

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462706

研究課題名(和文) 実験的緑内障濾過手術におけるハニカムフィルムの有用性

研究課題名(英文) A honeycom-patterned film in experimental glaucoma filtration surgery

研究代表者

奥田 徹彦 (Okuda, Tetsuhiko)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：10361990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：0.5マイクログラムパクリタキセル含有ハニカムフィルムは長期においても、眼圧下降効果を維持しつつ濾過胞癒着抑制及び有血管濾過胞形成に有用であった。マイトマイシンCと比較した場合、眼圧下降効果は同等で有血管性濾過胞形成には著明な効果を示したが、長期的にはマイトマイシンCより濾過胞が癒着化する傾向にあった。また本フィルムは術後4週間まで薬剤を溶出しており、創傷治癒反応抑制に十分な速度で溶出した。

研究成果の概要(英文)：Pacritaxel released from honeycomb-patterned film promoted bleb survival and IOP decrease. The lowest dose of pacritaxel (0.5  $\mu$ g) was effective at preventing bleb avascularity without compromising filtration. Compared with mitomycin C eyes, bleb became flattened in pacritaxel-treated eyes. In addition, the release profile of pacritaxel in our honeycomb-patterned film carrier may be appropriate to suppress the major proliferative stage of wound healing.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障 トラベクトミー ドラッグデリバリー 癒着防止

## 1. 研究開始当初の背景

緑内障治療に関して、最後の砦となる治療は緑内障濾過手術であり眼内液を眼外にドレナージする濾過胞を作成することにより眼圧を下げる術式である。緑内障濾過手術は術後の癒着が原因で効果が減弱してしまうため抗癌剤であるマイトマイシン C(MMC)を用い癒着防止を試みているが、その使用により今度は濾過胞が感染しやすくなってしまふ。その理由として MMC を使用することにより無血管性濾過胞を形成してしまうことである。原因として 2 つの説がある。

(1) MMC の結膜に対する組織毒性。

(2) 濾過胞内に貯留した房水による結膜への局所的水圧負荷。それにより結膜が虚血状態になる。

結膜上皮の脆弱化により壁の薄い脆弱な濾過胞が形成され、容易に細菌感染が生ずる。一般的な白内障手術における眼内炎の頻度と比べ(年間 0.05%)、MMC 併用濾過手術後の濾過胞感染症は年間 0.8% ~ 1.3% と多い。つまり MMC による副作用軽減が現在の緑内障手術における最重要課題の一つである。

濾過胞癒着は強膜及び結膜下での創傷治癒反応による癒着によって起こる。創傷治癒反応抑制のために数々の薬物による研究が行われているが、現時点では MMC に勝るものはない。また物理的隔壁として強膜弁と結膜下での癒着を防止するという試みもなされており、なかでも羊膜は臨床での応用成果が報告されているが、羊膜はこの施設でも気軽に使用できるものではなく、生体材料でありその長期的な安全性には疑問が残る。

我々の目的は健全な結膜組織を保ち濾過胞を作成することである。そのために物理的隔壁による濾過胞壁の内張り構造のものを使用して、健全な結膜組織を保ちつつその下の強膜との癒着を防止して濾過胞を維持できる可能性を考えた。安全で生体適合性があり、創傷治癒期間は確実に眼内に残存することが必要である。また結膜組織は弱く破れやすいのでできるだけ薄いもの、さらに濾過胞の内壁に吸着してくれれば MMC を併用した場合、結膜への障害を防止してくれる可能性があると思われる。そこで我々はハニカムパターンフィルムに着目した。本フィルムは片面に直径約 5 マイクロのハニカム構造を有する、厚さ 7  $\mu\text{m}$  の生分解性ポリマーフィルムで、ハニカム構造を有する面は容易に細胞と吸着し、反対にプレーンな構造を有する面は細胞との吸着が阻害される。本フィルムは、生体組織への分解吸収に約 1 年かかる。素材は生体材料である乳酸カプロラクトン共重合体で構成されている。

これまでの成果として、家兎に対し膜厚 7  $\mu\text{m}$  のハニカムフィルム、MMC を用い

た濾過手術を行い、濾過手術のみを行ったコントロールと術後 4 週間比較した。我々は下記結果を論文として発表した。5)

- ・ 濾過胞存続期間はハニカムフィルム群ではコントロールよりも有意に長く、MMC 群と同等であった。

- ・ 眼圧はコントロールよりも有意に下降し、MMC 群と同等に下降した。

- ・ 濾過胞結膜は MMC 群では非薄化し脆弱であったが、ハニカムフィルム群では健常であった。

- ・ フィルムの使用による組織学的毒性などは見られなかった。

その後我々は濾過胞内壁への内張り効果がより高い膜厚 14  $\mu\text{m}$  のフィルムを開発し、さらに術中の視認性を高めるために色素含有フィルムを開発した(特許あり)。また我々は MMC とハニカムフィルムを併用した場合、無血管性濾過胞の形成を抑制できることを発見し下記結果を論文として発表した。6) これはフィルムを内張りとして使用することにより MMC の結膜への進達を抑制すること、濾過胞内に貯留した房水による結膜への局所的水圧負荷を軽減させる効果によるものと思われた。

