

緑内障による失明を阻止するために－我々の基礎的アプローチ

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-06-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Higashide, Tomomi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00051113

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

緑内障による失明を阻止するために
- 我々の基礎的アプローチ -

Prevention of blindness from glaucoma - our approach through basic research -

金沢大学附属病院 眼科
東 出 朋 巳

はじめに

日本緑内障学会診療ガイドラインによると、緑内障は「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である」と定義されている¹⁾。緑内障による視神経の障害は緑内障性視神経症 (glaucomatous optic neuropathy: GON) と呼ばれ、網膜神経節細胞死による眼底の視神経乳頭陥凹拡大とそれに対応する視野障害を特徴とするが、さまざまな病型や病態が含まれる。

全世界での緑内障の有病率は40歳以上の3.5%とされている²⁾。2010年における全世界での緑内障による失明者は210万人であり、全失明者3240万人の6.5%を占めていた。一方、我が国では緑内障は成人中途失明原因の第一位であり、全体の21%を占める³⁾。我が国における緑内障の有病率は、2000年～2001年にかけて日本緑内障学会によって行われた疫学調査(多治見スタディ)によると40歳以上の5.0%であった⁴⁾。緑内障の中で最も頻度の高い病型は、原発開放隅角緑内障(primary open angle glaucoma, POAG)であり、多治見スタディでの有病率は3.9%であった。POAGの危険因子には高齢、高眼圧、家族歴、強度近視などがある。わが国では、POAGの中で眼圧が正常範囲内である正常眼圧緑内障(normal tension glaucoma, NTG)が大多数を占め(多治見スタディでの有病率は3.6%)、近視症例が多いことが特徴である。

高眼圧はPOAGの発症と進行の明確なリスクファクターであり、視神経乳頭部の篩状板における網膜神経節細胞の軸索流の障害などによりGONを引き起こすと考えられている。一方、NTGでは高眼圧がないにもかかわらず、高眼圧のPOAGと同様の視神経障害を来すため、“偽の正常眼圧”あるいは“低い健常眼圧”の可能性がある。前者については、例えば角膜厚が薄いために眼圧測定値が見かけ上低値となることや夜間の隠れた高眼圧などが可能性として挙げられる。後者については、日本人に多い近視眼などでは視神経乳頭部の構造上の脆弱性のために正常範囲の眼圧がNTG患者には高眼圧として働く可能性がある。さらに、NTGでは眼圧非依存性の因子(循環障害、自己免疫、遺伝素因、炎症、酸化ストレスなど)の関与が相対的に大きいと考えられている。

緑内障の治療において唯一エビデンスのあるものは眼圧下降治療である。高眼圧症例では眼圧下降により眼圧を正常化することによって、視神経障害を抑制することができる。NTGにおいても眼圧下降治療がGONの進行抑制に有効であることが大規模臨床試験によって証明されている。眼圧下降治療ではまず点眼薬による薬物治療が行われ、効果が不十分な場合にレーザー治療や観血的手術が適応となる。観血的手術は緑内障治療の最後の砦であり、いろいろな術式の中で眼圧下降効果に優れたトラベクトミーが中心的役割を果たしている。しかし、効果と合併症はトレードオフであり、より安全性の高い術式が求められている。さらに、十分な眼圧下降が得られてもGONが進行する症例は稀ではない。そこで、眼圧下降に依存しない神経保護などの新たな緑内障治療法が模索されている。

我々は緑内障による失明を阻止するために、その病態解明からよりよい治療法の開発に至るまで様々な課題に対して基礎的・臨床的研究を行っている。本稿では最近の研究成果の中で基礎的研究について紹介したい。

