

人工視覚

*¹大阪大学大学院・医学系研究科システム生理学, *²同 感覚機能形成学, *³同 眼科学

澤井 元*¹, 三好 智満*¹, 不二門 尚*², 田野 保雄*³

Hajime SAWAI, Tomomitsu MIYOSHI, Takashi FUJIKADO, Yasuo TANO



1. はじめに：人工視覚とは

成熟した哺乳動物の中樞神経系では、神経細胞の自発的再生能力は極めて乏しい¹⁾。視覚系においても、網膜色素変性や加齢黄斑変性などの視細胞変性疾患、緑内障や糖尿病網膜症での神経節細胞変性、視神経への外傷、脳梗塞などのように、網膜から皮質視覚野に至る視覚神経回路のいずれかの部位に損傷や変性が生じると、永続的な視覚機能障害が発生する事になる。これらの障害により失われた視機能を回復させる治療は残念ながら未だ確立していない。こうした患者の視機能回復をめざして研究開発が進められているのが、人工視覚システム（以下人工視覚）である。人工視覚では目にかわってデジタルビデオカメラで外界の視覚情報を取り込む。そのカメラの画像データを基に、障害部位より中枢側に残存する視覚神経回路を直接興奮させることにより、疑似光覚（フォスフェン）を発生させる。つまり、障害部位をバイパスし、視覚情報を疑似光覚の集合体として知覚させようとするものである。

神経回路を直接興奮させる方法としては、興奮性神経伝達物質の微量放出や磁気刺激なども提案されているが、ほとんどの人工視覚には電気刺激が用いられている。電気刺激による人工視覚は、以下の4つの機能ユニット：カメラ（画像取得部）、イメージプロセッサ（画像データ処理部）、刺激装置、刺激電極から構成される。これらに加えて電源供給部が必要になる。現時点では、多くの人工視覚が体内に埋植される装置と体外装置に分かれており、その間の無線送信により体内装置に電力とデータを供給する形式をと

る。体内装置の核となるのは、残存する神経回路と装置とのインターフェースとなる刺激電極アレイ（刺激電極を格子状に多数配列したもの）である。人工視覚は、電極アレイの設置部位、すなわち、刺激部位に応じて皮質インプラント（皮質補綴とも言う）、網膜インプラント（人工網膜・網膜補綴とも言う、以下人工網膜）、視神経刺激インプラントに大別され、それぞれ適応患者（疾患）が限定され、同時に電極デザインや画像データ処理法も変わる。

皮質補綴は、電極アレイを後頭葉の一次視覚野（V1）に置くもので、当初は網膜への埋植に比べて埋植手術の難易度が低かったことから、網膜補綴より古くから研究され²⁾、Dobelle博士によって臨床研究にまで進んだ³⁾。皮質補綴は、網膜から視神経・視床に至る視覚経路のさまざまな疾患に適応可能である長所を持つ。その反面、網膜からV1に至る神経回路が果たしている高度な視覚情報処理をイメージプロセッサに代行させる必要がある。また、V1の場所とその視野再現様式に個人差が大きいことから精確な電極設置が困難であり、電極アレイに対して発生する疑似光覚のマップが大きく歪むという短所がある。現在、ユタ大学やイリノイ工科大学（米）、European CortiVis consortium（スペイン）、モントリオール大学（カナダ）などで研究が続けられている。紙面の関係で皮質補綴の詳細については、他の総説^{4),5)}に譲る。

これに対して、人工網膜は文字通り、網膜に刺激電極アレイを埋植するもので、網膜情報の出力を担う網膜神経節細胞とその軸索が残存していることが前提となることから、適応疾患は網膜色素変性や加齢黄斑変性などの視細胞変性疾患に限られる。この点で人工網膜は、内耳有毛細胞が変性した蝸牛に電極を埋植し、聴神経を電気刺激することで聴覚を回復させた人工内耳の視覚版と言えよう。適応疾患に限られるが、網膜はV1に比べるとほぼ視野空間を

■ 著者連絡先

大阪大学大学院・医学系研究科システム生理学
(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)
E-mail. h_sawai@phys2.med.osaka-u.ac.jp

