

氏名（本籍）	星 崇仁
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7452 号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	光重合性ポリエチレングリコール合成生体接着剤による網膜裂孔閉鎖の有用性と網膜毒性の検討

主査	筑波大学教授	博士（医学）	原 尚人
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	高橋 伸二
副査	筑波大学講師	博士（医学）	大川 敬子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	井口 研子

論文の内容の要旨

（目的）

裂孔原性網膜剥離に対する現行の手術治療では、ガスなどによる眼内タンポナーデが必要であるが、術後の体位制限や、硝子体腔への色素上皮細胞散布といった問題がある。裂孔原性網膜剥離の治療において、何らかの物質を用いて網膜裂孔を接着閉鎖するという方法は、これらの問題を解決しうる合理的な方法であると考えられる。しかしながら、これまでに網膜接着閉鎖材料として検討された物質には様々な問題点があり、今日まで網膜裂孔接着閉鎖材料を用いた裂孔原性網膜剥離治療は実現していない。

FocalSeal®は、ポリエチレングリコール合成吸収性ハイドロゲルで、肺切除術における空気漏出防止用シーラントである。キセノン光源による可視光線の照射により、40から60秒以内に重合硬化し、透明、柔軟で、組織接着性の高い物質に変化することで空気や液体の漏出を防止する効果を発揮する。本研究では、より効果的な網膜裂孔接着閉鎖材料として、FocalSeal®の有用性およびその網膜毒性について検討した。

（対象と方法）

網膜接着性および接着強度の検討を行った。摘出豚眼に網膜裂孔を作製し、FocalSeal®を、網膜裂孔を覆うように塗布し、キセノン光を照射し重合した後、眼灌流液中に24時間放置する実験、および、眼灌流液を、網膜裂孔に勢いよく噴射する実験を行った。

FocalSeal®を眼灌流液に浸漬し72時間まで経時的にpHを測定した。

網膜毒性評価のため、FocalSeal®溶液を有色家兎眼に硝子体注射し、眼科検査、網膜電図記録および組織学的検討を行った。対照群の家兎には眼灌流液を硝子体注射し、同様の評価を行った。

有色家兎眼に硝子体手術を行って実験的網膜剥離を作製し、FocalSeal®を用いて網膜裂孔を閉鎖し、液置換にて手術を終了した。術後、網膜再剥離を来さないか3ヶ月目まで観察を行った。

(結果)

眼球カップの網膜裂孔にFocalSeal®を塗布し、眼灌流液中に放置した実験では、24時間後もFocalSeal®が網膜に接着した状態を保ち、網膜への良好な接着性を示した。網膜への接着強度を検討した実験では、FocalSeal®を塗布しなかった網膜裂孔では眼灌流液の噴射により直ちに網膜剥離が生じたのに対して、同接着剤を塗布した網膜裂孔では網膜剥離を生じなかった。

FocalSeal®を浸漬した眼灌流液のpHは7.2から8.2の範囲内であった。

FocalSeal®溶液の硝子体注射後、28日目の観察期間において、眼科検査で眼炎症を示唆する所見はみられなかった。網膜電図検査では、FocalSeal®溶液の硝子体注射前後の全ての測定において典型的な網膜電位波形を示した。FocalSeal®硝子体注射前後および、FocalSeal®群と対照群との間で、網膜電図のa波、b波、律動様小波の振幅および潜時に統計学的有意差を認めなかった。組織学的検査では、硝子体注射後28日目において、FocalSeal®群および対照群の、いずれの実験眼においても、炎症を含めた異常所見を認めなかった。

実験的網膜剥離モデルに対してFocalSeal®を用いて硝子体手術を行った実験では、術後3ヶ月目まで網膜再剥離を来さず、接着剤で網膜裂孔を閉鎖し、実験的網膜剥離を治療できた。

(考察)

裂孔原性網膜剥離の治療における網膜裂孔接着閉鎖材料として、これまでに、シアノアクリレートやフィブリンのり、ヒアルロン酸ナトリウム／カルボキシメチルセルロース生体吸収性フィルム、貝類由来接着タンパク、ベータ型変異増殖因子、ポリシロキサンなどを用いた研究が報告されている。しかしながら、これらの材料は、眼毒性、眼内への供給困難、接着力の不足、炎症反応の惹起、肉芽組織の形成反応などの欠点があり、臨床での実用化に至っていない。

一方、FocalSeal®は投与後に光照射によって重合を行うので、重合のタイミングおよび重合速度のコントロールが容易である点、重合後は柔軟なシート状に成形する性質を持つ点、また、27ゲージ針を用いて眼内へ容易にデリバリーすることができる点、長期に高い組織接着性を示す点などから、これまでに報告されてきた他の接着剤と比較して、操作性に優れた網膜裂孔閉鎖材料となり得ると考えられる。また、本研究により、網膜毒性がないことが示された。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は現行の手術で難航している裂孔原性網膜剥離に着目している。過去実現不能であった接着物質の使用を、初めてFocalSeal®といった他臓器にすでに使用されている物質使用を試みている。毒性に問題なく、耐久性に優れ、治療効果の証明など、すぐに臨床応用できることも評価できる。

平成26年12月17日、学位論文審査委員会において審査委員全員出席のもと論文についての説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行なった。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。