【眼圧日内変動】

眼圧が日内変動することは20世紀初頭から注目されてきた。眼圧日内変動の臨床的意義として、緑内障眼では変動幅が大きく、変動幅が大きいほど高眼圧症からの緑内障発症のリスクが高く、緑内障性視野障害の進行リスクも高いと報告されている。したがって、眼圧日内変動を緑内障診療に生かすことが推奨されているが、外来診療時間外に眼圧が最高値となることが多いため、通常の診療で眼圧日内変動の全体像を把握することは不可能である。しかし、24時間にわたる眼圧測定は患者と医療者双方に大きな負担となるため、眼圧日内変動測定は限られた施設において限られた患者に対して行われているのが実情である。我々は、週末の検査入院として緑内障患者の眼圧日内変動を測定しており、眼圧コントロールが不十分な場合には観血的手術を含めた治療方針の決定を行っている(図1)。個々の症例において眼圧日内変動を予測できれば、検査入院が不要となり緑内障診療に大きなメリットとなる。さらに、眼圧日内変動が平坦になるようにコントロールできれば緑内障の発症と進行を抑制できる可能性がある。

我々は眼圧日内変動のメカニズムを明らかにするために基礎的研究を行ってきた。眼圧は概日リズムを呈する

生体现象の一つとして注目され、ウサギ、ラット、マウスにおいて眼圧日内変動は概日リズムの特徴を備えることが報告されている。我々は2006年に概日リズムを発振する時計遺伝子群のコア遺伝子である *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*) 遺伝子のダブルノックアウトマウスにおいて眼圧日内変動が消失することを発見し、眼圧日内変動には時計遺伝子が必須であることを初めて明らかにした⁵⁾。1990年前後にウサギにおいて眼圧日内変動に対する交感神経系の関与を証明する多くの実験結果が報告されていたため、時計遺伝子と眼圧日内変動を繋ぐものとして交感神経系が注目された。しかし、他のグループのノックアウトマウスを用いた検討では、交感神経 $\alpha 2$ 受容体の関与は否定されていた⁶⁾。そこで我々は、交感神経 β 受容体の関与を調べるために、 $\beta 1$ と $\beta 2$ 受容体のダブルノックアウトマウスの眼圧日内変動を測定した。眼圧測定は既報⁶⁾と同様にマイクロニードル法によって3時間毎に行った。マイクロニードル法は角膜中央から前房内にマイクロニードルを刺入し、圧トランスデューサーを介して直接眼内圧を測定する方法である。その結果、 $\beta 1/\beta 2\text{ADR}^{-/-}$ マウスは、正常対照マウスと同様に日中に低く夜間に高い眼圧日内変動を呈し、恒暗状態でも眼圧日内変動が維持された⁷⁾。したがって、現時点では交感神経を介して眼圧日内変動が形成あるいは制御されることは否定的である。

一方、網膜における光受容は概日リズムの中核である時計中枢の存在する視交叉上核に対して概日リズムの位相をシフトさせる光同調作用をもつ。したがって、眼は時計中枢からの出力を受ける末梢臓器であるばかりでなく、時計中枢をコントロールする入力系でもあるというユニークな器官である。光感受性のGタンパク質共役受容体である opsin (OPN) には cone opsin (OPN1), rhodopsin (OPN2), encephalopsin (OPN3), melanopsin (OPN4), neuropsin (OPN5) の5種類が存在する。概日リズムの位相を変化させる光受容は視細胞である錐体・桿体だけではなく網膜神経節細胞に発現する OPN4 を介する。OPN4 は単独で概日リズムの光同調を引き起こすことができるので、OPN4 発現網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC) が時計中枢への光同調の入力を担うと考えられている。網膜の概日リズムは視交叉上核に依存せずに光同調することができることが知られていたが、近年、それが網膜神経節細胞に存在する OPN5 を介することが明らかとなった。眼圧日内変動は房水産生の増減によって生じることが知られており、網膜に隣接する毛様体上皮において房水産生が行われる。概日リズムを呈する眼圧日内変動も網膜と同様に時計中枢に依存せずに光同調することができるであろうか？この疑問に対して我々は米国 Washington 大学の Van Gelder 教授と共同研究を行い、マウスの虹彩毛様体には OPN3, OPN4, OPN5 が発現していること、*in vitro*での虹彩毛様体における時計遺伝子の発現並びに視交叉上核への入力に必要な錐体桿体と OPN4 を欠くマウスの眼圧日内変動が光同調を示さないことが明らかとなっ