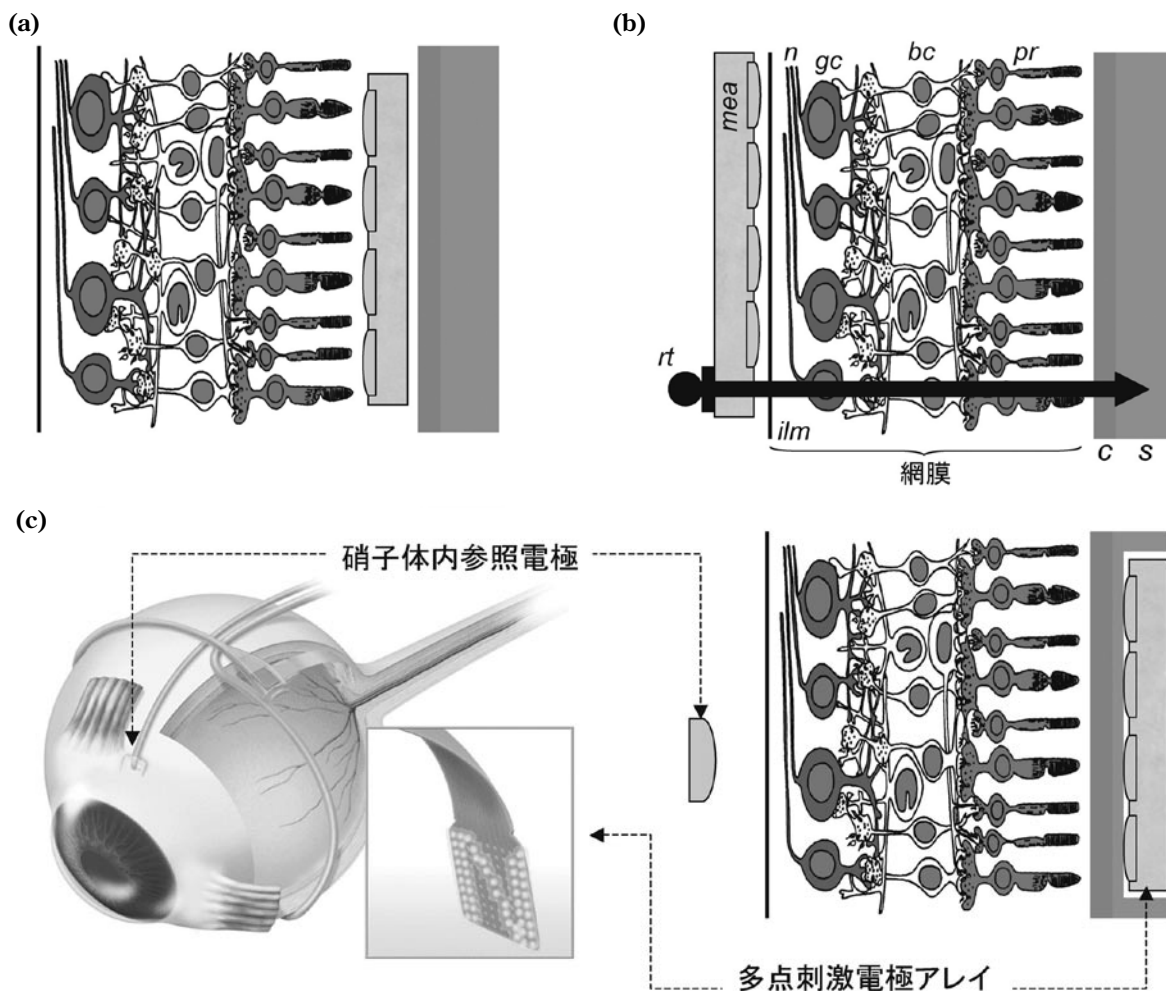


図1 人工網膜における主な網膜刺激方式

(a) 網膜上刺激型, (b) 網膜下刺激型, (c) 脈絡膜上-経網膜刺激 (STS) 型
 bc: 双極細胞, c: 脈絡膜, gc: 神経節細胞, ilm: 内境界膜, mea: 多点刺激電極アレイ, n: 視神経,
 pr: 視細胞, rt: 網膜タック (電極アレイを固定するためのピン), s: 強膜

