

論文内容の要旨

博士論文題目 脈絡膜上経網膜刺激方式を用いた人工網膜の 刺激パラメータ最適化に関する研究

氏名 中野 由香梨

(論文内容の要旨)

人工視覚は、機能を損失した視覚系神経の一部を電氣的に刺激することにより、視覚情報を脳に伝え、認識させるシステムである。刺激部位に応じて、網膜刺激型、視神経刺激型、大脳刺激型などに分類される。網膜刺激型は、人工網膜と呼ばれており、中途失明疾患の一つである網膜色素変性患者を対象としている。人工網膜は、カメラなどで捕えた画像を刺激パルスへ変換し、眼に埋植した刺激電極を通じて、視細胞変性後も残存している網膜細胞に電気刺激を与える。これにより、フォスフェンと呼ばれる疑似光覚を誘発し、人工的に視覚を回復させるものである。人工網膜は、刺激電極アレイの設置位置により、主に3つに分けることができる。硝子体側より網膜に設置するもの(網膜上)、脈絡膜と網膜の間に設置するもの(網膜下)、眼球中心側からみて脈絡膜より外側に設置するもの(脈絡膜上)である。現在、強膜に切り込みを入れてポケットを作り、その中に電極アレイを設置する脈絡膜上経網膜刺激(Suprachoroidal Transretinal Stimulation; STS)と呼ばれる方式を開発している。本方式は、他のタイプと比較し、網膜への手術侵襲が小さく、広い視野を確保できるというメリットがある。しかし、刺激電極が網膜から離れているため、神経応答を誘発するために、他の方式より大きな電荷注入を必要とする。この電荷量を低減することが人工網膜の課題の一つである。また、空間的な情報伝達を向上させるために人工網膜の解像度を高くすることも課題である。しかし解像度を向上させるために電極面積を小さくし電極アレイ上の電極配置密度を上げると、電極の電荷注入能力(電極表面において電気化学的な不可逆反応を起こさずに安全に注入できる電荷量)が低下する。このような課題を解決するため、本研究では刺激電流パルスの形状を最適化することで、神経応答を誘発するために必要な注入電荷量を少なくする方法を検討した。電荷量を低減できれば、電極面積を小さくした場合も、電荷密度を高めずに刺激することが可能になる。

本研究ではラットの網膜を様々な電気刺激パラメータで刺激し、電気刺激により得られる誘発電位を上丘より記録し、刺激パラメータの誘発電位への影響を評価した。刺激パラメータとしては、人工内耳等で従来から用いられている、電荷バランスのとれた二相性対称方形波パルスを基準とし、電荷バランスを維持した状態でパルス幅、刺激電流値を変化させ非対称パルスとした。また、二相性パルスの1相目と2相目との間に間隔(Interphase Gap; IPG)を追加した波形、方形波とは異なる形状の波形(三角波、鋸波、逆鋸波、正弦波)についても検討し

た。

方形波の刺激波形を電荷バランスを維持した状態でアノード相のパルス幅を短く、刺激電流値を高くした非対称パルスは、同じ電荷量を有する対称パルスよりも大きな神経応答を誘発した。また、IPG については、網膜色素変性モデルラットで **Cathodic- First (CF)** 刺激について IPG を追加することで、応答が有意に大きくなることを確認した。したがって、アノード相のパルス幅を短く、刺激電流値を高くした非対称パルスや二相性パルスに IPG を追加することで、少ない電荷量でも神経応答を誘発できることが推測できる。方形波以外の刺激波形形状としては、方形波と比較し、同じ電荷量を有する三角波、鋸波、正弦波刺激の方が大きな応答を得られることを確認した。閾値電荷量については、正弦波は方形波よりも低い値であることが認められた。三角波、鋸波についても、大きな応答が得られることから、方形波よりも少ない電荷量で刺激することが可能と言える。よって、これらの刺激パラメータは人工網膜の高性能化に有用であることが示された。

人工網膜の臨床応用に向けては、電気刺激の安全性を実証する必要がある。フェムトセカンドレーザーを用いて電極表面に多孔化処理を行った、**Femtosecond Laser-induced Porous (FLiP)** 電極を開発し、刺激電極に用いている。FLiP 電極は、電極表面が多孔質となることで、電極表面の表面積が増大し、高い電荷注入能力を得ることが期待できる。STS 方式における Pt 製 FLiP 電極を用いた電気刺激の安全性を評価するために、家兎眼に電荷バランスのとれた二相性方形波電流パルスを 1~5 mA の刺激電流値で通電し、組織損傷がどの程度の通電強度で生じるかを評価した。通電前後の変化の有無の判定が容易であった、フルオレセイン蛍光眼底造影の過蛍光の有無を組織損傷のマーカーとし、損傷発生頻度を分析した。実験の結果、網膜の損傷を誘発する最小強度の刺激は、1.5~2.0 mA であることが推測された。臨床研究向けに開発を進めている STS 方式人工網膜システムの最大刺激電流値は 1.2 mA であり、本研究でこの電流値では通電に伴う影響は発生していない。よって、臨床試験で用いる通電強度の範囲内では安全性に関して問題ないと考えられる。

以上の結果から STS 方式人工網膜における刺激パラメータによる閾値低減方式を示し、また電気刺激の安全性を示すことができた。これにより臨床への応用が期待される。また今後網膜刺激型以外に脳刺激型人工視覚への適用も期待できる。