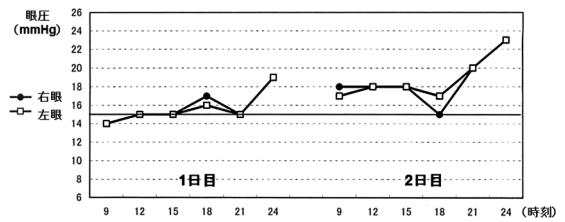


図1. 眼圧日内変動測定の一例

52歳男性、両眼の原発開放隅角緑内障にて点眼治療中であった。眼圧が15mmHg前後にもかかわらず視野障害が進行するために当科へ紹介された。眼圧日内変動測定の結果、再現性をもって夜間に眼圧が上昇することが確認され、緑内障手術予定となった。(1日目の18時、2日目9時、18時以外での左右の眼圧値は一致)

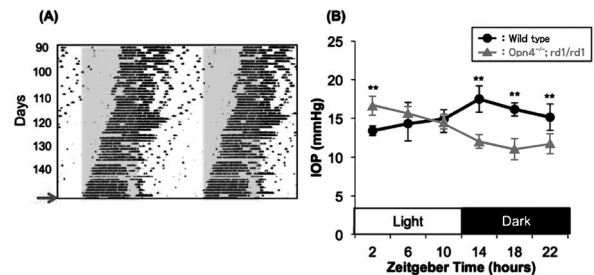


図2. 錐体桿体と melanopsin (OPN4) を欠くマウスの眼圧日内変動

(A) 錐体桿体と melanopsin (OPN4) を欠くマウス (*Opn4*^{-/-};*rd1/rd1* mice) の輪回し活動のアクトグラム。グラフの黒い部分は輪回し活動を行っている時間帯を示す。黄色の領域は明期を示す。*Opn4*^{-/-};*rd1/rd1* mice は視交叉上核に対する光同調のためのオプシンを欠くため、明暗にかかわらずフリーランの状態にある。固有の概日リズムの周期が24時間よりも短いため活動時間帯が徐々に明期へ移動した。矢印は明期の開始時点で活動が始まるようになった時点を示す。(B) 眼圧日内変動曲線。正常マウスの本来の眼圧日内変動は(明)に低く(暗)に高い変動である(●)。 (A) の矢印の時点での *Opn4*^{-/-};*rd1/rd1* mice の眼圧日内変動(▲)は明期に高く(暗)に低い日内変動を呈し、明暗ではなく活動のリズムに一致していた。(文献8より転載)

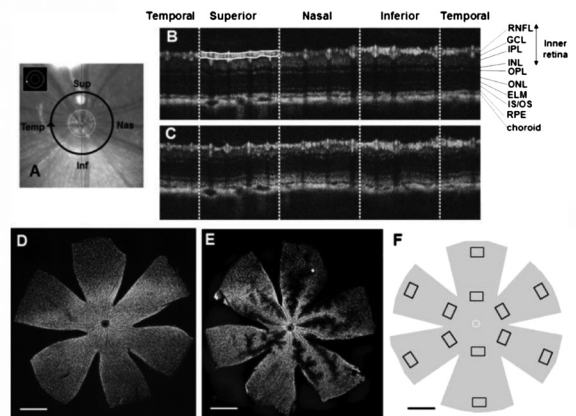


図3. ラットエンドセリン硝子体内投与モデルにおけるラット専用OCTによる視神経乳頭周囲網膜厚の生体内定量的評価

(A) ラット眼底のSLO画像。OCTスキャン部位を円で示す。(B) エンドセリン(ET-1)投与前のOCT像。上方(Superior)の部位で網膜神経線維層(RNFL)の部位を白線で示す。(C) ET-1(20pmol)投与後2週でのOCT像。網膜内層(RNFL~IPL)の著明な菲薄化がみられた。(D) フルオロゴールドで網膜神経節細胞を逆行染色した網膜進展標本(対照眼)。(E) ET-1(20pmol)硝子体内投与後3週での網膜進展標本。特に網膜血管に沿った部位に著明な網膜神経節細胞の喪失がみられた。(F) 網膜神経節細胞数計測部位を示す。(文献11より転載)

