

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462631

研究課題名(和文) 組織シラントによる新しい網膜剥離手術手技の開発とヒトへの臨床応用

研究課題名(英文) The development of critical hydrogel as an artificial vitreous body

## 研究代表者

岡本 史樹 (OKAMOTO, Fumiki)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：30334064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ハイドロゲルは生体適合性が良好であり、医療材料として注目を集めている。しかし炎症反応や膨潤化が問題となっており、眼科領域では人工硝子体の研究がハイドロゲルでなされてきたが、成功しなかった。本研究で開発されたゲルは、これらの欠点を克服したものである。ウサギの硝子体切除後に新ハイドロゲルを眼内タンポナーデ物質として充填し、術後の生物学的適合性を評価したところ、1年間の観察期間において問題のないことを確認した。さらにウサギ網膜剥離モデルを作成し、新ハイドロゲルをタンポナーデしたところ、網膜剥離を治癒せしめたことも確認した。このハイドロゲルは人工硝子体になりうる可能性を持っていることが分かった。

研究成果の概要(英文)：Degradation-induced swelling in implanted hydrogels can cause severe adverse reactions to surrounding tissues. Here, we report a new class of hydrogel with extremely low swelling pressure, and demonstrate its use as an artificial vitreous body. The hydrogel has ultralow polymer content, low cytotoxicity, and forms in situ in 10 minutes via the crosslinking of clusters of highly branched polymers of tetra-armed poly(ethylene glycol) pre-polymers. After injection and gelation in the eyes of rabbits, the hydrogel functioned as an artificial vitreous body for over a year without adverse effects, and proved effective for the treatment of retinal detachment. The properties of the cluster hydrogel make it a promising candidate as an infill biomaterial for a range of biomedical applications.

研究分野：眼科学

キーワード：人工硝子体 ハイドロゲル 網膜剥離

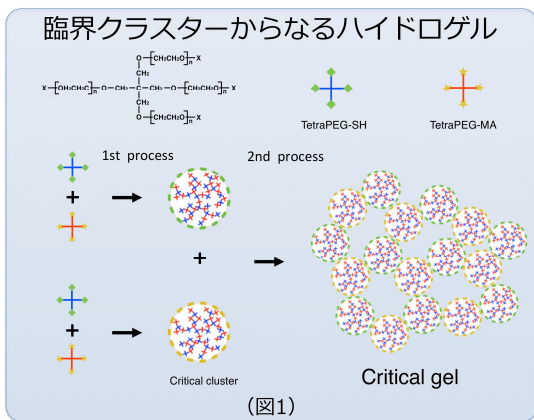
## 1. 研究開始当初の背景

我々の目的は組織シーラント(Focal Seal®)を用いた新たな網膜剥離手術手技の開発と、ヒトへの臨床応用である。裂孔原性網膜剥離は1年間で1万人に1人の頻度で起こる眼疾患であり、放置すると失明し、手術が唯一の治療法である。以前より強膜バックリング手術が主流であったが、近年、硝子体手術の安全性や効率性が高まり、網膜剥離の治療の第一選択として硝子体手術が選択されるようになった。網膜剥離治療の原則は原因となる網膜裂孔の閉鎖であり、そのために硝子体手術では網膜光凝固と眼内ガスタンポナーデを行う。剥離の再発を防ぐために患者は術後数日の腹臥位を強いられ、裂孔閉鎖を確認するために約2週間の入院が必要である。網膜剥離患者は眼科手術を受ける患者の中で最も長期に入院させられ、また唯一体位制限のある疾患である。このような状況を打開するために、我々はポリエチレングリコールを主成分とする組織シーラントであるFocal Seal®を用いて術中に網膜裂孔を閉鎖する方法を考えた。この液状組織シーラントは、標的組織に塗布後40-60秒の光照射を行うことによりゲル状となり接着力を持つ。Focal Seal®はすでに心臓、肺、硬膜に開いた孔の手術時の組織接着に臨床応用されている。Focal Seal®を用いることにより、術中の網膜裂孔閉鎖を達成できれば、眼内タンポナーデは不要となる。それに伴い術後の体位制限も不要となる。その結果、患者の入院期間も短縮でき日帰り手術も可能となることが予想され、Quality of Lifeも向上する。精神的、身体的障害のために術後の腹臥位ができない網膜剥離患者では眼内シリコンオイルタンポナーデを行うことが一般的だが、Focal Seal®を用いることによりシリコンオイルは不要となり、従って再手術にて抜去する必要もなくなる。

