

氏名	山下 功一郎		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	工学		
学位授与番号	博乙第	4536	号
学位授与の日付	2021年 9月 24日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	光電変換色素を用いた高分子薄膜型人工網膜の長期耐久性の向上および視覚回復機構のシミュレーション解析		
論文審査委員	准教授 内田 哲也	教授 菅 誠治	教授 岸本 昭
学位論文内容の要旨			
<p>網膜中の視細胞は目に入った光を電気信号に変換する役割を有し、視覚の起点となる。視細胞が死滅することにより失明につながる疾患に網膜色素変性症がある。網膜色素変性症の治療を目的に、光を吸収し電位差を生じる光電変換色素をアミド結合により基板となるポリエチレン(PE)薄膜に固定した人工網膜(色素固定薄膜)が開発された。ヒトへの治療に向けて様々な非臨床試験が実施され、色素固定薄膜の有効性、安全性、品質を示す多くの結果が得られている。しかし、動物の眼内への長期埋植試験において、薄膜表面に結合した色素量が減少することが明らかとなった。また光電変換色素を用いた人工網膜は世界初であり、網膜細胞を刺激するメカニズムがわかっていない。本学位論文では、色素固定薄膜の長期耐久性を向上させること、分解機構を解明すること、色素固定薄膜と網膜細胞間の神経伝達機構を解明することを目的とした。</p> <p>第一章では、研究背景、これまでに得られた研究成果および目的について記載した。</p> <p>第二章では、長期耐久性を向上させる前段階の研究として、動物を用いず短期間で色素固定薄膜の長期耐久性を評価する方法を検討した。その結果、色素固定薄膜を 60°Cの生理食塩水中に静置することにより、サル眼内における色素量の経時変化を1ヵ月が1日に相当する期間で再現できることがわかった。</p> <p>第三章では、色素固定薄膜の長期耐久性を向上させることを目的とした。色素固定薄膜は光応答性を有するカチオンと Br⁻で構成される。低求核性アニオンへの交換により化合物の熱安定性が向上することが報告されている。したがって、PF₆⁻を有する色素固定薄膜の作製方法を検討した後、第二章で確立した耐久性評価試験を行った。その結果、耐久性が 8.2 倍に向上した色素固定薄膜-PF₆⁻を作製することに成功した。</p> <p>第四章では、薄膜表面から色素が脱離する原因の解明を試みた。色素は薄膜表面に選択的に結合させているため、脱離する色素量は微量であり、分析が困難である。そこで、色素固定薄膜の化学構造を模倣したモデル化合物を用いて、質量分析により分解しやすい結合の特定を試みた。その結果、色素結合量が減少する主な要因は、色素と PE 薄膜を繋ぐ N 原子およびアミド結合の隣の結合の分解に起因することがわかった。</p> <p>第五章では、シミュレーションを用いて色素固定薄膜から生じる電位差が網膜細胞を刺激するメカニズムの解明に取り組んだ。色素固定薄膜は細胞の長さ方向に電位の勾配を与え、細胞膜内外へのイオンの出入りを誘発させることにより、報告されている実験結果と同程度に網膜細胞を活性化できることがわかった。</p> <p>本研究成果により色素固定薄膜の人工網膜としての機能や効率に関わる基礎領域を明らかにできた。今後、治験実施、実用化、機能改善に向けた研究をより一層加速させるための基盤となる。</p>			

論文審査結果の要旨

網膜は視細胞層、双極細胞層、神経節細胞層から構成される。網膜中の視細胞は目に入った光を電気信号に変換する役割を有し、視覚の起点となる。視細胞が死滅することにより失明につながる疾患に網膜色素変性症がある。学位論文提出者である山下功一郎氏は、光を吸収し電位差を生じる光電変換色素をポリエチレン薄膜に化学結合させた人工網膜に関し、長期耐久性の向上、劣化に関与する分解機構の解明、人工網膜と網膜細胞間の神経伝達機構の解明を目的とし、化学、物理学、神経工学を融合させて検討している。

第一章では、光電変換色素を用いた高分子薄膜型人工網膜の長期耐久性の向上、劣化機構の解明、神経伝達機構の解明に焦点を当てることの合理性について述べている。

第二章では、人工網膜の長期耐久性を評価するための生体外加速劣化試験を確立している。

第三章では、光電変換色素の Br^- を低求核性の PF_6^- にアニオン交換することで耐久性が8.2倍に向上することを明らかにするとともに、耐久性向上の原理を学術的に解明している。

第四章では、人工網膜が生体内で劣化していく機構を明らかにするため、熱および光により人工網膜が劣化していく挙動を検討している。その結果、光電変換色素とPE薄膜をつなぐ窒素原子およびアミド結合の隣の結合が分解することで人工網膜が劣化していくことを明らかにしている。

第五章では、光照射により人工網膜表面で生じた電位変化が神経細胞に伝達されていく機構を明らかにするため、シミュレーションを用いて人工網膜表面で生じる電位差が双極細胞を刺激するメカニズムを検討している。光照射により人工網膜表面から細胞の長さ方向に沿って電位勾配が生じ、双極細胞を活性化できることを明らかにしている。

以上の成果は人工網膜の耐久性向上や劣化機構、視覚回復機構を学術的に解明しただけでなく、治験の実施や性能改善に必要な知見となり、実用化に向けて大きく貢献するものである。

本論文の内容、論文発表会、参考論文を総合的に審査した結果、本論文は博士学位論文に値するものと認定する。