忠実に再現するので、カメラ画像の各画素の位置を電極アレイ上の各電極の位置に対応させればよい。

マイクロエレクトロニクスの急速な進歩による装置の小型化と網膜手術の進歩を背景に1990年以降、人工網膜の研究開発が盛んになった。人工網膜はさらに電極アレイを網膜の内境界膜に接触させる網膜上刺激型(図1a)と、局所の網膜剥離を作って網膜と色素上皮との間に電極アレイを滑り込ませる網膜下刺激型(図1b)、視神経をカフ電極(視神経を包むチューブの内面に刺激電極を配したもので)刺激する視神経刺激型に分類される⁶⁾。網膜上刺激型では、Humayum博士が率いるLos Angelesのグループ(南カリフォルニア大学と企業Second Sightとの産学連携事業)やWalter博士, Eckmiller博士を中心としたドイツのEpiRet Implant consortium, Interigent Medical Implants社(スイス)の研究が先行しており、既に慢性埋め込み臨床試験の

段階に移っている。一方、網膜下刺激型は、元来ビデオカメラを使わず光電変換素子の電極アレイを網膜下に埋め込み、素子にあたる光によって発生する電圧を用いて、各素子下の網膜を局所刺激するもの⁷⁾が基礎となっている。つまり、視細胞の機能をそのまま単一の電子デバイスに肩代わりさせるもので、全てを眼球内に埋め込む点で理想的人工網膜であったが、眼内に投射される光によって発生する電圧が網膜神経回路を興奮させるには不十分であることが判り、今では電極部だけを網膜下に埋め込み、受光部と刺激装置を別に配置する形式をとっている。Rizzo博士を中心としたBoston Retina Implant Consortium(米)とZrenner博士を中心としたSubretinal Implant Consortium(独)の研究が先行している。

視神経刺激型の人工視覚はベルギーのVeraart博士, Delbeke博士らが進めているもので、カフ内面にはわずか

4極ないし8極の電極が視神経を取り囲むように配置されているに過ぎないが、驚くことに通電刺激の電流値や頻度を変えると得られる疑似光覚の大きさや位置までもが変化した⁸⁾。さらに、既に臨床試験で埋植手術を受けた患者がトレーニングとチューニングの結果、コントラストの高い図形の識別が可能になったことが示されている⁹⁾。

2. 国内の人工視覚研究

日本でも2001年、経済産業省・厚生労働省の主導で大阪大学、奈良先端科学技術大学院大学、名古屋大学、九州大学、杏林大学、(株)ニデックからなる人工視覚システム開発のコンソーシアムが組織された。そこでは、完全失明の網膜色素変性患者に指数弁レベルの視力を提供可能な人工網膜を2010年までに完成させることを目標にしている。このプロジェクトにおいて、我々は電極を網膜に直接接触させない新しい刺激方式を開発した。それが脈絡膜上-経網膜刺激 (suprachoroidal-transretinal stimulation, STS) 法である (図1c)。強膜の一部を切除して脈絡膜上に電極アレイを設置し、硝子体内に刺入した参照電極との間で経網膜的に通電刺激を行うもので、網膜上刺激法や網膜下刺激法に比べると電極設置による網膜侵襲がないため、電極の埋植手術は比較的容易であり、将来的には電極の交換や除去も可能である (なお、STS法を網膜下刺激に分類する総説⁴⁾も見受けられるが、誤りである)。

我々はまず網膜色素変性症モデルラットを使った電気生理学的実験で、脈絡膜上に置いた単一電極と硝子体内参照電極との間の通電に対応して、視神経の投射先である上丘から局所的な誘発電位が記録できることを示して、STS法の有効性を立証し¹⁰⁾、さらに効果的に網膜興奮を生じさせる刺激パラメータの解析を行った¹¹⁾。また、ウサギを用いて電極アレイを埋植する術式 (強膜ポケット法) を開発し¹²⁾、長期埋植 (半年~1年) で網膜に対する障害が起らないことを確認した。さらに、組織障害を起こす通電電荷量を検討し、それ以下の強さの電気刺激で十分に皮質誘発電位が発生することを確かめた¹³⁾。これらの基礎研究をもとに、2006~8年に大阪大学・眼科において4名の網膜色素変性患者の急性臨床試験が行われた。局所麻酔下で強膜下に3×3極のアレイを設置し、各電極に矩形パルス電流を与えると、パチンコ玉から500円硬貨サイズの疑似光覚が見えるという報告が得られた。各閃光の相対的位置関係はそれぞれ刺激電極の位置と対応しており、さらに隣接した2つの電極で同時に刺激すると、2つに分離した疑似光覚の点またはひょうたん型や棒型の疑似光覚が見えたという。

