



Title	Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes
Author(s)	中内, 一揚
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47424
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	なか うち かず あき 中 内 一 揚
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 0 1 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学 位 論 文 名	Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes (兎強膜内に設置した多極電極による経網膜電気刺激)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 不二門 尚 (副査) 教 授 久保 武 教 授 田村 進一

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

人工網膜は、電極により網膜を電気刺激して擬似光覚を呼び起こし、視覚を失った患者に視力を取り戻そうとする方法である。その刺激法は主に、網膜上刺激と網膜下刺激とに分かれる。前者では硝子体中で網膜上に刺激電極を設置するが、恒久的に固定する方法が難しく、後者では網膜を剥離して埋め込むため、組織侵襲の大きさと、慢性埋植時の電極周囲の増殖性変化などが問題である。

そこで我々は、新しく脈絡膜上方（強膜内も含む）に電極を埋め込み刺激する方法を考案した（脈絡膜上経網膜刺激法：Suprachoroidal Transretinal Stimulation, STS）。この方法では、網膜と電極が直接接触することなく、網膜色素変性症のモデルとして使われる RCS (Royal College of Surgeons)ラットを刺激した場合、電気誘発電位 (Electrical Evoked Potential, EEP) を誘発させることが報告されている。

本実験では、新しく開発された多点電極を用いて、中型動物である兎に埋植し、埋め込み手技の安全性、EEP が得られる電流閾値、電極通電の生体に対する安全性を確認した。

[方法および成績]

実験動物として有色家兎 6 羽を用いた。刺激電極として 8 極の金電極（直径 250 μ m）をポリイミド板（2×4×0.18 mm）上に凸型に配置したものを使用した。

兎眼球を眼窩から脱臼させて、visual streak の付近に 3×5 mm の強膜ポケットを作成し、刺激電極を強膜内に設置した。帰還電極は硝子体中に留置した。

記録電極は、視覚野上に頭蓋上からネジ電極を使って設置した。接地電極は、頭皮下においた。手術は短時間で終了し、刺激電極は特に問題なく挿入および固定可能であった。

フラッシュ刺激にて視覚誘発電位 (Visual Evoked Potential, VEP) を取り、記録電極の視覚野上での存在を確認した。VEP は 6 羽すべてから得られ、3 つの大きな正の Peak からなっていた。その潜時は 23.8、41.0、58.2 ms であった。

電気刺激はパルス幅 0.5 ms、電流値 10～700 μ A の単相矩形波で行った。EEP を 50 回加算平均で記録し、band pass

filter は 5 Hz～1 kHz とした。6 羽すべてから EEP が得られた。内向き電流で刺激時の潜時は 15.7、27.3、41.2 ms であり、EEP の一番目の Peak (P1) の潜時は VEP の潜時に比べると早かった。このことより電気刺激は網膜内層を刺激している可能性が示唆された。

外向き電流刺激の時は、EEP は 4 つの成分から成っており、内向き電流のときと振幅と潜時が少し異なっていた。

次に 8 個の電極個々に $500\ \mu\text{A}$ の電流を流し、EEP を比較した。 $500\ \mu\text{A}$ で誘発された EEP 波形における最大の Peak (P2) の振幅は、内向き電流のとき平均 $190\pm 26\ \mu\text{V}$ 、外向き電流のとき平均 $150\pm 22\ \mu\text{V}$ であった。内向き電流のほうが振幅が大きかったため、閾値の測定には内向き電流を使用した。P2 の振幅が最大となる電極で、内向き電流による閾値電流値を検討すると平均 $55\pm 10\ \mu\text{A}$ であった ($n=6$)。電流極性を逆にすると閾値電流値は $75\ \mu\text{A}$ に上昇した。

内向き電流による閾値は、電荷量に換算すると $27.5\ \text{nC}$ 、電荷密度で $56\ \mu\text{C}/\text{cm}^2$ であった。これは過去に報告されている、網膜上刺激の $8.9\text{--}11.9\ \mu\text{C}/\text{cm}^2$ (兎網膜)、 $30.5\ \mu\text{C}/\text{cm}^2$ (猫網膜) と類似の値であった。

摘出眼球の光学的顕微鏡像では、電極周囲の網膜、脈絡膜、強膜には損傷が認められなかった。

走査型電顕による刺激電極表面観察では、クラックなどの電極の傷害は見られなかった。

[総括]

人工網膜の新しい刺激方式である STS 法を用いて、中型動物である兎で有効性、安全性を確かめてみた。従来の網膜を直接刺激する方法と比較し、電極から網膜までの距離があるにもかかわらず、直接刺激に近い閾値電荷密度で、EEP を記録することができた。また神経組織への直接電気刺激による損傷閾値は、電荷量で $50\ \text{nC}$ という報告を考慮すると、STS 法で EEP が得られる電流値はそれより低かった。さらに組織検査の結果からも安全性が示された。以上の実験結果から、STS 法は有効で安全な人工網膜の方式であることが示された。

論文審査の結果の要旨

目的：人工網膜の新しい方法として開発された脈絡膜上経網膜刺激法 (STS 法) は、脈絡膜上または強膜内に電極を設置し、網膜を刺激する方法である。本研究では中型動物である兎の強膜内にポケットを作成して、多極電極を埋め込み刺激をすることで、本法による網膜電気刺激の有効性および安全性を検討した。

方法：6 羽の有色家兎を使用した。8 極の金電極による電極アレイを強膜内ポケットに埋植し、参照電極は硝子体内に設置した。単相矩形波で刺激し、視覚野上の頭蓋骨に固定したネジ電極から電気誘発電位 (EEP) を記録した。EEP が得られる電流閾値を求めた後、眼球を摘出して組織学的検討を加えた。

結果：電極埋植の手術手技に問題点はなかった。EEP は 8 極それぞれの電極より得られた。EEP 閾値電荷密度は他の刺激法と大差はなく、電荷量も安全範囲内であった。電極埋め込み周囲の組織には変化はなかった。

結論：STS 法の安全性、有効性が中型動物で確認された。

本論文により、STS 法による人工網膜の臨床応用の可能性が示された。よって、学位の授与に値すると考えられる。