

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19596

研究課題名（和文）硝子体内展開をするドーナツ状薬剤徐放シートの作製

研究課題名（英文）Fabrication of donut-shaped drug release sheet that develops in the vitreous body

研究代表者

阿部 俊明（Abe, Toshiaki）

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90191858

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：硝子体中で射出してドーナツ型に最周辺部などに張り付き、安全で現存する視機能に影響を与えない薬剤徐放システムの開発を目指した。我々のこれまでの技術を利用して、TEGDMやPEGDMなどの医療基材をスライドガラスとスピコートを利用してデバイスの基盤作製を繰り返し、外径13mm、内径9mm、厚さ50 μ m、糊代0.5mm、幅2mmのドーナツ状の薬剤徐放デバイスのプロトタイプを作製した。さらに手作業より3Dプリンターを利用することでより正確なデバイスの作製が可能であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

硝子体注射が数々の難治性網膜疾患に有効に利用できることが判明して以来、眼内への薬剤投与は注目を浴びてきている。現在用いられている薬剤の投与方法は直接注射であるがさまざまな合併症の報告があり、また慢性疾患には使用しにくい。我々はさまざまな薬剤徐放システムを開発してきたが、これらの技術を利用すれば確実に眼内に安全に長期間薬剤を徐放でき、慢性の難治性疾患にも利用できると考えられ、その最初のステップになった。

研究成果の概要（英文）：We aimed to establish a drug delivery device that could be ejected into vitreous safely and attach to the far peripheral region that would not to affect the vision. Using our techniques that were reported previously, we have repeatedly tried to create the proto type device using TEGDM and/or PEGDM and finally developed it as 13mm in diameter, 9mm inner diameter, 50 μ thickness, 2mm width. Further, we found 3D-printer system made it easier and more accurate than that of hand-made.

研究分野：眼科学

キーワード：硝子体内展開 薬剤徐放シート ドーナツ型

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本の失明原因の上位は糖尿病網膜症や加齢黄斑変性など網膜疾患であるが病態背景は複雑である。加齢、活性酸素、遺伝子など多因子が長期間に関与して発症するため治療法開発を難しくする。最近、硝子体注射が数々の難治性網膜疾患に有効に利用できることが判明して以来、眼内への薬剤投与は注目を浴びてきている。一方、この現在用いられている薬剤の投与方法は直接注射であるがさまざまな合併症の報告があり、また慢性疾患には使用しにくい。我々はさまざまな薬剤徐放システムを開発してきたが、これらの技術を利用すれば確実に眼内に安全に長期間薬剤を徐放でき、慢性の難治性疾患にも利用できると思われる。

2. 研究の目的

我々は眼内薬剤徐放システムについて様々報告してきたが、既報の1つである薬剤徐放シートは、その薄さと柔軟性から、皮膚や臓器の表面形状に追従し、接着剤なしでもファンデルワールス力によって貼付することができる。この特徴から生体適合性ナノシートは、創部保護材料として患部や切開創へ貼付して用いられている。また、水中で射出すると粘性抵抗や浮力を受けて水に浮く。さらに我々は、宇宙構造工学からヒントを得て針など狭いスペースなどを通してシートを排出・展開できる技術の特許を取得した。排出されたシートは本来の大きさに目的の空間で展開し広がる。そこで今回は、これらの技術を利用して抗体など複雑な高分子も活性を保って徐放コントロールができ、安全で現存する視機能に影響を与えない眼内徐放システムを目指す。このために、眼内最周辺部(毛様体)付着式展開型ドーナツ状薬剤徐放シートを作製する。

