



平成 30 年 1 月 26 日

## 岡山大学方式の人工網膜 OUREP™ 黄斑変性サルの視覚誘発電位を改善

～ OUREP™ の有効性の証明と医師主導治験への進展の加速 ～

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）眼科学分野の松尾俊彦准教授、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、岡山大学病院新医療研究開発センターの神川邦久教授、櫻井淳准教授の医工連携研究<sup>1)</sup>グループは、「岡山大学方式の人工網膜 OUREP™<sup>2)</sup>」が、黄斑変性を有するサルの視覚誘発電位を回復することを証明しました。人工網膜 OUREP™ を黄斑変性サルに硝子体手術で安全に植込むことが可能で、術後 6 か月の間、合併症もなく安定していることも示しました。本研究成果はアメリカの人工臓器学会の機関誌『*Artificial Organs*』に掲載されました。

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応することはできず、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、人工網膜の有効性と安全性が更に示されたことにより、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りました。

### <業 績>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）眼科学分野の松尾准教授らの研究グループは、まず黄斑変性を有するサルを作成。サルの眼球の後方から塩化コバルト液を網膜の裏に注入して、右眼にのみ黄斑変性を作り、左眼はそのままにしました。

手術用顕微鏡で見ながら行うヒトと同じ硝子体手術の方法を使って、黄斑変性の右眼の網膜の裏側に液を細い針で注入して網膜剥離を作りました（図 1）。

PRESS RELEASE

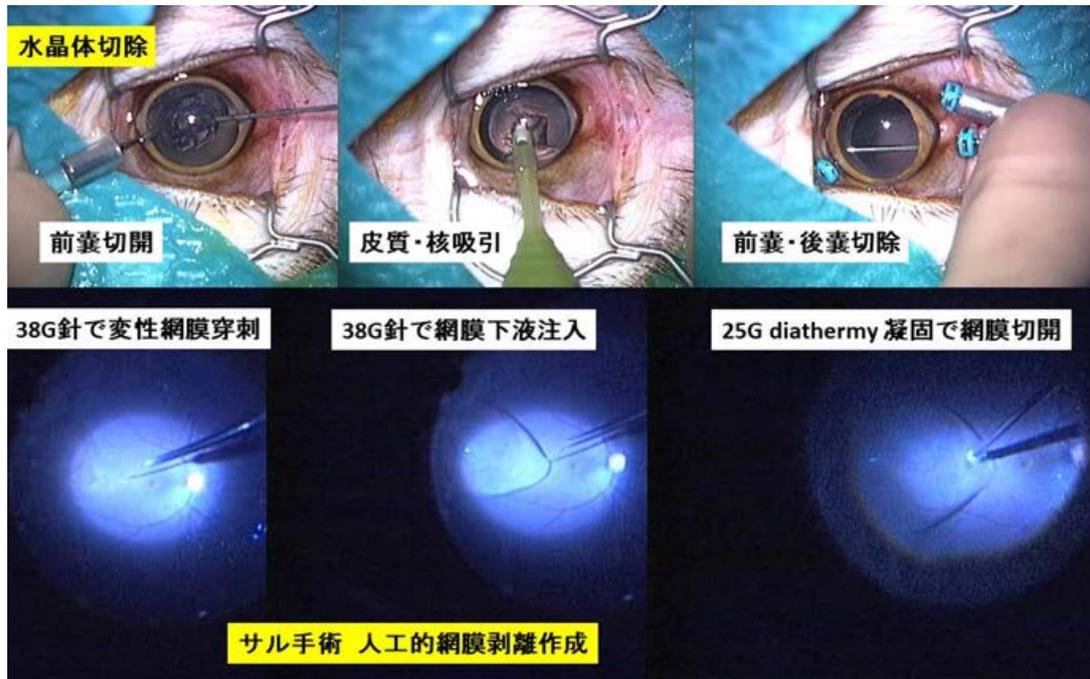


図 1. サルの眼球における人工的網膜剥離の作成

人工的網膜剥離の作成が完成した後、人工網膜 OUReP™ の手術を行いました。網膜剥離を起こした網膜に小さな穴をあけて、その穴から人工網膜を網膜の裏側に挿入。網膜剥離の裏の液を吸って網膜を元に戻し、レーザーで網膜の穴の周囲を凝固して、硝子体中の液体を特殊な空気（ガス）に変えて手術を終えました（図 2）。

