

201408004A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上—経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

（H24-医療機器-一般-004）

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 不二門 尚

平成 27（2015）年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上—経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

（H24-医療機器-一般-004）

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 不二門 尚

平成 27（2015）年 5 月

目次

I. 総括研究報告

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上－経網膜電気刺激（STS）法）の実用化	1
--	---

主任研究者 不二門尚

分担研究者：西田幸二、瓶井資弘、貴島晴彦

研究協力者：坂口裕和、森本壮、西田健太郎、神田寛行、圓尾知之、遠藤高生

II. 分担研究報告

1. 経角膜電気刺激による神経保護効果に関する研究	7
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：森本壮)	
2. 人工視覚シミュレータによる 第三世代の STS 方式人工網膜システムの有効性評価	11
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行) (研究協力者：土井貴弘)	
3. 上脈絡膜下腔電気刺激での帰還電極の位置が 大脳皮質誘発電位に与える影響の検討	15
分担研究者 瓶井資弘 (研究協力者：西田健太郎)	
4. 手術術式の評価および対象患者の選択基準の確立に関する研究	21
分担研究者 西信良嗣	
5. 網膜色素変性における網膜酸素飽和度と血管経に関する研究	27
分担研究者 林篤志	
6. 病眼における網膜の画像診断の有用性および限界に関する研究	31
分担研究者 平形明人	
7. STS 型人工網膜システムの術式の検討（頭蓋部に関して）	35
分担研究者 貴島晴彦 (研究協力者：圓尾知之)	
8. 臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討	41
分担研究者 梅垣昌士	

9.	人工網膜術後のリハビリテーション法の開発ー視線移動の研究 -----	43
	分担研究者 北澤茂	
10.	システム開発に関する研究 -----	47
	分担研究者 太田淳	
11.	STS 型人工網膜体内装置の耐久性に関する研究 -----	49
	分担研究者 小澤素生	
	(資料1) 進行した網膜色素変性に対する、脈絡膜上ー経網膜刺激 (STS) 法を用いた人工視覚システム長期埋植の、 前向き非盲検パイロット試験 実施計画書 -----	55
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	73

研究成果の刊行物・別刷

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

主任研究者	不二門 尚	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	教授
分担研究者	西田幸二	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	教授
	瓶井資弘	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
	貴島晴彦	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	講師
研究協力者	坂口裕和	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	講師
	森本 壮	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	准教授
	西田健太郎	大阪大学大学院医学系研究科大阪大学医学系研究科先端デバイス 医学寄附講座	助教
	神田寛行	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	助教
	圓尾知之	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	特任助教
	遠藤高生	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	大学院生

研究要旨：本研究は、これまで10年間にわたって開発して来た本邦独自の脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法による人工網膜を実用化するための最終段階である。49Ch電極による第2世代のSTS人工視覚装置の安全性、有効性試験（平成24-25年度）、は終了し、平成26年度は1年の臨床試験の実施、評価、視覚リハビリテーション法の実施、刺激パラメータの最適化などを行った。平成26年度は2名の進行した網膜色素変性症の患者さんに第2世代のSTS人工視覚装置の埋植手術を行った。H25年度に行った1例の患者さんと併せて3例の患者さんについて1年間の経過観察中(1例は終了)であるが、術中には合併症なく、経過観察中には、2例の患者さんで虹彩炎が発症した他は合併症は生じなかった。虹彩炎も、点眼治療により寛解を得た。機能試験においては、症例1でベースラインの視機能向上が得られ、症例3では、人工視覚による視機能改善が得られた。今後1年間の経過観察を行い、臨床研究の結果をまとめる予定である。

A. 研究目的

網膜色素変性等で視力を失った患者を対象に、電気刺激で人工的に視力を再建することを目的とした人工視覚システムを開発している。これまでに我々は海外の方式よりも侵襲の少ない脈絡膜上-経網膜刺激法（STS法）による人工視覚システムを開発した。2010年には9極の多極電極を搭載した体内装置を開発し、網膜色素変性患者を対象に臨床試験を実施した。その結果、患者が眼前の対象物の位置を同定できることを確認した。

この成果を受け、第二世代のSTS方式人工視覚システムを開発した。このシステムは、読書が可能な視力を再建することを目的としており、刺激電極数が第一世代の5倍以上の49極搭載された電極アレーが搭載されている。

昨年度より、我々は大阪大学医学部倫理委員会の承認を経て、第二世代のSTS方式人工視覚システムの1年間の慢性埋植の臨床研究を開始した。プロトコールは添付の資料1である。現在3名の患者さんについて術後の経過観察中であるが、本報告書では現在までの経過観察期間（平成27年3月まで）における、合併症、機械の安全性、人工視覚の有効性について報告する。

B. 研究方法

<対象>

3症例は、いずれも進行した網膜色素変性で、症例1は63歳女性で視力は両眼光覚弁、症例2は61歳男性、視力は両眼手動弁、症例3は41歳男性視力は右光覚弁、左手動弁であった。いずれの症例も右眼に電極アレーの挿入術を施行した。

症例 Op 日	年 性	視力	Phosphate 閾値 (uA)	術 眼	強膜ポケット: 輪部からの距離
1 H26.1	62 F	RV=LP LV=LP	R:700 L:800	R	14mm
2 H26.6	61 M	RV=HM LV=HM	R: 700 L: 800	R	16mm
3 H26.10	41 M	RV=LP LV=HM	R:600 L:550	R	18mm

(倫理面への配慮)

本臨床研究は大阪大学医学部倫理委員会にて承認を受けている。試験協力者には事前に文書による同意を取得済みである。ヘルシンキ宣言を遵守して研究を遂行した。

<人工視覚システム>

ニデック人工視覚研究所にて開発された体内装置(第二世代STS人工視覚システム)を用いた。この装置は、駆動電力と刺激データは無線電力伝送により体外装置から体内装置に伝送される。体内装置と外部装置からのデータに基づき、電波で無線伝送を行い、電極アレーからの刺激パルスが出力される。電極アレーには49極の刺激電極が搭載され、同じ基板に実装されたマルチプレクサからそれぞれの刺激電極へ刺激パルスが分配される。

<埋植手術>

局所麻酔下にて、結膜全周切開した。外直筋を切腱および下斜筋を一部切除して後極部強膜を露出した。強膜上から1極電極刺激によるフォスフェンを感じる位置を検索し、強膜ポケットの位置を決定した。

