

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月9日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22350053

研究課題名（和文） バイオハイドロゲルの構造・機能への加齢効果の解明

研究課題名（英文） Aging Effect on Structures and Functions of Biohydrogel

研究代表者

安中 雅彦（ANNAKA MASAHIKO）

九州大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：40282446

研究成果の概要（和文）：

単焦点眼内レンズを用いる白内障手術は一般化し、その成績も向上しているが、生体が本来有する「毛様体筋の収縮に伴い、水晶体がそれ自身の弾力性によって厚さをまし、眼球の屈折力を高める機能」、すなわち調節機能を失っている結果、眼球がピントを合わせる機能が低下しているのが現状である。本申請課題では、疎水化した水溶性高分子と無機ナノ粒子が形成する安定なゲル化物を利用し、高屈折率を有する調節機能を有する人工水晶体の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：

We focus on the development of a novel injectable accommodative lens for intraocular applications, which is based on a thermosensitive hydrophobically-modified poly(ethylene glycol) containing hydrophilized silica nanoparticles. By injection of elastic polymers into the capsular bag of the eye as a fluid, body temperature transforms the polymer into optically clear gel that has the shape of a full-sized biconvex and completely fills the capsular bag. The gel does not leak and entirely cohesive. Under the condition of uniform distribution of silica nanoparticles with small size (2-5 nm) in the gel matrix, an increase in refractive index up to 0.0667 were obtained for nanocomposite compared with native gel matrix without an increase in turbidity. This composite system could be formulated to match the modulus and the refractive index of the natural lens (~1.411). The potential benefits of a full-sized, flexible accommodating lens system go beyond providing the accommodation lost with age. In filling the capsule, it might more closely resemble the action of the young, natural lens, eliminating the possibility of any intracapsular space for cell growth. The obtained results indicate that the amphiphilic polymer studied here has potential as a biomaterial suitable not only for long-term accommodative intraocular lens, but other biomedical field.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2011年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2012年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：生体関連高分子、高分子ゲル、有機-無機複合体、眼内レンズ、調節

## 1. 研究開始当初の背景

視覚は人間にとって重要な情報収集手段である。そのため眼球には巧妙な仕組みがあるが、そのひとつが調節であり、この仕組みにより、遠距離から近距離までの物体をはっきりと見ることができるようになる（網膜共役点の移動）。この調節機能は主に水晶体の形状を水晶体囊の弾性により変化させることで得られると考えられている。しかしながら、現在行われている白内障手術で移植される眼内レンズは単焦点であるため、生体が本来備えている調節機能は失われている。このことは、特に若年者の白内障手術後にとって問題となっている。さらに人類の高齢化が急速に進む現在、加齢に伴う視覚機能の変化、疾病による異常を分子レベルで理解し、QOLの向上にフィードバックするという強い社会的要請がある。白内障手術自体が一般化し、その成績も単に視覚向上だけではなく、生体が元来有する機能の保持・回復、あるいはいかに模倣するかという段階にある現在、次なる目標は調節能力の回復であると考えられる。毛様体の収縮力は、白内障で失われることは無く、さらに老化によっても変化が少なくと考えられている。この場合、人工水晶体には、毛様体の緊張・非緊張による囊の変形にตอบสนองして、生体と同様に素早く変形する変形能と必要とされる屈折力を有することが同時に要求される。申請者も述べている通り、この問題を解決するために、これまで幾多の検討が行われてきたが、十分な性能を有する人工水晶体は未だ開発されていないのが現状であり、調節機能を有する人工水晶体の開発が緊急の課題である。近年、再生医療が大きな進展を見せてはいるが、その技術は臨床応用にはほど遠い。

## 2. 研究の目的

人類の高齢化が急速に進む現在、加齢に伴う視覚機能の変化、疾病による異常を分子レベルで理解し、QOLの向上にフィードバックするという強い社会的要請がある。白内障患者は、現在国内に現在 1000 万人以上おり、現在白内障手術後に移植する人工水晶体は、単焦点レンズである。そのため生体が本来有する調節機能を失ってしまっている。さらに、手術で残存する上皮細胞の増殖により、約 20%の患者に後囊白内障が発症するのが現状である。この状況は、特に若年者の白内障手術後に問題となっている。白内障手術自体が一般化し、その成績も単に視力向上だけではなく、生体が本来有している機能をいかに保持、さらに模倣するかという段階まで来ている現在、人工水晶体開発の次なる目標は調節能力の完全な回復であると確信するに至った。その目的のためには、上記の「水晶体が

有する構造・機能」の全てを満たす必要があるが、単独の成分で達成することは出来ず、水晶体囊を充填する有機成分とその階層構造制御、さらに無機成分の有するすぐれた光学特性を融合し組織化することにより優れた機能を発現する水晶体囊充填材料の構造構築を行なうことにある。

