

夜に眼圧が上がる新たな仕組みを発見

交感神経が眼の「排水口」の掃除機能を弱める分子 RHOB を誘導
緑内障の時間医療につながる可能性

ポイント

- ① 夜間に眼圧が上がる仕組みとして、交感神経の信号であるノルアドレナリンに着目
- ② ノルアドレナリンが、眼の排水口にあたる線維柱帯で RHOB という分子を増やすことを発見
- ③ RHOB は線維柱帯細胞の「掃除機能」を弱め、眼内の水の排出を妨げる可能性
- ④ マウスでは RHO/ROCK 阻害薬の点眼により、夜間の眼圧上昇を抑制
- ⑤ 緑内障治療薬を投与する時間帯を最適化する時間医療や、新規標的探索に期待

概要

眼圧は、緑内障（※1）の発症や進行に関わる最も重要な危険因子です。眼圧は1日の中で変動し、ヒトでもマウスでも夜間に高くなることが知られています。しかし、眼の中の水である房水（※2）の排出が夜間の眼圧上昇につながる詳しい分子機構は十分に分かっていませんでした。

九州大学大学院農学研究院の池上啓介准教授らの研究グループは、愛知医科大学在籍時から進めてきた研究により、交感神経から放出されるノルアドレナリン（※3）が、眼の排水口にあたる線維柱帯（※4）で小型 G タンパク質 RHOB（※5）を増やすことを明らかにしました。RHOB が増えると、線維柱帯細胞が老廃物などを取り込んで処理する「掃除機能」である貪食（※6）が弱まり、房水の排出が低下する可能性があります（図1）。

研究グループは、ノルアドレナリンで刺激したマウスの眼とヒト線維柱帯細胞を比較し、共通して増加する遺伝子の中から RHOB に着目し、ノルアドレナリンが cAMP-CREB 経路（※7）を介して RHOB の発現を高めることを示しました。さらに、RHOB を欠損させた線維柱帯細胞では貪食が高まり、過剰に働かせると貪食や房水排出を模した透過性が低下しました。マウスでは、RHO/ROCK 経路（※8）を阻害する点眼により、夜間眼圧上昇やノルアドレナリンによる眼圧上昇が抑えられました（図1）。

本研究は、夜間の眼圧上昇を「交感神経—RHOB—線維柱帯の掃除機能」という新しい観点から説明するものです。将来的には、緑内障治療薬の投与時刻を最適化する時間医療や、RHOB を標的とする新しい眼圧リズム制御法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、Springer Nature が刊行する国際学術誌「Communications Biology」に2026年7月16日（木）（日本時間）オンラインにて先行公開済みです。

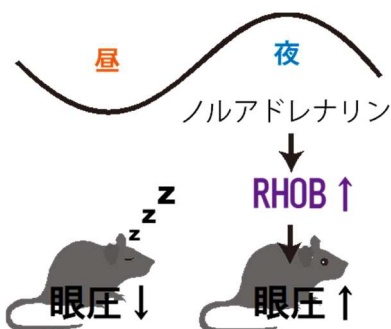


図1 交感神経からのノルアドレナリンが RHOB を増やし、線維柱帯細胞の貪食を抑えることで、夜間の眼圧上昇に寄与する。

研究者からひとこと：

眼圧は1日の中で大きく変わります。今回、夜間に眼圧が上がる仕組みとして、交感神経が眼の排水経路の細胞機能を変える分子経路を見いだしました。緑内障の発症・進行リスクを時間軸で理解し、より適切な治療時間の提案につなげたいと考えています。

（池上啓介）

【研究の背景と経緯】

緑内障は、視神経が障害されて視野が徐々に狭くなる病気です。世界的な失明原因の一つであり、高齢化に伴い患者数の増加が懸念されています。眼圧の上昇は緑内障の最大の危険因子であり、現在の治療でも眼圧を下げるのが中心となっています。

眼圧は一定ではなく、体内時計に従って1日の中で変動します。特に夜間の眼圧上昇は、緑内障の進行と関係する可能性が指摘されています。しかし、診療では日中に眼圧を測定することが多く、夜間の眼圧上昇を十分に把握できない場合があります。