STS法は国際的にも関心を集めており、豪州のグループ¹⁴⁾、韓国のグループ¹⁵⁾、Rizzo博士らのグループ¹⁶⁾も採用ないし検討を行っている。国内では我々以外に東北大学の小柳博士ら¹⁷⁾が人工網膜の開発を行っている。

3. 最近の研究動向

人工網膜が提供する視機能は電極アレイの電極密度と刺激閾値に大きく左右される。電極密度を高めれば空間分解能が向上する一方で、個々の電極面積が縮小するため単位面積当たりの通電電荷量が増大する。この量が電極素材の持つ電荷注入能力を超えれば、電極の分解が生じるだけでなく発熱やpH変化による組織損傷を招く。現在、電極材料には白金イリジウムが広く用いられているが、酸化イリジウム、窒化チタニウムなどのより高い電荷注入能力を持った素材の加工技術の確立と生体適合性、耐久性の検証が待たれている。同時に、刺激効率を高めて刺激閾値を低く抑えることが出来れば、各電極による網膜興奮は限局し、より小さな疑似視覚を発生させることが出来る。そのためには各電極を刺激目標の網膜内層ニューロンに近接させれば良いが、網膜内への電極刺入には、網膜組織の損傷が避けられない。特に硝子体側からの電極刺入では、視神経線維を寸断する危険性を伴う。

この問題に対して、スイスのGerding博士は低侵襲の貫通電極アレイを開発している。剣山型の電極アレイを強膜側に置いて眼球中心に向けて適度な圧力をかけておくと、電極先端は徐々に組織に食い込み、数週間後強膜・脈絡膜を貫通し網膜に達する。時間をかけて電極が貫通していくためか、組織損傷は電極通過部に限局されるという¹⁸⁾。また、中国の上海交通大学グループ (C-Sight) は内面に針電極を埋め込んだ視神経刺激電極を使用している¹⁹⁾。このカフ電極では、電極先端が視神経内に刺入されるので、前述のVeraart博士らの視神経刺激に比べて侵襲は大きい。高解像度のイメージが得られる可能性はある。また、大阪大学眼科では、視神経乳頭部に針電極を複数本刺入し、視神経線維を局所刺激する独自の視神経刺激型人工網膜の開発・研究を行っている²⁰⁾。これらのアプローチは電極刺入による組織損傷の大きさとその残存神経回路に対する長期的影響を評価することが望まれる。網膜内への電極刺入が不可避なら、電極を小さく細くすることで侵襲を抑えることが出来る。この点で、石田博士 (豊橋技術科学大学) らの開発したウィスカー電極 (ヒゲ結晶電極)²¹⁾ は、直径数 μm 、長さ数十 μm と従来の剣山型電極アレイに比べて格段に小さく、網膜への応用が期待される。

一方、電気刺激以外のアプローチで視機能回復を図ろう

とする研究にも新たなアプローチが出てきた。遺伝子工学的手法を用いて、残存する網膜神経細胞に光変換機能を持たせるというもので、ホウレン草の光合成に関わる光電変換タンパク Photosystem²²⁾や、緑藻類のチャンネルロドプシン-II^{23),24)}などの光感受性イオンチャンネルの遺伝子導入が試みられている。また、少数の網膜神経節細胞のサブグループが元々持っている視物質メラノプシンを他の神経節細胞にも強制発現させる試み²⁵⁾が報告されており、これらの遺伝子を網膜に導入された網膜色素変性症動物は、光に対する応答を示した。このアプローチは、厳密には人工網膜の範疇外になるが、永続的な発現性とベクターの安全性が保証されれば極めて有望な治療となりえよう。