た⁸⁾(図2)。つまり、概日リズムとしての眼圧日内変動の光同調に対する末梢独自の制御を示唆する知見は得られず、眼圧日内変動に対する光受容の役割は、網膜とは異なり、視交叉上核の時計中枢に対する光同調が主体であることが示された。今後、時計中枢がどのようにして毛様体の時計遺伝子をコントロールして眼圧日内変動を起すのかについてさらなる研究が必要である。

[ラット眼における眼底画像解析]

緑内障の病態解明あるいは新規治療法の開発のために緑内障関連動物モデルが活用されている。モデル動物の選択には、ヒトとの類似性、経済性や簡便性、モデル作製の難易度などが関係するが、小動物(ラット、マウス)がモデル動物として頻用されている。マウスは遺伝子改変動物を利用できる点が最大の長所であるが、眼球が小さいため眼球に対する種々の実験操作がラットよりも難しい欠点がある。一方、ラットはモデル動物としての選択基準において著しい欠点を持たない。

これらの動物モデルにおける視神経傷害の定量法は、従来から網膜の伸展標本や組織切片などによる組織学的手法が一般的である。しかし、網膜神経節細胞の傷害程度の比較を傷害前後で行うことはできず、個体間あるいは左右眼で比較せざるを得ない。しかし、網膜神経節細胞の密度や分布は、個体間あるいは左右眼においてかなり不均一であると報告されており、視神経傷害のわずかな差異を正確に定量するには、膨大な個体数を設定する必要がある。これは、従来の組織学的方法によって例えば薬剤による網膜神経保護効果を鋭敏にかつ正確に評価することが現実的には困難であることを示唆している。これを解決するには視神経傷害を生体内で経時的に定量評価することが必要である。

眼底画像解析装置は近年著しい進歩を遂げており、我々はその進歩の流れに沿って臨床用の画像解析装置を活用してラット眼における緑内障関連モデルにおける眼底変化の定量的解析を試みてきた。まず、走査レーザー検眼鏡(scanning laser ophthalmoscope, SLO)に着目し、視神経傷害モデルとして頻用される視神経挫滅モデルを用いて網膜神経節細胞の変化を生体内で定量的に評価することを成功した⁹⁾。SLOには蛍光眼底造影に使用される蛍光色素(フルオレセインとインドシアニングリーン)の吸収派長特性に応じたレーザー光が使用される。我々は、そのレーザー光にマッチした波長特性をもった蛍光色素をラット上丘に投与し逆行染色によって網膜神経節細胞を標識した。その後、球後で視神経を挫滅して挫滅前と挫滅後の網膜神経節細胞を継時的にSLOで撮影し、細胞数の減少を定量することができた。

次に、現在緑内障における眼底画像解析の主役である光干渉断層計(optical coherence tomography, OCT)を用いて視神経挫滅モデルにおける網膜神経節細胞の変化を網膜神経線維層厚の定量によって生体内で継時的に評価することに成功した¹⁰⁾。OCTは近赤外光の干渉を利用して網膜内のわずかな反射率の違いを μm レベルの深さ解像度で非侵襲的に可視化する装置である。OCTは1997年

にはじめて眼科用に製品化されて以来、撮像速度の高速化と画像解像度の向上の両面で急速に進歩し、現在の眼科臨床に必要な画像解析装置である。我々はマイクロトモグラフィ株式会社(現エムテックスマツムラ[株])との産学共同研究の形でラット網膜専用OCTを開発した。これは、臨床用OCTをラット眼の光学系に合わせて高解像度化したもので、臨床での緑内障診断と同様にラット眼の網膜神経線維層を定量化することができた。