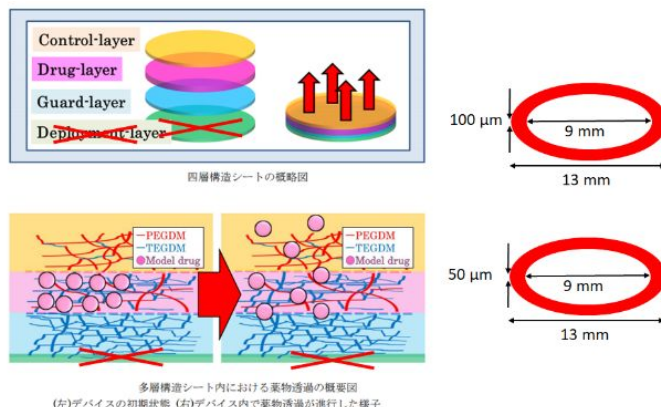
3. 研究の方法

ナノからマイクロレベルの厚さからなる薬剤徐放シートを作製する。このシートは、tensionの違う2つのシートが薬剤徐放層を挟み込んで連続する3層になるように作製することを目指す。その後90%以上が水分の硝子体内に、注射針あるいは代用物で注入し、眼内最周辺部直径に合わせた円形シートの展開を行う(第一段階展開)。その後、硝子体腔内では、視路の妨げにならないような次の展開を行う。すなわち、polyvinyl alcohol等からなるが厚さが異なりtensionが違う内側と外側層は水中で分解されるが、このときの分解速度の違いからなる応力を利用した拡張力とシートが本来持つ浮力を利用して眼内最周辺部に付着を試みる。分解後に残る薬剤徐放シートは中心部分のないドーナツ型となり、視路のさまたげにならないように眼内最周辺部に付着する(第二段階展開)。このシートは浮き輪状に内腔がありのものとする。この薬剤徐放シートは眼球が上方を向いた状態で硝子体内に注入する(図)。

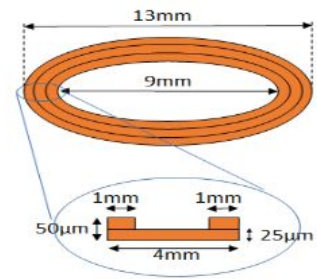
一方、薬剤徐放を行う医療材料(医用高分子)はさまざまな性質のものや組み合わせから作製する。これにより、医用高分子の分解速度等をコントロールし目的に合わせた薬剤徐放期間を決定する。さらに抗体など複雑な構造を持つ高分子徐放には、微粒子の混入等の利用を想定する。たとえば性質が類似した分子量のみが違う2つのポリマー、polyethylene glycol dimethacrylate (PEGDM)/ triethylene glycol dimethacrylate (TEGDM)を組み合わせることによって水も通過しないシート(TEGDM100%)から薬剤の性状に合わせた徐放まで可能であることを示してきたが、この生体適合膜にはコラーゲンなどの微粒子も混入でき、高分子でも徐放できることを明らかにしてきたので、工夫次第で抗体等の複雑な高分子も徐放できると予想する。また、これまで報告されている生体非分解あるいは分解しにくい医用高分子でも、光硬化性ゼラチン(GelMA)などを混合させることで生体分解性を付与できたので利用可能であると考えられる。このドーナツ式薬剤徐放シートは、眼内で毛様体あるいは眼内最周辺部に付着させられるので視機能にかかわる視路をブロックすることもなく、合併症もおきにくい。さらに表面積を大きくできるので、多くの薬剤徐放や長期間徐放が可能になり、現在薬剤持続徐放で各研究者が困っていることを解決できる革新的治療法を提案できると考える。

4. 研究成果

右上図に示す方法で、1: スライドガラス上に目的のデバイスサイズに合わせてカットしたスペーサーをスペーサーとスライドガラスの間に空気がなるべく入らないように注意して載せる。2: PEGDM、TEGDM、蛍光試薬を混合した溶液をスペーサー内に滴下し、スライドガラスを用いてスペーサーを挟み込み、内に空気が入らないように注意しながらクリップでスライドガラス両端を押さえこむ(溶液がスペーサーを十分に満たしているか確認)。3: UVで架橋するが



強度 80%、60 秒間が現時点では最適。4: シートにクラックが入らないように注意しながら、スライドガラスを剥がす。5: ガード層、及び、放出制御層の溶液をスライドガラス上に滴下し、チップで薄く広げる。6: スピンコーター (1000rpm、加速時間 10 秒、最大速度回転時間 15 秒) でシート状にする。7: 上記シートで薬剤層を挟み込み、クリップでスライドガラスを押さる。8: UV 架橋 (放出層側、ガード層側共に強度 80%、60 秒間)。9: ガード層側のスライドガラスを剥がした後、デバイスをスライドガラスから剥がす。この方法で作製したシートは仮の射出器である眼内レンズ挿入装置で、PEGDM、TEGDM 溶液、試薬代わりとして Fluorescein を混合した溶液を用い、サイズは内径 9mm で外形が 13mm を射出できた。