眼圧は、毛様体で作られる房水と、線維柱帯などから排出される房水のバランスで決まります。これまで本研究グループは、交感神経から放出されるノルアドレナリンが、マウスの夜間眼圧上昇に関わることを報告してきました。一方で、ノルアドレナリンが線維柱帯の細胞機能をどのように変え、房水排出を低下させるのかといった詳細は不明でした。

線維柱帯細胞には、房水中の老廃物や微粒子を取り込んで処理する貪食機能があります。この機能は、眼の排水経路を清潔に保ち、房水の流れを維持するために重要と考えられています。そこで本研究では、ノルアドレナリンが線維柱帯細胞の遺伝子発現や貪食機能に与える影響に着目しました。

【研究の内容と成果】

研究グループはまず、ノルアドレナリンを投与したマウスの眼と、ノルアドレナリンで刺激したヒト線維柱帯細胞を用いて、遺伝子発現を網羅的に解析しました。その結果、両方で共通して増加する18個の遺伝子を見いだしました。この18個の遺伝子の中で、研究グループは小型Gタンパク質RHOBに注目しました。RHOBは細胞の形や動き、細胞内の物質輸送に関わる分子です。ノルアドレナリン刺激により、ヒト線維柱帯細胞でRHOBの発現と活性が上昇することが分かりました（図2）。

次に、RHOBがどのように増えるのかを調べました。ノルアドレナリンは $\beta 1$ アドレナリン受容体を介してcAMPを増加させます。本研究では、cAMPに応答する転写因子CREBが、RHOB遺伝子の近くにある保存性の高い配列に働きかけることで、RHOBの発現を高めることを示しました（図2）。

さらに、RHOBの働きを調べるため、RHOBを欠損させたヒト線維柱帯細胞を作製しました。RHOBを欠損させると、線維柱帯細胞の貪食機能が高まりました。一方、RHOBを過剰に発現させると、貪食機能が低下し、線維柱帯細胞の層を通る液体の透過性も低下しました。これは、RHOBが房水の排出を妨げる方向に働く可能性を示しています（図2）。

マウスを用いた点眼実験では、RHO阻害薬やROCK阻害薬を投与すると、夜間の眼圧上昇が抑えられました。対照群では昼夜の眼圧差が約4 mmHgでしたが、阻害薬の投与によりこの夜間上昇が低下しました。また、ノルアドレナリンの作用を模倣する $\beta 1$ アドレナリン受容体刺激薬による眼圧上昇も、RHO/ROCK阻害により抑制されました。

以上の結果から、夜間に強くなる交感神経シグナルが、線維柱帯でRHOBを増やし、貪食を中心とする房水排出機能を弱めることで、夜間の眼圧上昇に寄与することが示されました（図2）。

【今後の展開】

本研究は、マウスとヒト線維柱帯細胞を用いた基礎研究です。直ちに臨床応用されるものではありませんが、夜間眼圧上昇を抑える新しい標的としてRHOB経路を提示しました。ROCK阻害薬はすでに緑内障治療薬として使われていますが、どの時間帯に投与すると最も効果的か、また眼圧リズムをどのように変えるかは、今後さらに検証が必要です。本研究は、夜間の交感神経シグナルが強い時間帯に着目した治療戦略を考える基盤になります。

今後は、ヒトにおける夜間眼圧変動、交感神経活動、線維柱帯機能の関係を検証し、患者ごとの眼圧リズムに応じた治療時間の最適化を目指します。また、RHOBそのものやRHOBを制御する分子を

標的とした新規治療法の可能性も探索します。将来的には、日中の眼圧測定だけでは見逃される夜間眼圧上昇のリスク評価や、緑内障治療薬の時間医療につながるものが期待されます。

