

脈絡膜上 - 経網膜電気刺激(STS)電極の高さ及び表面加工が  
大脳皮質誘発電位に及ぼす影響についての検討（分担研究課題）

分担研究者 瓶井 資弘 大阪大学医学系研究科眼科学 准教授

研究協力者 西田 健太郎 大阪大学医学系研究科眼科学 特任研究員

研究要旨：これまでに我々は脈絡膜上-経網膜電気刺激(以下、STS)法を開発し、亜急性の慢性臨床試験で疑似光覚を誘発することに成功した。このSTS電極は、電気的特性を有利にするために、形状を弾丸型にして表面積を広げていたが、形状が突出しており、高さは0.5mmで作成されていた。この状態でも安全性は高かったが、動物実験を行った際に、数は少ないものの機械的な網膜障害がみられることがあった。そのため、今回、高さが0.3mmの刺激電極を作成し、表面積を増やすために電極表面に微細な凹凸を施した。

この刺激電極の高さの変更と表面加工の有無が、機能的に、また、電気特性的に影響を与えないか今回検討した。その結果、いずれも大脳皮質誘発電位に有意な変化を与えなかった。また、高さを0.5mmから0.3mmに減らし表面加工を行った場合、従来型よりも通電時の刺激電極と硝子体電極間の電位差が従来型より低くなっており、優れた電気特性を有していた。

今回の電極の高さの変更および、表面加工の追加は、従来型と同等の機能を保ちながら、より高い安全性と高い電気特性を付加する優れた改良であると考えられた。

#### A．研究目的

我々は有効な治療法のない網膜変性疾患に対して、本邦独自の人工網膜である、脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）方式を開発した。動物実験に引き続き、急性臨床試験、亜急性臨床試験を経て、慢性臨床試験にむけて準備を進めている。

その中の一つに、より安全な電極に向けての電極の改良が挙げられる。そもそもSTS方式の電極は、電気特性を有利にするために、形状を弾丸型突出させて表面積を確保している（図1）。当初電極の高さは、0.5mmであり特に問題がなかったが、まれに動物実験でこの突出した形状によるものと思われる機械的な網膜障害がみられることがあった（図2）<sup>1</sup>。これを改善するために、高さが0.3mmのSTS方式の弾丸電極を開発した（図3）。しかし、これでは表面積が小さくなり、電気特性が不利になるため、高さ0.3mmの電極表面にフェムトセカンドレーザーを照射し、微細な凹凸を表面に施すことで、表面積を拡大した電極も合わせて作成した（図4、5）<sup>1</sup>。

今回、この電極の高さの変更と表面加工を施すことが及ぼす機能的変化、および電気特性の変化を検討するのが今回の目的である。

実験には、実際の臨床試験で用いるサイズの電極を埋植することができる中型実験動物で、かつ扱いやすく、実験にも適していると考えられる有色家兎を用いた。実験動物の視覚誘発の評価として大脳皮質誘発電位（EEP）が一般的に用いられ、これまでもEEPを用いてSTS方式の有用性について報告してきた<sup>2,3</sup>。

機能変化の評価としてEEPを用いて、STS方式の電極の高さを変えた場合、および電極の表面加工があった場合となかった場合とでEEPを誘発し、それぞれがEEPに及ぼす影響を検討した。

電気特性の評価としては、刺激電極及び硝子体電極間の通電時の電極間電位差を計測した。

#### B．対象と方法

対象：有色家兎（n=3）

方法：有色家兎(2.0-2.2kg)を0.5%トロピカミド・5%フェニレフリンにて散瞳し、筋肉注射（1cc/1kg、ケタラール：キシラジン＝2：1）を用いて麻酔を行った。ヒトの黄斑にあたる

部位であるVisual Streak近傍に、強膜ポケットを臨床試験と同じ手技で作成し、STS方式の刺激電極を埋植し、大脳皮質でEEPを測定した。

刺激電極は、高さ0.5mmで表面加工がないもの、高さが0.3mmで表面加工がないもの、高さが0.3mmで表面加工があるものの3種類

(図3,4)を交互に入れてEEPを計測した。EEPを計測する際は、刺激形状は2相性の矩形波(Duration1000 $\mu$ s,Interpulse 500 $\mu$ s,800 $\mu$ A)(図6)で固定し、2秒おきに刺激を行い50回加算平均を行った。1つの電極で50回加算平均できれば、強膜ポケットに先の電極を取り出して、次の電極に入れ代えて、EEPを計測した。これを3セット以上行った。

また、各電極の電気特性を評価するために、一定の刺激電流(2相性の矩形波、Duration500 $\mu$ s,Interpulse 500 $\mu$ s,500 $\mu$ A)を5分以上通電した場合の刺激電極と硝子体電極間の電位差を測定した(図7)。

(倫理面への配慮)

