

令和元年 6 月 28 日

光電変換色素結合の薄膜（岡山大学方式の人工網膜 OUReP）が ラット変性網膜に活動電位を発生させることを初めて示す

◆発表のポイント

- ・ヒトの網膜色素変性と同じ網膜変性を来すラットから変性した網膜組織を取り出し、電極シャーレに置いて神経細胞の活動電位を記録する方法を確立しました。
- ・光電変換色素を結合したポリエチレン薄膜の人工網膜(岡山大学方式 OUReP™)を、摘出したラットの変性網膜組織の上に乗せて光を当てると、神経細胞の活動電位を発生させることを初めて示しました。
- ・今回の研究成果は、人工網膜の有効性を改めて示し、医師主導治験に向かって弾みとなります。

岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科（医）生体機能再生再建医学分野（眼科）の松尾俊彦准教授、同大学院自然科学研究科（工）高分子材料学分野の内田哲也准教授、岡山理科大学理学部の財部健一教授の医工連携研究¹⁾グループは、「岡山大学方式の人工網膜 OUReP™」が、遺伝性のラットから摘出した変性網膜組織に活動電位を発生させることを証明しました。本研究成果は日本生体医工学会の機関誌「Advanced Biomedical Engineering」に掲載されます。

岡山大学方式の人工網膜 OUReP™ は、色素結合薄膜型の人工網膜であり、2013年に米国で販売開始されたカメラ撮像・電極アレイ方式とはまったく異なる技術の“世界初の新方式”の人工網膜です。現在、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と薬事戦略相談を積み重ね、「医薬品医療機器法（旧薬事法）」に基づく医師主導治験を岡山大学病院で実施する準備を進めています。

◆研究者からのひとこと

岡山大学方式の人工網膜（OUReP）は光電変換色素分子とポリエチレン薄膜を使った医療機器です。網膜色素変性で失明した患者に対する治療として開発してきました。医療機器として承認を受ける目的で治験（臨床試験）を行う場合には、有効性、安全性、品質管理の3要素を満たす必要があります。安全性評価の全試験で毒性がなく、網膜変性ラットや黄斑変性サルで人工網膜を植込んで有効性を示しました。治験機器は岡山大インキュベータのクリーンルーム製造設備で品質管理を行いながら製造しています。ラットから摘出した変性網膜組織に人工網膜が活動電位を発生させることは、有効性に関する大きな評価点になると思います。



松尾准教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

網膜色素変性は、視細胞が徐々に死滅していく遺伝性疾患です。視野が次第に狭くなり、最終的には視力が低下して失明に至ります。その治療方法は残念ながら現状ではありません。視細胞の機能を人工物で代替する人工網膜が治療候補として有望で、2013年にはアメリカで初めて、人工網膜がアメリカ食品医薬品局（FDA）によって製造販売承認されました。

このアメリカの人工網膜は、カメラで取り込んだ映像を60画素に画像処理して、その信号を顔面皮内に植込んだ受信機に伝送し、その受信機から60本の電線を出して眼球内に挿入し、網膜近傍に植込んだ60個の電極集合体（アレイ）から電流を出力します。出力電流によって網膜内に残っている神経節細胞が刺激されてその軸索である視神経を通過して後頭葉に伝わり視覚を生じることを期待しています。アメリカの人工網膜によって完全失明した患者が光覚を回復することが可能となりました。この「カメラ撮像・電極アレイ方式の人工網膜」は、アメリカだけでなく日本も含めた世界中で開発されています。問題は、構造が複雑で植込みの手術手技が難しい、電極の小型化が難しく分解能が悪い（つまり見えない）、広い面積の網膜を刺激することができず視野が狭い、1,000万円を超える高額医療機器であるなどの点です。

岡山大学では、アメリカの人工網膜とは全く異なる世界初の新方式である「色素結合薄膜型」の人工網膜を2002年から医工連携で研究開発してきました。光を吸収して電位差を出力する光電変換色素分子をポリエチレン薄膜（フィルム）に化学結合した岡山大学方式の人工網膜OUReP™です。この新方式の人工網膜は、電流を出力するのではなく、光を受けて電位差（変位電流）を出力し、近傍の神経細胞を刺激することができます。