4. 将来の展望

人工網膜では、画像情報を画素に分解して各画素に対応する電極で残存する網膜回路に興奮を発生させることから、当初は人工網膜によって電光掲示板の画面を見るような視覚がユーザーにもたらされると想定されていた⁶⁾。2000年代半ば頃より、複数の人工網膜研究グループが急性臨床試験に乗り出した結果^{26)~28)}、その知見から新たな課題が浮上してきた。その一つが人工網膜によってもたらされる知覚の特性である。電極が格子状に配列されていても、各電極によって生じる疑似光覚の位置は格子状にならず、個々の疑似光覚の大きさや形状も均一ではないことが分かってきた。また、閾値が上昇し、刺激強度の調整が必要になったという。その上、現状の限られた数の画素に分割された画像情報をもとに誘発された光覚では、ユーザーにとって如何なる像なのか認識できない可能性も出てくるであろう。従って、人工網膜で得られる知覚を電光掲示板の様に想定するのは現実的ではない。皮質インプラント方式と同様、各電極によって惹起される疑似光覚の特徴を精確に把握することと、同時に疑似光覚と元イメージとを絶えずマッチングさせるエンコーディング調整技術が必要であり²⁹⁾、このマッチングには、人工内耳のような一種のリハビリテーション訓練も求められよう。この観点から、人工網膜の提供する疑似光覚をシミュレーションし、その結果を行動学的実験で評価する研究も現れている³⁰⁾。

臨床研究では疑似光覚の個人差も大きいことが分かってきた。患者の疾患の種類や経緯により網膜変性の進行状況が異なり、その変性に伴う神経回路のリモデリング³¹⁾によって大きな個人差が生まれる結果、個々の電極に対応する網膜局所回路の機能差が大きくなったものと考えられる。人工視覚の埋植対象者の視機能、特に残存神経節細胞の機能を精確に評価することは^{32),33)}、上述のエンコーディ

ングの最適化にとっても重要になる。網膜変性にともなう残存回路のリモデリングは、機能的には大きな問題ではないとする知見もある³⁴⁾が、中枢神経系の可塑性は広く知られており、埋植された装置による機械的・化学的刺激や慢性通電刺激によって、網膜神経回路に新たなリモデリングが生じる可能性もある。臨床研究と並行して、網膜だけでなく視覚系全体の可塑性に関する基礎研究も重要と考える。もちろん、実用に向けては慢性試験による長期の安全性(生体非適合性と通電による傷害発生)と人工網膜の耐久性の検証は急務である。

以上を概観すると、現時点での人工網膜が提供できる視覚は、健全な視覚とは視野・解像度の点で大きく異なると予想される。この現状に対して人工視覚の開発自体を否定するような意見を耳にすることは甚だ残念であるが、問題点が明確化することは、研究開発のプロセスにおいて必然の過程である。既に世界で100以上の研究グループが本稿で取り上げた技術的課題の克服に取り組んでおり、その進展によってより高次な視機能の回復が期待される。

文 献

- 1) Ramon y, Cajal S: 1928 in "Degeneration and regeneration in the nervous system" translated by May RM, ed by Defelipe JD, Jones EG, Oxford University Press, USA, 1991
- 2) Brindley GS, Lewin WS: The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J. Physiol* **196**: 479-93, 1968
- 3) Dobbelle WH: Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO J* **46**: 3-9, 2000
- 4) Dowling J: Artificial human vision. *Expert Rev Med Devices* **2**: 73-85, 2005
- 5) Cohen ED: Prosthetic interfaces with the visual system: biological issues. *J Neural Eng* **4**: R14-31, 2007
- 6) Zrenner E: Will retinal implants restore vision? *Science* **295**: 1022-5, 2002
- 7) Chow AY, Chow VY: Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. *Neurosci Lett* **225**: 13-6, 1997
- 8) Delbeke J, Oozeer M, Veraart C: Position size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation. *Vision Res* **43**: 1091-102, 2003
- 9) Brelen ME, Duret F, Gerard G, et al: Creating a meaningful visual perception in blind volunteers by optic nerve stimulation. *J Neural Eng* **2**: S22-8, 2005
- 10) Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, et al: Electrophysiological studies of the feasibility of suprachoroidal-transretinal stimulation for artificial vision in normal and RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **45**: 560-6, 2004
- 11) Sawai H, Kuroda M, Fujikado T, et al: Pulse parameters affecting rat collicular evoked potentials to suprachoroidal-transretinal electrical stimulation for retinal prosthesis. *ARVO Annual Meeting Abstracts S652*, 2007
- 12) Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, et al: Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel

- electrode array in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **243**: 169-74, 2005
- 13) Nakauchi K, Fujikado T, Kanda H, et al: Threshold suprachoroidal-transretinal stimulation current resulting in retinal damage in rabbits. *J Neural Eng* **4**: S50-7, 2007
 - 14) Chowdhury V, Morley JW, Coroneo MT: Evaluation of extraocular electrodes for a retinal prosthesis using evoked potentials in cat visual cortex. *J Clin Neurosci* **12**: 574-9, 2005
 - 15) Kim ET, Seo JM, Zhou JA, et al: A retinal implant technology based on flexible polymer electrode and optical/electrical stimulation. 2004 IEEE International Workshop on Biomedical Circuits and Systems: S1.8-12-15, 2004
 - 16) Jensen RJ, Rizzo JF: Thresholds for activation of rabbit retinal ganglion cells with a subretinal electrode. *Exp Eye Res* **83**: 367-73, 2006
 - 17) Tanaka T, Sato K, Komiya K, et al: Fully implantable retinal prosthesis chip with photodetector and stimulus current generator. IEEE International Electron Devices Meeting (IEDM) Tech Dig1015-8, 2007
 - 18) Gerding H: The Minimally invasive retina implant project. in "Visual Prosthesis and Ophthalmic Devices". Ed by Tombran-Tink J, Barnstable C, Rizzo JF Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2007, 95-106
 - 19) Chai X, Li L, Wu K, et al: C-Sight visual prostheses for the blind. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* **27**: 20-8, 2008
 - 20) Fang X, Sakaguchi H, Fujikado T, et al: Electrophysiological and histological studies of chronically implanted intrapapillary microelectrodes in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **244**: 364-75, 2006
 - 21) Ishida M, Kawano T, Futagawa M, et al: A Si nano-micro-wire array on a Si (111) substrate and field emission device applications. *Superlattices and Microstructures* **34**: 567-75, 2003
 - 22) Kuritz T, Lee I, Owens ET, et al: Molecular photovoltaics and the photoactivation of mammalian cells. *IEEE Trans Nanobiosci* **4**: 196-200, 2005
 - 23) Bi A, Cui J, Ma YP, et al: Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron* **50**: 23-33, 2006
 - 24) Tomita H, Sugano E, Yawo H, et al: Restoration of visual response in aged dystrophic RCS rats using AAV-mediated channelopsin-2 gene transfer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48**: 3821-6, 2007
 - 25) Lin B, Koizumi A, Tanaka N, et al: Restoration of visual function in retinal degeneration mice by ectopic expression of melanopsin. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**: 16009-14, 2008
 - 26) Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al: Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res* **43**: 2573-81, 2003
 - 27) Rizzo JF, Wyatt J, Loewenstein J, et al: Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with a microelectrode array during short-term surgical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**: 5362-9, 2003
 - 28) Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, et al: Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* **143**: 820-7, 2007
 - 29) Eckmiller R, Neumann D, Baruth O: Tunable retina encoders for retina implants: why and how. *J Neural Eng* **2**: S91-104, 2005
 - 30) Dagnelie, G: Psychophysical evaluation for visual prosthesis. *Annu Rev Biomed Eng* **10**: 339-68, 2008
 - 31) Jones BW, Marc RE: Retinal remodeling during retinal degeneration. *Exp Eye Res* **81**: 123-37, 2005
 - 32) Morimoto T, Fukui T, Matsushita K, et al: Evaluation of residual retinal function by pupillary constrictions and phosphenes using transcorneal electrical stimulation in patients with retinal degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **244**: 1283-92, 2006
 - 33) Okawa Y, Fujikado T, Miyoshi T, et al: Optical imaging to evaluate retinal activation by electrical currents using suprachoroidal-transretinal stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48**: 4777-84, 2007
 - 34) Margolis DJ, Newkirk G, Euler T, et al: Functional stability of retinal ganglion cells after degeneration-induced changes in synaptic input. *J Neurosci* **28**: 6526-36, 2008