

色素結合薄膜型の人工網膜 (OUReP™) の医師主導治験を目指して

*¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科眼科学分野, *²同 自然科学研究科高分子材料学分野

松尾 俊彦*¹, 内田 哲也*²

Toshihiko MATSUO, Tetsuya UCHIDA



1. はじめに

本稿では、世界初の方式である「色素結合薄膜型」(岡山大学方式)の人工網膜 (OUReP™) の開発経緯を紹介する。現在、世界の主流となっている「カメラ撮像・電極アレイ型」の人工網膜については、本雑誌「人工臓器」に掲載された総説を参照されたい^{1),2)}。

2. 人工内耳と人工網膜

1990年代、実用化された人工内耳に触発されて^{3),4)}、人工網膜の研究が世界中で始まった。感音性難聴では、振動を細胞膜の電位変化に変換する有毛細胞が死滅しているの、蝸牛内に挿入した電極から電流を出力することによって、脳に繋がる螺旋神経節の双極細胞(その軸索が蝸牛神経)を刺激する。同様に、網膜色素変性では、光を細胞膜の電位変化に変換する視細胞が死滅しているの、電極を眼内に挿入して脳に繋がる神経網を形成する網膜の双極細胞や神経節細胞(その軸索が視神経)を刺激すれば見えるようになるのではないかという発想である(図1)。

空気の振動である音は、鼓膜・耳小骨を介して蝸牛の中の液体の振動に変換されて有毛細胞に伝わる。光は眼球の透明な光学系を透過して視細胞に伝わるだけなので、視覚の方が単純に見える。人工内耳では蝸牛の中に十数本の電極が挿入され、これらは蝸牛の中の各部位で音声の波長に合わせて電流を出力する。人工網膜でも数十個の小型電極を組み合わせて面状(電極アレイ)にして、画像を処理して電極から出力すればよいという考えである。当初その中で

異彩を放ったのは、光を吸収して電流を出力する光ダイオードを集積し、円盤にして網膜下に埋め込む方式であった⁵⁾。しかし、通常の強度の光では光ダイオードから出力される電流は微弱すぎて神経細胞を刺激できないことが分かり、この方式は消えていった。

2013年アメリカで初めて、電極60個を組み合わせた電極アレイを眼内に埋め込み、眼鏡に装着した外部カメラからの情報を処理して網膜に電流を出力する方式の人工網膜が、米国食品医薬品局(FDA)によって製造販売承認された⁶⁾。

3. 視野の大切さ

見えるということはどういうことかを考えたとき、見える範囲、つまり、視野が大切であると分かる。私たちの視覚では、視力でいうと0.1程度の解像度が悪い広い視野があるからこそ私たちは行動できる。そこに人がいるのが分かってその顔もおぼろげに判別でき、机や椅子も見える。視力1.0という高解像度を持つ部位は、中心窩と呼ばれる網膜中心のごく狭い範囲にすぎない。さらにいえば、視力が0.1あれば、たとえばカメラ付きのiPadなどで拡大すると字を読むこともできる。

人工網膜で見えるようにするには、できるだけ大きな面積のものを網膜に接触させる必要がある。これは広い視野に繋がるからである。そして、解像度を上げるためには個々の画素面積を小さくして画素数を増やす必要がある。電極や光ダイオードを素子として使うかぎり、これら2つの目標(画素数が多く大面積の人工網膜)を同時に達成するのは難しいと考えられる。

4. 光電変換色素

世の流れを横目で見ながら、電極でもない、光ダイオー

■ 著者連絡先

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(医学系)眼科学分野
(〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1)
E-mail. matsuo@cc.okayama-u.ac.jp