我々は Focal Seal®を用いたガスタンポナーデ不要の網膜剥離手術の有効性、安全性を検討するために平成 23 年度より家兎による実験を行ってきた(科学研究費、基盤研究 C、課題番号 23592551、研究課題名：組織シーラントを用いたガ

スタンポナーデ不要の網膜剥離手術の有効性、安全性の検討、研究代表者：岡本史樹)。まず、Focal Seal®の網膜に対する接着力を検証するために、豚眼を用いて実験を行ったところ、Focal Seal®は十分な網膜接着力を有することが分かった。その後、Focal Seal®を人工房水と混合し、pH を 72 時間経時的に測定したところ、臨床安全域である 7.6-8.2 の間を推移した。次に、Focal Seal®の眼毒性を検証するために、家兎の片眼に Focal Seal®を硝子体注入し、眼の各組織に対する影響を注入後 3 ヶ月の間、経時的に評価した。注入前後で検眼鏡的に前眼部、中間透光体、網膜には変化を認めず、網膜電図での異常もなかった。透過型電子顕微鏡にて網膜の微細形態を観察したが、炎症や萎縮所見は認めず、Focal Seal®による眼毒性はないと考えられた。この結果については論文で公表した。(論文 1) 次に Focal Seal®の生体内への網膜への影響、接着性を調べるために、有色家兎の右眼に硝子体手術を行い、Focal Seal®を網膜上に塗布し術後経時的に観察したところ、Focal Seal®は網膜に影響を与えないことが分かった。この成果は現在論文投稿中である。また、この実験期間内に硝子体手術時の強膜創を Focal Seal®によって閉鎖するアイデアを思いつき、家兎実験で実証することができた。この結果にも論文で公表した。(論文 2)

しかし、Focal Seal はハイドロゲルであるため、注入後の膨潤や若干の炎症反応は避けられず、臨床応用には難しいことがわかった。そこでわれわれは既存のハイドロゲルを改良し、非膨潤性で、炎症反応がほとんど起こらない新たな分子設計のゲルを開発した。(図 1)



## 2. 研究の目的

この新たなハイドロゲルを用いて、網膜毒性や生物学的安定性、人工硝子体への実現可能性を探ることを目的とした。

## 3. 研究の方法

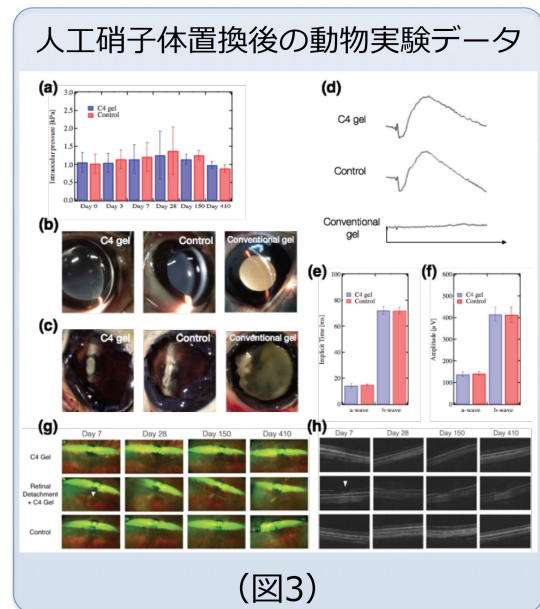
- (1) Preliminary study として、マウスに新ハイドロゲルの皮下注射を行い、細胞毒性や炎症反応に対する実験を行う。
- (2) ウサギの硝子体切除後に新ハイドロゲルを眼内タンポナーデ物質として充填し、術後の眼圧、透明性、炎症反応、網膜機能、網膜微細構造を1年間評価する。
- (3) ウサギ網膜剥離モデルを作成し、新ハイドロゲルをタンポナーデし、透明性、炎症反応、網膜機能、網膜微細構造を1年間評価し、その後組織学的評価を行う。