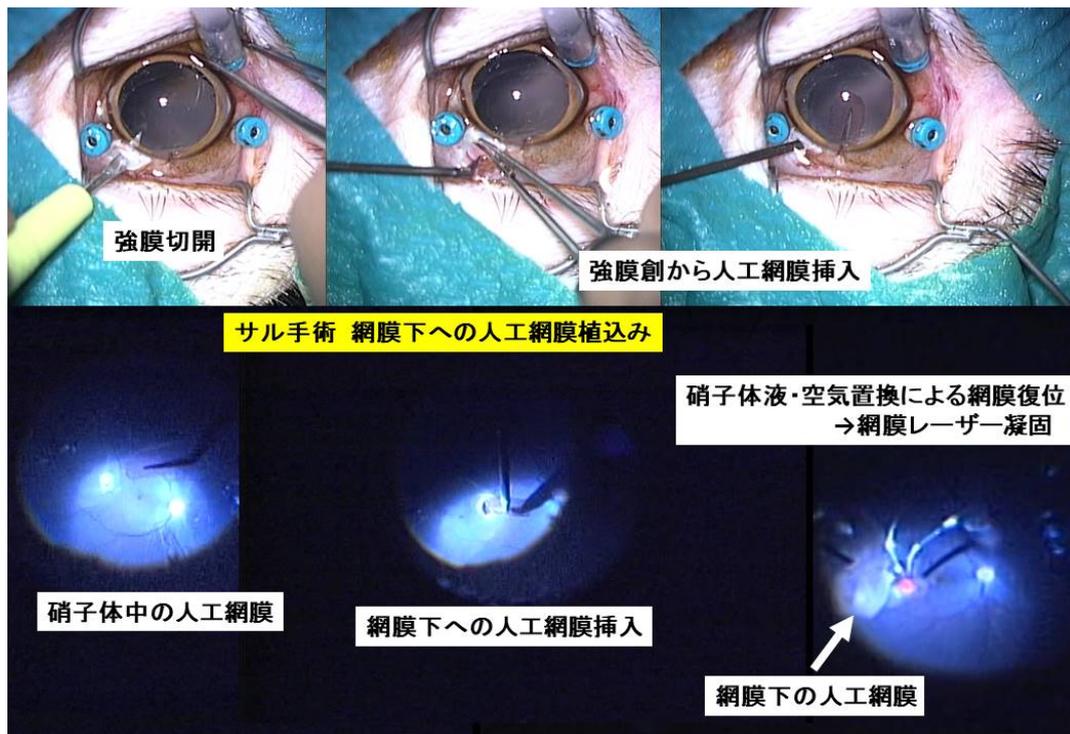


図 2. 人工網膜 OUReP™ の植込み手術



## PRESS RELEASE

術後 6 か月の間、眼科検査を行って経過を見たところ、網膜剥離や出血などの合併症は一切認められませんでした。光刺激によって脳の後頭葉（視覚領）で誘発される脳波を加算して記録する視覚誘発電位を調べると、黄斑変性で低下した電位の振幅が人工網膜を挿入した 1 か月後には回復し、さらに 6 か月後にも維持されていることが分かりました。

この発表論文に先立って、他の動物（イヌ、ウサギ）を使った人工網膜の安全性評価の論文も掲載されています。

### <見込まれる成果>

岡山大学方式の人工網膜 OUREP™ は、これまでに毒性がないことを生物学的安全性評価に基づいて証明しています。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。本研究成果は、人工網膜の有効性をさらに補強し、網膜色素変性の患者が参加する医師主導治験に向けた根拠になります。

すでに、人工網膜の製造管理と品質管理については、大学院自然科学研究科（工）の内田准教授が確立しています。現在、クリーンルームの環境の中で人工網膜を作る製造ラインが、岡山大インキュベータ（岡山市北区）で稼働しています。品質管理体制の下、この製造ラインで作った人工網膜を治験機器として岡山大学病院に提供する予定です。

### <補足・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。

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





## PRESS RELEASE

### 2)岡山大学方式人工網膜 OUREP™ :

網膜色素変性は、視細胞が徐々に死滅してゆく遺伝性疾患です。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。

### <論文情報>

発表論文1：サル植込み試験

タイトル：Visual evoked potential recovery by subretinal implantation of photoelectric dye-coupled thin film retinal prosthesis (OUREP™) in monkey eyes with macular degeneration.

著者：Matsuo T, Uchida T, Sakurai J, Yamashita K, Matsuo C, Araki T, Yamashita Y,



**PRESS RELEASE**

Kamikawa K.

掲 載 誌 : *Artificial Organs*

掲 載 号 : 42, 2018.

