

『光が見える』人工網膜の可能性

—有機色素分子を部材とする世界初の医療機器 「光電変換色素薄膜型人工網膜OUReP」



Toshihiko Matsuo

松尾 俊彦

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域／
岡山大学病院眼科 教授

1979年岡山県立総社高等学校卒業。1985年岡山大学医学部医学科卒業。医師免許、米国医師免許（ECFMG）取得。1989年岡山大学大学院医学研究科眼科学専攻終了、医学博士。網膜硝子体手術、ぶどう膜炎、小児眼科、眼腫瘍が専門領域。眼科専門医、再生医療認定医、日本医師会認定産業医。日本眼科学会代議員、日本人工臓器学会評議員。



Tetsuya Uchida

内田 哲也

岡山大学学術研究院環境生命自然科学学域／
工学部高分子材料学分野 教授

繊維学会誌編集委員長、繊維学会理事、日本材料学会理事。
1988年岡山県立津山高等学校卒業。1992年岡山大学工学部卒業。1994年岡山大学大学院工学研究科精密応用化学専攻修士課程修了。帝人株式会社、米国ジョージア工科大学客員研究員を経て現在に至る。博士（工学）。専門は高分子材料学。



Hiroshi Ishikane

石金 浩史

専修大学人間科学部心理学科／大学院心理学専攻 教授

日本心理学会常務理事、日本基礎心理学会常務理事。
1995年東京大学文学部卒業、2000年東京大学大学院博士課程修了、博士（心理学）。専門は認知神経科学。東京大学、日本女子大学、昭和女子大学、国立障害者リハビリテーションセンター学院で非常勤講師担当。

【要約】

網膜色素変性や加齢黄斑変性では、光を細胞膜電位に変換する網膜視細胞が死んでいるが、視神経として脳に連絡する神経節細胞は生き残っている。人工網膜は視細胞を代替する人工物で、光を受け電流を出力する電極アレイ型が主流であるが、電流は拡散するため解像度向上が難しい。そこで人工網膜の解像度向上を目指して、光を電位差に変換する光電変換色素分子を絶縁体のポリエチレン薄膜表面に共有結合した光電変換色素薄膜型の人工網膜OURePを開発してきた。この人工網膜OURePは光受容と電位出力の一体型で外部起電力は不要、手術では薄膜を鋏で切って眼内に植込む大きさを自由に選べる。使い捨てインジェクタを使って薄膜を丸め眼球の網膜下に硝子体手術で植込み、網膜下に植込んだ人工網膜OURePは光を受けて電位差を出力し隣接する網膜組織の神経細胞の活動電位を誘発する。クリーンルームで製造品質管理を行い、安全性と有効性を証明して、医師主導治験を準備している。今後、日本の国民皆保険が維持できるよう比較安価な適正価格の人工網膜治療を提供したい。

Key words：人工網膜、光電変換色素、医師主導治験、網膜活動電位、製造品質管理

1. 『光が見える』視野と視力

ヒトの視覚には解像度が低い視力0.1程度の広い視野があり、大雑把に目的物や障害物を把握して行動できる。自動車を運転するためや文字を読むのに必要な視力0.5～1.0の高解像度に対応する網膜部位は、黄斑の中心窩と呼ばれる網膜中心の狭い範囲に限られている。ただ仮に矯正視力が0.1あれば、カメラ付きのタブレットなどで拡大すると文字を読むこともできる。視覚の始まりは眼球内の網膜にある視細胞で、光を細胞膜電位変動に変換して、双極細胞と神経節細胞による神経細胞のリレーを介して脳に伝わる。視細胞が死滅する病態として、先天性疾患では網膜色素変性、後天性疾患では加齢黄斑変性がある。視細胞は死滅しているが変性網膜組織には脳へ連絡する視神経を出す神経節細胞は残っているので、光を電気信号に変換する人工物で脳へ連絡する神経節細胞を刺激して視覚を得るのが人工網膜の基本概念である^{1) 2)}。

2. 米国で先行する 電極アレイ型の人工網膜

2013年、米国で電極60個を組み合わせた電極アレイを眼内に植込み、眼鏡付きの外部カメラからの画像情報を処理して網膜に電流を出力する方式の人工網膜が、食品医薬品局 (FDA) によって製造販売承認された。欧米ではその後、約1600万円の高価格で販売され100人を超える網膜色素変性で失明した患者が植込み手術を受けている。人工網膜植込みによって大雑把なものの動きが分かるようになり、人工網膜の治療概念が臨床的にも通用することが確認された。この米国方式では直径1 mm大の60個の電極の集合体(アレイ)を網膜表面に固定して各電極から電流を流すと、網膜表層を周辺部から走行する神経線維層がまず刺激され、その奥にある神経節細胞層も刺激される。このように全体として6 mm大四方の拡散する電荷注入である通電刺激によっても手動弁程度の視覚を回復できることは驚きであり、視覚に関する大脳の処理機構は適応力が大きいことを示している。

人工網膜による視覚の質を向上させるためには、第1に、広い視野を得るため大きな面積の人工網膜を網膜の裏(網膜下)に接触させる必要がある。米国の電極アレイ型のように硝子体側の網膜上に設置した人工網膜では他部位の周辺網膜から走行する神経線維層を刺激するのに対して、網膜下に設置した人工網膜では直接接する網膜部位の神経細胞のみを刺激できる。第2に、解像度を上げるため個々の画素面積を小さくして画素数を増やす必要がある。電極や光ダイオードを素子として使うかぎり、これら2つの目標(画素数が多く大面積の人工網膜)を同時に達成するのは難しいと考えられる。

3. 素子としての光電変換色素分子

人工網膜とは簡単に考えれば、光を電気信号に変換する素子を平面に並べて隣接する網膜の神経細胞を刺激すればいいと言える。電極でもない、光ダイオードでもない人工網膜の素子として「光を電位差に変換する」光電変換色素分子にたどりつき、当時、(株)林原(現在名称はナガセヴィータ)が製造する感光色素の中から分子構造が安定で可視光域に吸収波長をもつ光電変換色素を選び(図1)、光電変換色素が光照射下で神経細胞を刺激することを検証し³⁾、2002年特許を出願し、2006年に米国特許が成立し、2018年には製造に関する米国特許も成立した。

4. 部材としてのポリエチレン薄膜

2000年代初頭、光電変換色素分子を結合させる薄くて柔らかく安定性のある膜としてポリエチレン薄膜を研究するポリマー専門家の内田哲也に出会った。ポリエチレンは人工関節の部材としても生体内に植込まれていて、生体内安定性、生体適合性では問題ないと考えられた。ポリエチレン薄膜の表面を処理してカルボキシル(COOH)基を導入し、候補の光電変換色素(NK-5962)をその反応基を介して共有結合させ、人工網膜の試作品(プロトタイプ)が完成し(図1)⁴⁾、光電変換色素薄膜型人工網膜OUReP(Okayama University-type Retinal Prosthesis)と名付けた。この試作品を使っ

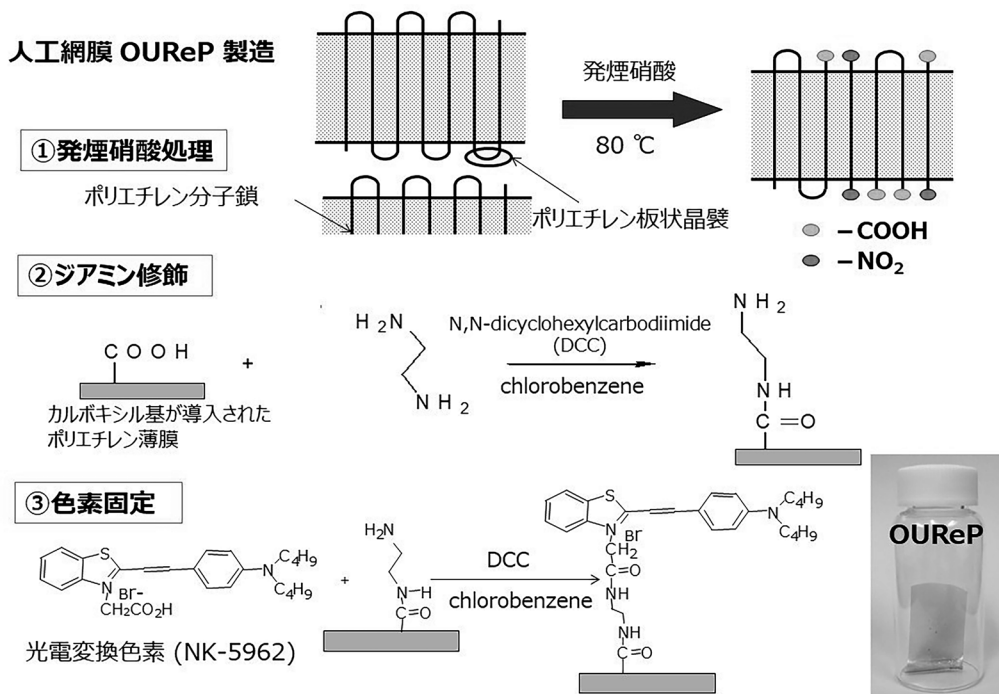


図1 光電変換色素薄膜型人工網膜 OUReP の製造方法

て、培養神経細胞や摘出網膜組織での反応を調べ^{5) 6)}、遺伝性網膜変性ラット (RCSラット) の眼球網膜下に植込んで視覚の回復を証明した^{7)~10)}。一方、グリア異物反応を起こさないようにポリエチレン薄膜表面の性状を変えて¹¹⁾、さらには光電変換色素分子をポリエチレン薄膜表面に高密度に結合させる改良を進めた。

この人工網膜の特徴は、絶縁体であるポリエチレン薄膜の両面に光電変換色素が結合していて、光を吸収する受容器と電位差を生じる出力器が一体となっている点にある。したがって、配線や外部起電力など他の部品は不要である。

5. 光誘起表面電位を測れるケルビンプローブ

往時、「半導体ネットおかやま」を主宰する半導体専門家の岡山理科大学理学部の財部健一教授の発案で、半導体の表面電位を測定するケルビンプローブを使って人工網膜の表面電位を測定できるようになった(図2)。人工網膜に向かって光を消したり付けたりすると、表面の電位が迅速に変

化する。光照度を上げていくと、人工網膜表面の電位変化は大きくなっていく。室内灯の明るさである100~300luxで人工網膜表面の電位は100~300mVの変化が誘発される¹⁾¹²⁾¹³⁾。一方、光強度300luxにおける値を外部電位として有限要素法に基づいて計算し、近接する神経網膜には十分な電位が伝わることを示した。さらにNEURON Simulatorを使って構築した双極細胞モデルでは双極細胞に細胞膜電位変化が生じることも計算できた¹⁴⁾。

6. 安全性を担保する生物学的安全性評価

この光電変換色素 (NK-5962) に毒性がないことを調べていると、むしろ神経細胞死を抑制する効果があることもみつかった^{15) 16)}。2012年3月、厚生労働省医薬食品局から「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(薬食機発0301第20号) が公表されて、医療機器の安全性評価に関する共通認識が進んだ。これは、ISO 10993 “Biological evaluation of medical devices” に基づく。人工網膜OURePは、

走査型ケルビンプローブによる人工網膜 OUREP の光誘起表面電位

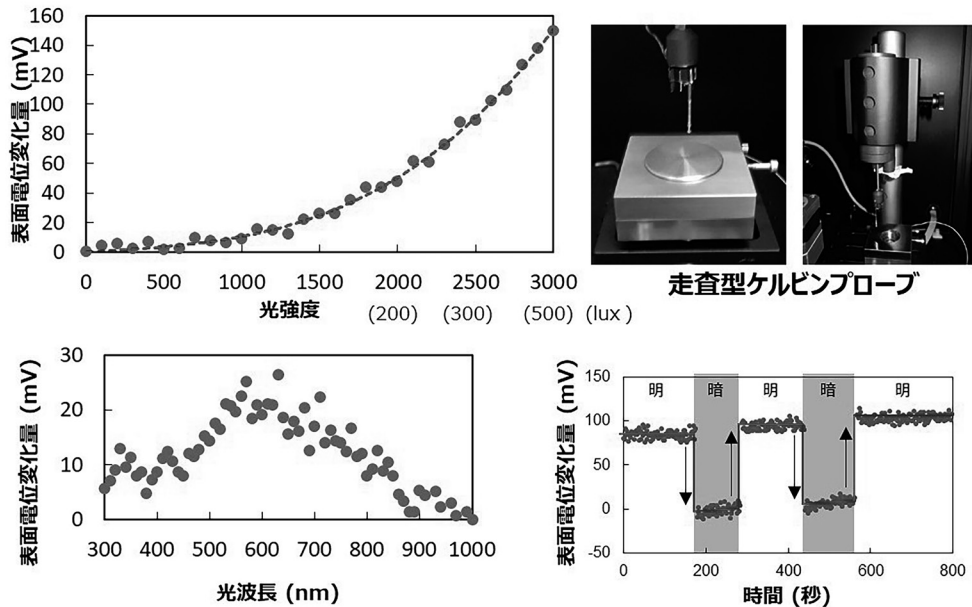


図2 走査型ケルビンプローブによる人工網膜 OUREP の光誘起表面電位測定

細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異Ames試験、染色体異常試験）、埋植試験、刺激性試験、反復投与全身毒性試験において毒性はなかった。また、人工網膜の素子である光電変換色素NK-5962自体にもこれら全試験で毒性はみられなかった。

7. 製造管理と品質管理のためのクリーンルーム製造設備

2014年12月、岡山県の異業種（自動車部品）ものづくり中小企業である三乗（みのり）工業株式会社が人工網膜の製造基礎技術に関して岡山大学と共同研究契約を締結した。2015年1月、経済産業省の外郭団体である中小企業基盤整備機構が運営する岡山大インキュベータに入居し、5月にはクリーンルームの製造施設を構築した（図3）。この製造場所で2016年3月、三乗工業（株）は医療機器製造業を岡山県に登録した。ここで品質管理体制（quality management system：QMS）で製造する治験機器は当初は共同研究者の内田哲也が責任者となって医師主導治験（first-in-human feasibility

study）に提供する予定である。

8. 安全性と有効性に関する非臨床試験（動物試験）

イヌ、ウサギでは、ヒトの硝子体手術と同じ方法で人工網膜を眼球内の網膜下に植込み、手術の安全性を評価した^{17) 18)}。サルでは右眼の網膜下に塩化コバルト液を注入して人工的な網膜黄斑変性を作成し、その網膜下に人工網膜を硝子体手術で植込んだ（図4）。その後6カ月間、網膜の状態を光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）で観察し、眼前の光照射によって誘発される大脳後頭葉の電気活動である視覚誘発電位（visual evoked potential：VEP）を記録した。安全性指標としては、網膜剥離を経過中きたすことはなく、人工網膜は網膜組織と接していた。有効性指標としては、黄斑変性によって減弱した視覚誘発電位の振幅は、人工網膜の植込み後1カ月目には回復し、植込み6カ月目まで振幅の回復は維持された（図4）¹⁹⁾。

人工網膜の挿入は、イヌ、ウサギ、サル試験で

人工網膜 (OUReP) の岡山大インキュベータ クリーンルーム製造設備

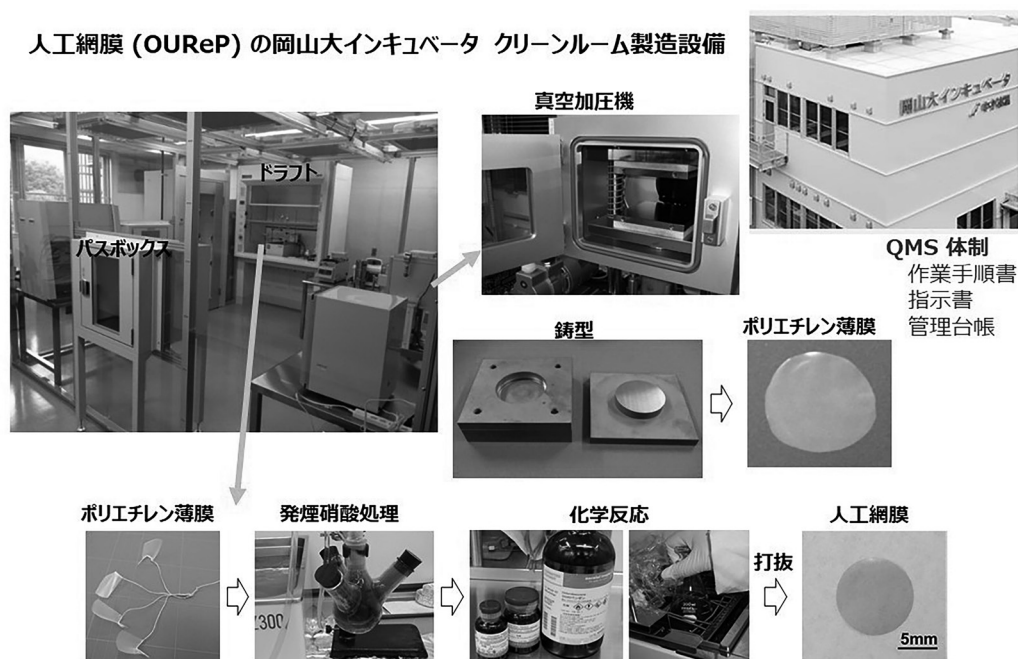
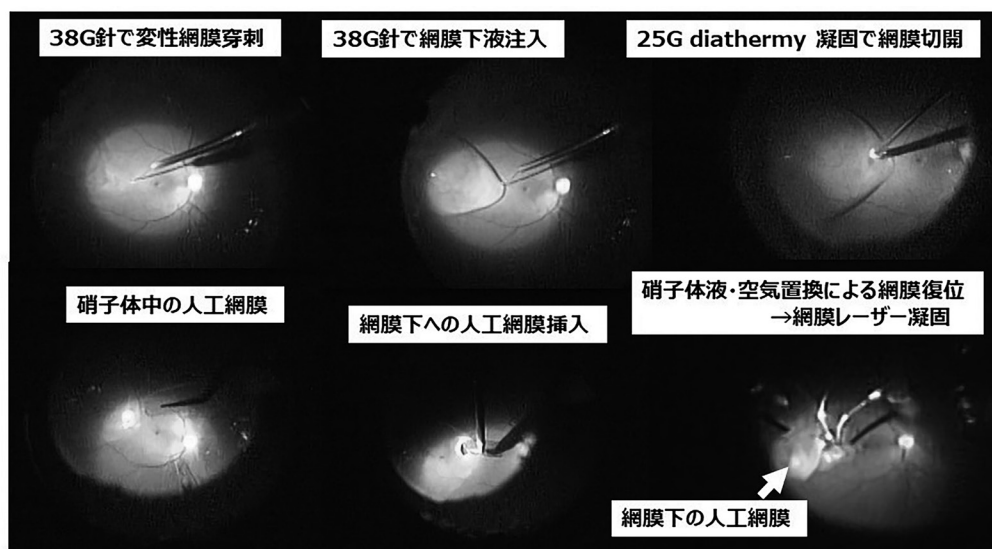


図3 岡山大インキュベータに構築した人工網膜 OUReP のクリーンルーム製造設備



黄斑変性で振幅が减弱した視覚誘発電位が人工網膜挿入1か月後回復し、6か月後まで振幅を維持した

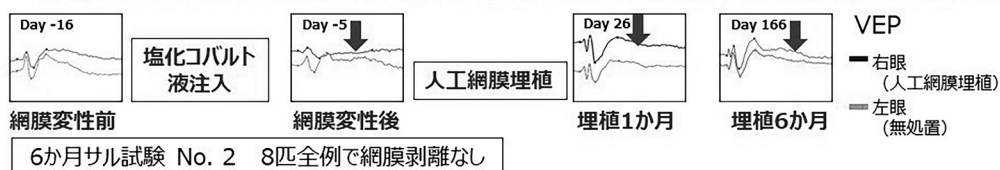


図4 黄斑変性サル眼への人工網膜植込み (2.5mm × 5mm) による視覚誘発電位の回復¹⁹⁾

は眼内鑷子で人工網膜を把持して網膜下まで運んだが、手技として難しかった。そこで、人工網膜を丸めて網膜下に押し込む使い捨ての注入器（インジェクタ）OUReP Injectorを開発した²⁰⁾。最新のインジェクタは湾曲した先端のチューブが内径1.4mm（外径1.6mm）、肉厚が0.1mmのポリプロピレン製で、直径8mmまでのOURePを植込むことが可能で、シバセ工業（株）が製造するストローを部材として三乗工業（株）が製造している（図5）²¹⁾。

9. 有効性に関する網膜組織を使った活動電位誘発試験

ラットやマウスには遺伝性の網膜変性を発症する系統が維持され販売されている。一方、ラットやマウスの正常網膜組織を眼球から摘出して電極が組み込まれたシャーレ（多電極アレイ）に置き光を当てると、網膜組織の神経細胞の活動である光誘起活動電位スパイクを記録できる。変性網膜組織を眼球から摘出して、多電極シャーレに置いて光を当てても活動電位スパイクは発生しない。変性網膜組織の上に人工網膜を乗せて光を当てると今度は活動電位スパイクが誘発されることを証明

し、人工網膜の有効性の指標とした^{13) 22)}。

多電極シャーレ記録では電極が下側となり、その上に設置した変性網膜組織に対してさらに上から人工網膜で押さえて活動電位を記録することになる。そのため、灌流液が網膜組織に行き渡りにくいため神経細胞から安定した光応答を長時間記録できない。また、変性網膜組織では光とは無関係な自発活動電位が野生型の正常網膜組織より多く発生するので、光応答性反応との区別が難しい。そこで、マウス正常網膜組織を使い、視細胞とOn型双極細胞との間の神経伝達を遮断する試薬L-AP4を灌流して、タングステン単電極を網膜組織に刺入して神経節細胞の活動電位を記録する方法を石金浩史が確立した（図6）。この手技によって長時間活動電位を安定的に記録できて、人工網膜と対照フィルムによる反応の差分を検出できるようになった。

10. 医師主導治験を目指して医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談

ベンチャー企業や大学に対して医薬品や医療機器の開発を当初から支援する制度が2011年に薬事

戦略相談（2017年からは regulatory science 〈RS〉戦略相談に名称変更）として始まった。2013年には薬事法が改正され、法律名も「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と変更されて2014年に施行された。2013年1月11日、初めてPMDA事前面談に臨み、企業製造品ではない工学部製造品でも医師主導治験ができることを知り、松尾俊彦が治験責任者、内田哲也が治験機器提供者とし

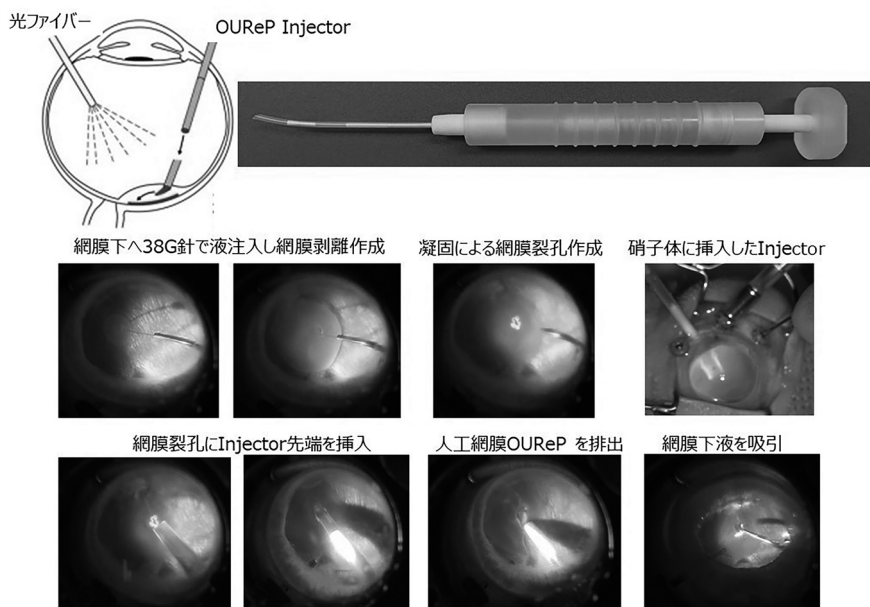


図5 ディスボ製品の人工網膜注入器OUReP Injectorを使って硝子体手術でウサギ眼球網膜下への人工網膜 OUReP（直径6mm）植込み²¹⁾

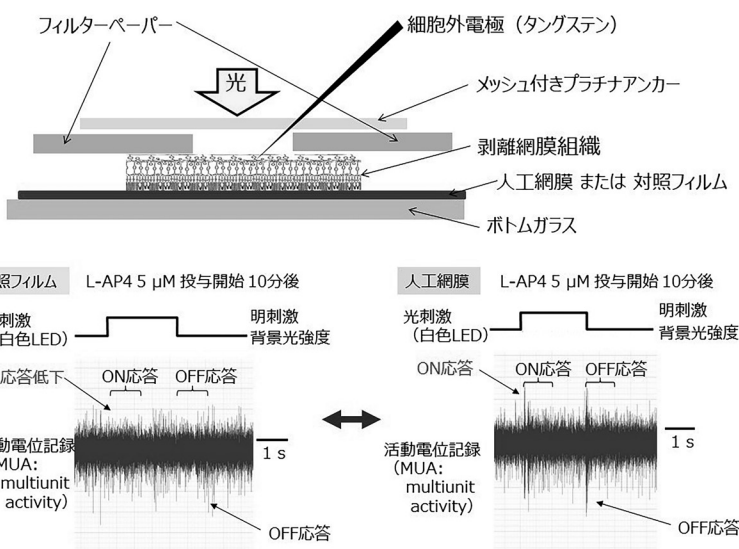


図6 視細胞とOn型双極細胞との間の神経伝達を遮断する試薬L-AP4灌流下でのマウス正常網膜組織を使った人工網膜誘発活動電位のタングステン単電極による記録

て医師主導治験を行うことを目指して相談を積み重ね、世界初の新方式で先行事例がない中、自ら製造や品質基準を策定して製造工程管理と品質管理を構築してきた。PMDA戦略相談として計18回の事前面談（無料）、8回の対面助言（有料）を受け、直近2024年11月20日対面助言では当方の非臨床データと治験計画が科学および倫理的に妥当であると認められ、岡山大学病院新医療研究開発センター櫻井淳教授とともに治験機器概要書、治験実施計画書、手順書などを整えている。一方、医師主導治験のありようについて、これまで長年にわたって網膜色素変性症協会（JRPS）岡山の患者様方と相談しながら進めてきた。

人工網膜注入器OUReP Injector（クラス2新医療機器）を使って人工網膜OUReP（クラス3新医療機器）

を植込む医師主導治験の治験届をPMDAに提出できる見込みである。ヒトで初めての（first-in-human）医師主導治験では網膜色素変性の患者3人を対象として、植込み手術後の視力が光覚弁で他眼の視力も指数弁以下、脳へ連絡する神経が残っていることを示すために網膜の神経層構造がある^{23) 24)} ことなどを組み入れ基準としている。

11. 今後の展開

先を見越して、人工網膜の体内寿命を延長させる目的で光電変換色素分子の配

位子を替える次世代の人工網膜を開発する研究も進めている（図7）^{25)~27)}。一方、網膜色素変性の視細胞死を抑制する薬物治療の開発にも取り組み、光電変換色素NK-5962自体が薬物候補になり^{16) 28) 29)}、他の感光色素NK-4（第3類一般用医薬品ルミンAの主成分）も候補になりうることを見出して

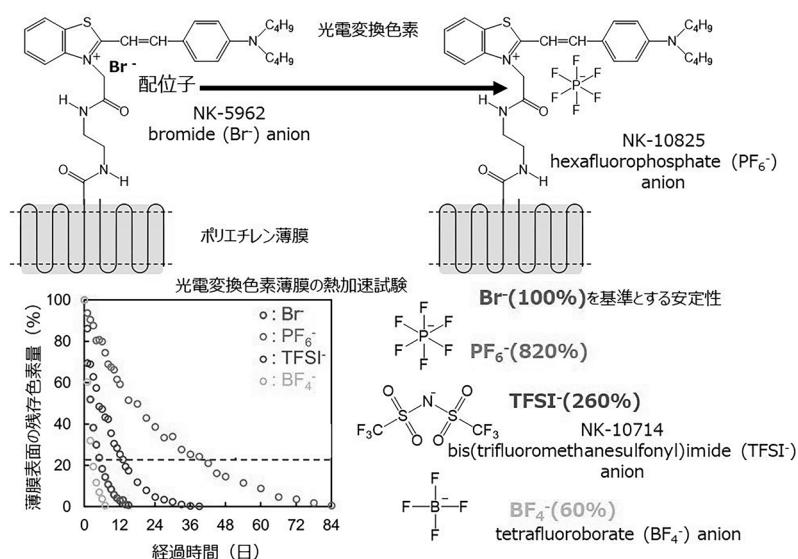


図7 人工網膜の寿命延長を目指した光電変換色素の配位子の置換、および熱加速試験での安定性²⁵⁾

いる³⁰⁾。別の取り組みとして、緑内障は網膜神経節細胞とその軸索の視神経が死滅する疾患であるため人工網膜では治療できないので、人工神経の開発を進めている。一方、人工網膜は理論的には視細胞が死滅する他疾患にも使えるので、その適応は網膜色素変性だけではなく、加齢黄斑変性で中心視力を失った場合も治療選択になりうる。最近、光ダイオード集積盤(2 mm×2 mm)を加齢黄斑変性患者の網膜下に植込み、赤外線で刺激する方式の治験が欧州から報告された³¹⁾。人工網膜 OURP も同様に加齢黄斑変性に使える道が広がっている。