「色素結合薄膜型」の人工網膜は薄くて柔らかいので、大きなサイズ（直径10mm大）のものを丸めて小さな切開創から眼球内の網膜下へ植込むことが可能です。その手術は現在すでに確立している黄斑下手術の手技で実施できます。大きなサイズ（面積）の人工網膜なので得られる視野は広く、人工網膜表面の多数の色素分子が網膜の残存神経細胞を1つずつ刺激するので、視覚の分解能も高いと見込まれます。人工網膜の原材料も安価なので、手の届く適正な価格にて供給できると考えています。本研究チームでは、OUReP™の有効性を実証・確立すべく研究を進めています。

<研究成果の内容>

遺伝的に網膜変性を来すラット（RCSラット）から変性網膜組織を摘出し、変性網膜組織を64個の電極がついているシャーレの緩衝液中に置いて、その上に人工網膜（色素結合ポリエチレンフィルム）を乗せてナイロンメッシュの重りで押さえ、シャーレの下から光を当てると、変性網膜組織の活動電位スパイクが記録されました。変性網膜組織のみに光を当てても光応答性活動電位スパイクは記録されません。対照として、光電変換色素を結合する前のポリエチレンフィルムを変性網膜組織の上に乗せてナイロンメッシュの重りで押さえました。この場合、光を当てても光応答性活動電位スパイクは発生しませんでした。

このように人工網膜の有効性を示す試験を確立することができました。一方、人工網膜表面に光



PRESS RELEASE

を当てた時に発生する電位変化をケルビンプローブという機器を使って計測する技術も確立することができました。

<社会的な意義>

岡山大学方式の人工網膜 OUReP™ は、色素結合薄膜型の人工網膜であり、2013年にアメリカで販売開始されたカメラ撮像・電極アレイ方式とはまったく異なる技術の“世界初の新方式”の人工網膜です。現在、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と薬事戦略相談を積み重ね、「医薬品医療機器法（旧薬事法）」に基づく医師主導治験を岡山大学病院で実施する準備を進めています。

治験機器である人工網膜には極めて高い安全性、有効性、品質管理が求められており、良い研究シーズがあるからと言ってすぐに患者に適應することはできず、長い時間を掛けていくつもの試験を適正に実施しなければなりません。本研究成果によって、人工網膜の有効性が更に示され、医師主導治験の実施に向けた確実な階段をまた一歩上がることができました。

■論文情報等

論文名：Photoelectric Dye-Coupled Polyethylene Film: Photoresponsive Properties Evaluated by Kelvin Probe and In Vitro Biological Response Detected in Dystrophic Retinal Tissue of Rats

掲載誌： *Advanced Biomedical Engineering* 2019;8:137-144

著者： Toshihiko Matsuo, Mikako Sakurai, Keiko Terada, Tetsuya Uchida, Koichiro Yamashita, Tenu Tanaka, Kenichi Takarabe

DOI： 10.14326/abe.8.137

■研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて実施しました。

■補足

一般的に行われている小動物（ラットやマウス）の行動試験で正常ラットと網膜変性ラットの視覚の差を検出することができることを証明し、行動試験の中には人工網膜植込みによる視覚改善を評価できる試験があることを示した論文も同時に公表されました。

論文名：Vision evaluation by functional observational battery, operant behavior test, and light/dark box test in retinal dystrophic RCS rats versus normal rats.

掲載誌： *Heliyon* 2019;e01936

著者： Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida, Koichiro Yamashita, Shigiko Takei, Daisuke Ido, Atsushi Fujiwara, Masahiko Iino, Masao Oguchi

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01936>



PRESS RELEASE

■用語説明

1) 医工連携研究：

医学研究と工学研究、それぞれの強みを融合することで、今まで解き明かすことが困難であった課題を解決に導いたり、今までにない革新的な発見、発明を引き起こしたりすることを目的としています。松尾准教授と内田准教授は、長らく医工連携研究を進めており、その中で「岡山大学方式人工網膜 OUReP™」は革新的な研究成果として、劇的なイノベーション創出につながる成果として注目されています。医師主導治験に向けて岡山大学病院の新医療研究開発センターが治験支援体制を組んでいます。

詳細はこちらのページをご覧ください。

<http://achem.okayama-u.ac.jp/polymer/hyoushi.html>

<お問い合わせ>

岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科

(岡山大学病院眼科)

准教授 松尾俊彦

(電話番号) 086-251-8106 (FAX番号) 086-251-8106



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。