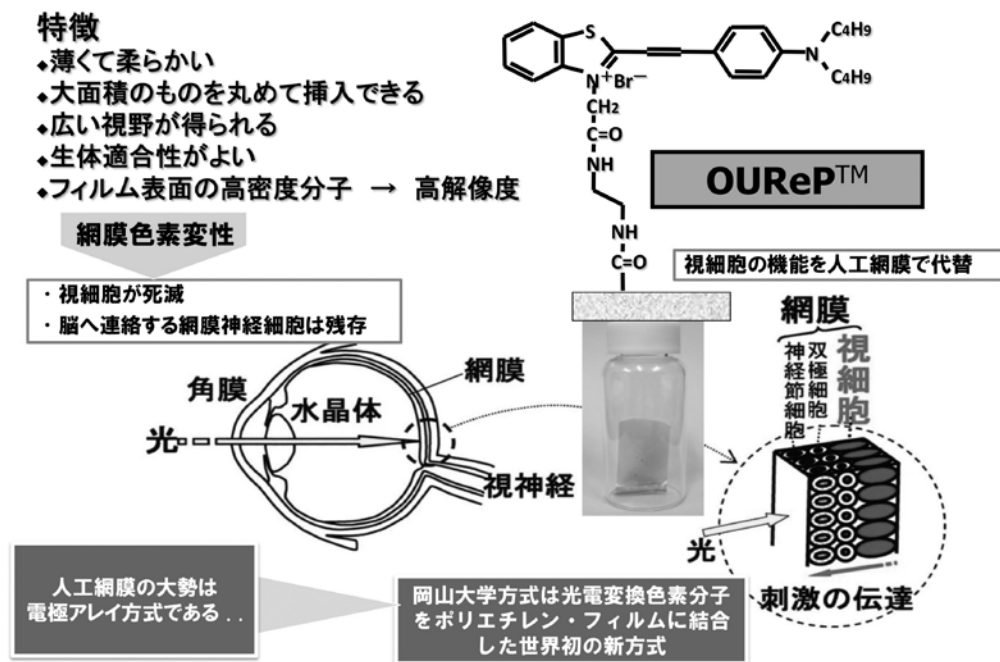


図1 色素結合薄膜型の人工網膜 (OUReP™)

ドでもない人工網膜は作れないかと考えていた。ちょうどその2000年頃、岡山市の企業(株)林原が作っているトレハロースが乾性角結膜炎(ドライアイ)の点眼薬に使えるかどうかを研究していた^{7)~9)}。(株)林原は感光色素も製造していることを知り、感光色素が人工網膜に使えるのではないかと思いついた。(株)林原生物化学研究所で感光色素を統括する菅貞治先生に面会し、光を電位差に変換する光電変換色素の中で分子構造的に安定で可視光域に吸収波長をもつ色素候補を挙げてもらった(図1)。光電変換色素が光照射下で神経細胞を刺激することを検証し、特許を出したのが2002年である^{10)~13)}。2006年にアメリカ特許¹¹⁾、2012年に日本特許が成立し¹²⁾、2014年に両特許は岡山大学の帰属となった。

5. ポリエチレン・フィルム

人工網膜を作るためには、光電変換色素を何か薄くて柔らかく安定性のある膜に結合させる必要があると当然ながら考えた。岡山大学工学部の島村薫教授によるポリエチレンの話題を偶然見つけて早速面会に伺うと、「これですよ」と見せられたのが、ポリエチレン・フィルムであった。「これは何か知っていますか、あのレジ袋ですよ」と言われた^{14),15)}。

2003年には光電変換色素を化学的に結合したポリエチレン・フィルムが島村先生によって作られ、人工網膜の試作品(プロトタイプ)が完成した(図1)^{16),17)}。この試作品

を使って、培養神経細胞や摘出網膜での反応を調べ、網膜色素変性のモデルラット(RCSラット)での視覚の回復を証明した¹⁸⁾。一方、グリア異物反応を起こさないようにポリエチレン・フィルム表面の性状を変えて¹⁹⁾、さらには光電変換色素分子を高密度に結合させる改良を本稿の著者、内田哲也が中心となって進めていった¹⁸⁾。

6. ケルビン・プローブ

色素結合薄膜型の人工網膜によって生物学的反応が起こることは検証できたが、光を当てたときにどのくらいの電位差が人工網膜の表面に発生するかを測定する方法がなく、様々な専門家に聞いても方法が見つからなかった。あるとき、岡山県工業技術センターマイクロものづくりセンターの高野和潔コーディネータから、「半導体ネットおかやま」を主宰する半導体専門家の岡山理科大学理学部の財部健一教授を紹介された。半導体の表面電位を測定するケルビン・プローブを使って人工網膜の表面電位を実際に測定できることが財部先生によって証明された²⁰⁾。色素結合薄膜型人工網膜では細胞膜電位の変動と桁が近い100~300 mVの電位差が出ていたのである(図2)。さらに内田は、原子間力顕微鏡でも表面電位を測定できることを示した。

