

Press RELEASE ご取材案内

配布先：文部科学記者会、科学記者会、
山口県教育庁記者クラブ、宇部市記者クラブ、山口県政記者クラブ
報道各社：科学部・社会部 ご担当者各位

2024年5月8日
早稲田大学
山口大学

「透明度」「電気伝導度」「柔軟性」に優れる多点マイクロ電極搭載 コンタクトレンズを開発

網膜の局所的応答測定に成功し緑内障や網膜色素変性症に伴う盲点評価へ期待 今後事業化に向けた臨床試験へ

発表のポイント

- 市販のコンタクトレンズに搭載可能な、小さく透明で柔らかい複合マイクロメッシュ電極を実現
- 本研究グループがこれまでに開発した導電性高分子を用いた電極技術により実際に市販のコンタクトレンズへの貼付、および局所的に絶縁することに成功
- これにより、網膜の局所的な応答を計測する複数点同時網膜電位計測が可能
- 本成果は、緑内障や網膜色素変性症に伴う盲点評価につながります

早稲田大学大学院情報生産システム研究科の三宅丈雄（みやけたけお）教授・アザハリ・サマン助教の研究グループと山口大学大学院医学系研究科眼科学講座の木村和博（きむらかずひろ）教授・芦森温茂（あしもりあつしげ）助教らの研究グループは、市販のコンタクトレンズに搭載可能な、小さく透明で柔らかい多点マイクロ電極を開発し、これまで技術的な課題のあった網膜の局所的な応答を測定することが可能となることを確かめました。これは、半導体微細加工技術によって、実用にも耐えうる82%以上の光透過性を持ち、かつ、微小な電位を計測可能な複合マイクロメッシュ電極(導電性高分子と金の複合化)です。さらに、市販のコンタクトレンズに本マイクロ電極を貼り付け、網膜電図(ERG)計測に用いる以外のリード線を絶縁化することにも成功しました。開発した電極は、角膜上皮細胞を用いて95%以上の生存率を実現できること、また、家兎試験によって市販のERG電極と同等の性能を有することを確認しました。さらに、アレイ化された7マイクロ電極でERGを多点計測できることを確かめました。これら成果は、緑内障や網膜色素変性症に伴う盲点評価などにつながります。

以上は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)、キヤノン財団の助成による成果であり、2024年5月7日にWileyの科学誌「Advanced Materials Technologies」にオンライン版で公開されました。



図1. 透明で柔らかいマイクロ電極による多電極網膜電位計測システム

(1) これまでの研究で分かっていたこと (科学史的・歴史的な背景など)

網膜電図 (ERG, Electroretinogram) ※¹ は、光刺激に応答する網膜 (視神経細胞が刺激される) から発生する電位を角膜上のセンサ電極で測定します。一般的には、網膜変性疾患の検査で利用されることが多く、基礎研究から臨床的な応用まで幅広く利用されています。

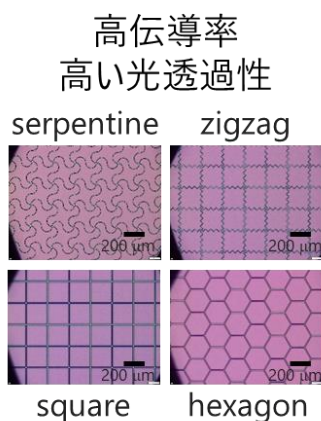
ERG 測定には、電気化学計測 (ポテンショスタットなど) と同様、検出電極 (間電極)、参照電極 (不間電極)、接地電極からなる 3 電極システムが必要です。検出電極は角膜または結膜に、参照電極は測定器のグラウンドに相当し、接地電極は耳たぶなどに接触させます (図 2 参照)。歴史的には、角膜上で計測するタイプと結膜周辺 (リングやフックタイプのワイヤー電極) で検出する 2 種類のタイプが存在しますが、現在では角膜上で測るタイプが主流となっており、実用性や安全性の観点でレンズ形状に加工された硬質なプラスチック上に金属が配線された製品が市販されています。これら一般的な 1 電極による ERG 計測は、学術的には全視野網膜電図 (FF-ERG, full field electroretinogram) と言い、網膜の局所的な応答を取得することができないなどの課題を有していました。局所的な応答 (=空間的な差異を調べる) を測定する方法として、多局所網膜電図 (MF-ERG, multifocal electroretinogram) や多電極網膜電図 (ME-ERG, multi-electrode electroretinogram) があります。MF-ERG は、光を網膜の特定の位置に照射し、その際の ERG を単一電極で計測する手法となるため、高解像度でスキャン可能な光刺激装置が必要となります。一方、ME-ERG は、FF-ERG と同等の光照射システムが利用できますが、電極を多点配置して測定することが必要となるため、電極およびレンズ全体の透明性および加工技術などの高度化に課題を有していました。

