

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592676

研究課題名(和文) ハイドロゲルレンズフィル後の屈折、調節の評価

研究課題名(英文) Evaluation of accommodation after hydrogel lens refilling

研究代表者

松浦 豊明 (Matsuura, Toyoaki)

奈良県立医科大学・医学部・その他

研究者番号：10238959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：人間と同じ眼球光学系で調節の仕組みを持つ霊長類(カニクイザル)でレンズフィルを行い、水晶体の形状に伴って調節力を他覚的に評価できた。シリコンオイル、シリコンゲルでの報告は過去にあるが、ハイドロゲルを用いたものとしては初めてと考えている。囊内注入量、囊の形状と屈折量の調整、後発白内障の程度を調査し良好な結果を得た。今後、さらに年単位での長期の安定性、調節力の維持の確認は必要であるが、臨床応用の可能性を確認することができた。

研究成果の概要(英文)：We performed lens re-filling in primates (*Macaca fascicularis*) who had structure of the accommodation system same as a human being and was able to evaluate accommodation with a shape changes of the crystalline lens objectively. Silicone oil and silicon gel using in lens re-filling are previously reported. The report using the hydrogel in this procedure is for the first time. We investigated intracapsular quantity of infusion, the shape of the lens capsule and adjustment of the quantity of refraction, and degree of the after-cataract, obtained good results. Although it is necessary for long-term observation, nanocomposite gel is a good candidate for lens refilling material. And we were able to confirm the possibility of the clinical application in near future.

研究分野：眼科

キーワード：ハイドロゲル レンズリフィリング 調節力

## 1. 研究開始当初の背景

現在の白内障手術で主に用いられる人工水晶体 (IOL) は単焦点レンズである。そのため IOL 移植眼では水晶体の調節力は失われている。しかし白内障手術に対する手術手技が向上し、視力の回復だけでなく、QOL の向上という観点から調節力の回復が求められている。その一つの手段として水晶体嚢に物質を注入し形状を保ち生体模倣して調節力を保つ (Lens refilling) がある。我々は素材となるハイドロゲルを開発し、予備実験で生体適合性が非常に優れていることを確認した。そこで実際に家兎での嚢内注入量、嚢の形状と屈折量の調整、後発白内障の程度を調査し、さらにカニクイザルを用いて調節力の確認を行い、臨床応用の可能性を確認することが目的である。

## 2. 研究の目的

視覚は人間にとって重要な情報収集の手段である。そのため眼球光学系には巧妙な仕組みが備わっている。そのひとつが調節 (accommodation) である。しかし現在の白内障手術後には調節力は失われている。以前より先天性小児白内障、若年者の外傷性白内障の患者では切実な問題であったが老年期の視覚的 QOL をより向上させたい要求も高くなっている。そのため現在、遠方と近方に焦点のある、多焦点 IOL が開発されている。しかし網膜に同時に遠近の像が投影されること、光量の減少、コントラスト感度の低下が生じるので必ずしも満足できるものではない。また IOL の支持部にヒンジ機構やばねの仕組みがあり、IOL 自身が移動することで調節力を持つ IOL も臨床応用されているが、実際に IOL の移動は確認されてはいない。一方 Kessler は 1964 年に始めて家兎眼で水晶体嚢内にシリコンオイルを注入して、Lens refilling のコンセプトの報告を行った。しかし詳細は不明でありその後の報告はない。また老年でも毛様体の収縮力は変化が少ないことから、生体同様に水晶体嚢自身の形状を変化させて調節力を得ようとする試みはその後も続けられた。1990 年代に西、属らはシリコンバルーンをサル眼の水晶体嚢に挿入し、それを膨らませることで、水晶体の形状を変化させ、2-3D の調節力を得たと報告した。(Nishi O. et al, Accommodation amplitude after lens refilling with injectable silicon by sealing the capsule with a plug in primates. Arch Ophthalmol 116:1358-1361,1998) しかし後発白内障が必発し、調節力も永続的でないことが指摘された。2008 年の ESCRS 2008, Berlin で、西らは円盤状の薄いレンズを嚢内に 2 枚挿入しその間にシリコンポリマーを注入した報告があるが、素材としての新規性はなく、また水晶体嚢の前後に C.C.C. を作成するため水晶体嚢の弾性も低下すると考えられる。

