

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15634

研究課題名(和文)電気刺激とアクチュエーター制御による焦点合わせが正確な調節可能眼内レンズの開発

研究課題名(英文)Development of accommodative IOL using actuator system by electrical stimulation.

研究代表者

不二門 尚(Fujikado, Takashi)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50243233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：加齢により喪失する調節機能を白内障で使われる眼内レンズで再生する為の技術として調節可能眼内レンズの研究を行った。本研究ではion polymer-metal composite (IPMC)を素材として利用した生体安全ソフトアクチュエータを用いて機能評価用の焦点距離可変レンズを試作し、その屈折力変化の能力を小型波面センサーで評価した。調節能力としては屈折変化が最大で1.8D程度、実験で豚眼水晶体を利用しており、調節可能レンズとして最適化されていない事を考慮すると有望な調節量が得られた。また従来の調節可能眼内レンズで問題となる乱視や高次収差の発生も小さく良好な網膜像の取得が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We studied an accommodative intraocular lens as a technology to reproduce the accommodation function which people lose by aging with an intraocular lens(IOL) usually used in cataract surgery. In this research, a prototype variable focus lens to evaluate the ability of accommodative function was fabricated using an ion polymer-metal composite (IPMC) biologically safe soft actuator, and its power variability was measured with a compact wavefront sensor. The resulted power variation was about 1.8 diopters. With considering that we used enucleated pig eye's crystallin lenses for experiments and the pig eye's crystalline lens was not optimal for the accommodative IOL, the power variation we obtained was promising. Astigmatism and higher order aberrations generated during accommodation, which was the problem in the conventional accommodative IOL was small enough to obtain good retinal images.

研究分野：眼科

キーワード：調節 調節可能眼内レンズ ハイドロゲルアクチュエーター 経強膜電気刺激 水晶体 毛様体 虹彩 豚眼

1. 研究開始当初の背景

人の眼の屈折には、焦点位置を可変にする調節機能が備わっているが、加齢により 50 歳の半ばでこの機能が喪失する。長年に渡り、この調節の機能再生するために眼内レンズを利用する試みが研究されてきているが、本研究開始当初も、また今現在に至っても、臨床応用可能な調節可能眼内レンズは実用化されてはいない。方法論としては、ほとんどの調節可能眼内レンズが毛様体筋のパワーを利用して調節する受動的な調節可能レンズである。受動的レンズでは、毛様体筋から眼内レンズへのパワー伝達に困難があり、調節必要量を達成できない、正確な必要調節制御ができない、あるいは乱視や高次収差を誘起して網膜像が大きく劣化するなど、決定的に実用化可能な技術に至っていない理由となっている。

本課題に関する、我々の先行研究では、ネコを使った動物実験において、毛様体神経の電気刺激により調節と瞳孔の応答が得られること (Miyagawa, Mihashi, Fujikado, PLoS ONE, 2014) と、ネコ、家兎で調節応答に対しても応答を確認した (Mihashi, Visual Physiological Optics (国際会議予稿), 2014) が確認されていた。ただし、後に本研究の過程で、家兎における調節の誘起は非常に小さく、方法論の問題として、家兎を使った電気刺激により調節の研究は難しいことが判明した。

また、産業技術研究所 関西センター 無機機能材料研究部門 ハイブリッドアクチュエータグループ 堀内哲也 研究員と安積欣志グループ長の開発した ion polymer-metal composite (IPMC) actuator は、生体安全性が確認された高分子ソフトアクチュエータで、その調節可能眼内レンズにおける有効性が期待できるところであった。

2. 研究の目的

調節量を十分に確保しながら、正確に制御している能動型調節可能眼内レンズの開発を目的とする。これまでに、開発されてきた調節可能眼内レンズでは、調節量が的確に得られないという問題点があった。我々の従来の動物実験により、毛様体神経を電気刺激することで調節の制御可能であることを証明した。ただし、この従来法では、眼球より後ろの神経系部分への手術が必要で、侵襲が大きく、臨床応用は難しいと考えられた。本研究では新たな方式として、ハイドロゲルを使い、電流で機械的な力を制御する、新しいタイプのアクチュエータ (IPMC アクチュエータ) を用いた、乱視や高次収差も制御可能な、能動型調節可能眼内レンズを開発について検討する。

