

平成 29 年 3 月 10 日

「世界で初めて長期埋め込み可能な人工硝子体を開発」

<研究のポイント>

- ◆眼の中に注射で注入でき、速やか（10 分以内）にゲル化し人工硝子体として使用可能な、生体適合性のハイドロゲル（注1）を、世界で初めて開発しました。
- ◆安全に眼球内に置換可能なこととその安全性を、1 年以上にわたり確認しました。
- ◆硝子体（注2）手術の合併症や眼への負担を大幅に軽減し、将来的にはすべての硝子体手術を日帰り手術にする道をひらきます。

東京大学大学院工学系研究科の酒井崇匡准教授（バイオエンジニアリング専攻）と筑波大学医学医療系の岡本史樹講師（眼科学）は、JST 課題達成型基礎研究（さきがけ）の一環として行った共同研究により、長期埋め込み可能な人工の硝子体の開発に世界で初めて成功しました。

網膜のさまざまな疾患に対して行われる硝子体手術では、硝子体置換材料が必須です。従来の材料であるガスやシリコンオイルなどは疎水性であるため生体適合性が低く、長期の使用には適さないことから、長期的かつ安全に置換可能な人工硝子体材料の開発が望まれていました。また、眼の透明組織としては、水晶体と角膜は人工物が開発されていましたが、人工硝子体は未だ開発されていませんでした。

本研究グループは、新たな分子設計により、生体内に直接注入可能な、含水率のきわめて高い高分子ゲル材料を作製し、人工硝子体として有用であるという結果を得ました。

今後、網膜疾患を含む眼科系疾患の治療に役立つことが期待されます。将来的には、癒着防止剤、止血剤、再生医療用足場材料等への応用も期待されます。

<研究の背景と経緯>

ハイドロゲルは生体軟組織に似た組成を持っているため、医療材料として注目を集めています。特に、注射により生体内に埋植が可能で、生体内でゲル化するインジェクタブルゲル（注3）はさまざまな医用用途への応用が期待されています。

しかしインジェクタブルゲルは、生体内でゲル化を誘起する反応が周辺組織に刺激を与えることや、生体内において周囲の水を吸い込んで膨らみ、周辺組織を圧迫する等の問題を有しています。眼科領域においては、長期埋植が可能な人工硝子体が求められており、さまざまなハイドロゲルの応用研究がなされてきましたが、上記の理由から成功例はこれまでありませんでした。また、ゲルの膨潤を制御する試み自体これまで、ほとんどなされていませんでした。

<研究の内容>

本研究では、ゲルが作製されてから分解されていくまでのすべての期間にわたり、膨潤圧を周辺組織に影響を及ぼさないレベル(1 kPa 以下)まで低減することに成功しました。さらには、ゲル化過程を含め、周辺組織に対する毒性・刺激性も容認可能なレベルまで低減することに成功しました。その結果、上記の特性を保ちながら、液状のまま眼内に注入し、内部において

速やか（10分以内）にゲル化させることを世界で初めて可能にしました（図1）。

研究グループは、この技術を動物モデルに用い、ハイドロゲルによる網膜剥離の長期にわたる治療を世界で初めて実現させました（図2）。しかも、人工硝子体として1年以上、なんら副作用をおこすことなく使用可能であることが確認できました。

ハイドロゲルは、高分子と水からなる材料ですが、高分子は毒性を発揮する可能性があります。今回用いた手法では、高分子の濃度を極限まで低減し、1%以下というきわめて低い高分子濃度でハイドロゲル（Oligo-TetraPEGゲル、図1）を作製することに成功しました。

一般に、高分子濃度を1%以下まで下げると、注入後ゲル化に必要な時間が大きく遅延し、実用化は困難になりますが、本研究は、新たな分子設計により、10分以下でゲルを作製することを可能にしました。巨大で複雑な分岐構造をもつ高分子 Oligo-TetraPEG を簡便な方法によりまず作製し、その高分子を種としてさらにゲルを作ることにより上記の機能創出に成功しました。

<今後の展開>

現在、網膜疾患の手術治療には、ガスやシリコンオイルなど、長期埋植に向かない材料が用いられています。そのため、患者は入院で1週間程度うつ伏せの体位を保たねばならず、数カ月後には抜去を含む再手術を受ける必要がありました。それに対して、今回開発した人工硝子体を用いれば、再手術やうつ伏せ管理の必要もなくなります。そのため、将来的には網膜疾患の治療が日帰りのできるようになる、画期的な治療法の道がひらかれました。

<用語解説：>

（注1）ハイドロゲル

高分子が分岐し網目構造になったものが、水を含んで膨らんだ物質。身近な例では、ゼリーやソフトコンタクトレンズが挙げられる。高分子と水からなるために、生体軟組織と似た組成を有しており、医用材料としての応用が期待されている。

