

脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）方式による人工視覚の実用機の開発に関する研究
（分担研究課題）

研究分担者 小澤 素生 株式会社ニデック 代表取締役社長

研究要旨：7×7=49ch の刺激電極を有する脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）方式の人工視覚システムの臨床研究を実施するためにシステムの耐用期間と安全性を確認した。耐用期間の評価は体温よりも高い二種類の温度（50、80）のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）中での加速試験結果から体温（37）での耐用期間が484日と予測された。動物眼に刺激電極と帰還電極を通電せずに6か月間埋植して眼底の経過検査及び実験終了後に網膜の組織切片を観察した結果から、眼球部に埋植される機器の材質及び寸法形状によって生体への損傷は生じないと考えられた。

耐用期間試験（工業評価）

A．研究目的

1年間の慢性臨床研究を実施するにあたり装置が1年間故障せずに動作することを加速試験によって予測する。体内へ埋植されるデバイスの耐用期間をアレニウスプロット（工業評価）により算出し、1年間の埋植試験中に故障しない事を確認する。

B．研究方法

<加速試験>

体内環境を模擬した加速試験系として50と80のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）に体内装置を浸し、24時間連続通電する試験を行い装置が故障するまでの時間を調べる。（図1-1）これらの異なる温度の寿命からアレニウスプロットにより37（体温）でのデバイスの寿命を予測する。

<刺激条件と故障確認>

49ch全チャンネル刺激、Cathodic first・Biphasic Pulses、First pulse duration:500μsec、Inter pulse duration:50μsec、1st/2nd pulse ratio 1:1、電流値：1.2mA、24h/dayの常時通電を行い、試験開始前と試験開始後の決められた間隔で以下の検査を実施する。PBSへの電流リーク検査、刺激電極へのプロービング検査、線間インピーダンス測定。また、装置が自動検出する断線及びマルチプレクサICの動作異常による故障を毎日確認する。

C．研究結果

50での加速試験を開始した初期には浸水による線間インピーダンスの低下やマルチプレクサIC封止ガラスの侵食等によるマルチプレクサIC動作異常が試験開始後の早い段階で検出され

る事があった。これらの故障原因の調査結果より、a.二次実装部をエポキシ包埋する樹脂膜厚の見直し、b.同じく包埋前に洗浄工程を追加、c.マルチプレクサIC封止ガラスの耐食性ガラスへの変更等の対策を施すことで耐用期間が改善された。（図1-2）これらの対策をした体内装置にて50（#7、#8）と80（#9、#10）での耐久試験を2例ずつ実施した。80の試験では通電開始から7日目（#10）と13日目（#9）にマルチプレクサIC動作異常が発生し、50の試験では121日目（#8）と156日目（#7）に同じくマルチプレクサIC動作異常が発生して装置が停止した。これらの故障データから、37での予測寿命は484日（約1年4ヶ月間）となった。（図1-3）

D．考察

故障原因の調査とその対策検討、設計変更と製作及び数ヶ月間の耐用試験の繰り返し作業により、37での寿命を予測する最終試験で使用したデバイスのN数が十分確保出来なかったが、繰り返し生産による生産技術の習熟効果により、初期に製作した装置と比較して品質が安定してきており、図1-3のプロットに大きい乱れは無い。また、PBS中は体内環境と比較して粘性の低い大量の水分が装置を取り囲んでおり、浸水に関しては過酷試験であると考えられる。また、通常使用では8h/dayの電気刺激を想定しており24h連続通電は電気化学的にも安全率が加味された結果であり、1年間の体内への埋植試験期間中に装置に問題が発生する可能性は低いと考えられる。

E．結論

37のPBS中での予測寿命は約1年4ヶ月であり、前臨床評価としてin vivo実験で装置を長期間埋植して信頼性と安全性が確認されれば1年間の臨

床研究に進められるデータが得られた。また、装置には、重大な故障が発生した際に検出して自動停止する機能があり、PBS中での長期試験で効果的に働くことも合わせて確認された。

一方で、製品化にあたっては10年以上の長い耐用期間を確保することが望まれ、構造や材料を抜本的に見直す必要があるが、封止材料を有機材料から無機や金属材料に置き換える要素技術開発にも取り組んでおり、実用化の目処が立ちつつある技術も有り、適当なところで切り替えて性能の改善をはかって行く予定である。

F．健康危険情報

工業評価であり該当する危険なし

安全性試験（動物実験）

A．研究目的

刺激電極及び帰還電極の埋植に伴う生体への影響を評価して、電気刺激をとみなわない刺激電極ユニットの長期間の埋植に伴う網膜への安全性について調べる。

B．研究方法

<実験動物>

有色家兎（Dutch種） 3羽（、体重：約2.0～2.4kg）

<刺激電極>

刺激電極：バルク電極49極アレイ（図2-1）

49極型、レーザー多孔化処理あり

電極高さ：0.3 mm、直径：0.5 mm

電極、電極基板、MUX（マルチプレクサ）ケース、リード等は臨床研究で使用するシステムと同等の形状寸法を有する。

<埋植手術/実験処置>

[眼の手術]

2.5%～3.0%のイソフルランによる吸引麻酔で全身麻酔を施し、片眼に対して（No.1、No.3：左眼、No.2：右眼）手術を施した。刺激電極は、下方の結膜を輪部切開もしくは円蓋部切開し、下直筋を角膜輪部より切離し、後引筋切離して後極部強膜を露出した。下側の角膜輪部より後極へ9mm付近に7mm×7mmの強膜ポケット作成した。ポケットは残存強膜厚2/3を目安に作成した。刺激電極をポケットに挿入し、MUXケース近傍の突起物を強膜に縫着した。電極から延びるケーブルは、1cmほどの長さを残し切断した。残したリードは下斜筋の下に入れ、多点電極とMUXケースを覆うように、下直筋、結膜を復位した。また、術後感染症および術後炎症の予防の目的で、手術翌

日より一週間クラビットおよびフルメトロン点眼（1回/日）を行った。

<眼科検査>

術前に眼圧測定（トノペン、Reichert）眼底観察（Retcam、Massie Research Laboratories）術直後にOCT（RS-3000、ニデック）術後1週目、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月目に、前眼部観察（SL-1600、ニデック）眼底観察、FAIA（F-10、ニデック）OCTで電極周囲の網膜に異常が発生していないか検査を行った。

なお、FAIAおよびOCT撮影の際は、角膜表面の乾燥に伴う角膜高次収差による画像の劣化を防止するため、撮影用に特注したハードコンタクトレンズ（dia13.5 mm、BC 7.6 mm、Power 0 D、メニコン社製）を用いた。さらに、眼球運動による画像の劣化を防止するため、撮影用に特注した頭部固定装置（SH-15 s、ナリシゲ社）で動物の頭部を固定して撮影を行った。

さらに、OCTにおいては、スペckルノイズの影響を最小限にするため、撮影ソフトウェアに改造を施し加算回数を200回に増加して撮影を行った。全ての眼科検査完了後、ペントバルビタールの過剰投与（i.v.）で安楽死処置を施し、直後に眼球を摘出した。2.5%グルタルアルデヒドと4%パラフォルムアルデヒドの1：1混合溶液で24時間固定した後、5～7日間中性緩衝ホルマリン液で固定した。パラフィン包埋の後、4～5μm厚で薄切してHE染色を行った。顕鏡下にて組織学的に網膜障害の有無を検討した。

（倫理面への配慮）

ARVO（The Association for Research in Vision and Ophthalmology）の動物実験指針に従い、すべての処置において動物の苦痛が最小限になるよう心掛けた。本実験は（株）ニデック 動物実験委員会 承認の下実施された。

C．研究結果

図2-2に眼底写真および蛍光眼底写真を示す。術後1週目および6ヶ月目のいずれの場合も血管閉塞や損傷を示唆する異常所見は認められなかった。図2-3は電極を6ヶ月埋植後に摘出した眼球の組織標本写真である。3眼すべてにおいて、刺激電極上の網膜組織における層構造や細胞数の異常は見られなかった。

D．考察

今回6ヶ月間埋植を行った3例の結果より、49ch多極電極は手術で問題なく埋植が可能であり、6ヶ月の慢性埋植に対しても、生体組織、網膜機能、

いずれも障害発生を示唆する結果は得られなかった。家兎の眼球は眼軸長が 18 mm程度と人の新生児程度の大きさしかない。このような小さな眼球に対しても問題なく埋植できたことから、ヒト成人の眼球に対しても問題なく埋植可能であると考えられる。

E．結論

臨床試験で使用するものと同一形状を有する 49ch 電極ユニットの長期埋植に伴う網膜への影響は認められなかった。

なお、本件研究は眼球部に埋植されるデバイスの材質と寸法形状と適用する術式について小型動物で調査するものあり、通電可能なシステムでの長期試験についてはヒト用と同じ体内ケースを頭部に埋植できる大型動物にて別途実施する。

F．健康危険情報

該当する危険なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

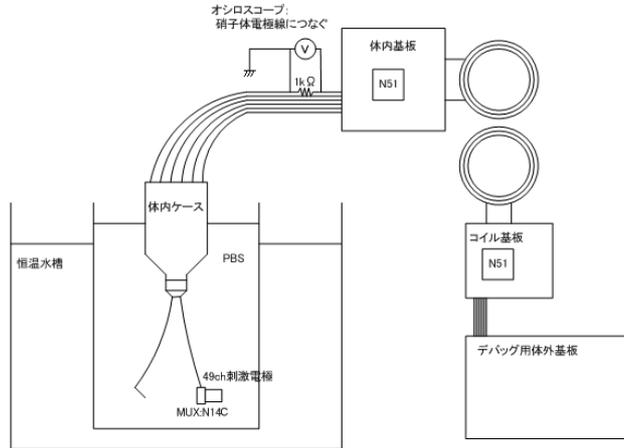
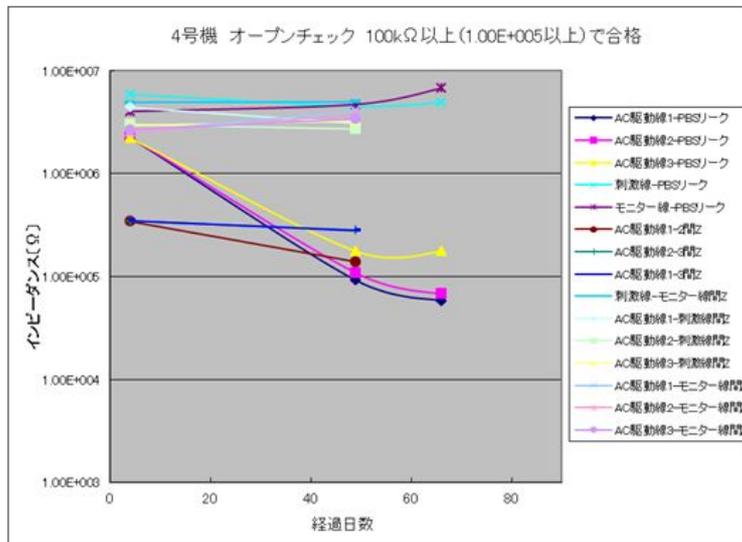
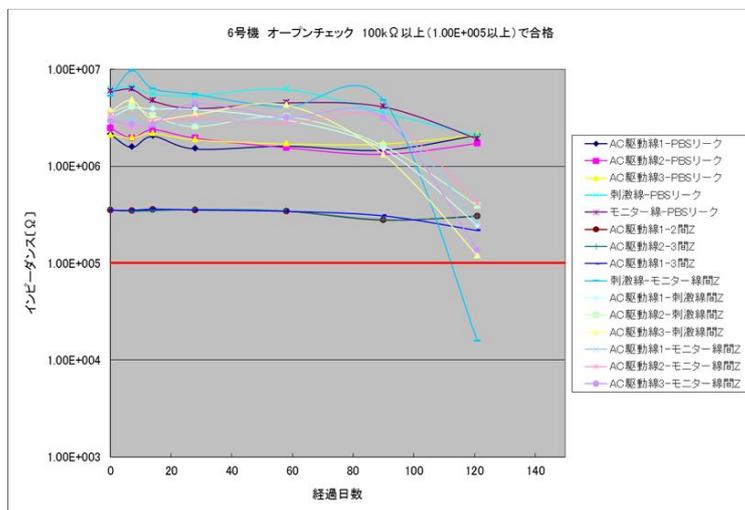


図 1-1. 耐久試験の装置環境



(A)#4 の試験結果



(B)#6 の試験結果

図 1-2. 初期の耐久試験での線間インピーダンスの経時変化

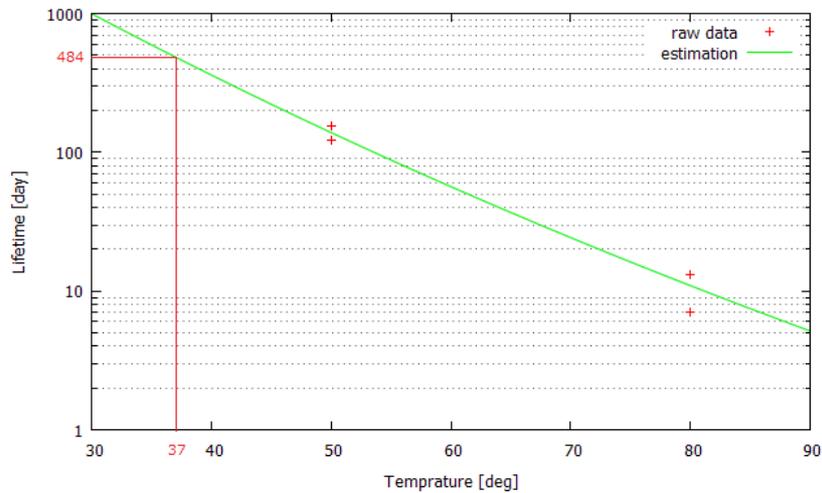


図 1-3. #7 (50 156日)、#8(50 121日)、#9(80 13日)、#10(80 7日)の試験結果よりアレニウスプロットで求められる 37 での装置寿命

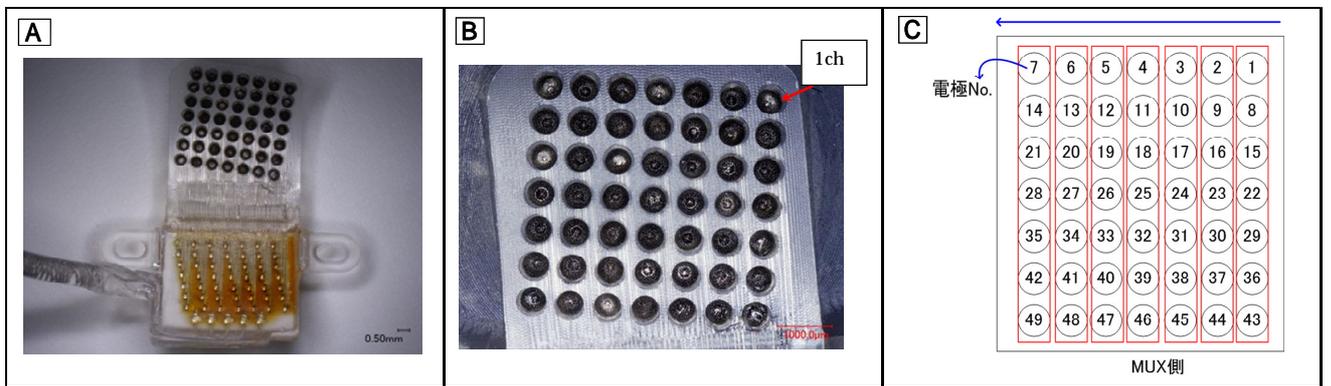


図2-1. バルク電極49 極アレイ外観全体写真 (A)、電極基板写真 (B)、電極No.図 (C)

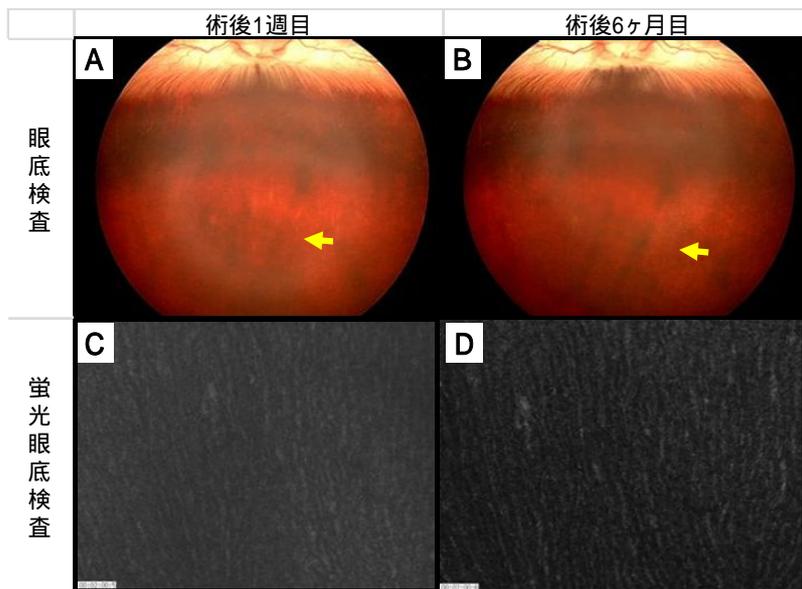


図2-2. 術後1週目、6ヶ月目の眼底写真 (A, B) とFA造影剤静注後の蛍光眼底写真 (C, D) である。眼底写真では、強膜内に埋植された刺激電極に可視化できた (黄矢印部分)。蛍光眼底検査では、低蛍光、過蛍光箇所はなく、血管閉塞や損傷等の異常所見は認められなかった。

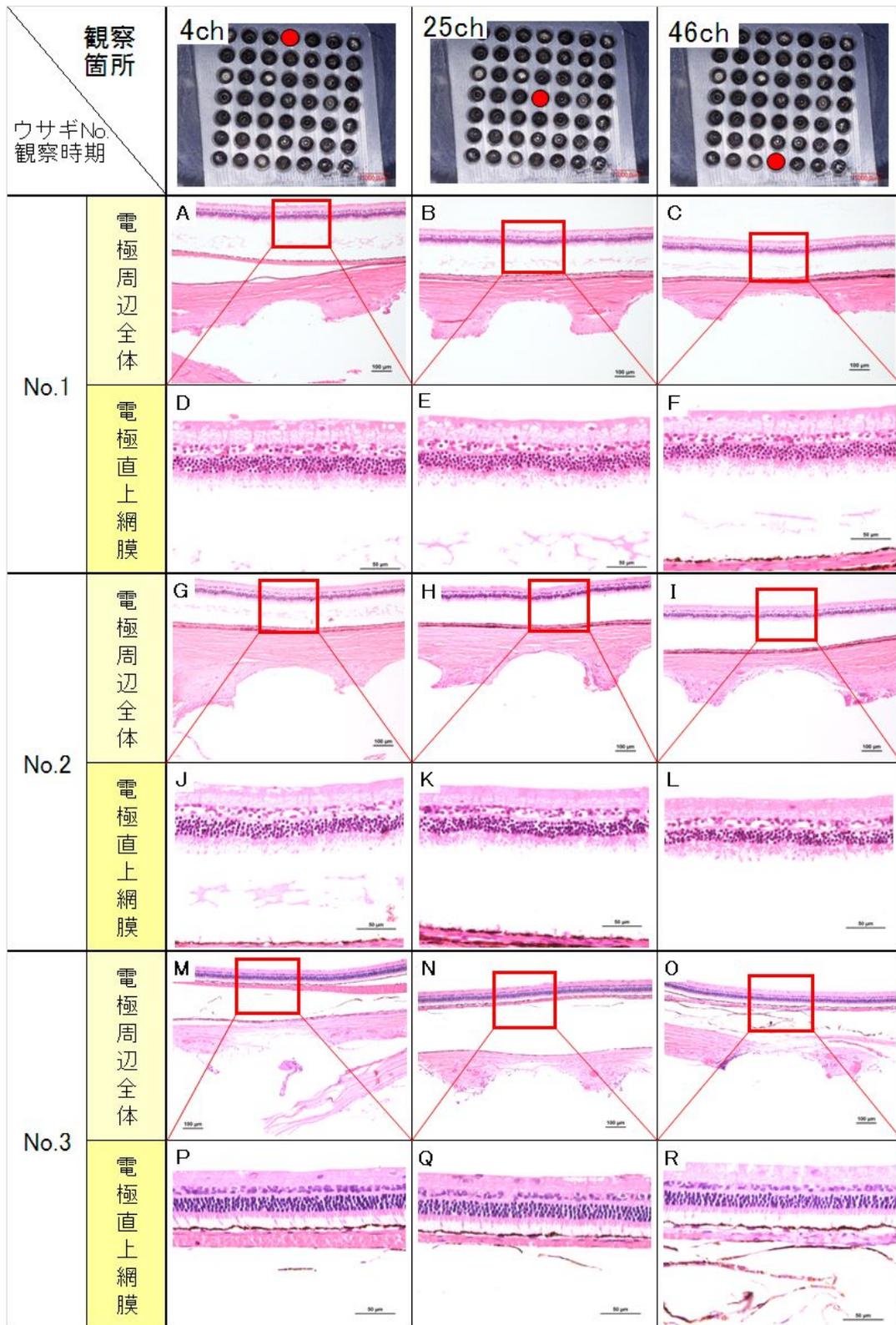


図2-3. 6ヶ月埋植後の電極埋植部付近網膜切片のHE染色。観察箇所は、4ch、25ch、46ch。全ての組織において脈絡膜より網膜が剥離しているが、OCT観察では網膜剥離がみられないことから、組織標本作製時に剥離したものと推察される。電極直上および電極周辺部の組織に増殖性組織の発生はほとんどなく、特に目立った異常所見は見られなかった。