全身麻酔にて、耳下側角膜輪部から症例1:14mm、症例2:16mm、症例3:18mmの位置に7×7mmの強膜ポケットを作成した。多極電極部分を強膜ポケットに埋植して、MUX部分を強膜上に縫着した。帰還電極を角膜輪部より4.5mmの位置から眼球内へ挿入して、固定した。2次コイルレコーダ部の側頭部への固定は2013年度の報告書の記載した通りである。

<Phopheneの閾値評価およびMapping>

人工視覚システムの体外制御装置を用い、多極電極から一極を指定して電流パルスの出力を行った。使用した電流パルスはパルス幅0.5 msのバイフェージックパルスによる20Hzの頻回刺激である。開始音に続いて0.5秒間、700 μ Aの刺激を出力し、フォスフェンを自覚したかどうか被検者に確認した。フォスフェンが得られない場合は、800, 900, 1000 μ Aと順に電流量を増加させて、フォスフェンの有無を確認した。

この試行を1chから49chまで順に繰り返した。フォスフェンが自覚される最も低い電流強度を刺激閾値とした。

各電極を電気刺激した場合に誘発されるPhosphenの位置のマッピングも施行した。

<機能評価：Localization test>

Localization testでは、PCモニタ(黒色背景)上に正方形の白色視標(視角；縦横各10°)をランダムな位置に表示し、被験者には視標の中心を人

差し指で触れるように指示、指がモニタと接触した点を自動計測し、視標の中心からの距離を定量した。その結果について人工網膜を使用した場合と使用しなかった場合で比較した。

C. 研究結果

<埋植手術>

埋植手術は3例とも問題なく終了し、直後の動作チェックにてシステムが正常に作動することを確認した。術後のX線検査では、体内装置および電極アレー、帰還電極は予定通りの位置に埋植されていることが、すべての症例で確認された(図1)。電極の位置は眼底検査では同定できなかったが、OCT像から推定することが可能であった(図2)。OCT像から推定された電極アレーの位置は、強膜ポケットが角膜輪部より14mmで作成されたの症例1では中心窩から離れていたが、18mmの症例3では中心窩に近い部位であった(図3)。

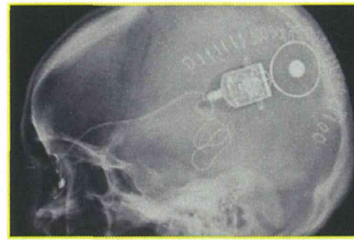


図1. 症例1の術後 Xp 像。

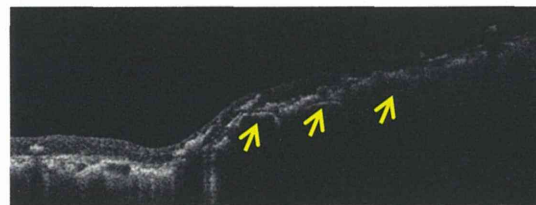


図2. 症例3のOCT像(電極の位置を→で示す)。

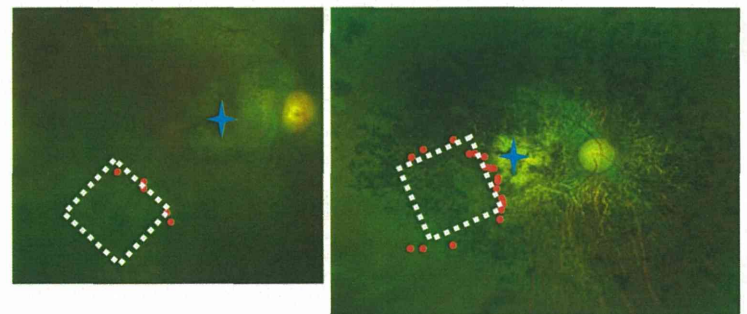


図3. 症例1(左)および症例3(右)OCT像から推定された電極アレーの位置

<術後経過>

術後経過中、症例1. 3では前眼部、透光体、眼底に大きな問題は生じていない。症例2では、術後2か月の時点で虹彩炎が出現した。点眼治療にて寛解したが、術前より軽度であった白内障が進

行した。

<Phospheneの閾値評価およびMapping>

電極アレーの49の電極において、phospheneを生じた閾値電流値が1.0mA以下で、接触感覚を伴わなかった電極の数は、症例1で27極、症例2で24極、症例3で18極であった。

Phospheneのマッピングを行うと、症例3においては耳下側に設置した電極の刺激に対して、鼻上側にPhospheneが自覚された(図4)。

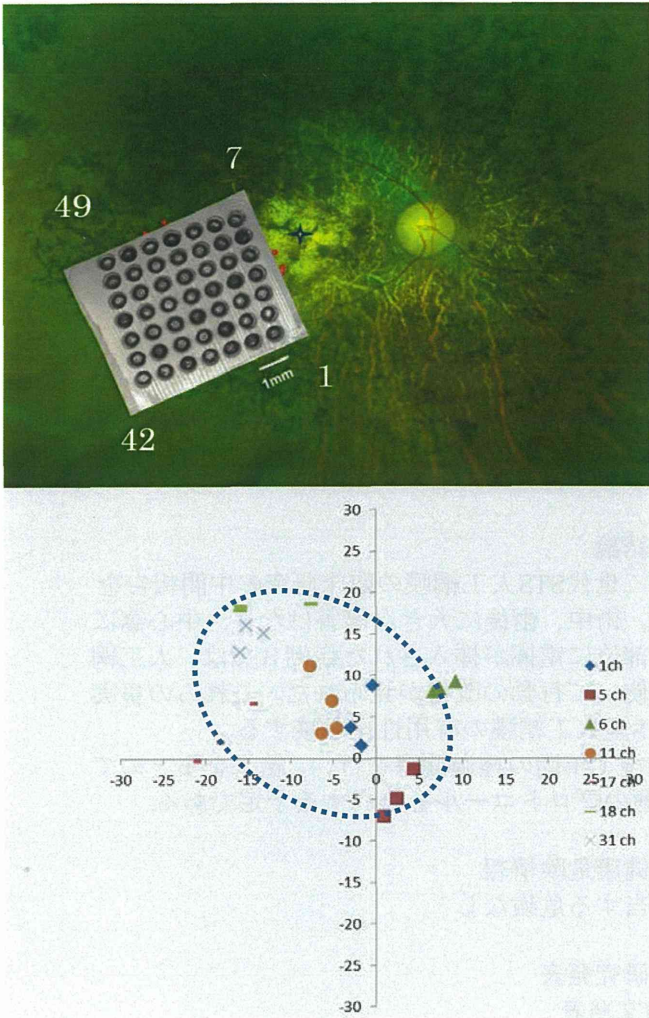


図4.症例3において、推測される電極位置(上)と、誘発されたPhospheneの位置(下)