7. 企業化

医療機器としての人工網膜の治験に向けて企業を探した

ケルビン・プローブによる人工網膜表面の光誘起電位の測定 光応答速度と回復

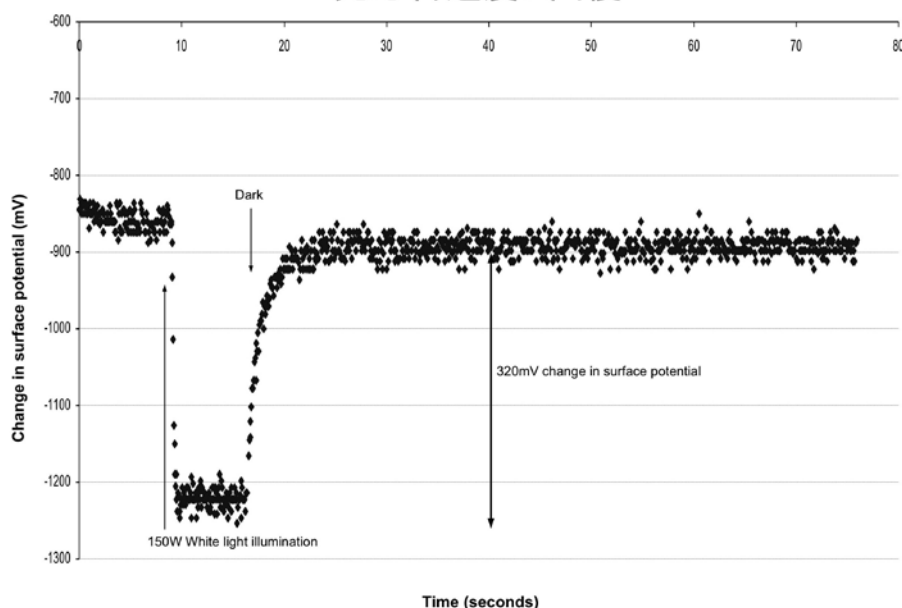


図2 色素結合薄膜型の人工網膜 (OUReP™) の光誘起表面電位

が見つからない中で、ベンチャー企業を自ら起こすことを真剣に考えた時期もあった。結局、ベンチャー企業を起こさずにきた理由は、臨床試験を臨床研究として行うか治験として行うかの二者択一の問題があったためである。当時の理解では、ベンチャー企業を起こして人工網膜を生産すれば企業製造品となり臨床試験は治験として行う必要があった。これに対して、工学部製造品の場合は臨床研究で検証できる利点があった。しかしその後、下記に述べるように状況が大きく変わっていった。

8. 臨床研究か治験か

新規の医薬品や医療機器の安全性や効果を評価する方法として、日本では臨床研究を行うか治験を行うかの選択肢がある。企業が製造したものは治験を行わないといけないという当時の常識があった。治験は薬事法に基づく臨床試験であり、一方、臨床研究は厚生労働省の指針「臨床研究に関する倫理指針」に基づく法律外の行為である。当初は、私たちも人工網膜は臨床研究で行おうと考えていた。2002年に薬事法が改正され、治験といえば企業治験に決まっていたことが変更されて、新たに医師主導治験という仕組みが2003年から導入された。当初この医師主導治験は、海外で承認された医薬品や医療機器を国内に早く導入するために、企業がしない(したくない)治験を医師に担当させようという趣旨であった。ところがそのうち、日本発の医薬