Lens refilling で問題となるのは、

1) 水晶体嚢の形状を保ったまま水晶体核および皮質を除去するという技術的な困難さ。具体的には小さな前嚢切開孔からの超音波乳化吸引術が困難である。

2) 水晶体嚢内に充填する物質で適切なものが見つからない。の 2 つが挙げられる。

1) に関しては近年の極小切開から行う超音波乳化吸引装置の技術的進歩、とくに超音波 Tip および発生する超音波、吸引の制御技術の向上があり可能になってきた。また我々は歯科用ドリルを改良することで 2mm の前嚢切開を安定して行えることを確認している。

2) に関しては IOL としての生体適合性、光学的要件を満たしかつ、小さな前嚢切開孔から嚢内に充填する物質が注入可能であり、同時に切開孔から漏れないことが必要である。我々はシリコンオイルの漏出防止のためシリコンラバーの栓を作成し嚢内のシリコンオイルの漏出防止を図ったが複数回の試行でも不可能であった。そこで注入時は液状 (ゾル) であり水晶体嚢内では硬化し固体もしくはゲル状態になり漏出を防止するという観点から、光硬化性のゲル (Jacqueline H. de Groot et al, Injectable lens Materials Based upon Hydrogels, Biomacromolecules 2001,2 628-634) さらに創傷被覆材として使用される TGP (Thermoreversible Gelation Polymer) (Yoshida H et al, A synthetic hydrogel with thermoreversible gelation. I-III, J Macromol Sci-Pure Appl Chem. A31,113-120, 121-125, 1994 他) を試用した。しかし光 (紫外線) 硬化性のゲルは光に反応する基があり、ほとんどすべてのものが細胞毒性を示し臨床応用は困難であった。また温度上昇でゲル化する物質はとしての安定性が低く嚢内で分解したり、透明性が低かったり、水晶体として必要な屈折率が得られず既知の物質では候補を見つけることはできなかった。

そこで我々は分子設計シナノドメイン構造を持つ感温性ハイドロゲルを合成した。分子量約 5000 の Poly(ethylene glycol) (PEG) の片末端に疎水性のドメインで修飾したものである。この高分子は温度を低下させると溶液中でミセル化さらに六方細密格子状態で安定したゲル構造をとることを見出した。そして疎水性ドメインの数を変化させることでゲル化温度を体温よりやや高い 40 度に設計した。これを EK5C-40 と名づける。(つまり 40 度のゾル溶液は体温 (眼内温) 37 度でゲル化する。具体的には EK5C-40 を入れた注入用シリンジを 40 度に保ち、20G のカテラン針で水晶体嚢内に注入するとゲル化して嚢内で安定する。) この感温性ゲルは下に示す特徴を持つため、Lens refilling のマテリアルとして有望であると考えられた。

- 1) 完全な合成物である。(天然由来の未知不純物を含有しない。)
- 2) ゲル化(ゾル-ゲル相転移)温度を任意に制御できる。
- 3) ゲル化が瞬時に生起する。(温度ヒステリシスがない。)
- 4) 可視光線領域でのゲルの透明度が高い。
- 5) ゲルから水のしみだし(シネレシス:ゲル化してゲルが縮まない。)がない。(このことは EK5C-40 と水晶体囊の隙間が無いことにより後発白内障が生じにくいことと関わる。)
- 6) 細胞毒性を示さない。
- 7) 加速試験を行い In vitro では少なくとも 10 年は安定した構造を保つ。
- 8) 光線追跡法(ガルストランド模型眼)で必要とされる水晶体の屈折率 1.4 を得ることができる。

家兎を用いた予備実験では 2010、2011 年の日本眼科学会総会で発表したように 3 ヶ月では優れた生体適合性を示し、EK5C-40 と水晶体囊の接着性が高いため後囊混濁も無く透明性も維持されていた。しかし In Vivo で水晶体囊への注入量(充填率)は調節時の容量に対しどれほどが一番調節力を発現するのに適切か、さらにはそれぞれの充填率に応じてゲルの屈折率はどれほどのバリエーションが必要かを知る必要がある。(たとえば眼内レンズは+10D から -30D まで 0.5D 刻みでのレンジで度数が必要である)さらに調節力の確認には西らも述べているようにサルでの評価が必須である。このことは調節作用の仕組みをソフトマテリアルであるハイドロゲルをもちいて生体模倣するものであり、この結果十分な生体適合性と調節力が確認されれば調節力を持った人工水晶体としての Lens refilling の研究の臨床応用への突破口を開くものと考えている。以下に予備実験の概要を述べる。