<Localization test>

Localization testは、Patient 1ではアイマスク装着時に人工網膜ON/OFFで有意な差は認めなかったが、Base line (System Off、アイマスクなし)での成績の向上が見られ、術前と6か月後の比較では6か月後のほうが有意に視標中心からのずれが小さかった(術前平均414pixel、6か月後平均202pixel、 $P<0.001$)。Patient 2では術直後はアイマ

スクをした状態で人工網膜ONで成績の向上(ON平均290pixel、OFF平均464pixel、 $P=0.015$)を認めたが、その後自発Phospheneとの区別が付きにくくなり、有意差を認めない結果となった。Patient 3においては、アイマスク装着時に常にSystem ONでSystem OFFと比べ、有意に成績が良好であった。Baselineは変動が大きく、調子の良い日には、術前より有意に成績が向上した。

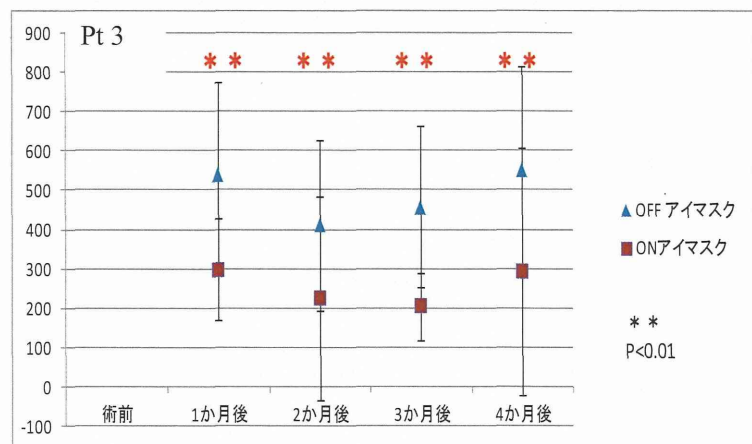
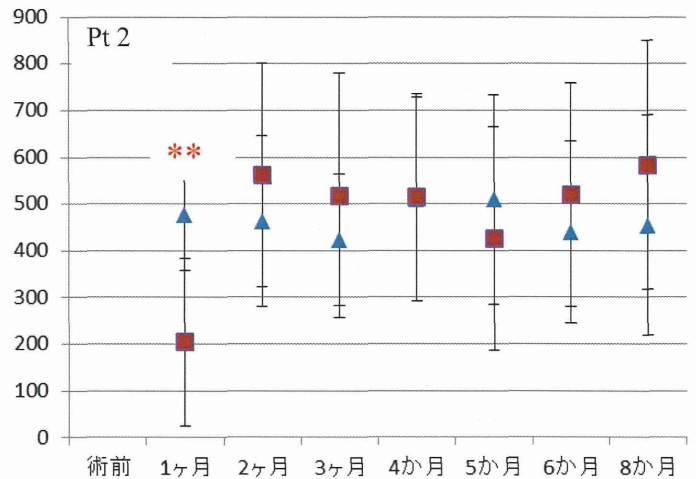
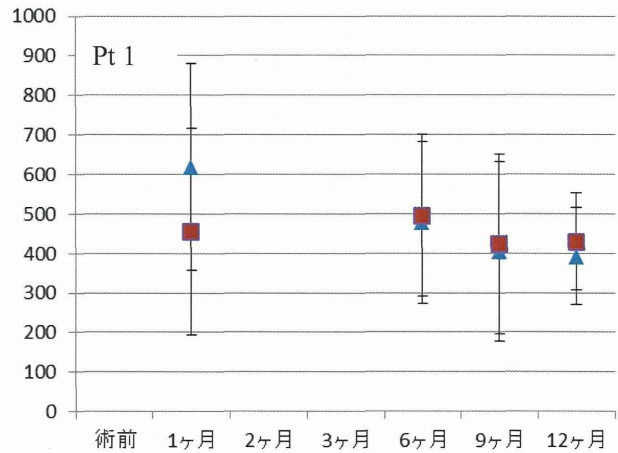


図5.アイマスク装着下でのLocalization testの成績。

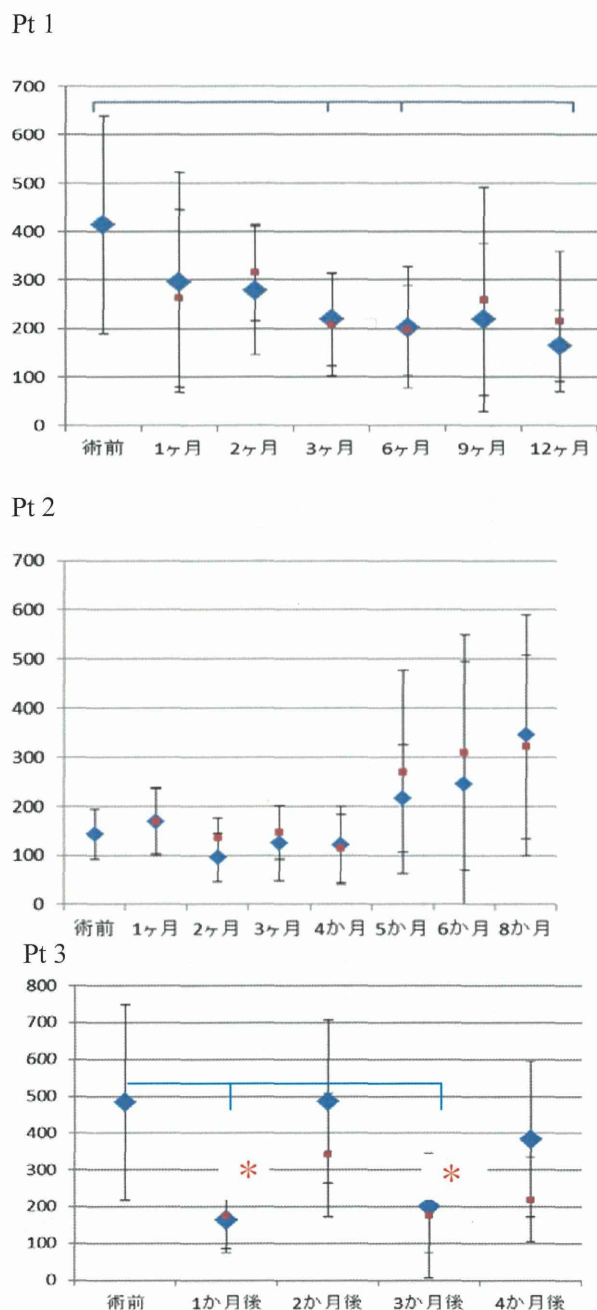


図6.アイマスクなしでのLocalization testの成績。

D. 考察

開発した第二世代 STS 方式人工視覚システムに対する慢性臨床研究(3 例、1 年埋植)の途中経過を報告した。手術は全例安全に施行され、経過観察中症例 2 で虹彩炎が見られたが、点眼治療で寛解した、他に問題となる有害事象は発生していない。これらの結果から、途中経過であるが 49 極 STS 人工網膜の安全性が、確認できた。

患者の体内において体内装置は全例で正常に動作し、指定通りの電流出力が行われていること

が確認された。このことは、デバイスの安定性が良好であることを示している。

約半数の電極で、1000 μ A 以下の通電に対して接触感覚が生じ使用を控える結果となった。これは、脈絡膜の知覚神経が刺激されたことに起因する可能性がある。埋植後時間を経るにつれ、電極と組織との接触が改善することが動物実験で確かめられており、Phosphene を生じる電流閾値が下がれば刺激電流値を下げられるので、接触感覚を生じることなく使用できる電極を増やすことができる可能性がある。

アイマスク装着下で人工網膜を使用した場合、使用しなかった場合に比べて電極が中心窩に近いところに設置された、症例 3 で Localization test において成績が向上した。電極が中心窩から距離があった症例 1、2、では phosphene による到達運動の改善は見られなかった。これは、網膜下電極方式をとっているドイツのグループの結果とも類似しており、治験に向けたプロトコール作成の一助となる事実である。

アイマスクを使用しないで Sw off の状態で検討すると、症例 1 と症例 3 (調子の良い時) で、術前と比較して到達運動の改善が見られた。これは電気刺激により網膜賦活効果が得られたことに起因する可能性がある。

E. 結論

第二世代 STS 人工網膜の臨床研究の中間報告をした。術中、術後に大きな障害はなく、中心窩に近い部位に電極が挿入された症例 3 では、人工網膜を使って行動の改善が見られた。これらの事実は STS 型人工網膜の有用性を示唆する。

今後 1 年間の経過観察を行い、結果をまとめて治験のプロトコールを作成する予定である。

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

原著

・Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, and Fujikado T. Asymmetric Wavefront Aberrations and Pupillary Shapes Induced by Electrical Stimulation of Ciliary Nerve in Cats Measured with Compact Wavefront Aberrometer. PLoS One. 2014 Aug 21;9(8):e105615. doi: 10.1371/journal.pone.0105615. eCollection 2014

総説

・神田寛行、不二門尚：電気信号を用いた神経機能再検 人工網膜 (Suprachoroidal-transretinal stimulation STS) 脳 21, 18 巻 1 号 pp.84-88、2015

・神田寛行、不二門尚：身体補助具の今一クオリティオブライフの維持に向けてー1. 人工網膜よみがえる光感覚、電気通信学会誌 98 巻 4 号 pp.266-271、2015 年 4 月

2. 学会発表

・Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis. ARVO2014 Orland, USA, May 2014

・Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K.: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions. ARVO2014 Orland, USA, May 2014

・Fujikado Takashi: Feasibility of Retinal Prosthesis with Suprachoroidal-transretinal Stimulation. 8th The Eye and the Chip World Research Congress Michigan, USA, Sep. 2014

・Kanda H, Kanda T, Nagai Y, Asada M, Fujikado T.: Feasibility of a Saliency Map for a 49-channel Retinal Prosthesis. 8th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision Michigan, USA, Sep.2014

・Takashi Fujikado, Biocompatibility and feasibility of bulk platinum fabricated electrodes for STS-type retinal prosthesis. Bionic Vision Australia Special Symposium on “Electrode Materials for Biomedical Devices” , Bionic Vision Australia, Melbourne (Bionics Institute), Oct.15.2014.

・Takashi Fujikado: Innovative vision in Japan. Melbourne/ Osaka Life Science Linkages, Bionic Vision Australia, Melbourne (Yarra Room, Melbourne Town Hall), Oct.15.2014.

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

経角膜電気刺激による神経保護効果に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学 教授
研究協力者 森本 壮 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学 准教授

研究要旨：外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激治療の比較試験を行った。通常の刺激群と弱い刺激群を比較した結果、通常の刺激群では、治療前に比べ統計学的に有意に視力が改善した。0.2logMAR以上の視力の改善率について、3ヶ月後では両群に差がなかったが、6ヶ月後では通常の刺激群は弱い刺激群に比べ大幅に視力が改善した。このように電気刺激は、単に視覚を再建するだけでなく神経保護効果があることが実証され、新たな治療の可能性が示された。

A. 研究目的

人工視覚は眼球に電極を埋植して電気刺激を行い擬似光覚を生じさせこれを用いて視覚情報を提示し、視覚を再建する。電気刺激の眼球（網膜視神経）に対する神経保護効果についてこれまで研究を行ってきた。本研究は、読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激（STS法）の実用化という研究課題の中で、電気刺激に対する網膜視神経への神経保護効果について検討した。今回は、外傷性視神経症患者を対象に経角膜電気刺激治療の比較臨床試験を施行し、網膜視神経に対する神経保護効果について検討した。

B. 研究方法

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した外傷性視神経症患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者25例25眼を対象とした。この25例をランダムに選択し、通常の刺激群 1mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分と、弱い刺激群 0.3mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分の2群に分けて刺激を行った。通常の刺激群は、17例17眼で年齢は、9 - 64歳（中央値 27歳）で平均logMAR視力は、1.49 ± 0.51で男女比13/4、ステロイドの点滴や内服治療有無については、治療有りが10眼で7眼は無しであった。弱い刺激群は、8例8眼で年齢は、17 - 52歳（中央値 40歳）で平均logMAR視力は、1.37 ± 0.69で男女比7/1、ステロイド治療有無については、6眼は治療有り、2眼は治療無しであった。視力、年齢、性差について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に6回施行し、治療前と治療後3ヶ月、6ヶ月の視力の変化について検討した。0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会での審議を経て、H22年12月24日より研究を行っている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法に対する不利益、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセント）

