

令和元年5月27日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20258

研究課題名（和文）人工視覚の慢性長時間連続電気刺激が視機能及び視覚中枢系に与える影響についての検討

研究課題名（英文）The effect of chronic long electrical stimulation by artificial vision

研究代表者

西田 健太郎（NISHIDA, KENTARO）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70624229

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：人工視覚の影響の評価のため、これまでに確立した慢性の刺激系、観測系の上に、長時間通電できるシステムを開発した。これにより1日8時間の連続通電が可能となった。ラットに視神経乳頭刺激型人工視覚とこのシステムを埋植後、2週間の連続通電の後に、光による脳での誘発電位（VEPs）、光による網膜での誘発電位（ERGs）を用いて評価を行い、通電前と変化を認めなかったことから、慢性長時間連続電気刺激の安全性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工視覚は世界中で研究され、一部の人工視覚は実用化され視機能の回復も現実のものとなっている。人工視覚を日常的に使うようになった際に用いる慢性長時間連続通電の影響を、動物を用いて検討することは有意義であり、今回、長時間通電できるシステムを開発し、慢性長時間連続通電の影響を電気生理学的に検討した。これまでに、脊髄損傷症例に対して電気刺激とリハビリテーションにより、機能回復することが報告されているように、今後、人工視覚で用いる電気刺激自体による効果が評価できる実験系が確立できた。

研究成果の概要（英文）：We established the chronic long electrical stimulation system with measuring system of evoked potentials in visual cortex for artificial vision. We could stimulated the optic nerve electrode for 8 hours a day for 2 weeks and VEPs and ERGs was unchanged. Our result suggests the safety of chronic long electrical stimulation in visual system.

研究分野：眼科学

キーワード：人工視覚

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、根本的な治療法のない網膜色素変性症で失明した患者に対して、網膜近傍や視神経に電極を埋植し視覚を回復しようという人工視覚が国内外で積極的に行われ、実際に臨床応用されている。これまでの人工視覚の治療において、網膜下への刺激電極の埋め込み及び電気刺激を行った症例で、刺激電極が埋め込まれていない部分の網膜細胞よりも、刺激電極近傍の網膜細胞が形態学的に温存していることが報告されている(American Academy of Ophthalmology Annual meeting2009)。このメカニズムについては、明らかになっていないが、角膜側からの電気刺激である経角膜電気刺激(Transcorneal electrical stimulation:以下 TES)でも、視神経障害モデルにおける網膜神経節細胞の賦活化作用があると報告されている(Invest Ophthalmol Vis Sci.2005)。これらのことから、我々の人工視覚の電気刺激でも、網膜の神経系に対して賦活化作用がある可能性が高い。

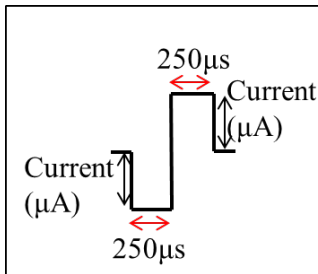
我々のグループは、本邦独自の2種類の人工視覚を開発し、臨床応用に至っている。1つは、網膜を刺激するために刺激電極を脈絡膜上に設置する、脈絡膜上経網膜電気刺激方式(Suprachoroidal transretinal stimulation:以下 STS)と、もう一つは、視神経に直接刺激電極を埋植する、視神経乳頭刺激方式(Artificial vision by direct optic nerve electrode:以下 AV-DONE)である。

これまでに AV-DONE の週1回2時間の通電を6か月行う実験を行い、脳切片のうち GFAP で強く染色される個体が見られた。ただ実際の人工視覚では1日8時間程度の通電が行われているために、実際とは異なった条件であった。そのため今回、実際の人工視覚システムと同様の慢性の長時間連続電気刺激が視機能および視覚中枢系に与える影響を検討し、視路の機能回復さらには人工視覚を用いた視路に対する治療法の可能性について検討を行う。

2. 研究の目的

STS 及び AV-DONE の慢性の長時間連続電気刺激が視機能および視覚中枢系に与える影響を検討し、視路の機能回復さらには人工視覚を用いた視路に対する治療法の可能性について検討を行う。

3. 研究の方法



(1) 慢性の長時間連続電気刺激系の作成。まず、長時間連続刺激系の条件としては外部給電を必要とせず、独立した給電系を持つこと。人工視覚と同じ波形の電気刺激を与えること(図1)。人工視覚で用いる刺激電極を8時間連続通電と16時間の休止を繰り返すこと。の3つとした。電気刺激システムの重量が55グラム程度になったために、体重が700グラム以上まで正常ラットを成長させ、電気刺激システム作成後実際に装着して、ラットに異常が出ないか検討し改良を施した。

図1. 人工視覚で用いられる電流波形(今回は50μAを使用)

(2) この電気刺激システムを用いて1ヶ月以上の長時間連続刺激を行うことを目標として人工視覚による長時間連続電気刺激を行った。人工視覚は AV-DONE として、刺激電極からの電気刺激による脳での誘発電位(EEP)、光による脳での誘発電位(VEP)、光による網膜での誘発電位(ERG)の測定を行い影響を検討した。