3. 研究の方法

産総研の堀内哲也 研究員と安積欣志グループ長に協力いただき、IPMC アクチュエータの生体応用という観点も含めて研究を行っ

た。

IPMC アクチュエータは、能動型の調節可能眼内レンズの要素技術の核となる、生体安全なソフトアクチュエータである。このソフトアクチュエータは図 1 のように、イオンポリマ (ナフィオン) の両面に金電極を付けた構造になっている。

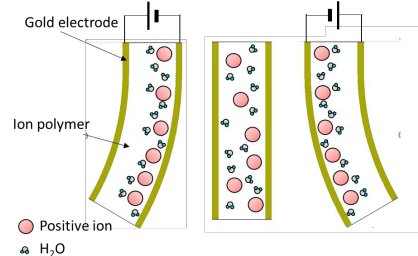


図 1 IPMC アクチュエータ

IPMC アクチュエータの動作原理は、電極に電圧が負荷されると、陽イオンがマイナス電極側に集まり、その影響で膨張して湾曲する。よって、電極構造が対象であることから、逆電圧をかけると逆向きに湾曲させることができる。IPMC アクチュエータの特長は

- (1) 低電圧
- (2) 変位が大
- (3) 柔らかく薄い
- (4) 生体安全

欠点は力が弱いことである。調節可能眼内レンズの作動素子として応用が、非常に期待できる特性と考えられる。

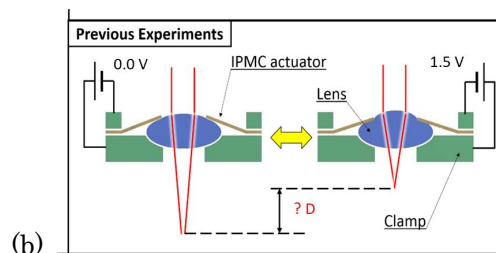


図 2 試作した調節可変レンズ。(a) 調節可能眼内レンズ用に加工された IPMC アクチュエータ。(b) アクチュエータと豚眼水晶体を用いた機能試験用焦点距離可変レンズ

この IPMC アクチュエータの特長を生かして、図 2(a) の様に加工し (b) の調節機能テスト用可変レンズを作成した。

調節機能の評価には、図 3 の小型波面収差計を用いた。小型波面収差計は調節、乱視、収差の測定が可能で、原理に Shack-Hartmann 型波面センサを用いている。本小型波面センサは、測定レンズまでの作動距離が 200 mm と長作動距離となっており、本研究の調

節レンズを含む，眼のモデル測定に向いている．

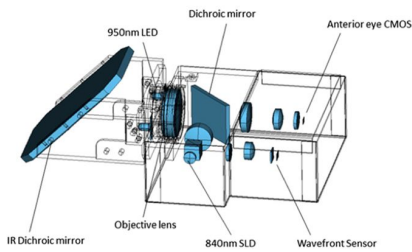


図 3 小型波面センサ

測定系の全体を図 4 に示す．実験系では，図 2(b)の可変レンズが生理食塩水(図中 Saline)中に設置され，眼底には豚眼の網膜を用いた．

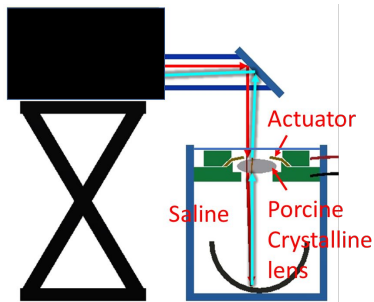


図 4 屈折，乱視，収差評価のための波面センサと IPMC 調節試作レンズを含む疑似模型眼

小型波面センサによって得られた波面データを，ゼルニケ多項式を用いて調節，乱視，収差に分類した．さらに，付加電圧を時系列に変化させたときの波面時系列データを主成分分析により評価し，発生した動的な収差に関して検討した．

4. 研究成果

印加電圧と調節変化の一例を図 5 に示す．図 5 の上のグラフは IPMC アクチュエータの電極への印加電圧で，横軸は時間軸である．下のグラフは，同時刻における調節の変化量を示す．このグラフが示すように，調節変化は 1 ディオプタ(D)以上で，瞬間的には 1.8 D 近くまで変化した．