## 3. 研究の方法

(1) インジェクタブル人工水晶体の調製：囊内に注入した物質が、囊の変形によって曲率を瞬間的に変化させる調節力を長期に渡って安定して発現するためには、ゲル状物質である必要がある。本申請課題では、これまでの検討で用いてきた疎水性水溶性高分子の疎水性相互作用による自己組織化による物理ゲルの囊内安定性を更に高めるために、「囊内に 2 種類の高分子溶液をゾル状態で注入し、それらを混合すると同時に生理条件下で架橋反応を起こすことで生成する化学架橋ゲル」を調製を行った。具体的には、人工水晶体を構成する高分子は、ゾル状態の 2 種類の高分子鎖末端に反応性官能基（例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基）を有するマルチアーム親水性高分子を水晶体囊に注入する直前に注射器内で混合し、注入直後に囊内で化学架橋ゲルを形成できるように設計する (Fig. 1)。人工水晶体の調整は研究代表者である安中（九州大学）が行った。

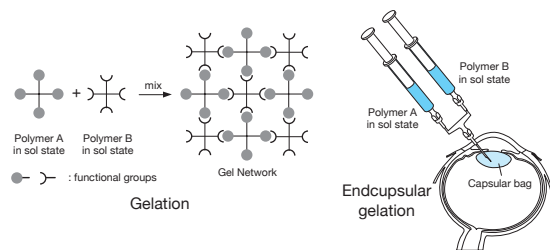


図1 水晶体囊内でのゲル化の概念図

(2) 人工水晶体の物性評価および細胞毒性評価：調製されたゲルについて、光透過度の波長依存性、屈折率、力学特性評価およびそれらの経時変化（2年間）の追跡を実施した。屈折率は、これまでの検討で確立されたゲルを無機ナノ粒子との複合化させることにより調整した。さらにゲルの細胞毒性評価を実施する。これら、in vitro 実験は、主に安中が実施し、共同研究者の松浦（奈良県立医科大学）が補佐した。検討に必要な機器、施設は、全て九州大学現有設備を使用した。

(3)人工水晶体の in vivo 評価：白色家兎および蟹喰い猿を用いて、人工ゲルレンズについて以下の in vivo 評価および医学的所見の収集を実施する。In vivo 評価は共同研究者の松浦（奈良県立医科大学）を中心に実施し、安中が補佐する。検討に必要な機器、施設および実験動物は、奈良医大現有設備を使用いる。

- ① 嚢内ゲル形成術手法の確立:摘出豚眼を用いて、通常の白内障手術を実施した水晶体嚢内で安定したゲルの作成手技を完成させた。このために必要な超音波白内障手術機器、手術道具は奈良医大現有品を用いる。但し、図1中にある高分子溶液注入用シリンジは作成した。
- ② 生体適合性評価:白色家兎(10羽, 2-3 kg)を用いて生体内でのゲルの作成手技の確認を行った後、生体適合性評価(細隙灯顕微鏡による眼内の観察, フレアールメーターによる前房内の炎症の評価)およびその経過観察を実施した。
- ③ 調節力評価:蟹喰い猿(2頭)を用いて、水晶体の変形に伴う調節力の評価をオートレフラクトメータ, シャインブルーカメラを用いた評価およびその経過観察を実施した。

#### 4. 研究成果

(1)本申請課題で開発した「調節機能を有するインジェクタブル人工水晶体」は、白内障手術後の嚢内にゾル状態で注入し、隙間無くゲル化させることで、それが嚢の変形によって曲率を瞬間的に変化させる調節力を初めて達成したものである。この人工水晶体は、嚢内に2種類の高分子溶液をゾル状態で注入し、それらを混合すると同時に架橋反応を起こすことで、嚢内で安定に存在するゲルに変換される特徴を有する。この方法では、嚢内をゲルが隙間無く満たすために、毛様体筋の収縮に伴い、ゲルがそれ自身の弾力性によって厚さをまし、眼球の屈折力を高める機能、すなわち調節機能が達成できたと考えられる。

(2)本成果は後嚢白内障の発症を抑えることが可能となる利点を有する。さらに臨床的には、現在行われている超音波水晶体吸引術で残った嚢に、ゾル状態の高分子溶液をシリンジで注入するために、手術手技は極めて容易であり、また嚢内でゲル化するために栓をする必要がない利点を有する。

(3)毛様体の収縮力は、白内障で失われるこ

とは無く、さらに老化によっても変化が少ないために、本申請課題で開発する人工水晶体は、生体と同様に人工水晶体を素早く変形させ調節能を得ることはこれまで達成されておらず特筆すべき点である。

(4)本申請課題の学術的成果である調節機能の解明は白内障だけではなく、加齢と共に例外なく現れる老眼も調節機能の低下が原因であり、その波及効果は極めて大きいと言える。毛様体の収縮力は、老化によっても変化が少ないと考えられており、調節力の低下は水晶体物性変化が大きな要因であり、それを in vivo で評価しようとする試みの意義は大きい。