C. 研究結果

通常の刺激群、弱い刺激群ともに電気刺激治療による重篤な副作用は認めなかった。

治療前と治療3ヶ月後のlogMAR視力および治療前と治療6ヶ月後のlogMAR視力の関係について、図1に示す。

図1のように、弱い刺激群では、電気刺激治療後3ヶ月、治療後6ヶ月ともに統計学的に有意な視力の上昇は見られなかったが、通常の刺激群では、3ヶ月後、6ヶ月後ともに、治療前に比べ有意に視力が上昇した（3ヶ月 P=0.042、6ヶ月 P=0.0009 paired-t test）。

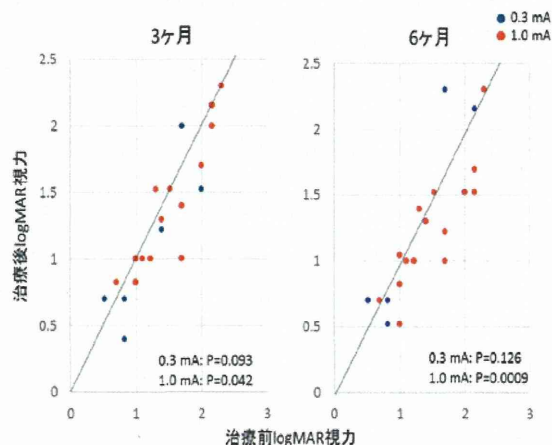


図1 刺激治療前後のlogMAR視力の変化

次に、治療前と治療3ヶ月後、6ヶ月後のlogMAR視力の差の変化について、図2に示す。

図2のように治療3ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.15であり、通常の刺激群では、平均logMAR視力の変化は、0.11であった。0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中4眼23.5%であった。一方、治療6ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.13であり、通常の刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.26であった。

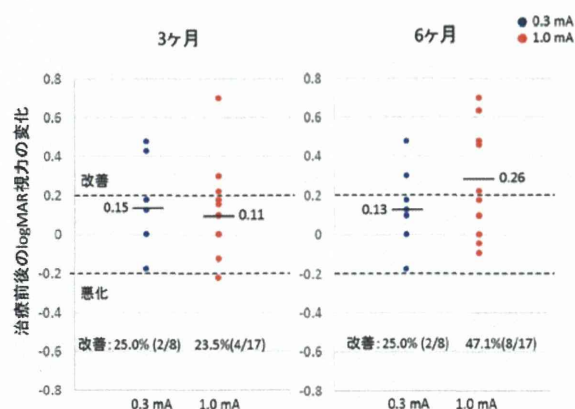


図2 治療前後のlogMAR視力の差の変化

0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中8眼47.1%であった。6ヶ月後では、通常の刺激群の改善率は、弱い刺激群の改善率に比べて大きいですが、カイ二乗検定では、両群の改善率に有意な差は見られなかった。

D. 考察

今回の検討の結果、通常の刺激群では、治療前に比べ統計学的に有意に視力が改善した。0.2logMAR以上の視力の改善率について、3ヶ月後では両群に差がなかったが、6ヶ月後では通常の刺激群は弱い刺激群に比べ大幅に視力が改善した。我々以前、ラットの視神経切断モデルを用いた研究で、電気刺激の刺激条件によって網膜神経節細胞の生存率に差が見られ、最適な刺激条件が存在することを見出した (Morimoto, et al, Exp Eye Res 2010)。今回の臨床試験の結果でも、刺激条件によって視力の改善率に差が見られたことから患者に対する治療においても同様に刺激条件によって差が見られたことから、電気刺激には神経保護効果があることが証明された。

E. 結論

電気刺激には、外傷性視神経症に対して神経保護効果が見られ、電気刺激は単に視覚を再建するだけではなく神経保護効果があることが実証され、新たな治療の可能性が示された。

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

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.: Characteristics of Retinal Reflectance Changes Induced by Transcorneal Electrical Stimulation in Cat Eyes. PLoS One 9(3) Mar. 2014

Kanda H, Mihashi T, Miyoshi T, Hirohara Y, Morimoto T, Terasawa Y, Fujikado T.: Evaluation of electrochemically treated bulk electrodes for a retinal prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in cats. Jpn J Ophthalmol 58(4)p.309 Jul. 2014

Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Asymmetric wavefront aberrations and pupillary shapes induced by electrical stimulation of ciliary nerve in cats measured with compact wavefront aberrometer. PLoS One 9(8) Aug. 2014

横山彩子、神田寛行、山口達夫、中村美紗子、松田卓爾、森本壯、不二門尚、西田幸二：両眼波面センサーを利用した AC/A 比測定の試み 眼科臨床紀要 7(1)pp.47-52 2014年1月

吉永優、森本壯、松下賢治、張野正誉、不二門尚、西田幸二：再発を繰り返し、rituximabが著効した IgG4 関連眼窩炎症性腫瘍の1症例 眼科臨床紀要 7(3) pp.179-184 2014年3月

遠藤高生、不二門尚、森本壯、西田幸二：ERGにて典型的な杆体機能不全を呈した片眼性後天性夜盲の一例 眼科臨床紀要 7(6) pp.440-445 2014年6月

2. 学会発表

Morimoto T, Kanda H, Ling-da Chu, Fujita K, Kawata S, Nishida K, Fujikado T.: Imaging of dying RGC-5 cells by using Raman spectroscopy. Japan Taiwan Bilateral Conference on Biomedical and Plasmonic Imaging. Taipei Taiwan, Feb 2014

Morimoto T, Kanda H, Endo T, Nishida K, Fujikado T.: Watching dying RGC-5 cells by using Raman microscopy 2. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Morimoto T.: Evaluation of inner retinal layers by phosphene and OCT in patients with advanced retinitis pigmentosa. ASIA ARVO2015. Yokohama Japan, Feb. 2015

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K.: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Functional imaging of retina in response to defocused or low-contrast grating stimuli in cats. ARVO2014. Orland USA, May 2014

Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, James S Wolffsohn, Fujikado T.: Spatial extent of optical imaging response to light stimulation in the retina of cats. ARVO2014. Orland USA, May 2014

森本壮: 視神経炎に対する経角膜電気刺激治療
第 118 回日本眼科学会総会 東京 2014
年 4 月

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚: 外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激の刺激条件による治療効果の検討 第 52 回日本神経眼科学会総会 千葉 2014 年 12 月

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、西田幸二: 擬似的盲における眼球運動のキャリブレーション 第 118 回日本眼科学会総会 東京 2014 年 4 月

遠藤高生、森本壮、不二門尚、西田幸二: 肺癌の全身転移後に夜盲を突然きたした眼関連網膜症の一例 第 62 回日本臨床視覚電気生理学会 東京 2014 年 10 月

広田雅和、宮川雄、神田寛行、遠藤高生、森本壮、不二門尚: 高速眼球追跡装置を用いた読書時の視線解析 第 70 回日本弱視斜視学会総会 京都 2014 年 11 月

遠藤高生、不二門尚、広田雅和、神田寛行、森

本壮、西田幸二: 片眼性に視力低下を来した調節痙攣の一例: 両眼波面センサーによる検討
第 70 回日本弱視斜視学会総会 京都 2014 年
11 月

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
なし

人工視覚シミュレータによる第三世代の STS 方式人工網膜システムの有効性評価

研究分担者 不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学 教授
研究協力者 神田 寛行 大阪大学大学院医学系研究科 感覚機能形成学 助教
研究協力者 土井 貴弘 大阪大学医学部医学科

研究要旨：第二世代の STS 方式人工網膜システムの臨床試験と並行して、電極の枚数を二枚に増やした第三世代の STS 方式人工網膜システムの開発が進められている。第三世代は電極の枚数を増やすことで刺激可能な範囲が広がり更なる視野の拡大が期待されるが、その有効性を評価する手段は限られている。そこで人工視覚の世界を再現できるシミュレータを開発し、健常者を対象とした視機能評価テストを行うことで二枚電極から成る人工網膜の有効性評価を行った。

A. 研究目的

二枚電極から成る人工網膜システムは一枚電極のものよりも獲得できる視野が拡大することが期待されている。実際に人工視覚における視野の拡大が視機能の向上に貢献するかどうかは検証される必要がある。そこで人工視覚シミュレータを装着した状態で第二世代の STS 方式人工網膜システムの臨床試験で行われているのと同じの視機能評価テストを行い、目標物の位置や運動の認識に改善が見られるかを評価した。このシミュレータはヘッドマウントディスプレイ（HMD）内に二枚電極と一枚電極の人工網膜を使用下の人工網膜で得られる視覚を擬似的に表示することで、患者の見え方を模擬する装置である。それぞれの状態で行ったテスト結果を比較することで二枚電極から成る人工網膜システムの有効性を評価し開発の妥当性を検証した。

B. 研究方法

屈折異常以外に眼科的疾患のない健康人被験者に対して、人工視覚シミュレータを装着した状態で二種類の実験を行った。前述のとおり人工視覚シミュレータはHMDとUSBカメラとノートPCから構成される。HMDの上に固定されたUSBカメラから外界の映像情報を取得し、それを人工視覚の映像に変換処理したものをHMD内部のディスプレイに表示した。

課題 1) モニター上のランダムな位置に呈示される静止視標をヘッドスキャンにより探索させ、それを発見次第タッチさせた。二枚電極、一枚電極の順番でこの試行を20回ずつ行った。視標からの偏位量（タッチした場所の視標の中心

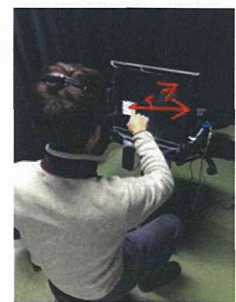
からの距離）と、視標が呈示されてからタッチするまでの所要時間を測定した。

課題 2) 画面上に等速直線運動する視標が呈示されるのでその運動の軌跡を指でなぞらせた。二枚電極、一枚電極の順番でこの試行を20回ずつ行った。実際の視標の運動方向と指でなぞった方向の角度の差を測定した。

解析方法は課題 1 も課題 2 も同じ方法を用いた。いずれの課題も同一被験者から経時的に複数回のデータを取得したので線形混合モデルによる解析を行った。二群間（二枚電極 vs 一枚電極）の測定値の差、一枚電極の経時変化、二群間の経時変化の差の検定を行った。但し課題 1 の所要時間の項目は正規化のため対数化してから解析した。



課題 1

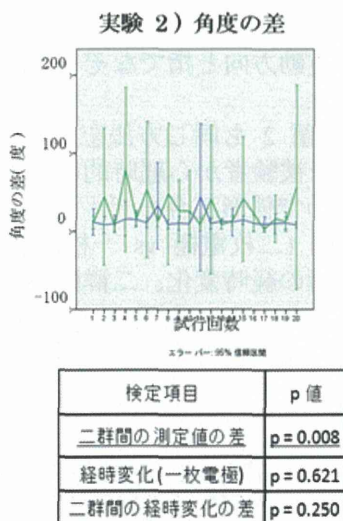
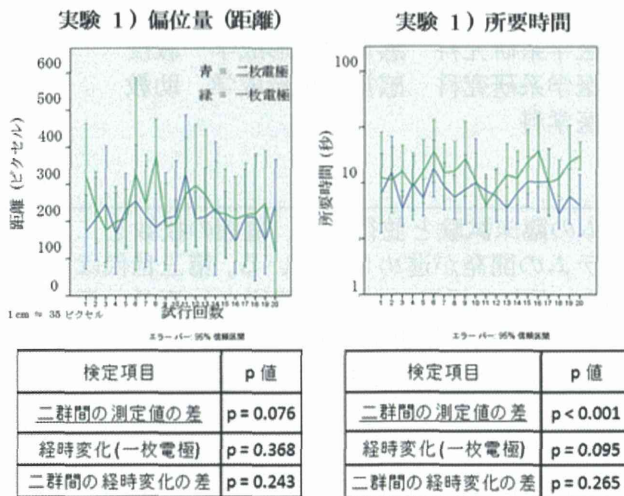


課題 2

C. 研究結果

二枚電極群と一枚電極群の二群間の差の検定に着目すると実験 1 の偏位量については有意差が見られなかった一方、所要時間においては有意差が見られた。また 課題 2 における角度の差にも

有意差が見られた。
経時変化や二群間の経時変化の差の検定ではい
ずれの項目でも有意差は見られなかった。



これらのことから実験 1 の所要時間と実験 2
の角度の差においては二枚電極の有効性が示さ
れた。

D. 考察

二枚電極は一枚電極と比較して目標物発見ま
での時間短縮、運動方向の認識性向上に役立つと
言える。
視野狭窄を起こした患者にとって、日常生活のあ
らゆる場面で目標物を探すのに多くの時間を費
やすことは大きな負担となり 生活の質 (QOL)
を低下させる要因となりうる。そのため視野を増
やすことが可能となれば、そのようなストレスを
減少させ生活の質を向上させることが期待され

る。それに加えて歩行時の障害物の回避など安全
面でも有効性が高まることが期待される。

E. 結論

人工視覚における視野の拡大は目標物の発見
までの所要時間短縮や運動方向の認識に対して
有効であり、視機能の一部の補完に貢献するこ
とが示された。これは二枚電極から成る第三代の
STS 方式人工網膜システム開発の妥当性を示す
一つの材料である。

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

原著論文

Kanda H, Mihashi T, Miyoshi T, Hirohara Y,
Morimoto T, Terasawa Y, Fujikado T: Evaluation of
electrochemically treated bulk electrodes for a retinal
prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in
cats. Jpn J Ophthalmol 58(4), pp.309-319, Jul 2014

総説

神田寛行, 不二門尚: 電気信号を用いた神経機能
再建、脳 2 1 18(1), pp.84-88, 2015 年 1 月

神田寛行, 不二門尚: 【Brain Machine Interface の
現状と展望】 10. 視覚 BMI、別冊医学のあゆみ
pp.67-73, 2014 年 1 月

2. 学会発表

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y,
Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term
implantation of an inactive 49-channel electrode. The
Association for Research in Vision and
Ophthalmology 2014, Orland USA, May 2014

Kanda H, Kanda T, Nagai Y, Asada M, Fujikado T.:
Feasibility of a Saliency Map for a 49-channel Retinal
Prosthesis. 8th Biennial World Research Congress on
the Relationship between Neurobiology and
Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision,
Detroit USA, Sep. 2014

Kanda H, Nagatani H, Fujikado T.: Evaluation of the
Accommodation Response While Viewing
Stereoscopic. XII Meeting of the ISA 2014, Kyoto
Japan, Dec. 2014

Kanda H.: Research and development of STS type retinal prosthesis. International Workshop on Cognitive Neuroscience Robotics 大阪, 2014年12月

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

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

上脈絡膜下腔電気刺激での帰還電極の位置が大脳皮質誘発電位に与える影響の検討

分担研究者 瓶井 資弘 大阪大学医学系研究科脳神経感覚器外科学（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先端デバイス医学寄附講座・助教

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 では、帰還電極を硝子体腔内（眼内）に設置する方式を取っているが、もし帰還電極を強膜上に置くことができれば、眼内操作が全くなり、感染リスクをさらに減少させ、STS の有利な点である安全性がより一層高まることが期待できる。そこで、帰還電極を硝子体腔内に置いた場合と、強膜上に置いた場合とで、機能的、電気特性的に影響を与えないか大脳皮質誘発電位の振幅、潜時を用いて検討を行ってきた。ただ、これまでの方法では、大脳皮質誘発電位は麻酔の影響を受ける可能性があるため、今回、実験方法を改良し、より麻酔の影響を受けにくい条件下で大脳皮質誘発電位の閾値の測定を行った。

その結果、帰還電極を硝子体腔内に置いた場合の方が閾値の平均値は低かったが、有意差を認めなかった。今回の検討で、帰還電極の位置を強膜上に変更することで、効率をほとんど変えないか、または若干効率が劣る可能性はあるものの、STS の安全性をより高めることができる可能性が示唆された。

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、現在、慢性臨床試験が進行中である

欧米のグループが、刺激電極を網膜に直接設置するのに対して、STSでは網膜には直接触れずに脈絡膜側から刺激する方式をとっているため、埋植に複雑な手技を必要とせず、網膜に対する長期の安全性は高い。その反面、網膜への刺激効率ではやや劣る

とされていたが、実際の亜急性臨床試験でもSTSシステムを用いることにより、失明患者が自分の前にある棒を把持することができるなど、有効性はこれまでに確認されている。

このSTSでは、帰還電極を硝子体腔内（眼内）に設置する方式を取っているが、もし帰還電極を強膜上に置くことができれば、眼内操作が全くなり、感染リスクをさらに減少させ、STSの有利な点である安全性がより一層高まることが期待できる。しかし、帰還電極の位置が変化することによりSTSの効果が変化する可能性がある。これを

動物実験で評価する際の指標として大脳皮質誘発電位 (Electric evoked potential:以下 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^{1,2}

これまでに、帰還電極がEEPに与える影響を調べるために、表面積が同一の帰還電極を同一家兎の同じ眼球の硝子体腔内と強膜上に埋植し、刺激条件を統一して、それぞれの帰還電極を使用した際のEEPを測定し、潜時、振幅に影響がないか検討してきた。その結果、個体間でばらつきがあるものの、帰還電極の位置によって、潜時、振幅に大きな差は認めなかった。ただ、この実験では、各条件ごとにEEPを計測していたために、時間経過による麻酔深度の変化の影響をEEPが受けている可能性があった (図1)。

今回、各条件でのEEPが麻酔深度による影響を受けにくいように、各条件を連続して刺激し、これを加算することで、各条件間の時間経過による麻酔深度の変化を受けにくいように刺激条件を変更した (図2)。

この条件で電気刺激を行い、帰還電極の位置によるEEPの閾値の変化を検討するのが今回の目的である。

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、臨床試験で用いられているものと同一

の高さ0.3mmで表面加工 (図3) を行っているSTS方式の刺激電極 (図4) を埋植した (図5)。次に同じ表面積の帰還電極を3種類作成し (図6)、硝子体腔内①、強膜上 (刺激電極近傍) ②、強膜上 (刺激電極の対側) ③に埋植した (図7)。EEPを計測する際は、刺激形状は2相性の短矩形波 (Duration1000 μ s, Interpulse 500 μ s) で電流値を変化させ刺激を行い、閾値を測定した。

