

論文内容の要旨

博士論文題目

脈絡膜上経網膜刺激方式を用いた人工網膜の刺激パラメータ最適化に関する研究

氏名 中野 由香梨

(論文内容の要旨)

脈絡膜上経網膜刺激(Suprachoroidal Transretinal Stimulation: STS)方式人工網膜は、網膜上や網膜下など他のタイプと比較し、網膜への手術侵襲が小さく、比較的大きな電極アレイの埋植が可能であるため広い視野を確保できるというメリットがある。しかし、刺激電極が網膜から離れているため、神経応答を誘発するために、他の方式より大きな電荷注入を必要とする。この電荷量を低減することが STS 方式人工網膜の課題の一つである。また、空間的な情報伝達を向上させるために人工網膜の解像度を高くすることも課題である。しかし、解像度を高くするために電極面積を小さくすると、電極の電荷注入能力(電極表面において電気化学的な不可逆反応を起こさずに安全に注入できる電荷量)が低下する。本論文の目的は、STS 方式人工網膜の上述の課題を解決するため刺激パラメータを最適化することと、STS 方式における電気刺激の安全性を実証することである。

まず刺激電流パルスの形状を最適化することで、神経応答を誘発するために必要な注入電荷量を少なくする方法を検討した。ラットの網膜を様々な電気刺激パラメータで刺激し、電気刺激により得られる誘発電位を上丘より記録することで、刺激パラメータの誘発電位への影響を評価した。方形波の刺激波形を、電荷バランスを維持した状態でアノード相のパルス幅を短く、刺激電流値を高くした非対称パルスは、同じ電荷量を有する対称パルスよりも大きな神経応答を誘発した。また、二相性パルスの 1 相目と 2 相目との間に間隔(Interphase Gap; IPG)を追加した波形については、網膜色素変性モデルラットで Cathodic- First (CF) 刺激にて IPG を追加することで、応答が有意に大きくなることを確認した。したがって、アノード相のパルス幅を短く、刺激電流値を高くした非対称パルスや二相性パルスの 1 相目と 2 相目との間に IPG を追加することで、少ない電荷量でも神経応答を誘発できることが推測される。方形波以外の刺激波形形状として三角波、鋸波、正弦波についても実験を行い、方形波よりも少ない電荷量で方形波と同等の神経応答を誘発できる可能性を示した。人工網膜で一般的に用いられている電荷バランスのとれた二相性対称方形波パルスよりも注入電荷量を低減できる刺激電流パルス形状を見出したことが、本研究の成果である。電荷量を低減できれば、電極面積を小さくした場合も、電荷密度を高めずに刺激することが可能になる。

人工網膜の臨床応用に向けては、電気刺激の安全性を実証する必要がある。本論文では、STS 方式における網膜の損傷閾値を見出し、電気刺激に対する安全性評価も行った。STS 方

式で現在使用している刺激電極を用いた電気刺激の安全性を評価するために、家兎眼に電荷バランスのとれた二相性対称方形波電流パルスを通電し、組織損傷がどの程度の通電強度で生じるかを評価した。網膜の損傷を誘発する最小強度の刺激は、1.5～2.0 mA であることが推測された[8]。臨床研究向けに開発を進めている STS 方式人工網膜システムの最大刺激電流値は 1.2 mA であり、本研究でこの電流値では通電に伴う影響は発生していない。よって、臨床試験で用いる通電強度の範囲内では電気刺激の安全性を確認したことも本研究の成果である。

以上の結果から STS 方式人工網膜における刺激パラメータによる閾値低減方式を示し、また電気刺激の安全性を示すことができ、これにより臨床応用への期待が期待される。また今後網膜刺激型以外に脳刺激型人工視覚への適用も期待ができる。

氏名	中野 由香梨
----	--------

(論文審査結果の要旨)

脈絡膜上経網膜刺激(Suprachoroidal Transretinal Stimulation: STS)方式人工網膜は、網膜上や網膜下など他のタイプと比較し、網膜への手術侵襲が小さく、比較的大きな電極アレイの埋植が可能であるため広い視野を確保できるというメリットがある。しかし、刺激電極が網膜から離れているため、神経応答を誘発するために、他の方式より大きな電荷注入を必要とする。この電荷量を低減することが STS 方式人工網膜の課題の一つである。また、空間的な情報伝達を向上させるために人工網膜の解像度を高くすることも課題である。しかし、解像度を高くするために電極面積を小さくすると、電極の電荷注入能力(電極表面において電気化学的な不可逆反応を起こさずに安全に注入できる電荷量)が低下する。本論文の目的は、STS 方式人工網膜の上述の課題を解決するため刺激パラメータを最適化することと、STS 方式における電気刺激の安全性を実証することである。

まず刺激電流パルスの形状を最適化することで、神経応答を誘発するために必要な注入電荷量を少なくする方法を検討した。ラットの網膜を様々な電気刺激パラメータで刺激し、電気刺激により得られる誘発電位を上丘より記録することで、刺激パラメータの誘発電位への影響を評価した。方形波の刺激波形を、電荷バランスを維持した状態でアノード相のパルス幅を短く、刺激電流値を高くした非対称パルスは、同じ電荷量を有する対称パルスよりも大きな神経応答を誘発した。また、二相性パルスの 1 相目と 2 相目との間に間隔(Interphase Gap; IPG)を追加した波形については、網膜色素変性モデルラットで Cathodic- First(CF)刺激にて IPG を追加することで、応答が有意に大きくなることを確認した。したがって、アノード相のパルス幅を短く、刺激電流値を高くした非対称パルスや二相性パルスの 1 相目と 2 相目との間に IPG を追加することで、少ない電荷量でも神経応答を誘発できることが推測される。方形波以外の刺激波形形状として三角波、鋸波、正弦波についても実験を行い、方形波よりも少ない電荷量で方形波と同等の神経応答を誘発できる可能性を示した。人工網膜で一般的に用いられている電荷バランスのとれた二相性対称方形波パルスよりも注入電荷量を低減できる刺激電流パルス形状を見出したことが、本研究の成果である。電荷量を低減できれば、電極面積を小さくした場合も、電荷密度を高めずに刺激することが可能になる。

人工網膜の臨床応用に向けては、電気刺激の安全性を実証する必要がある。本論文では、STS 方式における網膜の損傷閾値を見出し、電気刺激に対する安全性評価も行った。STS 方式で現在使用している刺激電極を用いた電気刺激の安全性を評価するために、家兎眼に電荷バランスのとれた二相性対称方形波電流パルスを通電し、組織損傷がどの程度の通電強度で生じるかを評価した。網膜の損傷を誘発する最小強度の刺激は、1.5~2.0 mA であることが推測された[8]。臨床研究向けに開発を進めている STS 方式人工網膜システムの最大刺激電流値は 1.2 mA であり、本研究でこの電流値では通電に伴う影響は発生していない。よって、臨床試験で用いる通電強度の範囲内では電気刺激の安全性を確認したことも本研究の成果

である。

以上の結果から STS 方式人工網膜における刺激パラメータによる閾値低減方式を示し、また電気刺激の安全性を示すことができ、これにより臨床応用への期待が期待される。また今後網膜刺激型以外に脳刺激型人工視覚への適用も期待ができる。

その成果は、学術的に新しい知見を見出していると判断され、審査委員一同は、本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。