The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Electrophysiological Studies of the Feasibility of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation for Artificial Vision in Normal and RCS Rats
Author(s)	神田, 寛行
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46321
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　神田寛行（かんだ ひろゆき）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　19828　号

学位授与年月日　平成17年10月19日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　Electrophysiological Studies of the Feasibility of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation for Artificial Vision in Normal and RCS Rats
（脈絡膜上-経網膜刺激法の人工視覚への応用の可能性：健常ラットおよびRCSラットでの電気生理学的評価）

論文審査委員　（主査）
教　授　不二門　尚

（副査）
教　授　吉峰　俊樹　　教　授　狩野　方伸

論文内容の要旨

〔目　　的〕

網膜色素変性症や加齢黄斑変性症では、重篤な場合視細胞が消失し失明に至る。しかし、そのような状態でも双極細胞や神経節細胞等は比較的残存している事が知られている。そのため電気刺激で残存する網膜神経回路を賦活させると、患者は擬似光覚を感じる。人工視覚とは、この擬似光覚を利用して失われた視覚の再建を目指す視覚代用機器である。これまで提案されてきた電気刺激法には、網膜上刺激と網膜下刺激があるがいずれも刺激電極が網膜に直に接触するために、網膜への侵襲が大きい。そこで新しい電気刺激法として脈絡膜上-経網膜刺激法（suprachoroidal-transretinal stimulation：STS）を考案した。STSでは脈絡膜上方と硝子体内に電極を設置しその間で通電し、間接的に網膜を刺激する。ただ電極が網膜と離れることで、刺激効率や空間分解能の面で、この方式が人工視覚として十分機能するかどうか不明であった。そこで今回、健常ラットと視細胞変性疾患モデルラットを用いてSTSに対する上丘表面の誘発電位を電気生理学的急性実験によって記録し、その興奮の広がりと刺激閾値について調べることで、STSの人工視覚への応用可能性を検証した。

〔方法ならびに成績〕

実験動物には、有色素で健常網膜をもつ動物としてHooded rats（8～12週齢）と、視細胞変性疾患モデルとしてRCS rats（25～30週齢）を用いた。STSを行うために眼球後極の強膜半層切除部に銀ボール刺激電極（強膜電極）を設置し、さらに毛様体扁平部から硝子体内へもう一方の刺激電極（硝子体電極、ステンレス線）を刺入した。この刺激電極間に0.5 msの単相矩形波を通電した。STSに対する誘発反応の評価を行うために、中脳上丘背側表面の集合電位を銀ボール記録電極で単極誘導し記録解析を行った。

健常ラットの眼球に対して、強膜電極を陽極、硝子体電極を陰極としてSTSを与えると、対側上丘表面から誘発電位が記録された。誘発電位は頂点潜時6.7±1.1 msの陽性波とそれに続く15.3±4.3 msの陰性波から構成されていた。どの個体でも約10～20 μA以下の電流強度では全ての波が消失した。また、刺激電極の極性を反転させると振幅は顕著に減少し、閾値は5倍に上昇した。

一方、RCSラットにおいてSTSに対する誘発電位を対側上丘から記録したところ、健常ラット同様に頂点潜時7.1

±1.5 ms と 13±2.8 ms の二相性の波で構成された誘発電位が得られた。刺激閾値は健常ラットの値とほぼ同じであった。この RCS ラットの網膜変性を確認するため、フラッシュ光に対する Visual evoked potential（VEP）を記録したところ、VEP は完全に消失していた。さらに、網膜切片標本を組織学的に検討した結果、視細胞層が変性消失していた。以上のことから、視細胞が完全に変性した網膜色素変性症モデルにおいても、視覚情報を STS によって視覚中枢へ伝えうることが示唆された。

次に、上丘の誘発電位の最大振幅が得られた記録場所（center of the responsive area : CRA）と強膜電極の位置との網膜空間対応関係について調べた。毎回、強膜電極は、視神経乳頭部から 1.5〜2.5 mm 背側に設置された。これに対して、CRA は毎回、上丘の外側に位置していた。この部位は背側網膜の神経節細胞から投射を受けていることが知られている。よって、強膜電極の直下の網膜が最も強く興奮していることが示唆された。

さらに、STS が誘発する上丘の興奮が、どのくらい限局しているのかを RCS ラットと健常ラットを用いて測定した。まず、CRA での刺激閾値と同程度まで電流強度を下げて、刺激を行った。記録場所を 0.1 mm 又は 0.2 mm ずつ上丘表面で前後方向、内外側方向に移動させ、それぞれの記録場所での誘発応答の有無を調べた。その結果、ラットの種によらず応答は 100 μm から 700 μm の範囲に限局していた。この実験によって STS は限局した興奮を誘発できることが示唆された。

〔 総　　括 〕

ラット上丘の誘発電位に対する STS の閾値は十分小さく、その興奮は限局していた。また、視細胞変性疾患モデルに対しても STS で網膜を興奮させることができた。よって、STS は人工視覚において、有効であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

網膜色素変性症等で視細胞が変性した場合、現在のところ有効な治療法は存在しない。近年、網膜への電気刺激で人工的に視覚を再建することを目的とした視覚代用機器（人工網膜）が新しい治療法として期待されている。人工網膜の実用化に向けては、幾つかの課題があるが、その一つに刺激電極が網膜に接触することで生じる網膜損傷の危険性が挙げられる。そこで申請者は、網膜貫通型の電流を採用することで、電極を網膜に接触させずに刺激を行う「脈絡膜上－経網膜刺激法（STS 法）」を考案した。そして、健常ラット（ロングエバンスラット）上丘から STS に対する誘発電位を解析することでその実用可能性を検討した。結果、上丘誘発電位に対する STS の閾値は十分小さく、その興奮は限局していた。さらに、視細胞変性疾患ラット（RCS ラット）に対しても同様の結果が得られた。以上の結果より、低侵襲な網膜刺激方法である STS が人工網膜の刺激手法として有効であることが確認できた。本研究は、人工網膜の実用化に大きく寄与するものと思われ、学位の授与に値すると考えられる。