著者の利益相反：利益相反公開基準に該当なし

【文献】

- Matsuo T, Uchida T, Takarabe K: Safety, efficacy, and quality control of a photoelectric dye-based retinal prosthesis (Okayama University-type retinal prosthesis) as a medical device. *J Artif Organs* 12: 213-225, 2009
- Matsuo T, Uchida T: Photoelectric dye-based retinal prosthesis as a novel type of artificial retina. *Intern Med Rev* 7: 916, 2021
- Matsuo T: A simple method for screening photoelectric dyes towards their use for retinal prostheses. *Acta Med Okayama* 57: 257-260, 2003
- Uchida T, Ishimaru S, Shimamura K et al: Immobilization of photoelectric dye on the polyethylene film surface. *Memoirs Faculty Eng Okayama Univ* 39: 16-20, 2005
- Uji A, Matsuo T, Ishimaru S et al: Photoelectric dye-coupled polyethylene film as a prototype of retinal prostheses. *Artif Organs* 29: 53-57, 2005
- Uji A, Matsuo T, Uchida T et al: Intracellular calcium response and adhesiveness of chick embryonic retinal neurons to photoelectric dye-coupled polyethylene films as prototypes of retinal prostheses. *Artif Organs* 30: 695-703, 2006
- 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: 343-351, 2013
- Alamusi, Matsuo T, Hosoya O et al: Vision maintenance and retinal apoptosis reduction in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis (OURP) implantation. *J Artif Organs* 18: 264-271, 2015
- Alamusi, Matsuo T, Hosoya O et al: Visual evoked potential in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis (OURP) implantation. *J Artif Organs* 20: 158-165, 2017
- Matsuo T, Uchida T, Yamashita K et al: Vision evaluation by functional observational battery, operant behavior test, and light/dark box test in retinal dystrophic RCS rats versus normal rats. *Heliyon* 5: e01936, 2019
- Tamaki T, Matsuo T, Hosoya O et al: Glial reaction to photoelectric dye-based retinal prostheses implanted in the subretinal space of rats. *J Artif Organs* 11: 38-44, 2008
- Uchida T, Nitta M, Kanashima S: Synthesis and light-induced surface potential observation of retinal prosthesis using polyethylene thin films immobilized with photoelectric dyes. *J Photopolym Sci Technol* 28: 261-267, 2015
- Matsuo T, Sakurai M, Terada K et al: Photoelectric dye-coupled polyethylene film: photoresponsive properties evaluated by Kelvin probe and *in vitro* biological response detected in dystrophic retinal tissue of rats. *Adv Biomed Eng* 8: 137-144, 2019
- Yamashita K, Sundaram P, Uchida T et al: Modelling the visual response to an OURP retinal prosthesis with photoelectric dye coupled to polyethylene film. *J Neural Eng* 18: 045006, 2021
- Okamoto K, Matsuo T, Tamaki T et al: Short-term biological safety of a photoelectric dye used as a component of retinal prostheses. *J Artif Organs* 11: 45-51, 2008
- Liu S, Matsuo T, Hosoya O et al: Photoelectric dye used for Okayama University-type retinal prosthesis reduces the apoptosis of photoreceptor cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 33: 149-160, 2017
- Matsuo T, Uchida T, Nitta M et al: Subretinal implantation of Okayama University-type retinal prosthesis (OURP) in canine eyes by vitrectomy. *J Vet Med Sci* 79: 1939-1946, 2017
- Matsuo T, Uchida T, Yamashita K et al: Visual evoked potential in rabbits' eyes with subretinal implantation by vitrectomy of Okayama University-type retinal prosthesis (OURP). *J Vet Med Sci* 80: 247-259, 2018
- Matsuo T, Uchida T, Sakurai J et al: Visual evoked potential recovery by subretinal implantation of photoelectric dye-coupled thin film retinal prosthesis (OURP) in monkey eyes with macular degeneration. *Artif Organs* 42: E186-E203, 2018
- Matsuo T, Uchida T, Yamashita K et al: Novel disposable injector (OURP Injector) tested in rabbits' eyes for subretinal implantation of Okayama University-type retinal prosthesis (OURP). *Anim Eye Res* 37: 1-12, 2018
- Matsuo T, Matsuo C, Uchida T et al: Curved-tip disposable injector (OURP Injector) to insert photoelectric dye-coupled polyethylene film (OURP) as retinal prosthesis into subretinal space of rabbit eyes. *J Surg Tech Proced* 4: 1040, 2020
- Matsuo T, Terada K, Sakurai M et al: Step-by-step procedure to test photoelectric dye-coupled polyethylene film as retinal prosthesis to induce light-evoked spikes in isolated retinal dystrophic tissue of rd1 mice. *Clin Surg* 5: 2903, 2020
- Matsuo T, Morimoto N: Visual acuity and perimacular retinal layers detected by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 91: 888-890, 2007

- 24 Tamaki M, Matsuo T: Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs* 14: 140-150, 2011 Erratum 14: 385, 2011
- 25 Yamashita K, Tanaka T, Matsuo T et al: Development and chemical properties of retinal prostheses using photoelectric dyes coupled to polyethylene films with various anions to achieve high durability. *Polymer J* 53: 719-729, 2021
- 26 Yamashita K, Tanaka T, Matsuo T et al: Development of highly durable retinal prosthesis using photoelectric dyes coupled to polyethylene film and quantitative in vitro evaluation of its durability. *Biomed Mater* 16: 045001, 2021
- 27 Yamashita K, Mitsui M, Matsuo T et al: Clarification of degradation mechanism on retinal prosthesis using photoelectric dyes coupled to polyethylene film by mass spectrometry. *Mater Lett* 307: 130978, 2022
- 28 Matsuo T, Liu S, Uchida T et al: Photoelectric dye, NK-5962, as a potential drug for preventing retinal neurons from apoptosis: pharmacokinetic studies based on review of the evidence. *Life* 11: 591, 2021
- 29 Liu S, Miyaji M, Hosoya O et al: Effect of NK-5962 on gene expression profiling of retina in a rat model of retinitis pigmentosa. *Int J Mol Sci* 22: 13276, 2021
- 30 Liu S, Matsuo T, Miyaji M et al: The effect of cyanine dye NK-4 on photoreceptor degeneration in a rat model of early-stage retinitis pigmentosa. *Pharmaceuticals* 14: 694, 2021
- 31 Holz FG, Le Mer Y, Muqit MMK et al: Subretinal photovoltaic implant to restore vision in geographic atrophy due to AMD. *N Eng J Med* 2025 DOI: 10.1056/NEJMoa2501396