さらに 3D プリンターを利用して同様の操作を行った。サイズは変更なしで作製した。下図に示すが、水に浮く同様の性状を持つドーナツ状のデバイスを作製することができた。形状は均一で今後は 3D プリンターを利用した薬剤徐放の検討を行ったほうが実用的であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nobuhiro Nagai, Saaya Saijo, Yuanhui Song, Hirokazu Kaji, Toshiaki Abe	4. 巻 136
2. 論文標題 A drug refillable device for transscleral sustained drug delivery to the retina	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 184-191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejpb.2019.01.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yuanhui Song, Nobuhiro Nagai, Saaya Saijo, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe	4. 巻 88
2. 論文標題 In situ forming injectable chitosan-gelatin hydrogels for sustained intraocular drug delivery through double crosslinking strategy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Materials Science & Engineering C	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.msec.2018.02.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nobuhiro Nagai, Shinji Yamada, Junichi Kawasaki, Eri Koyanagi, Saaya Saijo, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe.	4. 巻 59
2. 論文標題 Pharmacokinetic and Safety Evaluation of a Transscleral Sustained Unoprostone Release Device in Monkey Eyes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 644-652
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/iovs.17-22429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taro Kondo, Zhaleh Kashkouli Nezhad, Jin Suzuki, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji	4. 巻 106
2. 論文標題 A self-deploying drug release device using polymeric films	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part B	6. 最初と最後の頁 780-786
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm.b.33887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirokazu Kaji, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe	4. 巻 128
2. 論文標題 Drug delivery devices for retinal diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Drug Delivery Reviews	6. 最初と最後の頁 148-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.addr.2017.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Drug delivery devices and organ chip devices for ophthalmologic applications
3. 学会等名 The 17th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME 2019), NUS Engineering, Singapore (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Drug delivery devices and organ chip devices for ophthalmologic applications
3. 学会等名 2019 Annual Fall Meeting of the Korean BioChip Society, Jeju, Korea (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梶 弘和
2. 発表標題 網膜疾患を模倣する臓器チップの開発
3. 学会等名 CBI学会2019年大会, 船堀
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hirokazu Kaji
2 . 発表標題 Drug and cell delivery systems for retinal diseases
3 . 学会等名 10th International Conference on Materials for Advanced Technologies (ICMAT 2019), Marina Bay Sands, Singapore (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hirokazu Kaji, Yuto Sato, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe
2 . 発表標題 Multilayered drug delivery sheet that allows minimally invasive delivery to the eye
3 . 学会等名 2019 BMES Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, USA (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Li-Jiun Chen, Shun Ito, Bibek Raut, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji
2 . 発表標題 Microfluidic co-culture model of the outer blood-retinal barrier in investigating relationship between inflammation and angiogenesis
3 . 学会等名 2019 BMES Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, USA (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hirokazu Kaji, Yuto Sato, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe
2 . 発表標題 Multilayered drug delivery sheet that allows minimally invasive delivery to the eye
3 . 学会等名 2019 Society For Biomaterials Annual Meeting & Exposition, Seattle, WA, USA (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 山下一也, 小島秀仁, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 生分解性ナノ薄膜による眼内細胞送達システムの開発
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会, つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤勇哉, Raut Bibek, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 再注入可能なカプセル型薬物徐放デバイスの開発
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会, つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島秀仁, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 体内埋め込み型細胞培養デバイスの開発
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会, つくば
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下一也, 小島秀仁, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 生分解性ナノ薄膜を用いる眼内細胞送達システムの開発
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム, 仙台
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤勇哉, Raut Bibek, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 再注入可能なカプセル型DDSデバイスの開発
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム, 仙台