(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

いずれの帰還電極の場合でも EEP を得ることができた。それぞれの閾値は、 $300 \pm 173 \mu$ A (①)、 $367 \pm 231 \mu$ A (②)、 $467 \pm 58 \mu$ A (③) となった。帰還電極を硝子体腔内に置いた場合の方が閾値の平均値は低かったが、有意差を認めなかった。

D. 考察

今回、麻酔深度の影響を受けにくい刺激パターン (図2) で刺激を行い、各帰還電極でEEPを測定することができた。効率を評価する指標としては、閾値がもっとも好ましいため、今回、各帰還電極を用いたEEPを測定する際の閾値測定した。その結果、帰還電極間で閾値の有意差を認めなかったものの、閾値の平均値では、①<②<③の順序になった。これは、帰還電極が刺激電極に最も近い③の場合は、電流が広がって帰還電極に伝わりやすく、標的となる網膜を通過する電流が相対的に少なくなるためと考えられた。①の場合は、帰還電極が刺激電極に対して対側でかつ、刺激電極に近い箇所が点となるため、電流は広がりにく

く、標的となる網膜に対しても、効率よく電流が伝わるためと考えられた。②はその中間で、刺激電極からは対側であるものの、刺激電極に近い箇所が、点状ではなく線状になっているため、①よりも電流が相対的に若干広がって伝わるため、やや効率が下がると考えられた。

EEPの閾値は、刺激電極の埋植位置によって大きく左右されるため、今回も個体間で差があり、標準偏差が大きくなった。そのため、今回は有意差は出なかったものの、より刺激電極の埋植条件が似通ったものが揃えば、有意差が出る可能性は否定できない。しかし、仮にそうであったとしても、極端な閾値の差が出る可能性は低いと考えられた。

E. 結論

今回の検討で、帰還電極の位置を強膜上に変更することで、効率をほとんど変えないか、または若干効率が劣る可能性はあるものの、STSの安全性をより高めることができる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishida K, Sakaguchi H, **Kamei M**, et al.
Visual Sensation by Electrical Stimulation Using a New Direct Optic Nerve Electrode Device. *Brain Stimulation* in press

2. 学会発表

Nishida K

The statue of retinal prosthesis

Oral Presentation at APAO Grand Rounds
Around the World, December, 2014, Suita,
Osaka, Japan

Nishida K, Sakaguchi H, **Kamei M**, Fujikado T, Nishida K

The effect of electrical stimulation of optic nerve on rat brain

Poster presentation at Neuroscience 2014
Annual Meeting, November, 2014, Washington,
DC, USA

汎網膜光凝固術での照射間隔と照射時間が照射面積へ及ぼす影響の検討

西田健太郎、瓶井資弘、坂口裕和、生野恭司、福田全克、西田幸二 第20回糖尿病眼学会総会 2015年3月6日～8日 東京

シミュレーションを用いた汎網膜光凝固術の照射面積の検討

西田健太郎、坂口裕和、生野恭司、瓶井資弘、西田幸二 第53回日本網膜硝子体学会総会 2014年11月28日～11月30日 大阪

Nishida K, Sakaguchi H, Fujikado T, **Kamei M**, Nishida K

The effect of the locations of return electrodes on the electrical evoked potentials elicited by suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit eye.

Poster presentation at The 8th Biennial World Congress, September, 2014, Detroit, MI, USA

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、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
- 2、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

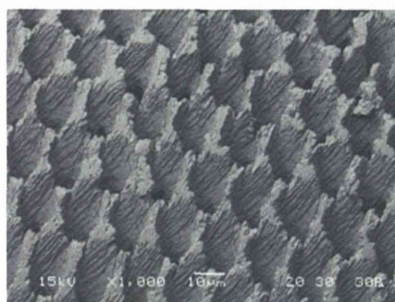


図3 フェムトセカンドレーザーを用いた表面加工の拡大



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

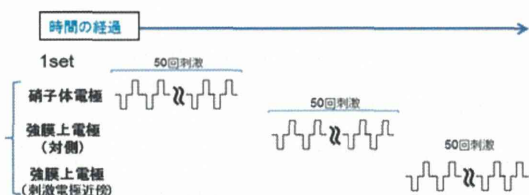


図1、従来の刺激方法。EEP が帰還電極の位置の変化のほかにも、時間経過の影響を受ける可能性がある。

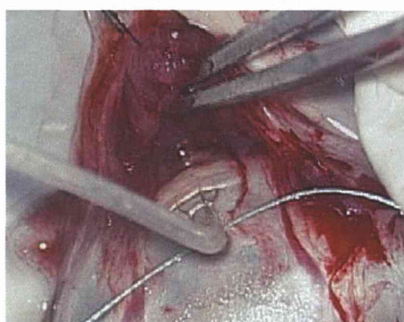


図5. STS 刺激電極の強膜ポケットへの埋植

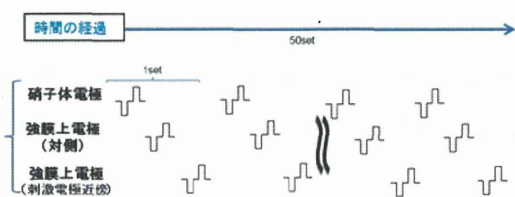


図2 今回の刺激方法。麻酔の時間経過の影響はゼロにはできないが、各帰還電極間での麻酔深度による EEP への影響は少なくなると考えられる



図6. 表面積が同じの3種類の帰還電極

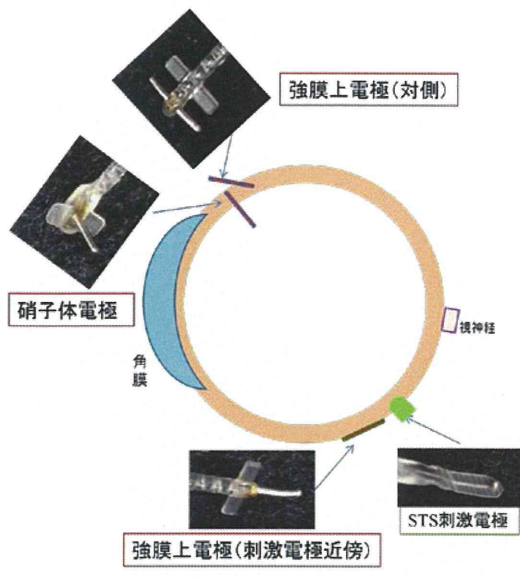


図7. 刺激電極と3種類の帰還電極の位置関係