

Title	TRPVチャネルを標的とした抗老眼薬の創製の基盤研究
Sub Title	Roles for the mechanosensitive channels (TRPV1 and TRPV4) in the initiation of presbyopia
Author	中澤, 洋介(Nakazawa, Yōsuke)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2021
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究は、TRPVチャネルに着目し、水晶体での機能を解明するとともに、老眼発症への寄与を検討し、近い将来のTRPVチャネルを標的とした抗老眼薬創製の基盤を作ることを目的に検討をおこなった。ヒトは近方視時には、毛様体の収縮によりZinn小帯が弛緩し、水晶体を前後方向に膨らませる方向に働き、近見調節を行っている。私はまず、Zinn小帯からの圧力によるTRPVチャネルの局在の変化を検討した。その結果、Zinn小帯-毛様体筋からの圧力によって、水晶体辺縁部のTRPV4の局在が細胞膜へ変化することが明らかとなった。老眼水晶体では、Zinn小帯の張力および水晶体形状変化の反応が乏しいがその原因は不明である。本研究でこれら刺激によりTRPVチャネルが変化することは、TRPVチャネルが老眼発症に大きく寄与するとともに、TRPVを標的とした抗老眼薬創製の可能性が示唆された。</p> <p>次に私は、水晶体TRPVチャネルの局在に影響を与える食品成分の探索を行った。そこで着目したのが、核白内障予防効果が報告されているヘスペリジンである。1%、および2%の水溶性ヘスペリジンを9週齢マウスに自由飲水させ、TRPVチャネルの局在および水晶体弾性度への影響を検討した。その結果、水溶性ヘスペリジンを自由引水させたマウスの水晶体では、水晶体周辺部のTRPV4の局在が細胞質から細胞膜へ移行することが明らかとなった。また、水晶体弾性度を測定すると、水溶性ヘスペリジンを投与したマウスの水晶体は非投与群に比べて優位な弾性度上昇抑制が認められた。</p> <p>本研究により、水晶体内のTRPVチャネルが、毛様体筋からの刺激によりその局在を変化させることが明らかとなり、近方調節を調節していることが推察された。またヘスペリジン投与により水晶体TRPVチャネルの局在が変化し、また弾性度が低下抑制が認められたことから、TRPVチャネルを標的とした抗老眼薬創製の可能性が推察された。</p> <p>The transient receptor protein vanilloid channels, TRPV1 and TRPV4, have recently been shown to be mechanosensors in the ocular lens that act to transduce physical changes in lens volume and internal hydrostatic pressure into the activation of signalling pathways in lens epithelial cells. These pathways in turn regulate ion and water transport to ensure that the optical properties of the lens remain constant. The extent of cytoplasmic labelling for TRPV4, but not TRPV1, in this cortical region could however be dynamically regulated by cutting the zonules that normally attach the lens to the ciliary body, which means that that TRPV4 can be dynamically trafficked into the membranes of differentiating fibre cells, results that suggests that these mechanosensitive channels may also be functionally active in lens fibre cells.</p> <p>Thereafter, we demonstrated that oral administration of a-glucosyl-hesperidin (G-Hsd) could prevent lens hardening. As a result, the mouse control lens was significantly toughened compared to both the 1% and 2% G-Hsd mouse lens treatments. Moreover, G-Hsd treatment affected the TRPV4 distribution, but not TRPV1, in the peripheral area and could maintain intracellular pressure. These findings suggest that G-Hsd has great potential as a compound to prevent presbyopia.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0020

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.

