



東北大学



2016年12月13日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

## 埋込み型薬剤徐放デバイスによる網膜色素変性症治療へ

- 医師主導治験前のモデル動物を用いた網膜保護の証明 -

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科 細胞治療分野の阿部 俊明（あべ としあき）教授らのグループは、網膜色素変性症動物モデル(変異型ロドプシン遺伝子[P347L]トランスジェニックウサギ)に対する薬剤（ウノプロストン）徐放デバイスの網膜保護効果を報告しました。本研究によって、本邦の特定疾患に指定されており、難治性で治療法のなかった網膜色素変性症の治療法開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2016年12月1日に *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 誌（電子版）に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（15H03015）、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）、及び日本医療研究開発機構研究費（15ek0109073h0001、16ek0109073h0002）の支援を受けて行われました。

### 【研究のポイント】

- 網膜色素変性症は、遺伝性の難治性網膜疾患で、国の特定疾患に指定されており、確立された治療法はない。
- 薬剤徐放デバイスを強膜（白目部分）に留置後、網膜へ薬物が持続的に移行していた。
- 薬剤徐放デバイスは、埋植後 32 週間にわたって視細胞の変性を抑制した。

## 【研究内容】

網膜色素変性症は遺伝性の網膜疾患で、夜盲と視野狭窄を主症状として発症します。長い年月を経て中心視力も徐々に障害され、場合によっては失明に至る重篤な疾患です。確立された治療法はなく、本邦の特定疾患に指定されています。最近の報告で、緑内障の治療薬であるウノプロストン<sup>注1</sup>は、視細胞を直接的に保護することで網膜の錐体細胞<sup>注2</sup>の変性を抑制する可能性が示唆されました。しかし点眼による治療は患者の治療への理解と積極的な意思に依存し、また、点眼のみでどのくらい有効な濃度の薬剤が網膜へ到達するののかという課題がありました（図 1）。そこで我々は、ウノプロストンを徐々に放出する装置（徐放化デバイス）を作成し、後眼部の強膜上に留置して、錐体細胞が集まっている網膜の中心部（黄斑部局所）に薬物を送る方法を検討しました（図 2A）。

徐放デバイスは、CAD-CAM<sup>注3</sup>を利用した 3D プリンターで光硬化性樹脂を 3 次元成型して作成しました。デバイスは、リザーバー、薬物、徐放膜から構成されています（図 2B）。徐放膜には分子量の異なる 2 種類の光硬化性樹脂を混合して、ウノプロストンが徐々に放出されるよう工夫しました。網膜色素変性症のモデル動物であるトランスジェニックウサギ<sup>注4</sup>の強膜上にウノプロストン徐放デバイスを留置し、網膜電図<sup>注5</sup>、光干渉断層計<sup>注6</sup>を 4 週間おきに 40 週間評価した結果、埋植後 32 週間まで、視細胞の変性がプラセボ（偽薬）デバイスおよび未処置群と比較して有意に抑制されていました（図 3）。また、眼内のウノプロストン量を測定装置（LC/MS/MS<sup>注7</sup>）で定量した結果、眼内にウノプロストンが持続的に検出されました。以上から、ウノプロストン徐放デバイスは 32 週間の長期にわたって網膜変性から視細胞を保護することが示唆されました。本研究によって、本邦の特定疾患に指定されている網膜色素変性症の効果的な治療法開発に貢献することが期待されます。来年度から治験が始まる予定です。

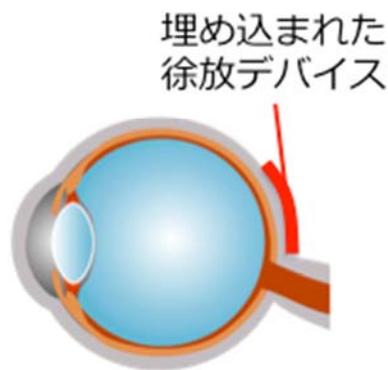
本研究は、文部科学省科学研究費補助金（15H03015）、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）、及び日本医療研究開発機構研究費（15ek0109073h0001、16ek0109073h0002）の支援で、薬剤はスキャンポファーマから提供を受け、眼科中澤徹教授、工学研究科西澤松彦教授、梶弘和准教授、細胞治療分野永井展裕助教と共同で行われました。