術後 3 ヶ月後の前眼部写真(図 1)シャインブルーフ画像(図 2)(EAS-1000、Nidek 社)を用いて測定した。図 2 の上の画像が 180 度、下の画像が 90 度の測定画角である。

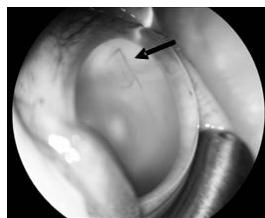


図 1

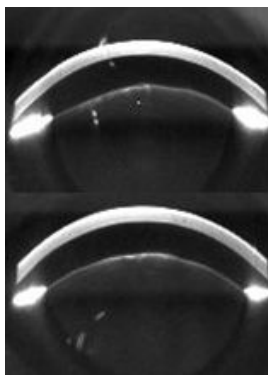


図 2

家兎眼の場合、レンズが人と比べて分厚いので散瞳を十分行っても後囊の画像は測定できない。シャインブルーフ像では、EK5C-40 は水晶体囊内で注入しゲル化した状態を保ち、小孔からゲルが漏れずにレンズの形状を保つ。

10 例でゲルの漏れは認められなかった。また眼圧は全例で術後の上昇は見られなかった。前房フレアー値は 1 例で術後 1 週目に軽度上昇が見られたが、その後、術前の値に回復した。In vivo で観察すると生体適合性は問題なく透明性も維持されていた。EK5C-18 は粘弾性のデータから粘着力があり、そのため後囊白内障の発生は低いものと予測されている。

### 3. 研究の方法

In vivo の実験として家兎を用いて Lens refilling を行い、炎症反応、後囊白内障から眼内での生体適合性を確認する。病理組織所見を 24 年度末に得て、水晶体囊の進展性と後囊混濁の所見を調査する。同時に術後の Lens refilling を行った水晶体の形状を、眼球光学系全体の中で評価し、次年度以降の霊長類(カニクイザル)での Lens refilling を行う際の注入量を確定する。25 年度以降はカニクイザルを用いて水晶体小孔から水晶体皮質、核を乳化吸引し囊内にゲルの Lens refilling を行う。調節作用の発現は副交感神経刺激薬剤のピロカルピン点眼を用い、点眼前と点眼 1 時間後の等価屈折度数の差と前房深度の変化を指標として行う。その後、さらに半年を越える生体適合性と調節力の保持を病理組織とともに確認する。

### 4. 研究成果

人間と同じ眼球光学系で調節の仕組みを持つ霊長類(カニクイザル)でレンズフィルを行い、水晶体の形状に伴って調節力を他覚的に評価できた。シリコンオイル、シリコンゲルでの報告は過去にあるが、ハイドロゲルを用いたものとしては初めてと考えている。今後、年単位での長期の安定性、調節力の維持の確認は必要であるが、水晶体囊に物質を注入し形状を保ち生体模倣して調節力を保つ(Lens refilling)がある。我々は素材となるハイドロゲルを開発し、予備実験で生体適合性が非常に優れていることを確認した。そこで実際に家兎での囊内注入量、囊の形状と屈折量の調整、後発白内障の程度を調査し、さらにカニクイザルを用いて調節力の確認を行い、臨床応用の可能性を確認することができたと考えている。

具体的にはカニクイザルの眼球光学系は人に近く、薬剤(4%ピロカルピン)を用いることで毛様体筋を緊張また前房深度を減弱させ調節作用を発現できた。家兎の場合と同様に水晶体の形状、後囊白内障およびゲルの変化は、シャインブルーフカメラ(Nidek 社、EAS-1000)、前眼部 OCT RTVue-100 用の前眼