そこで、このラット網膜専用OCTが緑内障関連モデルにおいて薬剤の網膜神経保護効果の生体内評価に有用かどうかを検討した¹¹⁾。用いたモデルはエンドセリン(ET-1)硝子体内注入モデルであり、緑内障患者の前房水および硝子体内でET-1濃度が上昇しているとの報告があり、GONの病態に関与していると考えられている。ET-1は網膜血管の収縮による循環障害や軸索輸送障害などによって眼圧非依存的に網膜神経節細胞死を惹起すると考えられている。0.2, 2.0pmolのET-1硝子体内投与では視神経乳頭周囲の網膜各層厚に変化はなかったが、20, 200 pmol投与では経時的に網膜全層厚、内層厚、網膜神経線維層厚が菲薄化し、内層厚が網膜神経節細胞数と最もよく相関した(図3)。したがって、ラットET-1硝子体内投与モデルでは網膜障害を惹起する最小のET-1量は20pmolであり、OCTによる網膜内層厚が網膜神経節細胞障害の評価に有用であることが示された。続いて、20pmol ET-1による網膜障害に対するタフルプロスト1日1回点眼の神経保護効果を生理食塩水点眼を対照として2重盲検にて検討した。タフルプロストはプロスタグランジン関連薬の一つであり、多数の眼圧下降薬の中でファーストラインの点眼薬である。タフルプロスト投与群ではOCTでの網膜神経線維層厚、網膜内層厚および網膜伸展標本での網膜神経節細胞数の減少が有意に抑制された。これらの結果より、タフルプロストが網膜および視神経乳頭での血流増加作用あるいは網膜神経節細胞に対する抗アポトーシス作用によってET-1硝子体内投与に対して神経保護効果を示したと考えられた。

GONの病態における非眼圧依存性因子として視神経乳頭部の循環障害が注目されている。そこで、各種点眼薬投与や緑内障関連動物モデルでの血流変化の非侵襲的な定量的評価を目指して、ラットの視神経乳頭部の血流測定法の確立を試みた。これにはLaser Speckle Flowgraphy (LSFG)を用いた。LSFGは眼底血流の定量的評価のために臨床で用いられている機器であり、レーザー散乱を利用した血流画像化装置である。我々はLSFGの測定プローブを実体顕微鏡に装着した機器(LSFG-Micro, ソフトケア社)を用いてペントバルビタール腹腔内麻酔下にて経時的、非侵襲的にラット視神経乳頭部の血流を測定することに成功した¹²⁾。良好な測定再現性を確認するとともに、正常ラット眼において60週齢まで継時的にLSFGによる血流測定を行い、10週齢から19週齢まで血流は増加しそれ以降は不変となることを明らかにした。その後、緑内障点眼や緑内障関連モデルにおいてLSFGによる視神経乳頭部の血流変化の定量

的評価を行っている。その1例を図4に示す。

OCTによる網膜構造変化の定量的評価に加えてLSFGによる視神経乳頭部の血流変化の定量的評価を生体内で継時的に行うことは、ラット眼を用いた緑内障関連モデルなどでの視神経障害の機序解明や薬剤の神経保護効果の判定に有用であると考えられる。

[よりよい濾過胞を目指して]

緑内障手術は、原理的に濾過手術と房水流出路再建術に大別される。ともに房水排出促進によって眼圧下降を図るが、濾過手術は新たな房水流出路(バイパス)を作成する術式であり、流出路再建術は生理的房水流出経路である線維柱帯・シュレム管経路の流出抵抗を減少させ房水流出を促進する術式である。一般的に濾過手術の方が眼圧下降作用は強いが術中・術後合併症は多い傾向があり、緑内障病型や症例背景を考慮して術式を選択する。濾過手術ではマイトマイシンC併用トラベクトミー、房水流出路再建術では線維柱帯切開術がわが国での主な術式であったが、近年インプラントを使用する濾過手術であるチューブシャント手術が新しく認可された。しかし、トラベクトミーがほぼすべての緑内障病型に対して低い目標眼圧を達成しうる代表的術式であることには変わりはない。

トラベクトミーでは、眼外へ濾過された房水は角膜輪部近傍に濾過胞として貯留し、結膜血管などから吸収されていく。したがって、濾過胞の維持が眼圧下降のためには必須であり、そのためには生体の創傷治癒反応に打ち勝つ必要がある。マイトマイシンCによる線維芽細胞増殖抑制作用によってトラベクトミーの手術成績が飛躍的に向上したが、その使用によって無血管の脆弱な濾過胞が形成されやすくなり、濾過胞感染という重篤な晩期合併症の原因となっている(図5)。日本緑内障学会による他施設共同前向き試験では、濾過胞感染の発症率は5年で2.2%であった¹³⁾。我々は濾過胞感染の克服のために、マイトマイシンC使用による無血管濾過胞形成を抑制すべく、帝人株式会社との産学共同研究によって特殊な生体適合性生分解性薄膜(ハニカムフィルム)を利用した新しい術式を考案した¹⁴⁾。ハニカムフィルムの組成はポリ乳酸-カプロラクトン共重合体(poly(L-lactide-co-ε-caprolactone)、88% poly(lactic acid) + 12% polycaprolactone)であり、ウサギ前房内に留置した場合、完全に消失するまでに約10か月を要する。考案した術式は濾過胞結膜裏面に厚さ7μmのフィルムをハニカム構造面によって吸着させることによって、マイトマイシンCなしで濾過胞の癒着化を防止するものであり、ウサギ濾過手術モデルにおいて濾過胞癒着化抑制効果を示した。しかし、ハニカムフィルム単独ではマイトマイシンCよりも癒着化抑制効果が劣るため、マイトマイシンCとハニカムフィルムを併用する術式を試み、ウサギ濾過手術モデルにおいて眼圧下降効果を損なわずに濾過胞の無血管化を抑制できることを報告した¹⁵⁾(図6)。さらに、マイトマイシンCに代わる濾過胞癒着化抑制薬として冠動脈疾患に対する薬剤溶出性ステントにおいてすでに臨

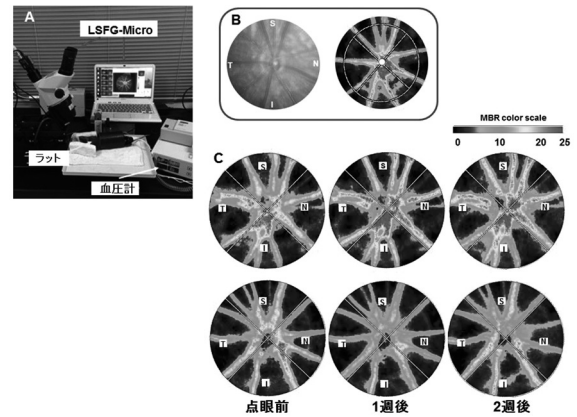


図4. Laser Speckle Flowgraphyによるラット視神経乳頭部の血流測定と緑内障点眼薬による血流変化の定量的評価 (A) Laser Speckle Flowgraphy (LSFG)によるラット視神経乳頭部の血流測定の実験風景。(B) ラット眼底写真(左)とLSFG測定画像(右)の比較。血流量を反映するmean blur rate (MBR)のカラーコードマップにより視覚的に血流量を評価することができる。網膜血管部分の血流量が高く表示されている。(C) 緑内障点眼薬(連日点眼)による血流変化(上段)。点眼前と比べて1, 2週後ともに血流が増加していた。対照眼(生理食塩水点眼)では血流量の増加はみられなかった。

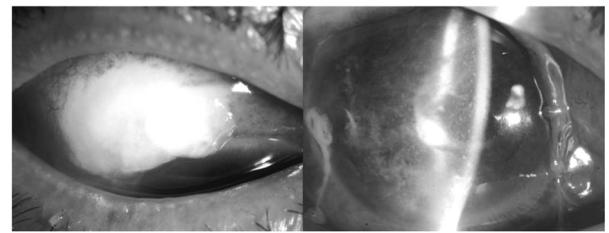


図5. マイトマイシンC併用トラベクトミー後の無血管濾過胞による眼内炎。62歳男性、術後17か月。無血管性の濾過胞は白濁し、周囲に著明な充血をみとめた(左)。前房内にはフィブリン析出を伴う強い炎症がみられた(右)。

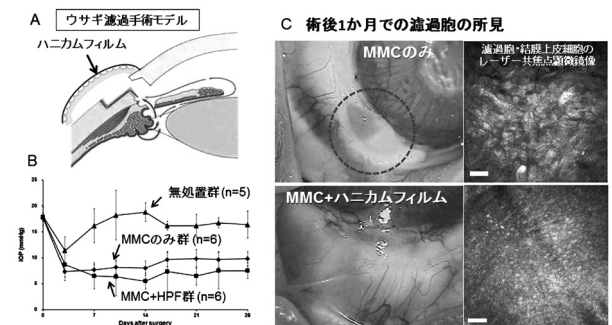


図6. ハニカムフィルムの裏打ちによるマイトマイシンC併用ウサギ濾過手術モデルでの濾過胞無血管化の抑制 (A) 手術式の模式図。角膜輪部に全層孔を作成し、房水を結膜下に流出させる。ハニカムフィルム(黄色)で濾過胞結膜を裏打ちすることでマイトマイシンCによる濾過胞結膜の無血管化の抑制を図る。(B) 術後の眼圧経過。無処置では、結膜癒着化によって術後7~14日目に濾過が消失し眼圧が術前レベルに戻った。マイトマイシンCを併用した場合、ハニカムフィルムの有無にかかわらず、眼圧下降が持続した。(C) 術後1か月時点でのマイトマイシンCのみの場合(上段)では濾過胞結膜は無血管化し(赤丸)、結膜上皮細胞は大型・異形化していた。ハニカムフィルムの裏打ちをした場合(下段)には、濾過胞結膜は有血管性のままで結膜上皮細胞も正常であった。

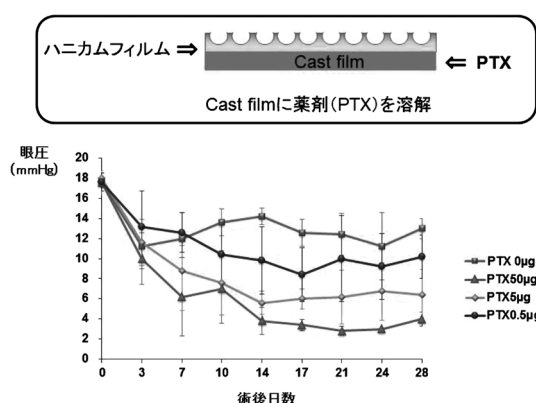


図7. パクリタキセル徐放ハニカムフィルムによる濾過胞癬痕化抑制効果

(上段) ハニカムフィルムにパクリタキセル (PTX) を溶解した cast film を貼り合わせて、図6と同様のウサギ濾過手術モデル (マイトマイシンC非併用) に使用した。(下段) 術後の眼圧変化。フィルムのPTX含有量が多い程、用量依存的に術後眼圧が低くなり、濾過胞癬痕化抑制効果が強いことが示された。

床応用されていたパクリタキセルに注目して、パクリタキセル徐放ハニカムフィルムを作成した¹⁶⁾。徐放フィルムの使用によってパクリタキセルの用量依存的に眼圧下降効果が得られること、パクリタキセルの容量を調節することによって濾過胞の無血管化を抑制できることを明らかにした(図7)。今後、臨床応用に向けてさらなる検討が必要である。