(2) 今回の研究で実現したこと

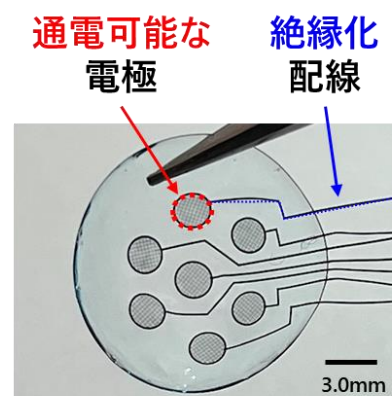
このような背景の中、本研究グループは、半導体微細加工技術と電気メッキ技術を組み合わせることで透明度、電気伝導度、柔軟性に優れるメッシュ電極を作製し、ERG 計測可能な多電極化、市販のコンタクトレンズ上への接合および局所的絶縁化に成功しました (図 2)。また、安全性に関しては、角膜上皮細胞による細胞生死判定および家兎を用いた多電極 ERG 計測および評価にも成功しました。

本研究開発のポイント

1. マイクロ電極設計



2. 局所的な絶縁化技術



3. 非臨床試験

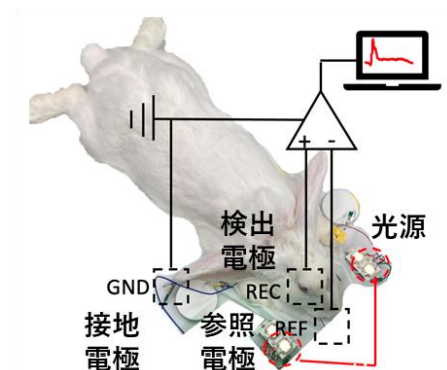


図 2. 本研究で実現された主な成果

(3) そのために新しく開発した手法とその性能

透明で柔らかい金属電極を作製するために、形状 (Serpentine, square, zigzag, hexagon : 図 2 左参照)、幅 (5, 7, 9 μm) およびユニット幅 (200, 500, 1000 μm) を変えたマイクロメッシュ電極を作製し、透過性および 10%歪を加えた際の抵抗値変化を評価しました (図 3)。ここで用いた金属は、電気メッ

キで作製された金となります。透明性に関しては、すべてのマイクロメッシュ電極において、80%以上の透過性を示しましたが、10%歪においては、Serpentine と hexagon のみ歪に耐えることを確認しました。ソフトコンタクトレンズを用いた場合、眼圧などの変化によってレンズに~3%程度の歪が生じるため、検出電極の伸縮性が求められます。また、開発したメッシュ電極は市販のコンタクトレンズ上に貼り付け、レンズ表面に作製し、角膜とコンタクトする必要があるため、本研究グループがこれまでに用いてきた導電性高分子を用いた電極技術を用いました (Advanced Materials Technologies, 4, 1800671, 2019.)。従って、金マイクロメッシュ上に PEDOT 導電性高分子が被覆された構造となります。複合化されたマイクロメッシュ電極においても、80%以上の透過性を有することは確認済みです。

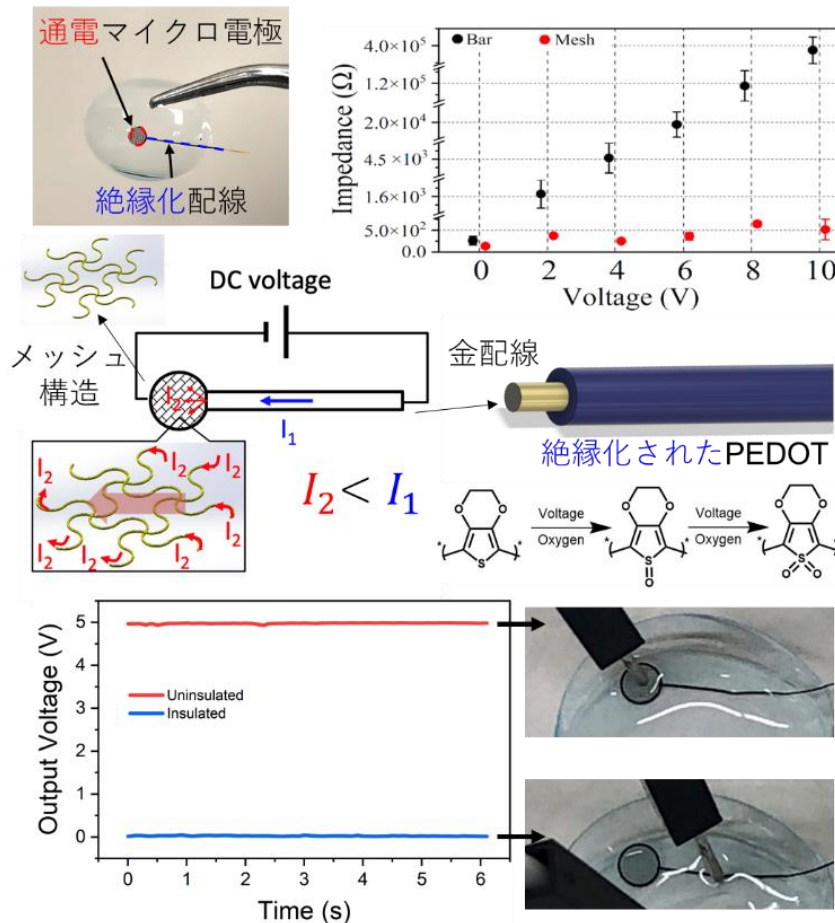


図3. 複合マイクロメッシュ電極性能評価 (ここでは、電極は1本のみ。上図：電圧印加後のメッシュ電極および配線電極のインピーダンス結果、中図：電圧印加による絶縁化概要図、下図：各電極部位における出力電圧測定)

次に、このマイクロメッシュ電極から計測に繋げるリード電極の絶縁をどうするかという課題が、最終的なターゲットである多点電極による E R G 計測で必須となることがわかりました。そこで、本研究グループは、メッシュ電極の導電性高分子のみの導電性を維持する方法として (すなわち、リード線に被覆された導電性高分子を絶縁化する方法)、電極全体の両端に直流電流を印加することで、リード線に流れる電流 (図3における I_1) と金マイクロメッシュ上に新たに流れる電流値 (図3における I_2) を電極構造で制御できることに気づき、COMSOL^{※2}を用いた計算機シミュレーションと実験的に確かめました。シミュレーションの結果より電流密度として約70倍以上の電流値の差があることを確かめ、実験的にリード線上の導電性高分子のみが過酸化される

こと、また、フーリエ変換赤外線分光法による分子振動解析で導電性高分子の構造変化を確かめました。さらに、通電試験を実施したところ、マイクロメッシュ電極を介してのみ電圧が計測されることを確かめました。

開発した複合化マイクロメッシュ電極の生物学的安全性と動物試験による E R G 計測電極としての性能を評価しました (図 4)。ヒト由来の角膜上皮細胞(HCEC)を用いて、各マイクロメッシュ電極 (Au, Au/PEDOT, Zn) 上での細胞生存率を求め、その結果 Au と Au/PEDOT 電極上では 90%以上の高い生存率を保つのに対し、Zn 電極上では金属イオンのリークにより生存率が 50%以下まで低下することが明らかになりました。従って、電気メッキで作製した Au/PEDOT 複合電極は、十分な安全性を有していると言えます。さらに、本複合マイクロメッシュ電極をアレイ化 (7 電極)した多電極レンズを試作し、家兔の眼に装着させて各電極から E R G が計測できることを確認しました。本研究で開発したメッシュ電極から取得した網膜電位信号は、市販の E R G 電極と同等の性能を有していることを確認しています。