## 4. 研究成果

我々は、低ポリマー濃度でありながら、反応後数分でゲル化可能なゲル化臨界クラスターシステムによる臨界ハイドロゲルを開発した。この新ハイドロゲルは従来のゲル形成限界濃度を下回る極低ポリマー濃度であり、弾性率は数Paとヒトの生理的硝子体と同等で、膨潤圧は1kPa(7.5mmHg)未満であるため理論的に眼圧上昇に寄与しない。Preliminary studyとして、マウスに新ハイドロゲルの

皮下注射を行い、細胞毒性や炎症反応がほぼないことを確認した。

またウサギの硝子体切除後に新ハイドロゲルを眼内タンポナーデ物質として充填し、術後の眼圧、透明性、炎症反応、網膜機能、網膜微細構造を評価したが、1年間の観察期間において問題のないことを確認した。さらにウサギ網膜剥離モデルを作成し、新ハイドロゲルをタンポナーデしたところ、網膜剥離を治癒せしめたことも確認した。



この世界初の人工硝子体は、新しい材料の提案にとどまらず、臨床応用の一歩手前まで到達できたことが大きく評価され、研究成果が Nature Biomedical Engineering誌にアクセプトされた(論文3)。しかもHot topicsとしてNature誌とNature Materials誌にも特集された。

## 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 3 件 )

1. Kaori Hayashi, Fumiki Okamoto, Sujin Hoshi, Takuya Katashima, Denise C. Zujur, Xiang Li, Mitsuhiro Shibayama, Elliot P. Gilbert, Ung-il Chung, Shinsuke Ohba, Tetsuro Oshika, Takamasa Sakai. Fast-forming hydrogels with ultralow polymeric component as an artificial vitreous body. Nature Biomedical Engineering. 2017 Mar;1.doi:10.1038 (査読あり)
2. Hoshi S, Okamoto F, Arai M, Hirose T, Fukuda S, Sugiura Y, Oshika T. Polyethylene Glycol-Based Synthetic Hydrogel Sealant for Closing Vitrectomy Wounds: An In Vivo and Histological Study. Transl Vis Sci Technol. 2016 May 17;5(3):7. eCollection 2016 May. (査読あり)
3. Hoshi S, Okamoto F, Arai M, Hirose T, Sugiura Y, Kaji Y, Oshika T. In Vivo and In Vitro Feasibility Studies of Intraocular Use of Polyethylene Glycol-Based Synthetic Sealant to Close Retinal Breaks in Porcine and Rabbit Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Jul;56(8):4705-11. doi: 10.1167/iovs.14-15349. (査読あり)

出願状況 ( 計 1 件 )

名称 : 眼科治療用ゲル材料  
発明者 : 酒井 崇匡 , 鄭 雄一 , 岡本 史

樹 , 星 崇仁

権利者 : 酒井 崇匡 , 鄭 雄一 , 岡本 史

樹 , 星 崇仁

種類 : 特願 , PCT 出願

番号 : 特願 2016-000913 , PCT 出願

\_PCT/JP2016/088111

出願年月日 : 特願 2016 年 1 月 6 日 , PCT

出願 2016 年 12 月 21 日 .

国内外の別 : 国内 , 国外ともに出願

取得状況 ( 計 0 件 )

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[ その他 ]

なし

## 6 . 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 史樹 (OKAMOTO, Fumiki)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号 : 30334064

(2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号 :

(4) 研究協力者

なし