さらに我々は本フィルムをドラッグデリバリーシステムとして使用できないか考えた。MMC は水溶性であるが脂溶性薬剤を使えばフィルムに容易に染み込ませることが可能であり、ドラッグデリバリーフィルムとして使用することが可能である。そこで我々は薬剤溶出ステントとして心臓血管外科領域でも広く使用されているパクリタキセルに着目した。パクリタキセルも抗癌剤であるが、少量での使用により癒着抑制効果を有する。その後我々は、パクリタキセルをフィルムに染み込ませることに成功し、パクリタキセル溶出ハニカムフィルムを作成した。このパクリタキセル 0.5  $\mu\text{g}$  を含有させたフィルムを用いることにより、無血管性濾過胞を形成することなく濾過胞を存続させることが判明した。またパクリタキセルの溶出速度は術後創傷治癒反応が最も大きく起きる 2 週間を越えて術後 4 週間までは溶出することがわかった。

## 2. 研究の目的

緑内障は現在本邦第 1 位の失明原因であり、それに対する唯一エビデンスのある治療は眼圧を下げることである。その最後の砦となる治療は緑内障濾過手術であり眼内液を眼外にドレナージする濾過胞を作成することにより眼圧を下げる術式である。緑内障濾過手術は術後の癒着が原因で効果が減弱してしまうため抗癌剤であるマイトマイシン C を用い癒着防止を試みているが、その使用により今度は濾過胞が感染しやすくなってしまふ。今回の我々の研究目的はハニカムフィルムを用いて実験的緑内障濾過手術を行い、癒着癒着を防止し尚且つ

感染に強い濾過胞を維持できるか検討し臨床応用の基盤とすることである。

### 3. 研究の方法

先ほど述べたようにハニカムフィルムは片面にハニカム構造を有する生分解性ポリマーフィルムであり、ハニカム構造を有する面は容易に細胞と吸着し、反対にプレーンな構造を有する面は細胞との吸着が阻害される。ハニカム面を結膜側にむけて使用することにより、ハニカムフィルムは結膜に吸着し結膜を保護するとともに強膜側に向けたプレーンな面が強膜と結膜の癒着を防止してくれる。これが他の研究では全く見られない本研究における最大の特徴である。実際ハニカムフィルムを用いた実験的緑内障濾過手術について説明する。

1. 結膜切開
  2. 強膜弁作成
  3. 線維柱帯切除（瘻孔作成）
  4. 強膜弁縫合
  5. フィルムの吸着面を結膜側にして強膜上に置き 10 - 0 ナイロンで 3 か所縫合
  6. 結膜縫合
- それを踏まえたうえで下記の 3 種類の実験を行った。

(1) 薬剤溶出ハニカムフィルム群と薬剤無しハニカムフィルム群で家兎眼に緑内障濾過手術を行った。含有させるパクリタキセルの濃度は 10 $\mu$ g、5 $\mu$ g、0.5 $\mu$ g とする。計 40 羽に手術を行い、経過観察を下記の如く 2 か月間行う。

(2) 濃度 0.5 $\mu$ g パクリタキセルのハニカムフィルムからの溶出速度を測定する。家兎に薬剤溶出ハニカムフィルムを使用した緑内障濾過手術を行った。術後 2 週、4 週、6 週、8 週、10 週、12 週でフィルムを取り出した。取り出したフィルム内に残存するパクリタキセルの量を測定することにより、溶出速度を算出した。

(3) 濃度 0.5 $\mu$ g のパクリタキセルを含有したフィルム群と MMC 群とで比較実験を行う。各 8 眼に緑内障濾過手術を行い 3 カ月の経過観察を行った。

### 4. 研究成果

(1) より濃度 0.5 $\mu$ g のパクリタキセル含有ハニカムフィルムが、無血管性濾過胞の形成を予防しつつ、癒着の少ない濾過胞の形成維持に有用である可能性が示唆された。その他の濃度では MMC と同等の無血管性濾過胞が形成されたので、最適なパクリタキセルの濃度を 0.5 $\mu$ g とした。

(2) パクリタキセルは術後 4 週間にわたりハニカムフィルムより溶出した。創傷治癒反応は術後最初の 2 週間が最も盛んであるとされており、パクリタキセル溶出ハニカムフィルムは術後早期の創傷治癒反応を抑

制するのに十分な溶出速度を持っていると思われた。

(3) 濃度 0.5 $\mu$ g パクリタキセル含有ハニカムフィルムは長期においても眼圧下降効果を維持しつつ、濾過胞癒着化抑制及び血管濾過胞形成に有用であった。ただし MMC と比較して有血管性濾過胞形成には著明な効果を示したが、長期的には MMC より濾過胞が癒着化する傾向にあった。

以上より濃度 0.5 $\mu$ g のパクリタキセル含有ハニカムフィルムは長期間にわたり MMC と比較して、感染に強い有血管性濾過胞の形成維持しつつ、なおかつ MMC と同等の眼圧下降効果を示した。

心臓領域での薬剤溶出ステントに見られるように、ドラッグデリバリーシステムはさまざまな領域で今後さらに改良され普及していくものと思われる。緑内障濾過手術領域でのドラッグデリバリーシステムの試みはまだなく、実現すれば緑内障濾過手術に革命的な進化をもたらすことが可能となり、同手術のブレイクスルーになることは間違いないものと思われる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Paclitaxel-Releasing Thin Biodegradable Film for Prevention of Bleb Avascularity Without Compromising Filtration in Rabbits.

Okuda T, Higashide T, Sugiyama K et al. Transl Vis Sci Technol. 2015 Jun 11

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥田 徹彦 (Okuda Tetsuhiko)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：10361990

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

東出 朋巳 (Tomomi Higashide)

金沢大学・大学病院・講師

研究者番号： 20291370

杉山 和久 (Kazuhisa Sugiyama)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号： 80179168