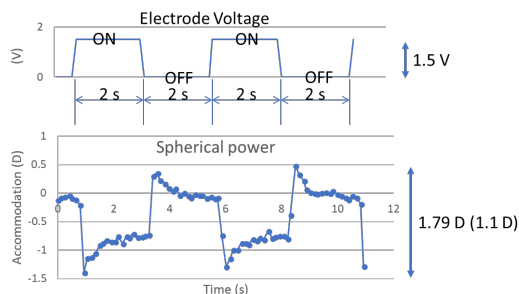


図 5 電極への電圧印加タイミングと，そのときの調節の変化のグラフ PC

図 5 に示したのは，必要とされる調節の変化であったが，実際には乱視や収差も発生した．乱視や収差は複雑な変化を示し，ゼルニケ多

項式で表した場合，27 項をそれぞれ検討しなければならない．そこで，収差の時間変化に特徴がないかを調べるために，時間変化の各項の相関を調べるために主成分分析を施した．図 6 はその主成分分析の結果の一例である．

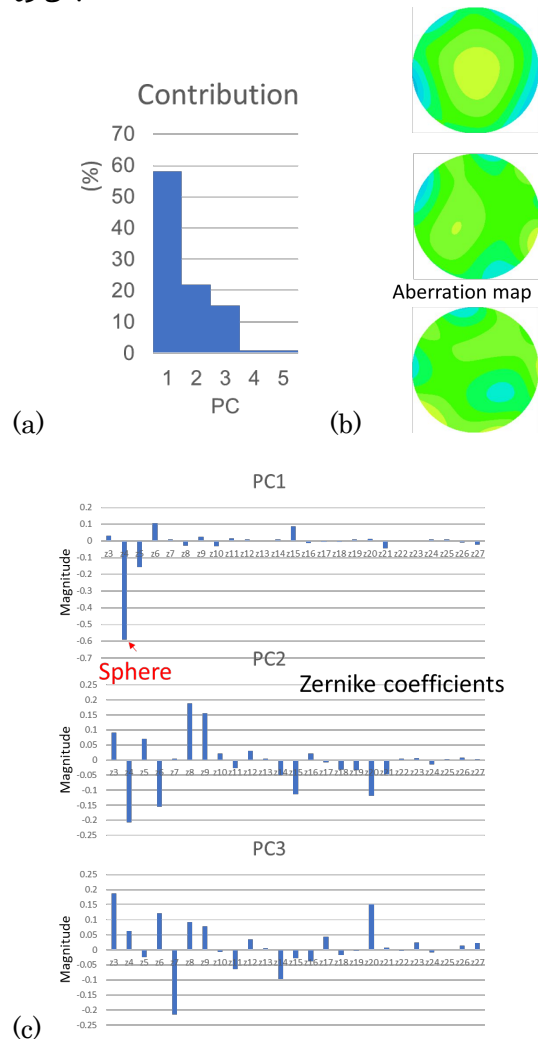


図 6 主成分分析の結果．(a) 寄与率，(b) 主成分の収差マップ表示，(c) 主成分のゼルニケモードグラフ表示

図 6 (a)に示した各主成分の寄与率から，採取の 3 つの主成分で，この調節レンズの動的特性が説明できること表している．また，その 3 成分は，第 1 成分(PC1)がほぼ調節成分(Z4)，PC2 と PC3 が収差成分としてはあまり意味の無い成分になっていることが分かる．このことは図 6(b)に示した，収差のカラーコードマップからも見て取れる．次にこれらの主成分，つまりこの調節レンズの動的な特徴を表すであろう収差モードの時間特性を図 7 に示す．そうすると，調節に関係する PC1 が正に，電極に応答している，ということが分かった．

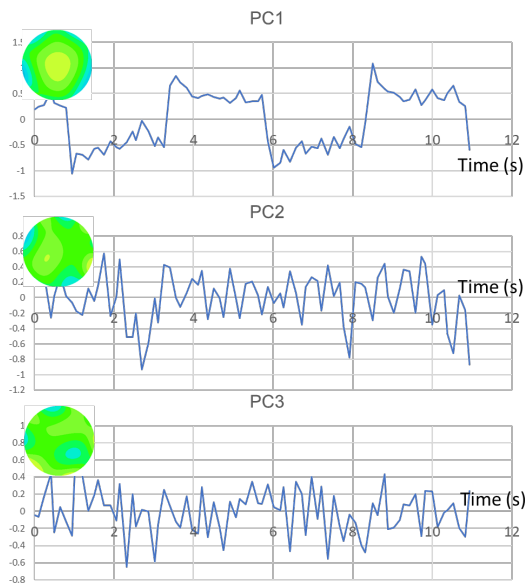


図7 図6で示した3つの主成分、つまり収差モードの時間変化を示す。

さて、最後に、これらの主成分からの結像に対する影響を評価する。図6(c)のPC1のゼルニケモードの棒グラフからは、 z_4 が支配的とは言え、他のモードも存在することが分かる。つまりこれらは、調節のために電圧が印加されると、調節と同時に増加する収差となる。そこで調節量最大(最大印加電圧時)の場合の収差を計算し、そのときの視力1のランドルト間の見えをシミュレーションした(図8(a))。同様にランダムと言えるPC1, PC2についても見えのシミュレーションを行い図8に示した。



