

## 【16】

氏 名	つち や よう こ 土 屋 陽 子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第732号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (眼科学)
学位論文題目	<b>Development of open-capsule intraocular lens for preventing posterior capsule opacification</b> <b>(Open-capsuleによるPCO抑制眼内レンズの開発)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 町 田 繁 樹 (副査) 教授 小 端 哲 二 教授 上 田 秀 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

後発白内障（posterior capsule opacification：PCO）は眼内レンズ（intraocular lens：IOL）挿入眼における一般的な術後合併症で、術後5年で最大39%程度発生することが報告されている。PCOの形成は水晶体の摘出に伴う創傷治癒反応と水晶体再生反応、IOL挿入に伴う異物反応に関連したもので、水晶体後囊とIOLの間での不規則な水晶体上皮細胞（lens epithelial cell：LEC）増殖や、細胞外マトリクスの産生などが原因とされている。

PCO抑制の方法として一般的な形状の（1つの光学部と2つの支持部から成る平面形状の）IOLの場合、適切な材料の選択やデザインの検討が有効である。例えば、疎水性アクリルに比べ親水性アクリルはPCOが発生しやすいこと、細胞接着性の高いIOL表面設計によりPCO抑制効果が期待できることなどが知られている。

一方、IOLと一緒に別のデバイスを囊内へ埋め込む方法では前記方法とは異なるメカニズムにてPCOを抑制している。例えばEndocapsular equator ringは赤道部でLECや増殖組織をブロックし、contact inhibition mechanismによって透明性を維持することにより後囊混濁を防ぐ。シリコーン製のCapsular Adhesion-Preventing Ringは、囊を拡張し、囊内への房水循環を促進する。房水中のtransforming growth factor-beta 2（TGF- $\beta$ 2）によるLECのアポトーシス誘導と増殖抑制の効果を利用するものである。この考えに基づけば、房水を囊内へ満遍なく循環させることで囊全体の透明性を保つことが期待できる。一方、疎水性アクリルは臨床での使用実績の厚い材料であるが、房水の増

殖抑制効果を利用するメカニズムを採用したIOLは開発されていない。

## 【目 的】

水晶体嚢を拡張し、嚢内に房水を循環させるPCO抑制効果に着目し、疎水性アクリル製のIOLデザインについて検討し、動物実験にて効果を確認すること。

## 【対象と方法】

本研究はthe Care and Use of Laboratory Animals in Researchにおけるthe National Institutes of Health Guidelines、およびthe Use of Animals in Ophthalmic and Vision Researchにおけるthe ARVO Statementに基づき行われ、獨協医科大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

水晶体嚢内に房水を導入するための穴を光学部に設置し、嚢を拡張するためのスパーサー（嚢内全体へ房水を行き渡らせるためのスリットが形成されている）を有すIOL（以下、「OC-IOL」と表記する）を試作した。

12羽の日本白色兎（10週齢、体重約2.3～2.5kg）に対し一般的な麻酔下で超音波乳化吸引を行い、6眼に3.2mmの角膜切開を作製し、市販のインジェクターシステム（HOYA injector system type D）を使用してOC-IOLを挿入した（OC-IOL群）。残り6眼には角膜切開2.2mmを作製し、同素材から成る一般的な形状のIOL（NY-60、HOYA）を挿入して比較群とした。所定の投薬を施して術後4週まで経過させ、細隙灯顕微鏡による前眼部像を撮影後、一般的な方法で兎を安楽死させ、眼球を摘出して病理組織標本を作製した。組織切片をヘマトキシリン・エオジンで染色し、両群の後嚢中央の細胞組織厚を統計学的に比較した。

## 【結 果】

本研究で開発したOC-IOLは角膜切開3.2mmからの挿入が可能であった。

細隙灯顕微鏡、および病理組織標本観察の結果、比較群は後嚢屈曲の破綻、後嚢への細胞進展が顕著で、後嚢中央で厚い細胞層を形成する症例もあった。一方でOC-IOL群は全ての症例で嚢が拡張し、後嚢上に房水を引き入れるための空間が形成されていた。スパーサーによる後嚢屈曲が維持され、後嚢への細胞進展は認められなかった。後嚢中央の細胞組織厚はOC-IOL群で $4.78 \pm 2.61 \mu\text{m}$ 、比較群で $101.14 \pm 25.19 \mu\text{m}$ であり、OC-IOL群は統計学的に有意に小さかった（ $p=0.020$ ）。

