

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 9 日現在

機関番号：14401
研究種目：挑戦的萌芽研究
研究期間：2013～2014
課題番号：25670730
研究課題名(和文)毛様体神経刺激による調節可能眼内レンズの制御

研究課題名(英文)Accommodative IOL by ciliary stimulation

研究代表者

不二門 尚(Fujikado, Takashi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50243233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：1. ネコ短毛様神経電気刺激による調節誘起：小型波面センサーで動的な測定を行ったところ、短毛様体電気刺激でネコの生理的調節量に近い1 diopter(D)の調節を誘起できることが分った。瞳孔では交感神経系の反応(散瞳)が、同じ短毛様体神経の電気刺激により誘起された。2. 角膜近傍経強膜電気刺激法による調節誘起：強膜上1点から電極による刺激を行った結果、ネコで調節応答が観察された。ただし、調節量は短毛様体神経刺激と比較して小さく、逆に収差の発生が多かった。3. 生体安全作動素子による調節誘起：生体安全な高分子アクチュエーターを利用した調節可能眼内レンズを考案し特許出願した。

研究成果の概要(英文)：Accommodation was evoked by cat short ciliary nerve stimulation with an amplitude (1 diopter) comparable to the physiological accommodation in cats. Accommodation was also induced by the scleral stimulation near the corneal limbus in cats with lower amplitude. Accommodative IOL using actuator made by polymer was developed and patented.

研究分野：神経眼科

キーワード：調節 短網様神経 電気刺激 老視

1. 研究開始当初の背景

老視、つまり加齢により眼の調節機能が喪失することへの対応は、研究開始時から現在に至るまで、累進めがねの装用が一般的である。しかし、累進めがねによる対応では、視野の位置による分割で遠近を見分けているだけで、本来の調節機能が復活するわけではない。そこで、その調節機能を本当に再生するために、調節可能眼内レンズ(AC-IOL)の研究が、本研究開始以前から行われていた。しかし、本科研の分担者の行った AC-IOL の過去の研究でも示された様に、硬化した水晶体を単に入れ替える方式の AC-IOL では、その制御を毛様体および脳からの生理的信号で行うだけでは調節量を正しく制御することはできないと考えられた。

2. 研究の目的

本研究を含む AC-IOL の研究の最終目的は、調節機能の再生である。研究開始当初の背景で説明したように、挿入した人工レンズを制御するためには、生理的な毛様体の機能以上の人工的なレンズに適応した制御が必要という立場から、脳からの調節信号をデコードし、これを人工レンズに合わせてチューニングし、それを毛様体への神経系にエンコードすることで、AC-IOL の制御を最適化することを考えた。本研究では、動物実験により、毛様体の電気刺激による調節の誘起を詳細に調べることであった。

3. 研究の方法

方法 1

視交叉から眼球への視神経の側面にある短毛様体神経を電気刺激することにより調節を誘起できるか検討した。麻酔下のネコを使った動物モデルで、我々が開発した小型波面センサーで動的な測定を行った。

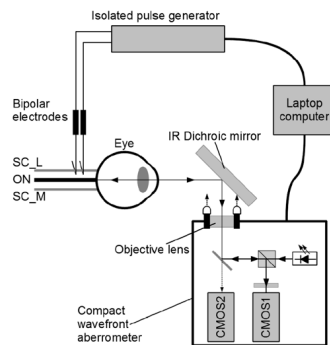


図 1 Bipolar electrodes により短毛様体を刺激し、その調節応答を小型波面センサーで測定する。

方法 2

方法 1 よりも侵襲の小さい方法として、角膜周辺の強膜上電極による調節誘起の可能性を調べる実験を行った。実験モデルとしては摘出豚眼とネコの動物モデルを用いた。強

膜上 1 点から電極による刺激を行い、方法 1 と同様、小型波面センサーで調節変化、収差、瞳孔径の動的な測定を行った。

4. 研究成果

方法 1 の結果

図 2 は短毛様体電気刺激による調節応答を示す時間変化のグラフである。これを見ると調節量が 1 ディオプター(D)以下と小さいことが分かるが、これは実験動物にネコを使ったためと考えられ、単純な短毛様体電気刺激で調節が誘起できることが分かった。ただし、同時に瞳孔の最大が誘起されたのは予想外であった。実験前の予想としては、短毛様体内の副交感神経系を刺激して調節と縮瞳が誘起されると考えていた。ネコに限定した結果ではあるが、ひとつの神経束の電気刺激で交感系と副交感系の反応が起こったことの原因は、今後、調節を正確に制御するためにも解明しなければならない。

調節可能 IOL 実現のための問題点としては、短毛様体神経の電気刺激のための手術が侵襲が大きいことである。以上、短毛様体電気刺激法についての結論をまとめると

1. 調節は容易に誘起できる。
2. 瞳孔が散大したことから、同じ神経束に交感神経と副交感神経が束ねられていることがわかった。
3. 侵襲が大きいため、本方法を採用するのであれば、マイクロマシンのような洗練された装置で、刺激を設置する手術を開発する必要がある。

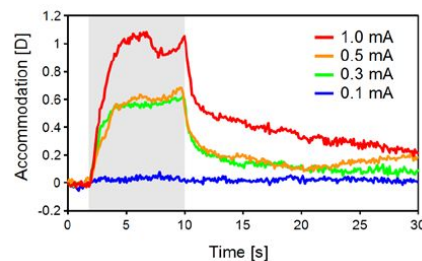


図 2 短毛様体電気刺激による調節の時間変化。電流量と調節量の関係を示す。また、調節の時間特性が人の生理的な特性と比較して遅いことが分かった。

方法 2 の結果

角膜近傍強膜電気刺激による調節応答の結果の時間変化のグラフを図 3 に示す。刺激は強膜上の 1 点(青の方位)の電極による刺激である。短毛様体神経を刺激する場合と比較すると調節応答は小さいが観察することができた。ただし、刺激に必要な電流量は大きかった。また、調節と言うより、実際には収差を誘起したと言える。

我々は同時に豚眼における実験で主に瞳孔反応を、視交叉近傍視神経電気刺激による視神経の応答を調べた。眼球外電気刺激による眼球内応答では、電流量で 3 mA から 5 mA に閾値がある場合が多い、という知見を得てい

る。これらの過去の研究、また本研究で共通する閾値に対する要因としては、強膜の電気抵抗が大きいたことが推測できる。今後、強膜ポケットなど、より毛様体に近い位置に電極を複数配置することで電気抵抗を減らし、刺激電流量を低減できる可能性がある。方法2のまとめとしては、

1. 角膜近傍経強膜電気刺激により調節を誘起できることがわかった。
2. 刺激に必要な電流量が大きく、強膜ポケットなど、検討する余地がある。
3. 複数刺激にすることで、一つの電極からの刺激電流量を減らし、純粋に調節を有機する。

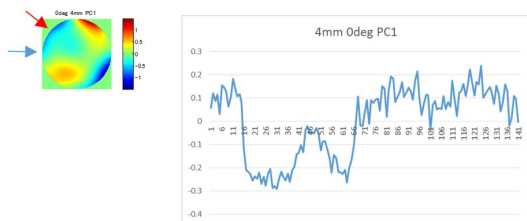


図3 経強膜電気刺激による調節の時間変化。刺激は耳側（青）角境界付近の強膜上から行った。結果は主成分分析により、時間的に応答成分と考えられるものを抽出し、瞳孔上での調節パターンと時系列を示した。

構想の追加

（アクチュエーター駆動による AC-IOL）

これまでは、毛様体を利用して人工レンズの屈折力を変化させることを目標にした検討だったのに対し、全く異なるアプローチとしてアクチュエーターを使った調節機能再生について検討した。毛様体の機能をなんらか利用して調節を制御することに比べると、より人工的な方法になる。この2年間の研究から、生命体がもともと持っている毛様体から水晶体の調節メカニズムの一部を入れ替えてその機能を再生する、というアプローチは、予想外に困難かもしれない、と考えたことがアクチュエーター駆動の AC-IOL を検討した理由である。

我々が構想した AC-IOL は、高分子アクチュエーターを利用して、虹彩と水晶体間に挿入するタイプで、最新の白内障手術と同様の角膜小切開により挿入できるフォールダブルレンズにする予定である。この様な AC-IOL は、レンズ部のみならず、調節信号を発生させ、これを駆動する電力を供給するなど総合的な開発が必要になる。また、特徴としては、眼内で電力を確保しなければいけないので、省電力であることが必須である。高分子アクチュエーターは低消費電力で動作が可能なので、我々の構想は理想的なものであると考えられる。

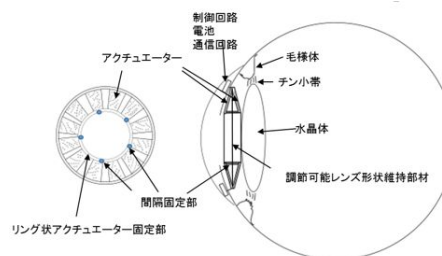


図4 調節可能 IOL のアイデア図。もともとある水晶体をそのまま利用し、虹彩と水晶体間に可動レンズを挿入する。調節安静位で駆動エネルギーを off にできることから、電力消費を小さくする。

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 1 件)

Miyagawa, S, Mihashi, T, Kanda, H, Hirohara, Y, Endo, T, Morimoto, 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*, 2014, 9(8) 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

Mihashi, T, Hirohara, T, Miyoshi, T, Sawai, H, Drew, T, Wolffsohn, J. Pupillary and accommodation responses of the enucleated porcine eyes to electrical stimulation using a compact wavefront sensor. *Visual & Physiological Optics (VPO)* 2014

Hirohara, Y, Mihashi, T, Miyoshi, T, Miyagawa, S, Kanda, H, Sawai, H, Fujikado, T, Drew, T, Wolffsohn, JS. Pupillary shapes in response to electrical stimulation of the sclera of peripheral cornea in cats and porcines. 2015 ARVO (予定)

Mihashi, T, Hirohara, Y, Miyoshi, T, Miyagawa, S, Kanda, H, Sawai, H, Fujikado, T, Drew, T, Wolffsohn, JS. Accommodative response to electrical stimulation of the sclera of peripheral cornea in cats and porcines, 2015 ARVO abstract (予定)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：眼機能補助装置

発明者：三橋俊文、福間康文、藤野誠

権利者：東京工業大学、(株)トプコン

種類：特許
番号：特願 2015-050345
出願年月日：平成 27 年 3 月 1 3 日
国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
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：5 0 2 4 3 2 3 3

(2) 研究分担者

三橋 俊文 (MIHASHI, Toshifumi)
東京工業大学・大学院総合理工学研究科・
特任教授
研究者番号：2 0 5 0 6 2 6 6

(3) 研究分担者

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：5 0 5 7 0 2 4 8

(3) 研究分担者

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：7 0 3 1 4 3 0 9