(3) AV-DONE の刺激電極(図2)を視神経に埋植(図3)し、ケーブルを頭蓋骨表面まで導き、頭頂部で慢性刺激システムと接続した。慢性刺激システムはラットにリュックを背負わせそこに収納して、ラットが自由に移動できる様にした。また、視路の機能評価のために、視覚野での誘発電位を測定するために、視覚野にステンレス製のネジ電極を、また十字縫合に参照電極を埋植(図4)し、必要時に脳波を測定できるように設置した。

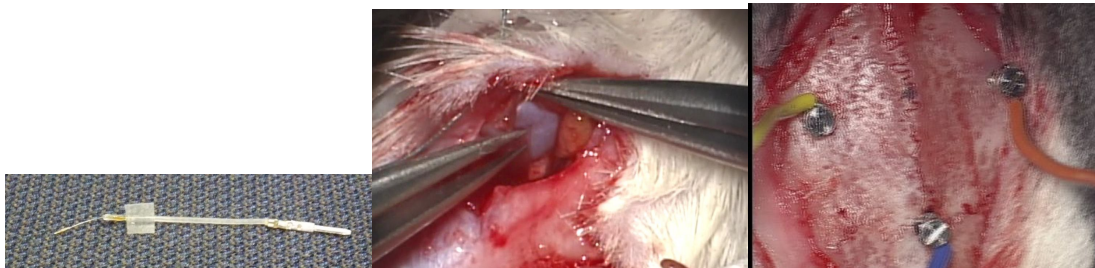


図2. 直径50μmの

AV-DONE方式の刺激電極

図3. AV-DONE 刺激電極

の視神経への埋植

図4. 脳波の観測電極

4. 研究成果

(1) 先に挙げた条件を満たす電池1個で4日間通電できる刺激装置を作成し、700グラムを超えるラットにジャケット共に装着した(図5)。しかし、装着後1ヶ月で10%以上のラットの体重減少が起り、ラットの皮膚とジャケットの擦れを認めた。そのため、電池のサイズを

小型化し、電池 1 個で 2 日間しか通電できなくなったが、通電装置の小型化、ラットジャケットのデザインを変更し、体重減少も 10% 以内に減少させることができた (図 6 , 7)



図 5 . 慢性通電システムの
プロトタイプをラットジャ
ケットによりラットに装着



図 6 . 改良型慢性刺激
装置



図 7 . 電池を小型化した改良
型慢性通電システムをでサイ
ンを変更したラットジャケッ
トによりラットに装着

(2) 埋植後 2 週間の段階で給電部分がラットにより破壊され通電できない状態となり、この時点で ERG、VEP、EEP を測定した。

その結果、ERG (図 8)、VEP (図 9) では埋植眼と反対眼で明らかな差を認めず、慢性の長時間連続電気刺激を視神経に行っても、安全であることが示唆された。

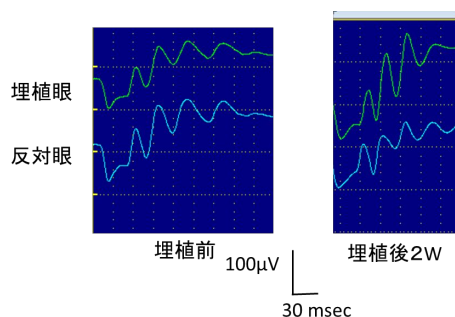


図 8 . 埋植前後の ERG

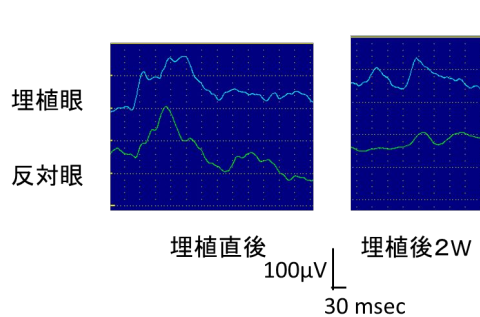


図 9 . 埋植直後と 2 週間後の VEP

また、埋植後 2 週間で EEP を得るためには埋植直後よりも多くの電流を必要とした (図 10) が、ラットにより給電部分を破壊されて通電が困難な状態で行ったため、これが通電によるものか、給電部の損傷によるものかは判断が困難であった。

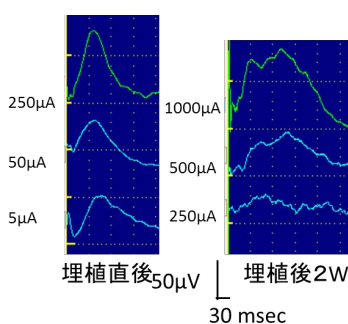


図 10 . 埋植直後と 2 週間後の EEP

今回、長時間電気刺激を行うことができるシステムを開発した。本来であればこれを用いてより長期間の通電を行い長時間慢性連続電気刺激の与える影響を検討したかったが、システムの開発に時間がかかり 2 週間の通電に行うに留まったが、AV-DONE による 2 週間の長時間連続電気刺激の安全性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

1 . Electrophysiological evaluation of a chronically implanted electrode for suprachoroidal transretinal stimulation in rabbit eyes.