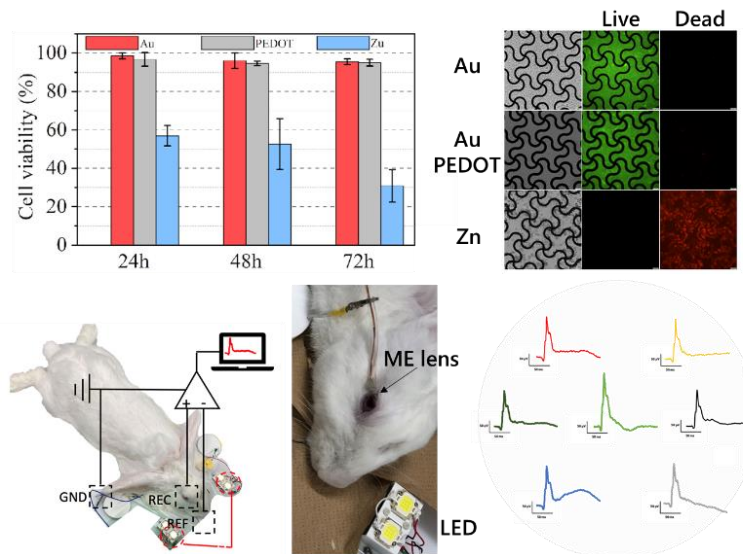


図 4. 安全性および多点電極 ERG 計測評価 (上図: 各電極における細胞生存率評価と蛍光顕微鏡評価、下図: 家兔を用いた ME-ERG 計測結果)

(4) 今後の展望

今後は、事業化に向け、本計測レンズを用いて臨床試験に取り組みます。また、本プロジェクトにご興味のある企業からのお問い合わせをお待ちします。

(5) 用語解説

※1 網膜電図:

可視光を照射した際に、網膜から発生する電位の変化を記録します。これによって、網膜が正常に働いているかどうかを診断することができます。

※2 COMSOL:

有限要素法を基盤とするシミュレーションソフトウェア。基本的工学分野から様々な応用分野における計算機シミュレーションを実現することができます。

(6) 論文情報

雑誌名 : Advanced Materials Technologies

論文名 : Multi-electrode Electroretinography with Transparent Microelectrodes Printed on a Soft and Wet Contact Lens

執筆者名 : Lunjie Hu, Saman Azhari, Qianyu Li, Hanzhe Zhang, Atsushige Ashimori, Kazuhiro Kimura, and Takeo Miyake

掲載日 (現地時間) : 2024 年 5 月 7 日

掲載 URL : <https://doi.org/10.1002/admt.202400075>

DOI : 10.1002/admt.202400075

(7) 研究助成 (外部資金による助成を受けた研究実施の場合)

日本医療研究開発機構医療機器等研究成果展開事業 (開発実践タイプ) , JP23hma322020
キャノン財団研究助成

本研究に関するお問い合わせ先

早稲田大学大学院情報生産システム研究科 教授

三宅 丈雄 (ミヤケ タケオ)

Tel: 093-692-5158 E-mail: miyake@waseda.jp

山口大学大学院医学系研究科眼科学講座 教授

木村 和博 (キムラ カズヒロ)

Tel: 0836-22-2278 E-mail: k.kimura@yamaguchi-u.ac.jp

報道に関するお問い合わせ先

早稲田大学広報室広報課 (時任)

電話 : 03-3202-5454 E-mail : koho@list.waseda.jp

山口大学医学部総務課広報・国際係

電話 : 0836-22-2009 E-mail : me268@yamaguchi-u.ac.jp