Opsins（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Kazuo Tsubota

２．発表標題
The Importance of Light Response in Myopia

３．学会等名
66th Brazilian Congress of Ophthalmology（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Kurihara T, Jiang X, Pardue M, Mori K, Ikeda SI, Torii H, D'Souza S, Lang RA, Tsubota K.

２．発表標題
Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice.

３．学会等名
The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting.（国際学会）

４．発表年
2021年

１．発表者名
Tsubota K.

２．発表標題
How do you treat a four-year-old child with high myopia?

３．学会等名
University of Illinois at Chicago (UIC) Grand Rounds（招待講演）

４．発表年
2021年

１．発表者名
Tsubota K.

２．発表標題
Bio-Antiaging by Outdoor Light.

３．学会等名
Silicon Valley Japan Platform (SVJP) Online Meetup Series "Matcha"（招待講演）

４．発表年
2021年

１．発表者名
Tsubota K, Torii H, Jiang X, Kurihara T.

２．発表標題
Violet Light Can Suppress Myopia Progression in Mice, Chick, and Human.

３．学会等名
2021 Myopia Update Symposium in Taiwan (MUSIT)（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2021年

１．発表者名
Tsubota K.

２．発表標題
Dry Eye & Myopia are Related!!!

３．学会等名
Asia Dry Eye Society Educational Session 2021（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2021年

１．発表者名
清水奈津子，四倉絵里沙，鳥居秀成，森紀和子，羽入田明子，内野美樹，根岸一乃，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
東京都内1小学校における1年間の屈折値、眼軸長変化量とその関連因子の検討

３．学会等名
第125回日本眼科学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
鳥居秀成，岡野敬，楊浩勇，四倉絵里沙，森紀和子，羽入田明子，篠島亜里，池田真一，近藤員一郎，根岸一乃，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
バイオレットライト照射眼鏡の短期安全性ー無作為化二重盲検比較探索的臨床試験ー

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
栗原俊英，姜奴炎，Machelle Pardue,森紀和子，池田真一，鳥居秀成，Shane D'Souza，Richard Lang,坪田一男

２．発表標題
バイオレットライトはOPN5を介してマウス実験近視を抑制する

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
篠島亜里，栗原俊英，森紀和子，岩井佑二郎，羽入田明子，鳥居秀成，坪田一男

２．発表標題
眼軸長と体の各部位の長さとの相関と男女差

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
坪田一男，鳥居秀成，ハズラデバブラタ，森紀和子，羽入田明子，篠島亜里，池田真一，姜奴炎，丁憲燈，四倉絵里沙，栗原俊英

２．発表標題
近視児童における眼軸長と涙液層破壊時間との関連性

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
四倉絵里沙，鳥居秀成，森紀和子，羽入田明子，根岸一乃，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
東京都内1幼稚園の6歳児における眼軸長と高次収差の関連性の検討

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
近藤眞一郎，姜奴炎，大塚直輝，金田大輔，鳥居秀成，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
眼鏡装用時に眼に入る太陽光バイオレットライトの量：マネキン測定の解析

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
丁憲燈，栗原俊英，池田真一，姜効炎，森紀和子，鳥居秀成，坪田一男

２．発表標題
OPNを介したバイオレットライトによる血管内皮増殖因子の発現

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
森紀和子，黒羽小羊子，侯靖，丁憲燈，池田真一，小川護，鳥居秀成，有田誠，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
マウス近視モデルにおけるオメガ3不飽和脂肪酸の近視進行抑制効果

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
池田真一，栗原俊英，姜効炎，森紀和子，丁憲燈，堅田侑作，國見洋光，三輪幸裕，小澤信博，伊吹麻里，正田千穂，鳥居秀成，坪田一男

２．発表標題
強膜小胞体ストレスによる近視進行制御

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
侯靖，森紀和子，池田真一，丁憲燈，張淡，馬子妍，陳俊翰，鳥居秀成，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
イチョウ葉エキスのマウス実験近視モデル

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
張淡，栗原俊英，丁憲燈，森紀和子，池田真一，伴紀充，鳥居秀成，坪田一男

２．発表標題
Selective Ablation of Lrp2 in Retinal Pigment Epithelium Causes High Myopia.