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下一也, 小島秀仁, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 生分解性ナノ薄膜を用いる眼内細胞送達システムの開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会, 横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤勇哉, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 再注入可能なカプセル型経強膜DDSデバイスの開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会, 横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島秀仁, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 インプラント型細胞培養デバイスの開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会, 横浜
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小島秀仁, 永井展裕, 西澤松彦, 阿部俊明, 梶 弘和
2. 発表標題 インプラント型細胞培養デバイスの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第39回研究会, 金沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuto Sato, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Development of a multilayered drug-delivery sheet that allows minimally invasive delivery to the eye
3. 学会等名 EMBS Micro and Nanotechnology in Medicine Conference (MNM 2018), Hawaii (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideto Kojima, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Development of an implantable cell culture device for retinal diseases
3. 学会等名 EMBS Micro and Nanotechnology in Medicine Conference (MNM 2018), Hawaii (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shun Ito, Li-Jiun Chen, Nobuhiro Nagai, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe, Hirokazu Kaji
2. 発表標題 Microfluidic cell culture model of the outer-blood-retinal-barrier
3. 学会等名 EMBS Micro and Nanotechnology in Medicine Conference (MNM 2018), Hawaii (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirokazu Kaji, Jin Suzuki, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe
2. 発表標題 Electrochemical manipulation of an epithelial monolayer supported by a biodegradable polymeric nanosheet for cell transplantation therapy
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress, Kyoto, Japan
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuhiro Nagai, Saaya Saijo, Yuanhui Song, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Toshiaki Abe
2. 発表標題 A Refillable Drug Delivery Device to the Retina
3. 学会等名 2018 ARVO annual meeting, 5704-A0423, Honolulu, Hawaii (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirokazu Kaji, Jin Suzuki, Nobuhiro Nagai, Toshiaki Abe
2. 発表標題 Electrochemical manipulation of a cell monolayer supported by a biodegradable polymeric nanosheet for cell transplantation therapy
3. 学会等名 2018 Society For Biomaterials Annual Meeting & Exposition, Atlanta, GA, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤悠人、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和
2. 発表標題 細管による低侵襲な体内送達を可能とする多層構造型薬剤徐放シートの開発
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会、神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島秀仁、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和
2. 発表標題 インプラントブル細胞培養デバイスの開発
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会、神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤峻、リージュンチェン、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和
2. 発表標題 マイクロ流路チップを用いた外側血液網膜閉門モデルの開発
3. 学会等名 第40回日本バイオマテリアル学会大会、神戸国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井展裕、梶弘和、阿部俊明
2. 発表標題 拡張性のあるDrug delivery systemプラットフォームの開発とその応用
3. 学会等名 バイオジャパン2018、横浜パシフィコ（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井展裕
2. 発表標題 網膜疾患に対するドラッグデリバリーシステム技術の開発
3. 学会等名 技術情報協会セミナー「網膜疾患の診断、治療と薬剤開発」、技術情報協会セミナールーム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶弘和
2. 発表標題 高分子デバイスを用いる薬物・細胞デリバリー
3. 学会等名 第6回細胞凝集研究会, 酒田
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井展裕、大學玲子、寺田慧子、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、阿部俊明
2. 発表標題 抗VEGF抗体徐放デバイスの経強膜投与による実験的脈絡膜新生血管抑制
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会、長崎ブリックホール
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星絢子、永井展裕、西條早絢、大學玲子、梶弘和、西澤松彦、阿部俊明
2. 発表標題 インスリン徐放デバイスによる糖尿病網膜症の抑制
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会、長崎ブリックホール
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤峻、Chen Li-Jiun、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和
2. 発表標題 マイクロ流路チップを用いた網膜疾患モデルの開発
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会、長崎ブリックホール
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤悠人、鈴木仁、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和
2. 発表標題 展開制御可能な薬剤徐放シートの開発
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会、長崎ブリックホール
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶弘和
2. 発表標題 後眼部疾患治療を目指した薬物徐放デバイスの開発
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会、札幌
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井展裕
2. 発表標題 後眼部局所持続投与を指向した経強膜薬物徐放デバイスの開発
3. 学会等名 技術情報協会セミナー「後眼部疾患への治療を目的としたDDS技術の開発」、技術情報協会セミナールーム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星絢子、永井展裕、西條早絢、大學玲子、阿部俊明
2. 発表標題 インスリン徐放デバイスを投与した糖尿病モデル動物の網膜機能の解析
3. 学会等名 第122回日本眼科学会総会、大阪国際会議場
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 4層構造を利用した展開制御可能な薬剤徐放シート	発明者 梶弘和、佐藤悠人、 永井展裕、阿部俊明	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-062317	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 薬物を再注入可能な持続性薬物徐放デバイス	発明者 梶弘和、伊藤勇哉、 永井展裕、阿部俊明	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-138248	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	梶 弘和 (Kaji Hirokazu) (70431525)	東北大学・工学研究科・准教授 (11301)	