品や医療機器を世界に先駆けて世に出す手段として、医師主導治験が再定義された。

しばらく臨床研究で始めるべきか治験で始めるべきか迷っていた。2012年になって人工網膜の臨床試験を臨床研究としてではなく、最初から医師主導治験で始めようと決心した。治験は法律に基づくので患者の安全や利益も確保され、また、世の中の流れが治験を求めているという感触があったからであった。最初から治験で始めるうえでの最大の引っ掛かりは、「企業製造品でないと治験はできない」と思っていたことである。つまり、製造企業が見つからない場合には、ベンチャー企業を立ち上げる必要があると思っていた。(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)での薬事戦略相談で、企業製造品ではない工学部製造品でも医師主導治験ができることを知り、ベンチャー企業を立ち上げる必要がなくなった。また、医師主導治験では、医師がベンチャー企業に関与していたり、特許権者である場合、利益相反規準に基づいて治験責任医師を務めることができなくなるのである。

9. 色素結合薄膜型の人工網膜の医師主導治験に向けて

こうして工学部製造品で医師主導治験を行う方向が決まった。PMDAでの薬事戦略相談では、治験準備と並行して製造企業を探すようにと言われた。治験結果に基づいて

岡山大学病院での医師主導治験を準備中



- ◆現在標準の網膜硝子体手術で実施可能
- ◆安全・低侵襲手術(局所麻酔)
- ◆薬事法に基づく人工網膜の製造管理・品質管理

図3 色素結合薄膜型の人工網膜 (OUReP™) の埋め込み手術

医療機器製造販売承認を最終的に申請することは、企業のみが可能であり、大学はできないという厳然たる事実がある。だからこそ企業を早く見つけて技術を移転する必要がある。治験の途中で品質が変わると、治験をやり直さなければならなくなる。治験開始時の工学部製造品と技術移転後の企業製造品とは同等の品質であることを目指して、最初から製造工程管理と品質管理が完成した工学部製造品で治験を始められるように準備している。2013年4月には、岡山大学病院が臨床研究中核病院として厚生労働省に選定され、その中で人工網膜の医師主導治験を進めることも決まった。

10. 生物学的安全性評価

「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」が、厚生労働省医薬食品局によって薬食機発0301第20号として2012年3月1日に発せられた。これは、ISO10993 “Biological evaluation of medical devices” に基づいている。岡山大学方式の人工網膜は、細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験)、埋植試験、刺激性試験、全身毒性試験において毒性はなかった。また、人工網膜の部材である光電変換色素自体にも、すべての試験で毒性はみられなかった。

11. 治験の枠組み

First-in-human の体内植込み型の医療機器の治験をどの

ような枠組みで行うかについては、植込み型補助人工心臓の治験が参考になる。2008年4月4日に厚生労働省医薬食品局より発せられた薬食機発第0404002号「次世代医療機器評価指標の公表について」の中に、(別添1)「次世代型高性能人工心臓の臨床評価のための評価指標」の(参考4)「治験の症例数と期間」の項目がある。そこに、「症例数は当面安全性を考慮した Feasibility study の性格を持つものは5例前後、Pivotal study は15例前後が適切だと考えられる」とある。

12. おわりに

先行事例がない中で次から次へと迫りくる問題を解決しながら^{21),22)}、倫理的で科学的な医師主導治験を準備している。2013年には薬事法が改正され、法律名も「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と変更されて2014年に施行される。製造工程管理と品質管理を進めて、治験実施計画書を作成し、治験計画の届出をPMDAに提出することを目指して薬事戦略相談を重ねている。治験申請が岡山大学病院の治験審査委員会に承認された後、松尾俊彦が専門とする網膜硝子体手術を活かして治験を行う予定である(図3)^{23)~26)}。患者の気持ちと安全をまずは第一に考え、患者会とも連携して進めていきたいと思う。多くの人達に支えられて、やっと治験の入り口まで辿り着いた。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 神田 寛行, 不二門 尚: 感覚系における人工臓器 —人工網膜. *人工臓器* **41**: 202-6, 2012
- 2) 太田 淳: 人工視覚デバイス. *人工臓器* **42**: 70-4, 2013
- 3) 熊川 孝三: 高度難聴に対する人工聴覚臓器. *人工臓器* **40**: 189-93, 2011
- 4) 松本 希: 人工内耳の現状と将来の展望. *人工臓器* **42**: 10-3, 2013
- 5) Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al: The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* **122**: 460-9, 2004
- 6) Humayun MS, Dorn JD, da Cruz L, et al: Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis. *Ophthalmology* **119**: 779-88, 2012
- 7) Matsuo T: Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br J Ophthalmol* **85**: 610-2, 2001
- 8) Matsuo T, Tsuchida Y, Morimoto N: Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology* **109**: 2024-9, 2002
- 9) Matsuo T: Trehalose versus hyaluronan or cellulose in eyedrops for the treatment of dry eye. *Jpn J Ophthalmol* **48**: 321-7, 2004
- 10) Matsuo T: A simple method for screening photoelectric dyes towards their use for retinal prostheses. *Acta Med Okayama* **57**: 257-60, 2003
- 11) Matsuo T, Dan-oh Y, Suga S (Inventors). Agent for inducing receptor potential. Assignee: Okayama University. United States Patent. Patent No.: US 7,101,533 B2. Date of Patent: Sep. 5, 2006.
- 12) 松尾 俊彦, 段王 保文, 菅 貞治 (発明者): 受容器電位誘発剤のための有機色素化合物のスクリーニング方法. 岡山大学 (特許権者). 特許第5090431号. 登録日2012年9月21日
- 13) Okamoto K, Matsuo T, Tamaki T, et al: Short-term biological safety of a photoelectric dye used as a component of retinal prostheses. *J Artif Organs* **11**: 45-51, 2008
- 14) Tagawa T, Shimamura K: Observation of the internal lamellar structure in polyethylene films by nitric acid treatment and SEM technique. *J Electron Microsc* **28**: 314-5, 1979
- 15) Uchida T, Ishimaru S, Shimamura K, et al: Immobilization of photoelectric dye on the polyethylene film surface. *Memoirs of the Faculty of Engineering, Okayama University* **39**: 16-20, 2005
- 16) Uji A, Matsuo T, Ishimaru S, et al: Photoelectric dye-coupled polyethylene film as a prototype of retinal prostheses. *Artif Organs* **29**: 53-7, 2005
- 17) Uji A, Matsuo T, Uchida T, et al: Intracellular calcium response and adhesiveness of chick embryonic retinal neurons to photoelectric dye-coupled polyethylene films as prototypes of retinal prostheses. *Artif Organs* **30**: 695-703, 2006
- 18) Alamusi, Matsuo T, Hosoya O, et al: Behavior tests and immunohistochemical retinal response analyses in RCS rats with subretinal implantation of Okayama-University-type retinal prosthesis. *J Artif Organs* **16**: 343-51, 2013
- 19) Tamaki T, Matsuo T, Hosoya O, et al: Glial reaction to photoelectric dye-based retinal prostheses implanted in the subretinal space of rats. *J Artif Organs* **11**: 38-44, 2008
- 20) Matsuo T, Uchida T, Takarabe K: Safety, efficacy, and quality control of a photoelectric dye-based retinal prosthesis (Okayama University-type retinal prosthesis) as a medical device. *J Artif Organs* **12**: 213-25, 2009
- 21) Matsuo T, Morimoto N: Visual acuity and perimacular retinal layers detected by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* **91**: 888-90, 2007
- 22) Tamaki M, Matsuo T: Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs* **14**: 140-150, 2011, Erratum **14**: 385, 2011
- 23) 松尾 俊彦: 人工視覚 光電変換色素を使った人工網膜試作品の開発 —岡山大学方式の人工網膜 (眼科における最新医工学) — (視機能再生工学). *臨床眼科 増刊号* **59**: S118-22, 2005
- 24) 松尾 俊彦: 岡山大学方式の人工網膜の試作品 —光電変換色素をポリエチレン・フィルムに固定した人工網膜の開発. *画像ラボ* **17**: 36-40, 2006
- 25) 松尾 俊彦. 視機能再生工学 —光電変換色素をポリエチレン・フィルムに固定した人工網膜 (岡山大学方式人工網膜) の開発. *Brain and nerve* **59**: 331-8, 2007
- 26) 内田 哲也, 松尾 俊彦: 色素固定薄膜型人工網膜 (岡山大学方式人工網膜) の実用化に向けた医工連携の取り組み. *機能材料* **34**: 41-7, 2014