（注2）硝子体

眼球の器官の一つで、水晶体の後方にあり、内腔をうめる透明な組織である。コラーゲンからなる高分子網目からできているハイドロゲルの一種である。

（注3）インジェクタブルゲル

高分子を水に溶かしただけでは、容易に変形する液体状態であるが、溶解している高分子同士を結合し分岐させることにより、固体であるハイドロゲルとすることができる。ゼリーを例にとると、温めた状態では液体であるが、冷やすとゼリーに溶けているゼラチン同士が分岐構造を作り、ハイドロゲルを形成する。このように、ハイドロゲルは一般に溶液状態から作製される。この特性を活かすことで、溶液状態で体内に注入し、体内においてゲルを形成することのできるシステムのことをインジェクタブルゲルと呼ぶ。注入という比較的侵襲の低い方法で体内に埋め込むことができることが、インジェクタブルゲルの利点である。

11. 添付資料：

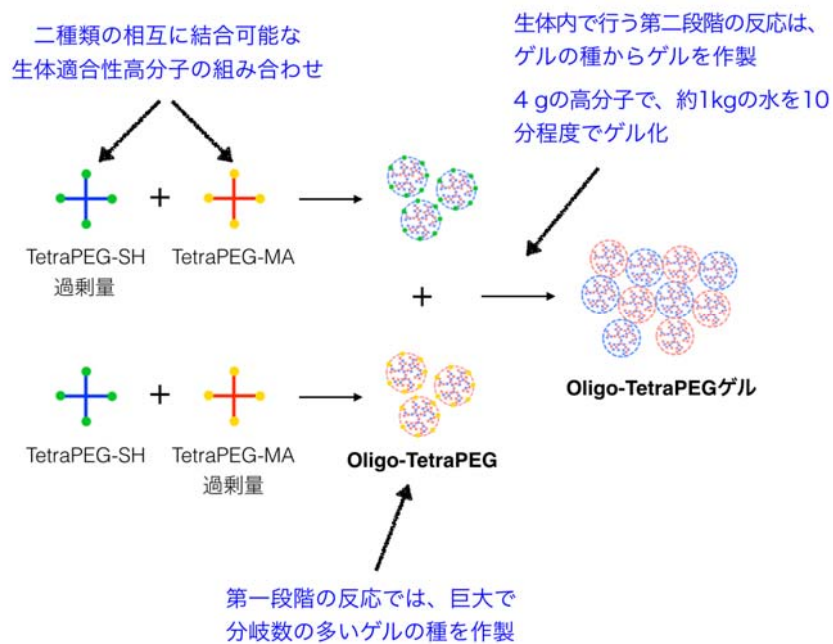


図1：作製されたインジェクタブルゲルの作製方法の概念図。低濃度の高分子からゲルを作る困難を2つの段階に分割することにより、生体内でのゲル作成時間を大幅に短縮した。第一段階では、相互に結合可能な生体適合性高分子を反応させることにより、ある程度成長した巨大で分岐数の大きいゲルの種を作製した。第二段階では、ある程度成長したゲルの種を用いてゲルを作製することにより、10分以下という短時間で極低濃度の高分子成分（1wt%以下）を含むゲルを作製した。

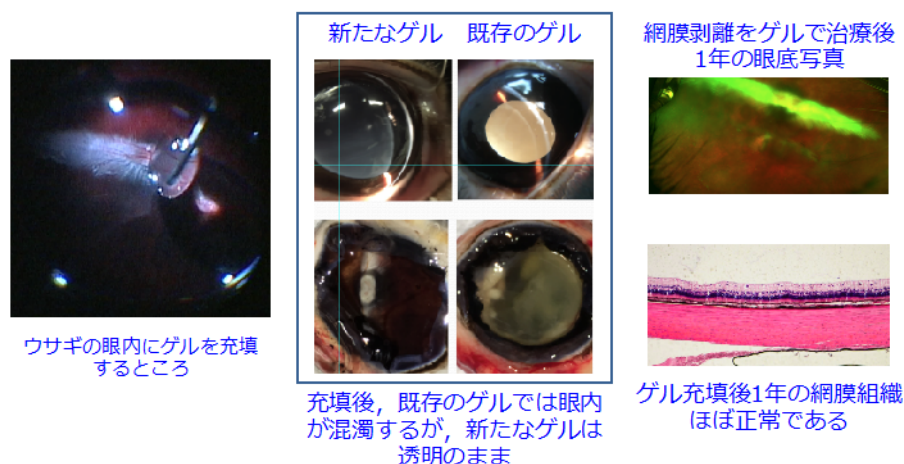


図2：ウサギを用いた動物モデルにおいて、硝子体を切除した後に本ゲルを眼内に充填し、1年以上にわたる安全性を確認した。さらにウサギに網膜剥離モデルを作成し、本ゲルを眼内に充填したところ、網膜剥離を治療することに成功した。