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	1,500	千円
	氏名	中澤 洋介	氏名 (英語)	Yosuke Nakazawa			
研究課題 (日本語)							
TRPV チャネルを標的とした抗老眼薬の創製の基盤研究							
研究課題 (英訳)							
Roles for the mechanosensitive channels (TRPV1 and TRPV4) in the initiation of presbyopia							
研究組織							
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position					
中澤洋介 (Yosuke Nakazawa)		薬学部・薬学科・専任講師					
1. 研究成果実績の概要							
<p>本研究は、TRPV チャネルに着目し、水晶体での機能を解明するとともに、老眼発症への寄与を検討し、近い将来の TRPV チャネルを標的とした抗老眼薬創製の基盤を作ることを目的に検討をおこなった。ヒトは近方視時には、毛様体の収縮により Zinn 小帯が弛緩し、水晶体を前後方向に膨らませる方向に働き、近見調節を行っている。私はまず、Zinn 小帯からの圧力による TRPV チャネルの局在の変化を検討した。その結果、Zinn 小帯-毛様体筋からの圧力によって、水晶体辺縁部の TRPV4 の局在が細胞膜へ変化することが明らかとなった。老眼水晶体では、Zinn 小帯の張力および水晶体形状変化の反応が乏しいがその原因は不明である。本研究でこれら刺激により TRPV チャネルが変化することは、TRPV チャネルが老眼発症に大きく寄与するとともに、TRPV を標的とした抗老眼薬創製の可能性が示唆された。</p> <p>次に私は、水晶体 TRPV チャネルの局在に影響を与える食品成分の探索を行った。そこで着目したのが、核白内障予防効果が報告されているヘスペリジンである。1%、および 2%の水溶性ヘスペリジンを 9 週齢マウスに自由飲水させ、TRPV チャネルの局在および水晶体弾性度への影響を検討した。その結果、水溶性ヘスペリジンを自由引水させたマウスの水晶体では、水晶体周辺部の TRPV4 の局在が細胞質から細胞膜へ移行することが明らかとなった。また、水晶体弾性度を測定すると、水溶性ヘスペリジンを投与したマウスの水晶体は非投与群に比べて優位な弾性度上昇抑制が認められた。</p> <p>本研究により、水晶体内の TRPV チャネルが、毛様体筋からの刺激によりその局在を変化させることが明らかとなり、近方調節を調節していることが推察された。またヘスペリジン投与により水晶体 TRPV チャネルの局在が変化し、また弾性度が低下抑制が認められたことから、TRPV チャネルを標的とした抗老眼薬創製の可能性が推察された。</p>							
2. 研究成果実績の概要 (英訳)							
<p>The transient receptor protein vanilloid channels, TRPV1 and TRPV4, have recently been shown to be mechanosensors in the ocular lens that act to transduce physical changes in lens volume and internal hydrostatic pressure into the activation of signalling pathways in lens epithelial cells. These pathways in turn regulate ion and water transport to ensure that the optical properties of the lens remain constant. The extent of cytoplasmic labelling for TRPV4, but not TRPV1, in this cortical region could however be dynamically regulated by cutting the zonules that normally attach the lens to the ciliary body, which means that that TRPV4 can be dynamically trafficked into the membranes of differentiating fibre cells, results that suggests that these mechanosensitive channels may also be functionally active in lens fibre cells.</p> <p>Thereafter, we demonstrated that oral administration of α-glucosyl-hesperidin (G-Hsd) could prevent lens hardening. As a result, the mouse control lens was significantly toughened compared to both the 1% and 2% G-Hsd mouse lens treatments. Moreover, G-Hsd treatment affected the TRPV4 distribution, but not TRPV1, in the peripheral area and could maintain intracellular pressure. These findings suggest that G-Hsd has great potential as a compound to prevent presbyopia.</p>							
3. 本研究課題に関する発表							
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)				
Yosuke Nakazawa, Yuri Doki, Yuki Sugiyama, Ryota Kobayashi, Noriaki Nagai, Naoki Morisita, Shin Endo, Megumi Funakoshi-Tago, Hiroomi Tamura	Effect of Alpha-Glucosyl- Hesperidin Consumption on Lens Sclerosis and Presbyopia	Cells	2021.02.12				