## 【考 察】

本研究で開発したOC-IOLは小切開挿入に適した形状であり、比較群に比べPCOを抑制できた。房水の効果を利用したPCO抑制はシリコンや親水性アクリルから成るデバイスにて検討されてきたが、本研究にてIOLとして最も使用実績のある疎水性アクリルでも有効であることが確認できた。一般的な平面形状のIOLでは材料の選定はPCO抑制に関与する大きな因子であるが、房水の効果を利用する本方法においては、PCO抑制は材料の選定に依存しないのかもしれない。材料選択が自由になれば、さらに高機能を有するIOL開発の加速につながるだろう。

## 【結 論】

水晶体嚢拡張効果とIOLの機能を一体化し、小切開からの挿入が可能な疎水性アクリルIOLを開発した。このIOLは、商業的に入手可能な一般的な形状のIOLよりも後嚢中央での細胞増殖を抑制し、

PCO形成を阻害できた。

## 論文審査の結果の要旨

### 【論文概要】

白内障による視機能低下は混濁水晶体の摘出と眼内レンズ（intraocular lens：IOL）の挿入により回復できる。しかしながら、術後経過に伴い水晶体後囊とIOLの間で水晶体上皮細胞（lens epithelial cell：LEC）が不規則に増殖することで、合併症として再び透明性が損なわれ視機能が低下する後発白内障（posterior capsule opacification：PCO）が高頻度で発症する。PCO抑制のためにIOL光学部のエッジを鋭利にする方法が有効とされてきたが、その効果は材料の種類に依存し、長期的にはその効果が損なわれることも報告されている。一方で、近年着目されるようになってきたのは、水晶体囊を拡張し、囊内に房水を導引することによりPCOを抑制するもので、Open-capsuleと呼ばれている。この方法は主なIOL材料三種のうちシリコーンと親水性アクリルで検討されているものの、最も使用頻度の高い疎水性アクリルでは検討されていなかった。申請論文はOpen-capsuleに基づいた挿入操作性の高い疎水性アクリルIOLを開発し、そのPCO抑制効果を家兎PCOモデルを使用して実験的に確認したものである。その結果、1）申請論文にて開発したOpen-capsule IOL（OC-IOL）により周辺組織を障害しない適度な囊拡張が可能であったこと、2）臨床実績のある同素材製の非Open-capsule型IOLで後囊下の細胞重層化がみとめられる段階において、OC-IOL挿入眼は有意にこれが小さいことを確認した。これらの結果より、OC-IOLは従来型のIOLに比べ高いPCO抑制効果を有することが確認できた。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では疎水性アクリル製のOC-IOLと同素材から成り臨床実績のある従来型の（非Open-capsuleの）IOLの術後経過を比較している。家兎は人の生体反応評価モデルとしては細胞挙動が加速的であるが、臨床実績のある製品を比較対照とすることで人での評価モデルとして適切なタイミングを制御できていることから、本研究方法は妥当である。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、過去に検討されてきたOpen-capsuleによるPCO抑制デバイスの問題点であった操作性を改善するため、囊拡張デバイスと光学部を一体化し、インジェクターを用いた挿入に適し、かつ囊内での房水循環にも有効なIOLデザインを提案した。この点において申請論文は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### 【結論の妥当性】

申請論文では家兎を用いた動物実験の結果より人臨床におけるPCO抑制効果を推定し、結論としている。前記の通り家兎は加速実験モデルであるが、臨床実績のある製品を比較対照として用いているため実験方法が制御されている。本分野において家兎を用いた実験は、実際の臨床治験を行う前の実験として良く検討される手法であり、得られた結論より人臨床を想定した結論を導くことは妥当と考えられた。

### 【当該分野における位置付け】

申請論文ではOpen-capsuleによるPCO抑制においてこれまで使用されていなかった疎水性アクリルを用い、その有効性を確認した。これにより主なIOL材料（疎水性アクリル、親水性アクリル、シリコーン）のいずれであってもOpen-capsuleによるPCO抑制は機能することが明らかになり、Open-capsuleでは材料に依らないPCO抑制効果を得られることが示唆された。このことは、従来の非Open-capsuleではないIOL挿入眼での生体反応が材料に依存することを考慮すると大きな利点であり、IOL開発における材料選択の幅を広げる大変意義深い知見を示す研究と評価できる。

### 【申請者の研究能力】

申請者は、眼科学、生体材料工学に基づいて作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

### 【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

### （主論文公表誌）

Journal of Cataract & Refractive Surgery

(45 : 1007-1012, 2019)