Nishida K, Sakaguchi H, Kamei M, Saito T, Fujikado T, Nishida K J Artif Organs. 2019 in press (査読有)

2 . The impact of spot size, spacing, pattern, duration, and intensity of burns on the photocoagulation index in a geometric simulation of pan-retinal laser photocoagulation
Nishida K, Miura K, Sakaguchi H, Kamei M, Wakabayashi T, Hara C, Sakimoto S, Fukushima Y, Sayanagi K, Sato S, Fukuda M, Nishida K
Acta Ophthalmologica 2018 doi: 10.1111/aos.13939. (査読有)

3 . Simulation of pan-retinal laser photocoagulation using geometric methods for calculating the photocoagulation index
Nishida K, Sakaguchi H, Kamei M, Shiraki N, Oura Y, Wakabayashi T, Hara C, Fukushima Y, Sato T, Sayanagi K, Sato S, Fukuda M, Nishida K
Eur J Ophthalmol. 27(2):205-209,2017 (査読有)

4 . One-Year Outcome of 49-Channel Suprachoroidal-Transretinal Stimulation Prosthesis in Patients With Advanced Retinitis Pigmentosa.
Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Endo T, Hirota M, Morimoto T, **Nishida K**, Kishima H, Terasawa Y, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K
Invest Ophthalmol Vis Sci; 57:6147-6157,2016 (査読有)

[学会発表] (計 13 件)

1 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Kamei M, Terasawa Y, Fujikado T, Nishida K
Comparison between the threshold of new and conventional electrodes of Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical stimulation (AV-DONE).
Poster presentation at 3rd International Brain Stimulation Conference, February 24-27, 2019, Vancouver, Canada

2 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Kamei M, Terasawa Y, Fujikado T, Nishida K
The threshold of new device for Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical stimulation (AV-DONE).
Poster presentation at Neuroscience 2018, November 3-7, 2018, San Diego, CA, USA

3 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Nishida K
The various colors of the phosphenes elicited by Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical stimulation (AV-DONE).
Poster presentation at American Society of Retina Specialists 36th Annual Meeting, July 20-25, 2018, Vancouver, Canada

4 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Nishida K.
3D simulation of pan-retinal laser photocoagulation for calculating the photocoagulation index using optical analysis software Poster presentation at annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), April 29-May 3, 2018, Honolulu, HI, USA

5 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Kamei M, Terasawa Y, Fujikado T, Nishida K

The color of the phosphenes elicited by Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical stimulation (AV-DONE).

Poster presentation at Neuroscience 2017, November 11-15, 2017, Washington, DC, USA

6 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Nishida K

Simulation of panretinal laser photocoagulation using optical analysis software

Poster presentation at American Society of Retina Specialists 35th Annual Meeting, August 11-15, 2017, Boston, MA, USA

7 . **Nishida K**, Miura K, Sakaguchi H, Nishida K.

Simulation of panretinal laser photocoagulation based on the photoreceptor densities.

Poster presentation at annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), May 7-11, 2017, Baltimore, MD, USA

8 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Kamei M, Cecilia-Gonzalez C, Terasawa V, Velez-Montoya R, Fujikado T, Sanchez-Fontan R, Ozawa M, Quiroz-Mercado H, Nishida K

The characteristics of the phosphenes elicited by Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical stimulation (AV-DONE).

Poster presentation at 2nd International Brain Stimulation Conference, March 5-8, 2017, Barcelona, Spain

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

The effect of electrode conditions for surrachoroidal-transretinal stimulation system on electrically-evoked potentials.

Poster presentation at Neuroscience 2016, November 12-16, 2016, San Diego, CA, USA

1 0 . **Nishida K**, Sakaguchi H, Kamei M, Terasawa Y, Fujikado T, Nishida K

The shape of the phosphenes elicited by Artificial Vision by Direct Optic Nerve Electrical stimulation(AV-DONE).

Poster presentation at The 9th The Eye and The Chip World Research Congress September 18-20, 2016, Detroit, MI, USA

1 1 . **Nishida K**, Kamei M, Wakabayashi T, Sakaguchi H, Nishida K

The influence of the spacing and the duration on photocoagulated area in panretinal photocoagulation

Poster presentation at American Society of Retina Specialists 34th Annual Meeting, August 9-14, 2016, San Francisco, CA, USA

1 2 . **Nishida K**

Visual sensation by optic nerve electrical stimulation.

Oral Presentation at BIT's 7th Annual World Congress of NeuroTalk-2016, May 20-22, 2016,

Beijing, China

13 . 3Dイメージングを用いた人工視覚システムの評価 (ポスター)

西田健太郎、坂口裕和、瓶井資弘、不二門尚、西田幸二

第55回日本網膜硝子体学会総会

2016年12月2日～4日 東京

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。