(5)白内障・水晶体疾患による手術件数は年間約20万件(2010年度統計)あり、現在主流となっている単焦点レンズが、調節機能を有する本申請課題で開発する人工水晶体に置き換えられれば、その経済的効果は極めて大きい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

- ① M. Annaka, T. Matsuura, Shinji Maruoka, N. Ogata: Dehydration and vitrification of corneal gel, *Soft Matter*, 査読有, Vol. 8, 2012, pp. 8157-8163.
- ② M. Annaka, K. Mortensen, T. Matsuura, M. Ito, K. Nochioka, N. Ogata: Organic-inorganic nanocomposite gels as an in situ gelation biomaterial for injectable accommodative intraocular lens, *Soft Matter*, 査読有, 2012, Vol. 8, pp. 7185-7196.
- ③ M. Annaka, K. Mortensen, M. Vigild, T. Matsuura, S. Tsuji, T. Ueda, H. Tsujinaka: Design of an Injectable in Situ Gelation Biomaterials for Vitreous Substitute, *Biomacromolecules*, 査読有, Vol. 12, 2011, pp. 4011-4021.
- ④ M. Annaka, T. Matsuura, T. Ohta, K. Nochioka, Y. Hara: Anisotropic Swelling Behavior of the Cornea, *眼科臨床紀要*, 査読有, Vol. 3, 2011, pp. 1180-1186.
- ⑤ M. Annaka, T. Matsuura, K. Shimoyama, K. Nochioka, Y. Hara: Dynamic Light Scattering Study on Pig Vitreous Body, *眼科臨床紀要*, 査読有, Vol. 3, 2011, pp. 1101-1106.
- ⑥ N. Idota, K. Nagase, K. Tanaka, T. Okano, and M. Annaka: Stereoregulation of Thermo-responsive Polymer Brushes by Surface-Initiated Living Radical Polymerization and the Effect of Tacticity

on Surface Wettability, *Langmuir*, 査読有,  
Vol. 26, 2010, pp. 17781–17784.

- ⑦ R. Motokawa, S. Koizumi, T. Hashimoto, M. Annaka and T. Nakahira: Soap-Free Emulsion Polymerization of Poly(ethylene glycol)-block-poly(N-isopropylacrylamide): Elucidation of Specific Reaction Fields for Quasi-Living Polymerization by Time-Resolved SANS, *Macromolecules*, 査読有, Vol. 43, 2010, pp. 752-764.

[学会発表] (計 15 件)

- ① 村岡幸恵, 伊藤真也, Kell Moetensen, 安中雅彦: 有機-無機ハイブリッドゲルの中性子散乱・レオロジー同時測定による構造・物性相関に関する研究, 高分子ゲル研究討論会, 2013 年 1 月 16 日, 東京
- ② 村岡幸恵, 伊藤真也, 安中雅彦: 有機-無機ハイブリッドゲルの眼内レンズへの展開, 高分子ゲルワークショップ, 2012 年 9 月 21 日, 名古屋
- ③ 村岡幸恵, 伊藤真也, Kell Moetensen, 安中雅彦: 有機-無機ハイブリッドゲルの眼科領域バイオマテリアルへの応用, 高分子討論会, 2012 年 9 月 20 日, 名古屋
- ④ M. Annaka, K. Mortensen, T. Matsuura, H. Tsujinaka, and N. Ogata: Organic-Inorganic Nanocomposite Gel as in situ Gelation Biomaterial for Intraocular Lens, 9<sup>th</sup> International Symposium on Polyelectrolyte, 2012 年 7 月 9 日, ジュネーブ (スイス)
- ⑤ M. Annaka, K. Mortensen, and T. Matsuura, H. Tsujinaka: Design of an Injectable in-situ Gelation Biomaterials for Vitreous Substitute, 9<sup>th</sup> International Symposium on Polyelectrolyte, 2011 年 5 月 12 日, マデイラ (ポルトガル)
- ⑥ T. Fujimoto, H. Horiuchi, and M. Annaka: Relaxation Phenomena and Development of Structure in a Physically Cross-linked Telechelic Polymers, 15<sup>th</sup> International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery System, 2011 年 2 月 13 日, ソルトレイクシティ (米国)
- ⑦ M. Toyoaki, Y. Hara, T. Hara, F. Taketani and M. Annaka : Anisotropic Swelling Behavior of the Cornea, World Ophthalmology Congress 2010, 2010 年 6 月 8 日, ベルリン (ドイツ)

[その他]

- ① 王立化学会ホームページ (RSC Advancing Chemical Science) : Polymer Gel provides focus, 10 June, 2012.  
<http://www.rsc.org/chemistryworld/2012/06/polymer-gel-provides-focus>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安中 雅彦 (ANNAKA MASAHIKO)  
九州大学・大学院理学研究院・教授  
研究者番号 : 40282446

(2) 研究分担者

松浦 豊明 (MATSUURA TOYOAKI)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 10238956