３．学会等名
第3回日本近視学会総会

４．発表年
2021年

１．発表者名
四倉絵里沙，鳥居秀成，森紀和子，小川護，羽入田明子，根岸一乃，栗原俊英，坪田一男

２．発表標題
COVID-19流行前後の都内小学生における眼軸 長変化量と関連因子の検討

３．学会等名
第75回日本臨床眼科学会

４．発表年
2021年

〔図書〕　計2件

１．著者名 早野元詞、坪田一男	４．発行年 2021年
２．出版社 医学書院	５．総ページ数 128
３．書名 BRAIN and NERVE Vol.73 No.11	

１．著者名 坪田一男、鳥居秀成、栗原俊英	４．発行年 2021年
２．出版社 医学書院	５．総ページ数 128
３．書名 BRAIN and NERVE Vol.73 No.11	

〔出願〕　計5件

産業財産権の名称 近視進行抑制剤および抑制法としてのＭ２マクロファージ誘導剤	発明者 坪田一男、栗原俊英、池田真一、コ サイ	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-72596	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 脈絡膜の菲薄化抑制装置及び方法	発明者 姜效炎、森紀和子、栗原俊英、坪田一男	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-116584	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 近視を予防または治療するための方法および組成物	発明者 坪田一男、栗原俊英、ジョン ホヌク、チョウ エン、森紀和	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-014160	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 強膜菲薄化治療用点眼剤及び強膜菲薄化治療剤のスクリーニング方法	発明者 坪田一男、栗原俊英、池田真一、森紀和子、姜效炎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/032068	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 小児の近視進行抑制用点眼剤及び小児の近視進行抑制剤のスクリーニング方法	発明者 坪田一男、栗原俊英、池田真一、森紀和子、姜效炎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/032067	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕　計6件

産業財産権の名称	発明者	権利者
食品用組成物	坪田一男、栗原俊英	同左
産業財産権の種類、番号	取得年	国内・外国の別
特許、特許第6998001号	2021年	国内

産業財産権の名称	発明者	権利者
波長選択透過性ガラス物品	平社英之、眞下尚洋、永井研輔、坪田一男、栗原俊英、鳥	同左
産業財産権の種類、番号	取得年	国内・外国の別
特許、特許第6879933号	2021年	国内

産業財産権の名称	発明者	権利者
近視予防物品	坪田一男、根岸一乃、鳥居秀成、栗原俊英	同左
産業財産権の種類、番号	取得年	国内・外国の別
特許、特許第7002773号	2022年	国内

産業財産権の名称	発明者	権利者
近視抑制用点眼剤	ジョン ホヌク、栗原俊英、坪田一男	同左
産業財産権の種類、番号	取得年	国内・外国の別
特許、特許第6917103号	2021年	国内

産業財産権の名称	発明者	権利者
GLASS	永井研輔、中島哲也、坪田一男、栗原俊英、鳥居秀成	同左
産業財産権の種類、番号	取得年	国内・外国の別
特許、EP3385234、I729041、CN108430941	2021年	外国

産業財産権の名称	発明者	権利者
LIGHT SOURCE FOR MYOPIA-SUPPRESSING ARTICLE AND METHOD FOR USING LIGHT SOURCE FOR MYOPIA-SUPPRESSING ARTICLE	山川昌彦、鳥居秀成、栗原俊英、坪田一男	同左
産業財産権の種類、番号	取得年	国内・外国の別
特許、EP3412259、US11007375	2021年	外国

〔その他〕

―

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	栗原　俊英 (Kurihara Toshihide) (50365342)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授 (32612)	
研究分担者	鳥居　秀成 (Torii Hidemasa) (50445326)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関