おわりに

超高齢化社会を迎えた我が国においては、緑内障患者のさらなる増加および高齢化が予想される。したがって、現在我が国における中途失明原因の第一位である緑内障に対して、その進行を抑制し患者の生涯に亘って良好な視機能を保持するためには、さらなる病態解明と診断・治療の両面における進歩が不可欠である。最新の診断技術や治療法を迅速に取り入れるとともに直面する課題を基礎的・臨床的研究によって解決していく必要がある。

謝辞

本総説の執筆にあたりご指導賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系眼科学の杉山和久教授に深謝いたします。また、執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の土屋弘行教授ならびに関係の方々には厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン(第4版). 日眼会誌 122: 5-53, 2018
- 2) Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. Lancet 390: 2183-2193, 2017
- 3) 若生 里奈, 安川 力, 加藤 亜紀, 大森 豊緑, 石田 晋, 石橋 達朗, 小椋 祐一郎. 日本における視覚障害の原因と現状. 日眼会誌 118: 495-501, 2014
- 4) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The

prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Ophthalmology 111: 1641-1648, 2004

5) Maeda A, Tsujiya S, Higashide T, Toida K, Todo T, Ueyama T, Okamura H, Sugiyama K. Circadian intraocular pressure rhythm is generated by clock genes. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 4050-4052, 2006

6) Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Effect on diurnal intraocular pressure variation of eliminating the alpha-2 adrenergic receptor subtypes in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci 49:929-933, 2008

7) Tsuchiya S, Higashide T, Toida K, Sugiyama K. The Role of Beta-Adrenergic Receptors in the Regulation of Circadian Intraocular Pressure Rhythm in Mice. Curr Eye Res 42: 1013-1017, 2017

8) Tsuchiya S, Buhr ED, Higashide T, Sugiyama K, Van Gelder RN. Light entrainment of the murine intraocular pressure circadian rhythm utilizes non-local mechanisms. PLoS One 12: e0184790, 2017

9) Higashide T, Kawaguchi I, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. In vivo imaging and counting of rat retinal ganglion cells using a scanning laser ophthalmoscope. Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 2943-2950, 2006

10) Nagata A, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. In vivo quantitative evaluation of the rat retinal nerve fiber layer with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 50: 2809-2815, 2009

11) Nagata A, Omachi K, Higashide T, Shirae S, Shimazaki A, Nakamura M, Ishida N, Sugiyama K. OCT evaluation of neuroprotective effects of tafluprost on retinal injury after intravitreal injection of endothelin-1 in the rat eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 55: 1040-1047, 2014

12) Wada Y, Higashide T, Nagata A, Sugiyama K. Longitudinal Changes in Optic Nerve Head Blood Flow in Normal Rats Evaluated by Laser Speckle Flowgraphy. Invest Ophthalmol Vis Sci 57: 5568-5575, 2016

13) Yamamoto T, Sawada A, Mayama C, Araie M, Ohkubo S, Sugiyama K, Kuwayama Y; Collaborative Bleb-Related Infection Incidence and Treatment Study Group. The 5-year incidence of bleb-related infection and its risk factors after filtering surgeries with adjunctive mitomycin C: collaborative bleb-related infection incidence and treatment study 2. Ophthalmology 121: 1001-1006, 2014

14) Okuda T, Higashide T, Fukuhira Y, Sumi Y, Shimomura M, Sugiyama K. A thin honeycomb-patterned film as an adhesion barrier in an animal model of glaucoma filtration surgery. J Glaucoma 18: 220-226, 2009

15) Okuda T, Higashide T, Fukuhira Y, Kaneko H, Shimomura M, Sugiyama K. Suppression of avascular bleb formation by a thin biodegradable film in a rabbit filtration surgery with mitomycin C. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250: 1441-1451, 2012

16) Okuda T, Higashide T, Sakurai M, Fukuhira Y, Kaneko H, Shimomura M, Sugiyama K. Paclitaxel-Releasing Thin Biodegradable Film for Prevention of Bleb Avascularity Without Compromising Filtration in Rabbits. Transl Vis Sci Technol 4: 10, 2015