

Behavior tests and immunohistochemical retinal response analyses in RCS rats with subretinal implantation of Okayama-University-type retinal prosthesis



*¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科眼科学分野, *²同 医歯薬学総合研究科神経ゲノム学分野

*³同 自然科学研究科高分子材料学分野

アラムシ*¹, 松尾 俊彦*^{1†}, 細谷 修*², 筒井 公子*², 内田 哲也*³

ALAMUSI, Toshihiko MATSUO, Osamu HOSOYA, Kimiko M TSUTSUI, Tetsuya UCHIDA

1. 要約

岡山大学方式人工網膜(OUReP™, オーレップ)は, 光電変換色素をポリエチレンフィルム表面に結合した世界初の方式「色素結合薄膜型」の人工網膜である。2002年に医工連携の開発研究を始め, 2015年後半には完全失明の網膜色素変性患者が参加するfirst-in-human医師主導治験を開始する予定である。世界中で開発中の人工網膜は, カメラ撮像を数十画素に画像処理して伝送し, 眼球内網膜近傍に植込んだ電極集合体(アレイ)から電流を出力する方式で, 2013年に米国で初めて製造販売承認された(図1)。一方, OUReP™は, 電流出力ではなく光照射で電位差を生じ, 近傍の網膜神経細胞を刺激して視覚を生む新方式である。生物学的安全性評価で毒性はない。独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)薬事戦略相談を繰り返し, 工学部製造品での治験前相談を2015年6月に実施する。2014年12月に地元企業と岡山大学が共同研究契約を結び, 2015年1月には, 中小企業基盤整備機構の岡山大インキュベータに製造ラインを整備し, 企業が医療機器製造販売業許可を半年内に取得することを目指す(図2)。

2. 研究の背景

網膜色素変性は視細胞が徐々に死滅する遺伝性疾患であ

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organ誌に掲載されています。Alamusi, Matsuo T, Hosoya O, et al. J Artif Organs 16: 343-51, 2013

■ 著者連絡先

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

る。視野が次第に狭くなり, 最終的には視力が低下して失明する。その治療法はない。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年に米国で初めて人工網膜がFood and Drug Administration (FDA)によって製造販売承認された。

この米国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, 網膜表面に設置した60個の電極集合体(アレイ)から電流を出力する。出力電流によって網膜に残る神経節細胞を刺激し, その軸索の視神経を通過して後頭葉に伝え, 視覚を生むことを期待する。米国の人工網膜で完全失明の患者が光覚を回復できた。

このカメラ撮像・電極アレイ方式の人工網膜は, 日本も含めた世界中で開発されている。問題は, 構造が複雑で植込み手術手技が難しい, 電極の小型化が難しく分解能が悪い(見えない), 広い面積の網膜を刺激できず視野が狭い, 1,000万円を超える高額医療機器である, などの点である。

3. 研究の画期性

OUReP™は, 米国の先行機器とは全く異なる世界初の色素結合薄膜型の人工網膜である(図1)¹⁾。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)に化学結合している。この新方式の人工網膜は, 光を受けて電位差を出力し, 近傍の神経細胞を刺激する。

OUReP™は薄く柔らかいので, 大きなサイズ(直径10 mm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できる。その手術は, 現在確立している黄斑下手術の手技で実施できる。大きな面積の人工網膜なので得られる視野は広い。人工網膜表面の無数の色素分子が



図1 色素結合薄膜型の人工網膜 OUReP™の特徴

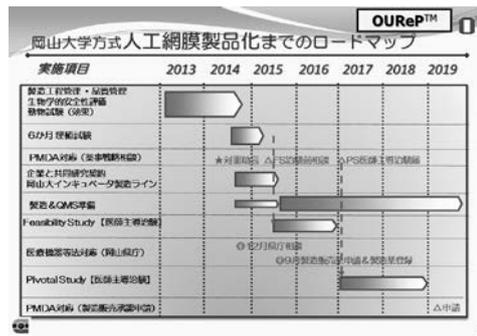


図2 色素結合薄膜型の人工網膜 OUReP™の開発道程

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。人工網膜の原材料も安価で、手の届く価格で供給できる。

4. 非臨床 proof of concept (POC)

OUReP™の効能として下記項目を実証した^{2),3)}。

動物での視覚改善：網膜色素変性ラット (RCSラット) を使って、若い6週齢ラットおよび高齢の14週齢ラットに人工網膜を植込み、対照ラットにはポリエチレンフィルムを植込んだ。その結果、対照ラットに比べて人工網膜を植込んだラットでは、術後8週間にわたって行動実験による視覚が改善された。

動物での網膜電図の改善：6週齢RCSラットに人工網膜を植込み、ポリエチレンフィルムを植込んだ対照ラット、無処置の対照ラットと比較した。その結果、術後4週目に人工網膜を植込んだラットでは網膜電図が高頻度に記録された。

動物での長期埋植による網膜神経細胞死の抑制：6週齢RCSラットに人工網膜を植込んだところ、その5か月後に網膜神経組織のアポトーシスは抑制された。

OUReP™の安全性として下記項目を実証した。

薬食機発0301第20号(2012年3月1日)「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方」に基づく Good Laboratory Practice (GLP) 試験として、細胞毒性試験、感作性試験(皮膚感作性試験)、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験)、刺激性試験(眼刺激性試験)、全身毒性試験(急性毒性試験)、埋植試験(28日間)を行い、すべての試験で毒性はなかった。現在、年度を跨ぐ計画で6か月埋植試験を実施している。

さらに、人工網膜の部材の色素分子による非GLP試験として、細胞毒性試験、感作性試験(皮膚感作性試験)、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験)、刺激性試験(眼刺激性試験)、全身毒性試験(急性毒性試験、28日間

反復投与の亜急性毒性試験)を行い、すべての試験で毒性はみられなかった。

5. 2020年の標準医療

対象者は、網膜色素変性で失明した患者(国内1万人)である。その市場規模は、人工網膜 OUReP™の販売価格100万円、失明患者数1万人、1万人中80%が手術対応可能、両眼手術を受けると想定すると、 $10,000 \times 0.8 \times 2 \times 100$ 万円 = 160億円(海外市場4,800億円)となる。

世界市場の現況は、日本製の既存製品はなく、既存製品は米国1社(Argus II Retinal Prosthesis System, Second Sight)のみである。2020年の製品、標準治療、市場においてOUReP™植込み手術は日本全国、世界中の施設で硝子体手術医が実施でき、カメラ撮像・電極アレイ方式の人工網膜(約1,000万円)より安価でiPS細胞治療より安価となる。

何よりも患者の思いを大切に、患者団体[日本網膜色素変性症協会(JRPS)]各県支部で、今後のfirst-in-human医師主導治験での治験責任医師(松尾俊彦)と治験機器提供者(内田哲也)の2人による講演会を2013年から続けている。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 松尾 俊彦, 内田 哲也: 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. 人工臓器 **43**: 189-93, 2014
- 2) 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
- 3) アラムス, 松尾 俊彦, 細谷 修, 他: Behavior tests and immunohistochemical retinal response analyses in RCS rats with subretinal implantation of Okayama-University-type retinal prosthesis. 人工臓器 **43**: 31-2, 2014