図8 左からPC1,2,3によって引き起こされる眼底像劣化をシミュレーションした結果。視力1のランドルト環のボケを示す。

この結果は、視力1のランドルト環という、小さいターゲットでも網膜上でしっかり結像していることを示している。つまり、これまでの調節可能眼内レンズで課題となっていた、調節量を大きくしようとする収差が増大してしまう、という問題点は、本研究で開発した能動型調節可能眼内レンズのシーズ技術により解決できることを意味している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. 三橋 俊文, 広原 陽子, 神田 寛行, 大

川 賀孝, 三好 智満, 森本 壮, 不二門 尚. 独立成分分析を用いた4種類の刺激に対する網膜内因性信号の検討(原著論文), 視覚の科学, 37(1), pp.7-17, 2016

2. Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosaka D, Azuma N. Surgical outcomes of congenital and developmental cataracts in Japan. Jpn J Ophthalmol, 60(3), pp.127-134, DOI:10.1007/s10384-016-0436-2, 2016
3. Polizzi S, Fujikado T. Transient Deficit of Accommodation After Laser Barrage for Retinal Tear. Optom Vis Sci, 93(2), pp.218-219, DOI:10.1097/OPX.0000000000000782, 2016
4. Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosawa D, Azuma N. A survey of the surgical treatment of congenital and developmental cataracts in Japan. Jpn J Ophthalmol, 59(4) pp.203-208, 2015 DOI:10.1007/s10384-015-0385-1
5. Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosaka D, Azuma N. Clinical characteristics of congenital and developmental cataract undergoing surgical treatment. Jpn J Ophthalmol. 59(3), pp. 148-156, DOI:10.1007/s10384-015-0370-8, 2015

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 三橋俊文, 堀内哲也, 安積欣志, 不二門尚, 大鹿哲郎, 高分子ゲルアクチュエーターを用いた調節可能眼内レンズの動的収差特性, 臨床眼科学会 2018
2. 三橋俊文, 堀内哲也, 安積欣志, 不二門尚, 大鹿哲郎, 高分子ゲルアクチュエーターを用いた調節可能眼内レンズのフィジビリティスタディ, 日本視覚学会冬季大会 2018, 仙台, 2016-04-07
3. 立花都子, 日下俊次, 阿部考助, 森本壮, 國吉一樹, 杉岡孝二, 岩橋千春, 不二門尚, 下村嘉一. 未熟児網膜症に対する水晶体温存硝子体術後の水晶体透明性, 第 120 回日本眼科学会総会, 2016
4. 堀内哲也, 三橋俊文, 不二門尚, 安積欣志. 眼内で駆動可能なアクチュエータによる調節可能レンズ, つくば医工連携フォーラム, 筑波, 2016
5. 堀内哲也, 三橋俊文, 不二門尚, 安積欣志. IPMC アクチュエータ駆動調節可能レンズの開発. 第 16 回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会, 名古屋, 2015
6. Toshifumi Mihashi, Yoko Hirohara, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Thomas Drew and James Wolffsohn.

Pupillary responses to electrical stimulations of the sclera of peripheral cornea in cats, porcines, and rabbits. 31st International Pupil Colloquium, Oxford, England, 2015

7. 三橋俊文, 広原陽子, 神田寛行, 三好智満, 不二門尚. 角膜周囲強膜電気刺激による家兔の瞳孔反応, 日本視覚学会 2015 年夏季大会, 東京, 2015

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称: Ocular function assistance device
発明者: Toshifumi Mihashi, Yasufumi Fukuma, Makoto Fujino
権利者: Topcon KK
種類: USP
番号: US20180085212A1
出願年月日: 2018-03-29
国内外の別: 国外

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

不二門 尚 (Fujikado Takashi)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50243233

(2) 研究分担者

三橋 俊文 (Mihashi Toshifumi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 20506266

神田 寛行 (Kanda Hiroyuki)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 50570248

三好 智満 (Miyoshi Tomomitsu)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 70314309

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()