部アダプター(CAM)、OPTOVUE社)(奈良医大現有)を用いて動的な形状変化の解析も行うことが可能であった。具体的には、OpTaliX(オプタリクス、Ver8.74)(ドイツOptenso社が開発した光学設計ソフトウェア)を用いた。ハイドロゲルで置換した水晶体の高次収差の解析(周辺光軸散乱光のデータを含む)を演算速度の高いサーバーを用いて行った。その結果ハイドロゲルで置換した人工水晶体は水晶体径3mm以内では、高次収差が比較的少ないが、3mmから5mmの位置では正の高次収差が大きくなり、5mm以上では不正乱視要素が大きくなり、信頼性の高いデータを取り、解析することが困難であった。また調節時と非調節時の手持ちの赤外線レフラクトメーター(ニコンレチノマックス、奈良医大現有)で他覚的屈折状態も評価することができ、画像解析により、曲率と前房深度、レンズ厚みの変化がその調節力を推定できた。

	家兎1	家兎2
水晶体前面の変化(mm)	13.5 から 12.9	13.4 から 11.2
水晶体後面の変化(mm)	-7.2 から -7.3	-9.4 から -7.6
水晶体の厚みの変化(mm)	4.66 から 4.73	3.71 から 3.80
前房深度の変化(mm)	3.5 から 3.4	3.4 から 3.2
推定される調節力(D)	+2.3	+2.5

人間と同じ眼球光学系で調節の仕組みを持つ霊長類(カニクイザル)でレンズフィルを行い、水晶体の形状に伴って調節力を他覚的に評価できた。シリコンオイル、シリコンゲルでの報告は過去にあるが、ハイドロゲルを用いたものとしては初めてと考えている。今後、年単位での長期の安定性、調節力の維持の確認は必要であるが、水晶体嚢に物質を注入し形状を保ち生体模倣して調節力を保つ(Lens refilling)がある。我々は素材となるハイドロゲルを開発し、予備実験で生体適合性が非常に優れていることを確認した。そこで実際に家兎での嚢内注入量、嚢の形状と屈折量の調整、後発白内障の程度を調査し、さらにカニクイザルを用いて調節力の確認を行った。

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2件)  
松浦豊明、白内障手術の進歩、奈良県総合医療センター医学雑誌、20: 4-9、2016

後岡克典、林良子、夏目恵治、伊集院信夫、松浦豊明、緒方奈保子、乱視矯正眼内レンズ使用時の乱視軸マーキング法の検討、IOL&RS 28: 86-89、2014

〔学会発表〕(計5件)

Evaluation of accommodation at hydrogel lens refilling, Toyoaki Matsuura, Katsunori Nochioka, Shigeya Nakao, Shinji Maruoka, Nahoko Ogata, Shintaro Yashima, Masahiko Annaka, International Conference on the Lens 2015, Sheraton Kona Resort & Spa At Keauhou Bay, December 6-11, 2015

Injectable Hydrogel Vitreous Body with Tamponade Effect, Toyoaki Matsuura E-poster/E-video Room (Tokyo International Forum G408/G505, Imperial Hotel 2F Hana) WOC 2014

Evaluation of Refraction and Accommodation at Lens Refilling, Toyoaki Matsuura Apr 04(Fri), 2014 10:30 - 12:00 / Room 12 - Tokyo International Forum) 5F G510 WOC 2014

第14回 札幌医大眼科研究会、特別講演「ハイドロゲルを用いた、Lens refilling」松浦豊明、平成27年7月18日、東京ドームホテル札幌、ピアリッジホール

宿題報告「眼球を構成するハイドロゲルと相転移」松浦豊明 第121回京都眼科学会(平成27年度)平成27年6月14日京都大学医学部創立百周年記念施設「芝蘭会館」稲盛ホール

〔図書〕(計1件)

眼科診療クオリファイ、眼内レンズの使いかた、大鹿哲郎編、中山書店、p198-201、葛城良昌、松浦豊明 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: ゲル化能を有する組成物  
発明者: 安中雅彦  
権利者: 松浦豊明  
種類: 特願  
番号: 出願番号通知: 2008-280742  
出願年月日: 平 20.10.31  
国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
<http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K000359/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松浦 豊明 (Matsuura Toyoaki)  
奈良県立医科大学・医学部・その他  
研究者番号：10238959

(2) 研究分担者

上田 哲生 (Ueda Tetsuo)  
奈良県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：00364068

安中 雅彦 (Annaka Masahiko)  
九州大学・理学研究院・教授  
研究者番号：40282446