ARVO 動物実験の規定に準じて動物を取り扱い、最小限の苦痛で実験を行なった。

### C. 研究結果

3種類の電極を埋植した場合で、それぞれでEEPを得ることができた。

まず、表面加工がなく高さが0.5mmと0.3mmの電極の比較では、潜時、振幅ともに有意差を認めなかった。(図8)

また、高さが0.3mmで表面加工があるものとならないものの比較でも、潜時、振幅ともに有意差を認めなかった。(図9)

次に、それぞれの電極で一定条件で通電した場合の刺激電極と硝子体電極間の電位差は、(高さ0.3mm、表面加工なし)>(高さ0.5mm、表面加工なし)>(高さ0.3mm、表面加工あり)の順に有意に減少した。(表1)

### D. 考察

電極の高さを0.3mmと0.5mmで変化させた場合、電流が流れていく出口が増えることになり、電流の流れ方に何らかの変化があって、刺激される網膜の範囲が変化する可能性があった。しかし、結果としては、EEPに有意な

影響を与えなかった。このことから、仮に電流の流れ方が変わったとしても、硝子体腔内に帰還電極を置いていること、また、刺激電極がもともとある程度の範囲を刺激していると予想されることから、電極の高さの変化による影響は無視できるのではないかと考えられた。

次に、高さが0.3mmで、表面積を増やす加工の有無が与える影響では、そもそも、電極の形状が変わらないため、電流の流れ方にも変化がなく、影響も少ないと予想されたが、結果もその通りであった。

このことから、電極の高さを低くし、表面に加工を施すことは、EEPに影響を与えないと考えられた。

次に、電気特性を評価する指標として、通電中の刺激電極と硝子体電極間の電位差を用いた。当然のことながら、表面加工がない刺激電極で、高さが0.3mmと0.5mmを比較した場合は、表面積の大きい0.5mmの方が低い電極間電位差となった。また、高さが0.3mmで、表面加工の有無で比較した場合は、表面積の加工を施した電極の方が低い電極間電位差となった。

つぎに、高さが0.5mmで表面加工をしていない刺激電極と、高さが0.3mmで表面加工を行った刺激電極の比較では、後者の方が電極間電位差が低くなった。このことは、0.5mmから0.3mmに高さを減らすことで減少した表面積を増やすために行った表面加工が、ももとの0.5mmの電極の表面積を超えるほど、電氣的に有効に働いているということが示唆された。

### E. 結論

今回、刺激電極の高さを0.5mmから0.3mmに変更し、表面積を増やすために表面加工を行ったが、従来型と同等の機能を保ちながら、より高い安全性と高い電気特性が得ることができた。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Susumu Sakimoto, Motohiro Kamei, Mihoko Suzuki, Shinsaku Yano, Nagakazu Matsumura, Hirokazu Sakaguchi, Fumi Gomi, and Kohji Nishida.

Relationship between grades of macular perfusion and foveal thickness in branch retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology* 2013(7) pp.39-45 Dec.2012

Susumu Sakimoto, Hiroyasu Kidoya, Motohiro Kamei, Hisamichi Naito, Daishi Yamakawa. An Angiogenic Role for Adrenomedullin in Choroidal Neovascularization. *PLOS ONE* 8(3) pp.1-8 Mar.2013

**H . 知的財産権の出願・登録状況**

**1 . 特許取得**

なし。

**2 . 実用新案登録**

なし。

**3 . その他**

なし。

**{ 参考文献 }**

- 1、Terasawa Y, Tashiro H, Osawa K, et al Porous Platinum Electrodes for Retinal Prostheses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2012;53: ARVO E-Abstract 5538
- 2、Sakaguchi H, Fujikado T, Fang X, et al. Transretinal electrical stimulation with a suprachoroidal multichannel electrode in rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol.*2004;48:256-261
- 3、Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit model of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2010;51:2263-2268



図1 . STS 方式の弾丸電極。弾丸のように突出した形状を持っている。

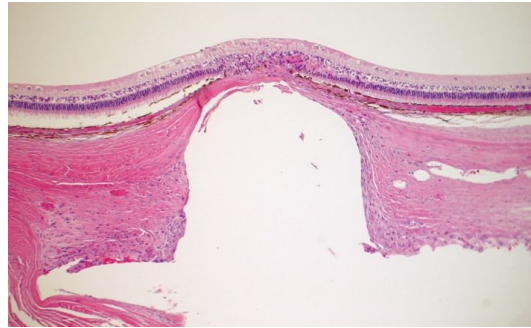


図2 . 家兎でみられた、電極の形状に起因すると考えられる網膜障害。

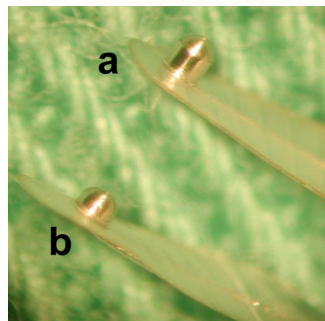


図3 表面加工のないSTS方式の刺激電極(直径は500um)(a,高さ0.5mm、b,高さ0.3mm)