## 【用語説明】

- 注1. ウノプロストン：緑内障点眼薬レスキュラの有効成分。近年、網膜保護作用が報告されている。
- 注2. 錐体細胞：視細胞の 1 種。明所で機能する。網膜の中心部である黄斑に密に分布している。
- 注3. CAD-CAM：Computer-aided design-Computer-aided manufacturing の略。コ

- ンピュータを利用し、設計・生産を一貫して行う技法。
- 注4. トランスジェニックウサギ：網膜色素変性症で見られる、ロドプシンを構成するアミノ酸配列の 347 番目のプロリンがロイシンに変異した変異型ロドプシン遺伝子[P347L]を導入した遺伝子組み換えウサギ。
- 注5. 網膜電図；網膜に光刺激したときの網膜から発生する活動電位を記録する電気生理的検査。
- 注6. 光干渉断層計；近赤外線を利用して網膜の断面像を得ることのできる装置。
- 注7. LC/MS/MS；Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry の略。有機化合物の同定・定量をする装置。

## 埋込み型薬剤徐放デバイスによる投薬



	点眼	徐放デバイス
利点	投薬が容易	薬が眼内にいきやすく投薬計画の調整が容易
欠点	薬が眼内にいきにくく点眼忘れなど投薬計画が患者に依存する	デバイスの埋め込み手術が必要