D O I : 10.1111/aor.13120

U R L : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aor.13120>

発表論文 2 : イヌ植込み試験での安全性を 5 か月にわたっての評価

タイトル : Subretinal implantation of Okayama University-type retinal prosthesis (OURePTM) in canine eyes by vitrectomy.

著 者 : Matsuo T, Uchida T, Nitta M, Yamashita K, Takei S, Ido D, Tanaka M, Oguchi M, Furukawa T.

掲 載 誌 : *Journal of Veterinary Medical Science*

掲 載 号 : Volume 79 (2017), Issue 12, Pages 1939-1946.

D O I : <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0450>

U R L : [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/79/12/79\\_17-0450/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/79/12/79_17-0450/article)



発表論文 3 : ウサギ植込み試験での安全性を 6 か月にわたっての視覚誘発電位評価

タイトル : Visual evoked potential in rabbits' eyes with subretinal implantation by vitrectomy of Okayama University-type retinal prosthesis (OUReP™).

著 者 : Matsuo T, Uchida T, Yamashita K, Takei S, Ido D, Tanaka M, Oguchi M, Furukawa T.

掲 載 誌 : *Journal of Veterinary Medical Science*

掲 載 号 : 80(2), 2018.

D O I : <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0422>

U R L : [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/advpub/0/advpub\\_17-0422/article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/advpub/0/advpub_17-0422/article)



松尾 俊彦 准教授

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (医学系) 眼科学分野

准教授 松尾 俊彦

(電話番号) 086-235-7297

(FAX番号) 086-222-5059

(URL) <http://www.okayama-u.ac.jp/user/opth/index.htm>





PRESS RELEASE

世界初「色素結合薄膜型人工網膜」の作製と機能

**光電変換色素・・・光を電位差に！**  
光を吸収し分子内で電位差を生じる分子

化学結合

$-(CH_2CH_2)_n-$

**ポリエチレン薄膜**

- ・化学的に安定・生体内で安定
- ・力学的強度に優れる

**OUReP™**

色素層  
ポリエチレン薄膜

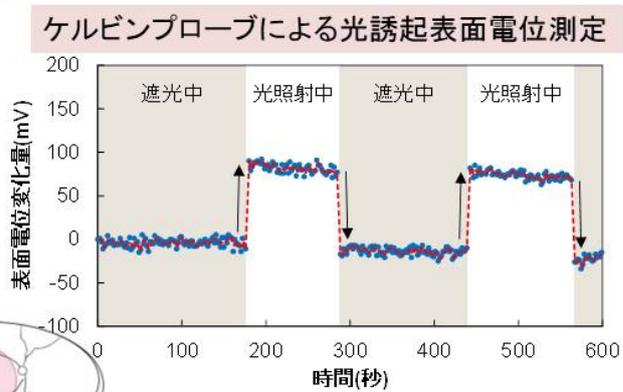
**OUReP Injector**

照明  
人工網膜  
注入器

人工的網膜剝離を作製し  
意図的裂孔から人工網膜  
を網膜下へ挿入

パーフルオロカーボンにより網膜下液を  
排出し人工網膜を伸展させる

面としての光受容と変位電流出力の一体型



光刺激 (300 lux) により電位差を生じる  
電位差が重要 (電気双極子→変位電流)

先行開発品との作用機序の理論的比較 (両方とも視神経が生き残っている必要あり)

**岡山大学方式 OUReP®**  
(色素結合薄膜型)

人工網膜(色素結合薄膜)

神経細胞

ポリエチレン

光電変換色素分子 (約1nm×約1nm)

電氣的刺激 (電位差)

1個の双極細胞(神経節細胞)を  
10<sup>7</sup>~10<sup>8</sup>個の色素で刺激→  
網膜本来の解像度を維持できる

電氣双極子→変位電流

人工網膜  
光電変換色素  
ポリエチレン

〈理論上の解像度〉  
視神経・神経節細胞の死滅部位は見えない

**アメリカ方式 Argus II® 2013年FDA承認**  
(カメラ撮像・電極アレイ出力)

人工網膜  
(電極集合体=電極アレイ)

1個の電極の大きさ  
約1mm×約1mm

電氣的刺激(電流)

100~10000個の神経節細胞  
(双極細胞)を1個の電極で刺  
激 + 60個の電極アレイ→  
60画素でしか見えない

視神経を伝わり脳へ

神経節細胞 双極細胞

Second Sight 社  
ホームページより

〈理論上の解像度〉  
視神経・神経節細胞の死滅部位は見えない