【参考図】

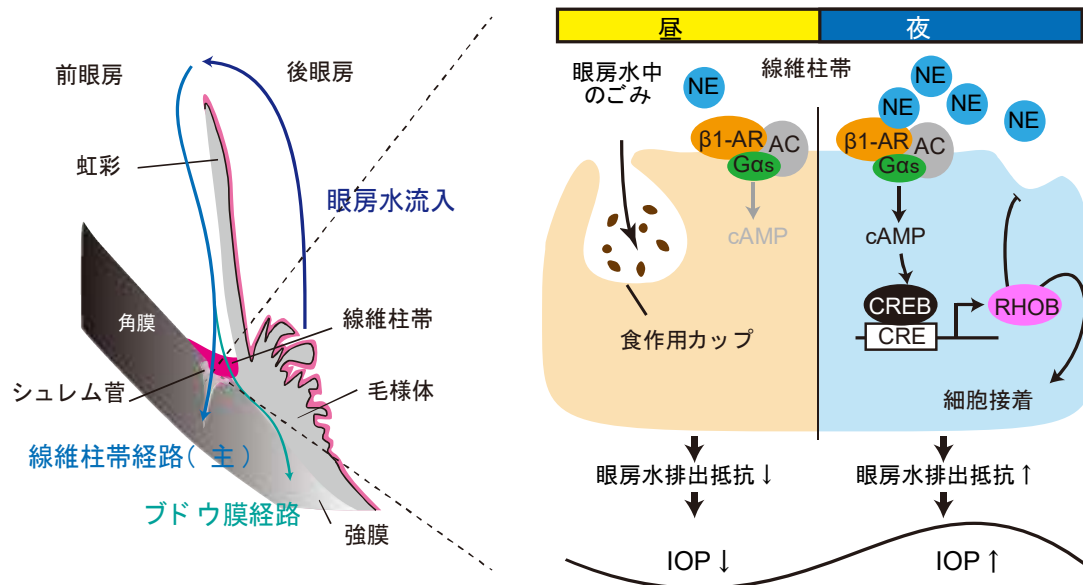


図2 交感神経からのノルアドレナリン(NE)がRHOBを β 1 アドレナリン受容体 (AR) -cAMP-CREB 経路を介して増やし、線維柱帯細胞の貪食を抑えることで、夜間の眼圧上昇に寄与するモデル。

【用語解説】

(※1) 緑内障

視神経が障害され、視野が徐々に失われる病気。眼圧上昇は最も重要な危険因子であり、眼圧を下げる治療が中心となる。

(※2) 房水

眼の中を満たす透明な液体。毛様体で作られ、線維柱帯などから排出される。房水の産生と排出のバランスが眼圧を決める。

(※3) ノルアドレナリン

交感神経から放出される神経伝達物質。覚醒、心拍、血圧などの調節に関わる。本研究では、夜間の眼圧上昇を伝える信号として働く。

(※4) 線維柱帯

眼の中の房水が排出される主要な経路にある組織。眼圧調節に重要で、緑内障治療の標的組織の一つ。

(※5) RHOB

細胞内で信号を切り替える小型 G タンパク質の一つ。細胞の形、接着、動き、物質の取り込みなどに関わる。本研究では線維柱帯細胞の貪食を抑える分子として同定された。

(※6) 貪食

細胞が周囲の微粒子や老廃物を取り込んで処理する働き。線維柱帯では、房水の排出経路を保つ「掃除機能」と考えられる。

(※7) cAMP-CREB 経路

細胞外からの刺激を細胞内の遺伝子発現へ伝える代表的な信号経路。cAMPが増えるとCREBという転写因子が働き、特定の遺伝子の発現を変える。本研究はRHOBの新規発現制御機構の解明でもある。

(※8) RHO/ROCK 経路

細胞の形や硬さ、収縮、接着などを調節する信号経路。ROCK 阻害薬は眼圧を下げる緑内障治療薬として利用されている。通常のタンパク質活性化ではなく発現上昇が本研究の鍵である。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科研費（課題番号：JP19K09962、研究代表者：池上啓介）、武田科学振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、UBE 学術振興財団、横山臨床薬理研究助成基金、公益財団法人 堀科学芸術振興財団 第 31 回研究助成、公益財団法人豊秋奨学会、公益財団法人三島海雲記念財団、公益財団法人ロッセ財団（以上、研究代表者：池上啓介）、ならびに科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業 FOREST（課題番号：JPMJFR215U、研究代表者：大石篤郎）の支援を受けて実施されました。

【論文情報】

掲載誌：Communications Biology

タイトル：Norepinephrine-induced small GTPase RHOB mediates nocturnal intraocular pressure rise in mice

著者名：Keisuke Ikegami, Takumi Takahashi, Yuto Katamoto, Atsuro Oishi, Akihide Yoshimi, Miki Nagase, Atsuya Miki, Shinobu Yasuo, Satoru Masubuchi

DOI：10.1038/s42003-026-10710-1

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 准教授 池上啓介（イケガミ ケイスケ）

TEL：092-802-4598

Mail：ikegami.keisuke.271@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp