

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20303

研究課題名(和文)非膨潤性ハイドロゲルを眼内タンポナーデとして用いた網膜剥離手術の検討

研究課題名(英文)Evaluation of non-swelling hydrogel as a intraocular tamponade during vitrectomy for retinal detachment

研究代表者

星 崇仁(Hoshi, Sujin)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：10757892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：ウサギ眼に埋植試験を行い非膨潤性ハイドロゲルの眼毒性の検証を行った。術後の炎症は許容範囲内で眼圧上昇は認めず、ハイドロゲルの混濁もなかった。網膜構造や網膜機能に明らかな異常を認めなかった。ハイドロゲルは眼内タンポナーデ材料として安全に使用できることが確認された。この非膨潤性ハイドロゲルは長期滞留性の材料であるが、臨床応用を念頭に、適切な分解時期の設定が必要と考えられたため、引き続き、分解性非膨潤性ハイドロゲルの作製、及びその眼内タンポナーデ材料としての安全性の検討を行なう。

研究成果の概要(英文)：We conducted experiments to test intraocular toxicity of non-swelling hydrogel as a intraocular tamponade using rabbit eyes. There was limited postoperative inflammatory response, no intraocular pressure elevation or sign of hydrogel opacity. Retinal microstructure and retinal function was normal. We concluded that this hydrogel could be used safely as a intraocular tamponade. The material we used, however, was non-degradable hydrogel. To establish a suitable material for clinical use, we continue our research to fabricate degradable non-swelling hydrogel and evaluate its safety and feasibility as a intraocular tamponade.

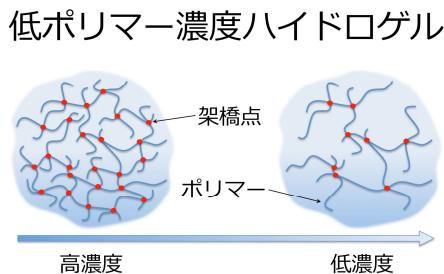
研究分野：眼科

キーワード：眼内タンポナーデ 人工硝子体 眼毒性 ハイドロゲル 分解性

1. 研究開始当初の背景

裂孔原性網膜剥離に対する硝子体手術では眼内タンポナーデにガスやシリコンオイルを使用するが、術後体位制限や網膜毒性の問題がある。生体適合性が高いハイドロゲルは、極小切開創からゾル状態で注入し眼内でゲル化させることが可能で、長期に安定なタンポナーデ物質として有望である。しかしハイドロゲルは膨潤による眼圧上昇が不可避である点と、炎症を生じる問題が未解決であるため、ハイドロゲルによる眼内タンポナーデは未だ臨床応用に至っていない。ゲルの膨潤圧はポリマー濃度に依存し(図1)、また炎症はポリマー同士の重合に使用されなかった未反応官能基に起因することから、ポリマー濃度を極めて低くすることで膨潤と炎症の双方を抑えることが可能である。しかし、ポリマー濃度を低下させるとゲル化時間は延長し、ゲル形成限界である最低ポリマー濃度 6.0g/L のゲル化に 7 時間を要したと報告されている。このように低ポリマー濃度ハイドロゲルは膨潤と炎症の問題を解決しようが、ゲル化に長時間を要するため、眼内注入後、比較的短時間でゲル化する必要のある眼内タンポナーデ物質としての応用は難しいと考えられていた。

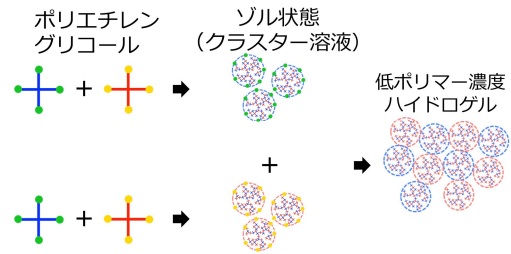
図 1



2. 研究の目的

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(図2)。このハイドロゲルは従来のゲル形成限界濃度を下回る 4.0g/L の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。本研究では実験的網膜剥離に対して臨界ハイドロゲルを眼内タンポナーデ物質として用い、その有効性・安全性を検討した。

図 2



3. 研究の方法

(1) 非膨潤性ハイドロゲルの眼毒性の検証

有色家兎の片眼に25G硝子体手術を施行し、2種類のゲル化臨界液を混合し、ゾル状態で27G針を用いて眼内に注入して眼内でゲル化させ非膨潤性ハイドロゲルを埋植する。術前および術後1, 7, 14, 28日、2, 3, 6ヶ月において眼圧測定、前眼部・眼底観察を行い、角膜、前房、水晶体、硝子体、網膜の状態を記録する。さらに網膜電図を用いた網膜機能評価、光干渉断層計を用いた網膜構造変化の有無を観察する。術後6ヶ月に眼球摘出し、組織学的検査を行う。

(2) 非膨潤性ハイドロゲルを用いた網膜剥離手術の有効性、安全性の検証

有色家兎 6羽の片眼に 25G 硝子体手術を施行し、実験的網膜剥離を作製後、空気置換する。2種類のゲル化臨界液を混合し、ゾル状態で27G針を用いて眼内に注入して眼内でゲル化させタンポナーデを行って網膜剥離の治療を試みる。対照として有色家兎3羽の片眼に25G硝子体手術を施行し、実験的網膜剥離を作製後、空気置換して手術を終了した。術後、眼圧測定、前眼部および眼底観察、網膜電図による網膜機能評価、光干渉断層計による網膜構造変評価を経時的に行う。術後6ヶ月目に眼球摘出し組織学的評価を行う。

4. 研究成果

(1) 非膨潤性ハイドロゲルの眼毒性の検証

1-1 眼圧

経過中、ゲル注入眼と対照眼(僚眼)の眼圧に有意差はなく、眼圧上昇等は見られなかった。

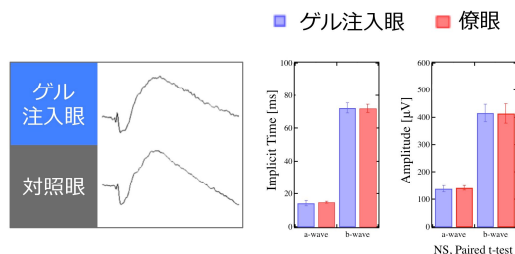
1-2 前眼部、眼底観察

細隙灯顕微鏡を用いた観察で、角膜、前房、水晶体に明らかな異常は見られなかった。倒像鏡による眼底検査では、注入したハイドロゲルは透明性を維持し、明らかな硝子体混濁を認めなかった。また、6ヶ月の観察期間で網膜剥離や網膜変性は認めなかった。

1-3 網膜機能評価

術後3ヶ月目に網膜電図による網膜機能評価を行った。網膜電図波形は正常のa波およびb波を示し、ゲル注入眼と対照眼のa波およびb波の振幅および潜時に有意差は見られなかった。(図3)

図3



1-4 光干渉断層計による網膜構造評価

術後7,28日、3,6ヶ月目において光干渉断層計による網膜構造評価を行った。全てのゲル注入眼において、網膜前膜や網膜萎縮、網膜変性などの異常所見は認めなかった。

1-5 組織学的検査

術後6ヶ月目に眼球摘出し凍結切片を作成して組織学的検査を行った。ゲル注入眼において明らかな網膜層構造の異常や網膜の菲薄化、網膜変性は認めなかった。また明らかな炎症細胞の遊走を認めなかった。ゲル注入眼と対照眼の網膜厚に明らかな差はなかった。

<まとめ>

非膨潤性ハイドロゲルの眼毒性の検証を行った。有色家兔に硝子体手術を施行し、非膨潤性ハイドロゲルを注入し、術後6ヶ月まで観察を行なった。術後の炎症は許容範囲内で眼圧上昇は認めず、ハイドロゲルの混濁もなかった。光干渉断層計及び組織学的評価では網膜構造の異常は見られなかった。網膜電図を用いた網膜機能評価でも明らかな異常はなかった。これにより、我々が用いた非膨潤性ハイドロゲルは眼内タンポナーデ材料として安全に使用できることが確認された。

(2) 非膨潤性ハイドロゲルを用いた網膜剥離手術の有効性、安全性の検証

2-1 眼圧

経過中、ゲル注入眼と僚眼の眼圧に有意差はなく、眼圧上昇等は見られなかった。

2-2 前眼部、眼底観察

細隙灯顕微鏡を用いた観察で、術後1日目に前房内に軽微な炎症所見を認めたが、7日後には消退した。角膜に明らかな異常は見られなかった。ゲル注入眼および対照眼の一部に白内障の発症を認めた。原因としては術中操作による水晶体への接触が考えられたが、眼底観察に影響を与えるものはなかった。倒像鏡による眼底検査では、ゲル注入眼の全例で術後1日目から網膜復位を認めた。注入したハイドロゲルは透明性を維持し、明らかな硝子体混濁を認めなかった。6ヶ月の観察期間で網膜再剥離や網膜変性は認めなかった。一方、ゲルを注入しなかった対照眼では全例で術後1日目から網膜再剥離を認めた。術後3ヶ月目には全例で網膜全剥離を認め、増殖硝子体網膜症に至った。

2-3 網膜機能評価

術後3ヶ月目に網膜電図による網膜機能評価を行った。網膜電図波形は正常のa波および

b波を示し、ゲル注入眼と僚眼のa波およびb波の振幅および潜時に有意差は見られなかった。

2-4 光干渉断層計による網膜構造評価

術後7,28日、3,6ヶ月目において光干渉断層計による網膜構造評価を行った。全てのゲル注入眼において、網膜前膜や網膜萎縮、網膜変性などの異常所見は認めなかった。

2-5 組織学的検査

術後6ヶ月目に眼球摘出し凍結切片を作成して組織学的検査を行った。ゲル注入眼において明らかな網膜層構造の異常や網膜の菲薄化、網膜変性は認めなかった。また明らかな炎症細胞の遊走を認めなかった。ゲル注入眼と僚眼の網膜厚に明らかな差はなかった。

<まとめ>

非膨潤性ハイドロゲルを用いた網膜剥離手術の有効性、安全性の検証を行なった。有色家兔に実験的網膜剥離を作製し、硝子体手術を行なって、27G針を用いて眼内に非膨潤性ハイドロゲルを注入して眼内でゲル化させタンポナーデを行って網膜剥離の治療を試みた。ハイドロゲルを注入した眼では網膜は復位し、再剥離は認めなかった。これにより非膨潤性ハイドロゲルは網膜剥離に対する手術におけるタンポナーデ物質として有用であることが示された。

本研究により、これまでのガスやシリコンオイルを用いた眼内タンポナーデに代わり、ハイドロゲルを用いた眼内タンポナーデの実現可能性が示された。ハイドロゲルを用いた眼内タンポナーデの実現により、術後早期からの視機能回復が期待され、術後の伏臥位維持の必要性がなくなるために、網膜剥離に対する日帰り硝子体手術の安全性向上や網膜再剥離に対する予防効果が期待される。

本研究で我々が用いた非膨潤性ハイドロゲルは難分解性、長期滞留性の材料である。臨床応用にあたって長期滞留性の材料を用いた場合にはその安全性の証明にも長期間を要する。また、網膜剥離治療に必要なタンポナーデ期間は臨床的には3ヶ月程度と考えられることから、一定期間滞留したのちに分解する非膨潤性ハイドロゲルが眼内タンポナーデ材料としてはより適切である可能性がある。今後は分解性非膨潤性ハイドロゲルの作製および同ゲルを眼内タンポナーデとして用いた安全性試験、網膜剥離に対するタンポナーデ効果実証試験を行い、その有用性を検証していく。

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 1 件)

- 1) Hayashi K, Okamoto F, Hoshi S, Katashima T, Zujur DC, Li X, Shibayama M, Gilbert EP, Chung Ui, Ohba S, Oshika

T, Sakai T. Fast-forming hydrogel with ultralow polymeric content as an artificial vitreous body. Nature Biomed Eng, Vol.1, 0044, 2017, 査読あり
<https://doi.org/10.1038/s41551-017-0044>

〔学会発表〕(計 3 件)

- 1) 第56回日本網膜硝子体学会総会、星崇仁、岡本史樹、村上智哉、酒井崇匡、篠原結子、中谷正義、大鹿哲郎：分解性低ポリマー濃度臨界ハイドロゲル人工硝子体の細胞毒性の検討、一般演題，2017年
- 2) EURETINA2017, Hoshi S, Okamoto F, Sakai T, Kishino G, Murakami T, Moriya Y, Sugiura Y, Oshika T: In vivo feasibility study of an ultralow polymeric content hydrogel as an artificial vitreous body using rabbit eyes, Presented Poster, 2017年
- 3) 第55回日本網膜硝子体学会総会、Hoshi S, Okamoto F, Sakai T, Kishino G, Sugiura Y, Murakami T, Oshika T: A novel critical hydrogel as an artificial vitreous body, 一般演題，2016年

〔産業財産権〕

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：
番号：P2017-121307A
取得年月日：2017年7月13日
国内外の別：国際特許

取得状況(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：
番号：P2017-121307A
取得年月日：2017年7月13日
国内外の別：国際特許

6. 研究組織

(1)研究代表者

星 崇仁 (HOSHI, Sujin)
筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：10757892

(2)研究協力者

岡本 史樹 (OKAMOTO, Fumiki)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：30334064

酒井 崇匡 (SAKAI, Takamasa)
東京大学大学院・工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻・准教授
研究者番号：70456151