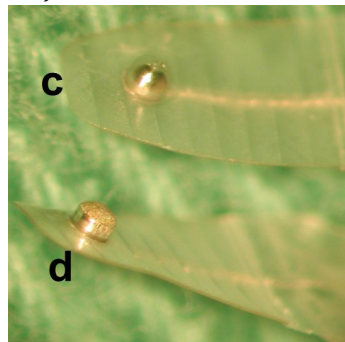


図4 . 高さが0.3mmのSTS方式の刺激電極(直径は500um)(c,表面加工なし、d,表面加工あり)

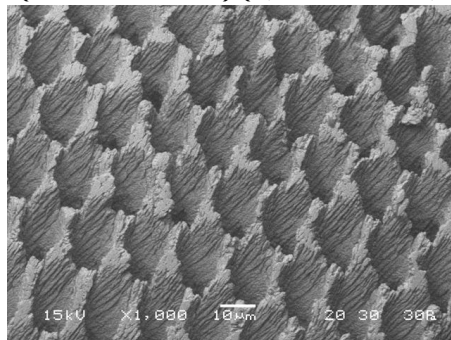


図5 . フェムトセカンドレーザーを用いた表面加工の拡大

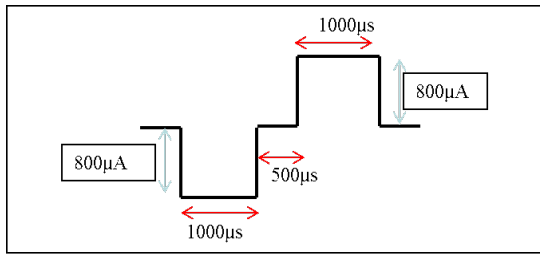


図6 . 今回、EEP を測定する際に用いた刺激電流の波形

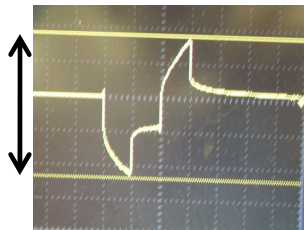
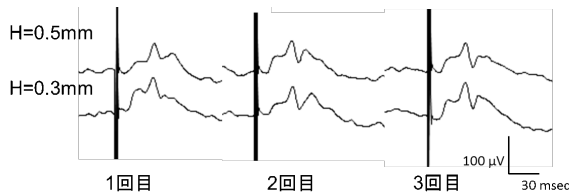
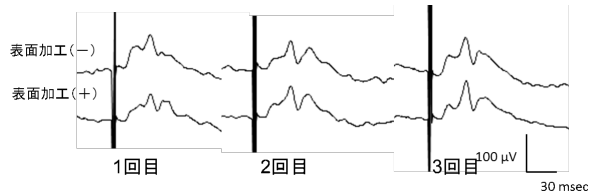


図7 . 刺激電極および硝子体電極間の電位差



潜時	家兎1	家兎2	家兎3
H=0.5mm	31.9±0.75	32.5±0.15	33.4±0.37
H=0.3mm	31.6±0.45	32.8±0.52	33.7±0.28
P	P=0.59	P=0.69	P=0.41
振幅	家兎1	家兎2	家兎3
H=0.5mm	70.0±5.1	46.7±16.5	79.2±20.4
H=0.3mm	78.1±9.5	41.7±10.2	71.4±13.7
P	P=0.26	P=0.58	P=0.61

図8 . 表面加工のない刺激電極で、高さが 0.5 mm と 0.3mm のものを使用して、測定した EEP。潜時、および、振幅に有意差を認めなかった。



潜時	家兎1	家兎2	家兎3
表面加工(-)	31.6±0.45	32.8±0.52	33.7±0.28
表面加工(+)	31.9±0.46	32.7±0.27	32.6±2.2
P	P=0.47	P=0.84	P=0.52
振幅	家兎1	家兎2	家兎3
表面加工(-)	78.1±9.5	41.7±10.2	71.4±13.7
表面加工(+)	76.4±13.0	40.6±11.9	75.2±15.1
P	P=0.86	P=0.88	P=0.75

図9 . 高さが 0.3mm の刺激電極で、表面加工がないものとあるものを使用して、測定した EEP。潜時、および、振幅に有意差を認めなかった

電位差 (V)	家兎1	家兎2	家兎3	Ave.±SD
h=0.5mm, 表面加工なし	3.28	3.48	3.40	3.39±0.10
h=0.3mm, 表面加工なし	3.76	3.8	3.88	3.81±0.06
h=0.3mm, 表面加工あり	2.50	2.36	3.00	2.62±0.34

Wilcoxon/Kruskal-Wallis test \* : P<0.05

表1 一定条件で通電した際の刺激電極と硝子体電極間の電位差は、(高さ 0.3mm、表面加工なし) > (高さ 0.5mm、表面加工なし) > (高さ 0.3mm、表面加工あり) の順に有意に減少した