図 1. 埋込み型薬剤徐放デバイスによる網膜色素変性症の治療法

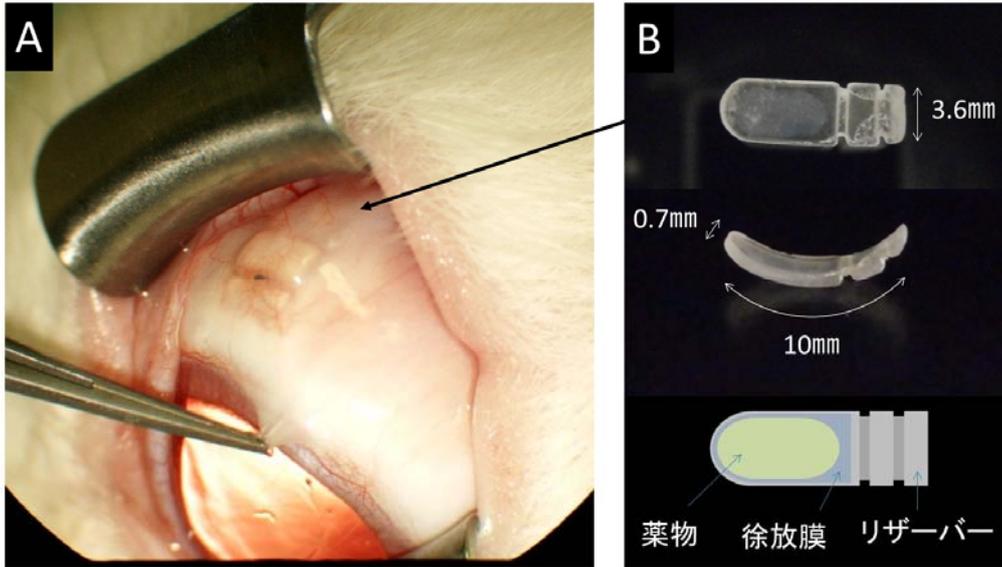


図 2. (A) ウサギ眼強膜上に埋植されたデバイスと (B) デバイスの構造

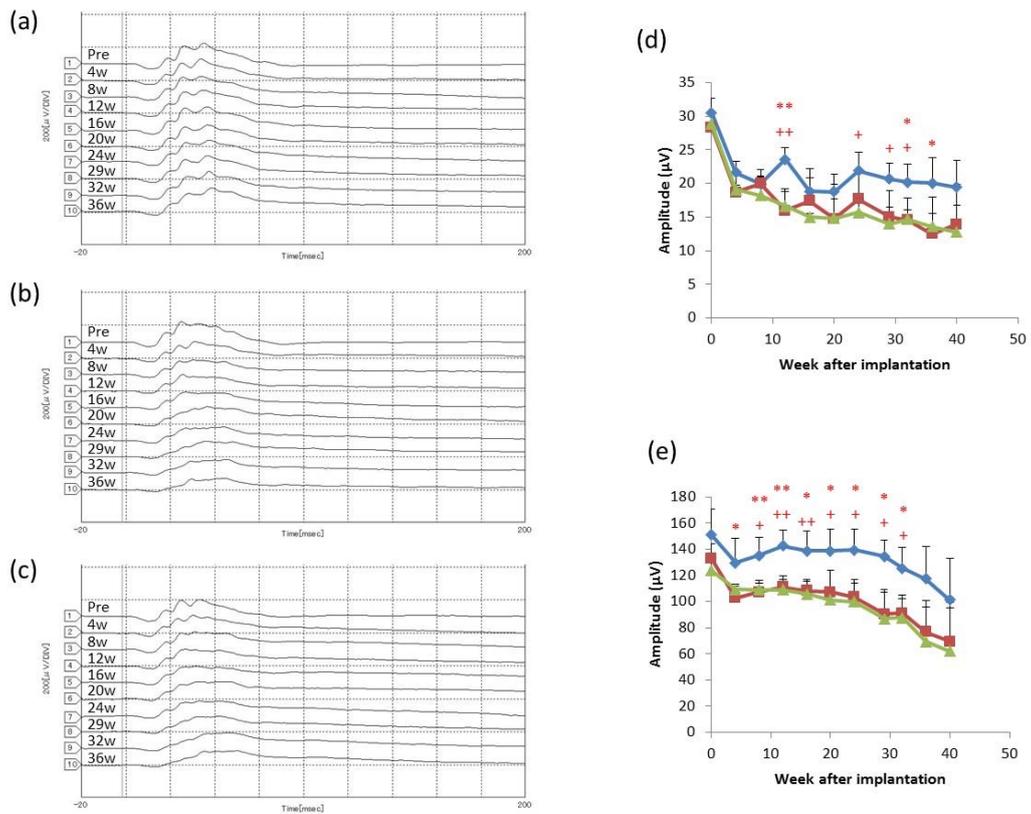


図 3. 網膜電図による錐体細胞の機能評価。網膜電図の代表的波形[(a) ウノプロストン徐放デバイス、(b) プラセボデバイス、(c) 未処置]と波形の振幅値の平均[(d) a 波、(e) b 波]。

**【論文題目】**

Long-Term Protection of Genetically Ablated Rabbit Retinal Degeneration by Sustained Transscleral Unoprostone Delivery

Nobuhiro Nagai, Eri Koyanagi, Yasuko Izumida, Junjun Liu, Aya Katsuyama, Hirokazu Kaji, Matsuhiko Nishizawa, Noriko Osumi, Mineo Kondo, Hiroko Terasaki, Yukihiro Mashima, Toru Nakazawa, Toshiaki Abe

「経強膜ウノプロストン徐放による遺伝性ウサギ網膜変性の長期保護」

永井展裕、小柳恵理、泉田泰子、劉俊俊、勝山綾、梶弘和、西澤松彦、大隅典子、近藤峰生、寺崎浩子、真島行彦、中澤徹、阿部俊明

Investigative Ophthalmology & Visual Science 2016 Dec 1;57(15):6527-6538. doi: 10.1167/iovs.16-20453.

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科細胞治療分野

教授 阿部 俊明 (あべ としあき)

電話番号：022-717-8234

Eメール：toshi@oph.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp