

人工視覚デバイス

奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科

太田 淳

Jun OHTA



1. はじめに

網膜は視覚情報を最初に捉える組織として重要な役割を担っており、その網膜が何らかの要因で機能不全となれば失明に至る。図1に示すように網膜は層状の構造をしており、最下層部に光電変換を担う視細胞が位置している。視細胞から様々な細胞群を経て最終的に神経節細胞が出力部となり、視神経を通じてパルス状の信号を出力している。

我が国における失明原因疾患¹⁾のうち上位を占める加齢黄斑変性 (Age Related Macular Degeneration: AMD) や網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa: RP) は、視細胞が機能不全となることで最終的に失明に至るもので、現状では有効な治療法は確立していない。しかしながら、これらの疾患では、神経節細胞などの視細胞以外の網膜細胞がかなりの割合で残存していることが分かっている。従って、これらの残存網膜細胞を電気刺激することで光覚を再建できる可能性がある。これが網膜刺激型と呼ばれる人工視覚の基本的な原理となっている。

刺激部位は網膜だけでなく、図2に示すように大脳視覚野でもよく、また視神経でもよいが、技術的な容易性や安全性の観点から、現在では網膜刺激型が主流である。但し、網膜刺激型は適用できる疾患がRPとAMDに限られているのに対して、視覚野、視神経刺激はより多くの疾患に適用が可能という利点がある。今後は脳科学の発展に伴い、視覚野刺激の研究が進むものと予想される。

本稿では、主として網膜刺激型人工視覚を中心として、人工視覚の構成と原理について述べると共に、現在の開発

状況を概観する。さらに今後の展開として、高分解能化に関して我々の研究成果を中心に述べる。また今後の課題として、電極材料、回路、システムなどについて述べる。

2. 人工視覚の構成と原理

前述したように、網膜刺激型人工視覚では刺激電極アレイを網膜に埋植し、網膜に電気刺激を与えることにより光覚を誘起する。刺激パターンに応じた光覚パターンが認知されると期待されるが、網膜投影パターンと認知パターンとの対応関係 (レチノトピー) は刺激する網膜細胞の種類にも依存し複雑である。

図3に人工視覚の基本構成を示す²⁾。主として体外装置と体内装置から構成されている。外界からの画像情報はカメラシステムなどにより電気信号に変換される。この画像情報は刺激電極数に応じて信号処理 (輪郭抽出や2値化など) され、体外と体内に設置したコイル間の電磁結合により伝送される。電力も同時にコイルで伝送されることが多い。伝送されたデータをもとに、刺激電流生成回路により網膜刺激電流パルスが生成され刺激が行われる。

刺激電極数が少ない場合は刺激電流生成回路と電極を直接接続すればよいが、電極数が100点程度になると Multiplexer (MUX) を用いて接続を切り替える必要がある。刺激電極アレイは眼内に設置するため大きさが限られており、多数の配線をアレイ基板上に引くことができないためである。さらに刺激点数が多い場合には、電極からMUXへの配線が困難となるため、別の構成が必要となる。これについては後述する。刺激電極アレイから出力された電流は、帰還電極へ流れ込む。

図4にシステム全体の外観と、刺激電極アレイデバイスおよび電極アレイの外観を示す。この図では、人工内耳と同じくコイルは耳の後ろ辺りに設置されている (図4a)。

■ 著者連絡先

奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科

(〒630-0101 奈良県生駒市高山町8916-5)

E-mail. ohta@ms.naist.jp

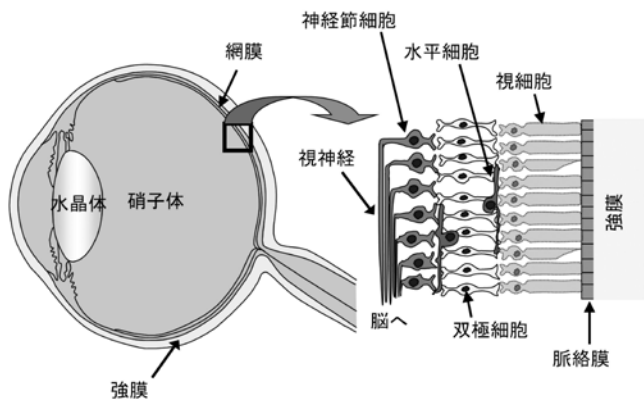


図1 眼と網膜の構造模式図

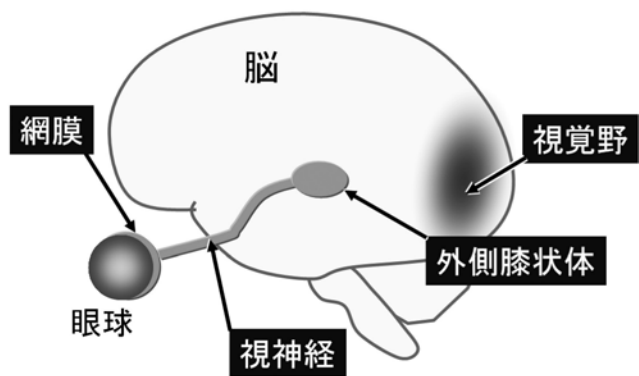


図2 刺激電極の埋植場所
網膜、視神経、視覚野の3か所で埋植が実施されている。

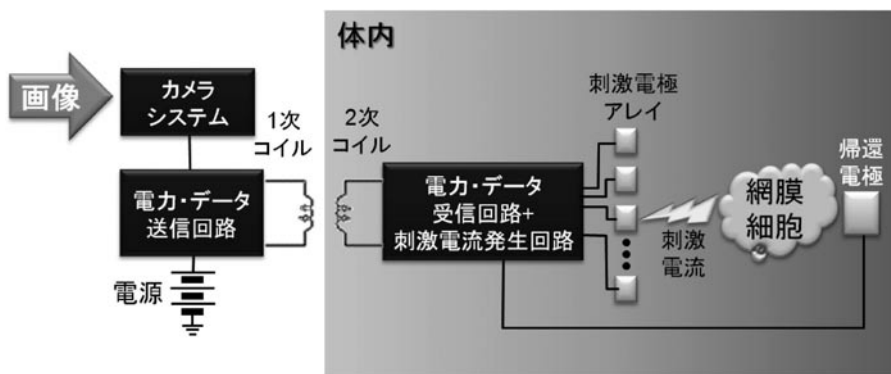


図3 人工視覚システムの構成概念図

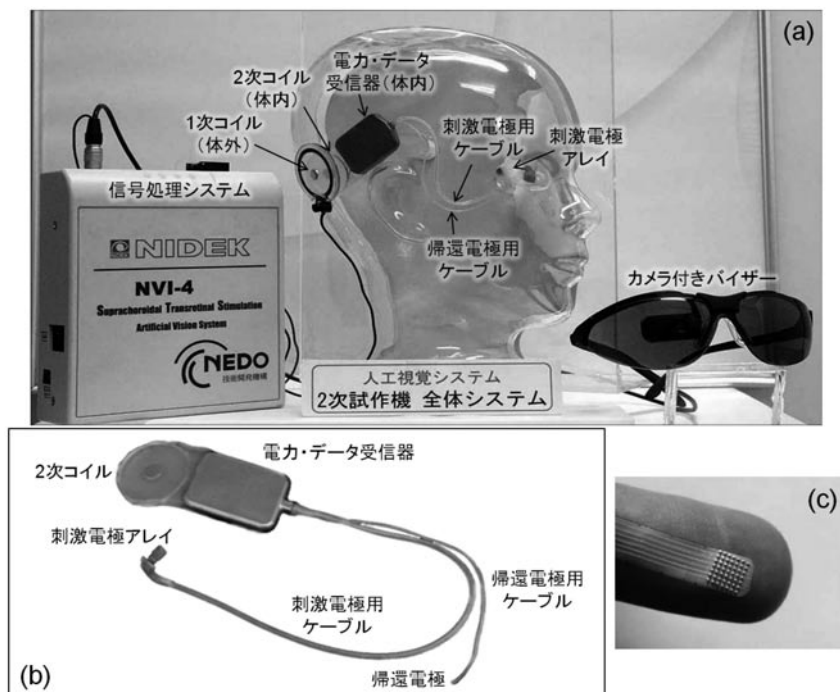


図4 人工視覚システム例
(a) 全体写真, (b) 体内埋植装置, (c) 刺激電極写真。株式会社ニデックのご好意による。

図4bに示す2次コイル埋植位置としては、水晶体内や眼球表面などがあるが、この位置に埋植するとコイルが動くため、電力変動などへの対応が必要となる。図4cに示す電極アレイは49個の白金バルク電極で、電極アレイやケーブルなどには生体適合性があり防水性や電気絶縁特性にも優れたポリレンが包埋材料として用いられている。

3. 網膜刺激方式と開発現状

図5に示すように、網膜刺激方式は刺激電極の設置場所により大きく網膜上、網膜下、脈絡膜上の3つに分類される。図6は世界における人工視覚の開発状況を示したものである。以下順に網膜上、網膜下、脈絡膜上と述べ、最後にその他の方式について言及する。

1) 網膜上方式

開発が一番進んでいるのが網膜上方式である。刺激電極アレイを網膜上に留置する。電極アレイはタックと呼ばれるピンで網膜上に固定する。網膜上方式の利点は、これまで開発された人工内耳とほぼ同じシステムの利用が可能なこと、そのため開発期間を短縮できる。課題は電極と網膜の密着性である。また、網膜上から刺激するため、神経節細胞だけでなく、視神経を刺激する場合もあり得る。このため、ストローク状の光覚が出現する懸念もある。

網膜上方式は、アメリカのSecond Sight社・南カルフォ

ルニア大学により60極の刺激電極をRP患者に慢性埋植した臨床試験が行われ、歩行や文字の読解などが可能になると報告されている³⁾。最近、Second Sight社によるArgus IIと呼ばれる60極のデバイスがヨーロッパとアメリカで認可された。現状では製品化された唯一の人工視覚となっている。電極材料は白金グレー (Pt Gray) と呼ばれる多孔

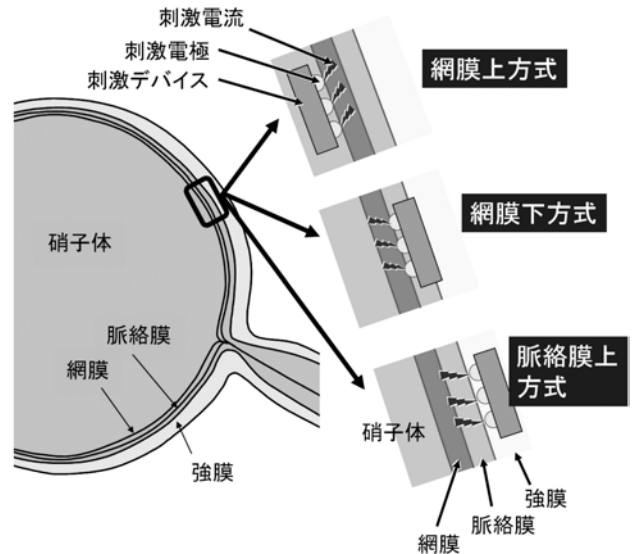


図5 網膜刺激電極埋植箇所
網膜上、網膜下、脈絡膜上の3か所がある。

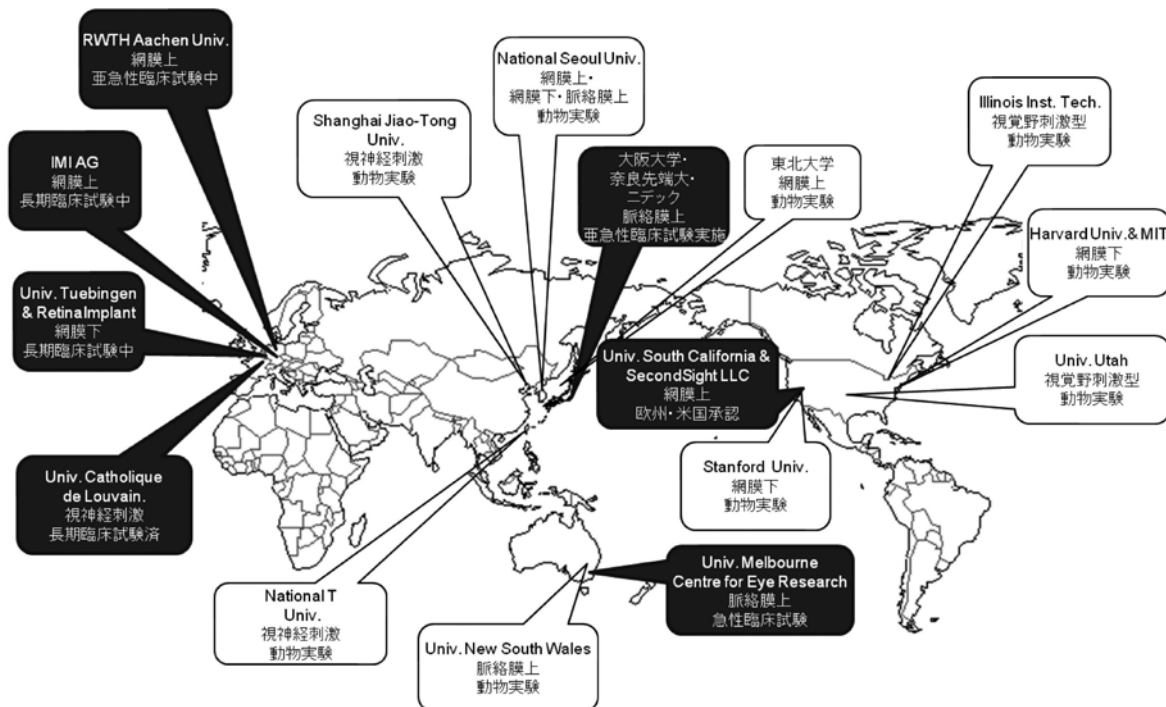


図6 世界における人工視覚の開発状況
黒色はヒト臨床試験実施機関。

質性の白金である。白金黒より耐久性に優れ、また通常のバルク白金より表面積が大きいため、高い電荷注入効率を実現できている。Argus IIでは2次コイルが眼球表面横に設置されている。その他、ドイツのIntelligent Medical Implants社などが網膜上方式での開発を進めている。また、3次元集積回路デバイスを網膜上に応用する試みが東北大学グループにより行われている。3次元集積回路技術により、チップ表面に受光素子アレイを集積化し、チップ裏面には刺激電極アレイを集積化することで、ワンチップで光電変換から刺激電流生成までを行うことが可能である⁴⁾。

2) 網膜下方式

網膜剥離を行った網膜下に刺激電極アレイを挿入留置する方式が網膜下方式である。刺激電極が視細胞に近く網膜との密着性もよい。通常は、カメラを体外に置く構成ではなく、刺激電極と受光素子とを集積化したデバイス構成とすることが多い。これにより、眼球運動に伴い受光素子も動くこととなり、より自然に近い視覚が得られる可能性がある。カメラを体外に置く場合は、眼球運動に合わせてカメラ視点を移動する必要があるため、網膜上方式では、将来刺激点数が増えた場合に視点位置検出が必要となるといわれている。網膜下方式の課題はいくつかある。まず、刺激電極と受光素子を集積化した半導体チップを直接生体内に埋植していることである。網膜上方式では、半導体チップはハーメチックケースに入った状態で埋植されるが、網膜下方式の場合、受光素子があることと網膜下という狭い空間に留置するため、体積が大きくなるハーメチックパッケージングを用いることは困難である。そのため、透明な生体適合性材料で表面を被覆することになり、長期的な安定性などが課題となる。また網膜細胞は脈絡膜より栄養などを供給されており、網膜下に埋植されたデバイスがその流れを阻害する懸念がある。長期留置により、神経節細胞などの残存した細胞への影響を確認する必要がある。

最近、ドイツのチュービンゲン大学・Retina Implant社のグループが、1,500個の電極・受光素子を集積化した集積回路デバイスをRP患者に慢性埋植する臨床試験を数例実施した⁵⁾。埋植患者は歩行も可能になるなど良好な結果が得られている。電極サイズは50 μ m角で、窒化チタン(TiN)製である。半導体チップのサイズは約3mm \times 3mmでポリイミド基板上に実装されている。包埋材料は不明であるが、恐らく高分子膜であると推測される。ハーメチックパッケージング以外で半導体チップを生体内に埋植した例は著者の知る限りなく、信頼性、安全性の点で課題がある。特に耐水性が劣るポリイミドを用いている点、ポリイミド基板配線に金を用いている点などは長期安定には不

安が残る。

米国スタンフォード大学は太陽電池モードを利用した外部電源不要の網膜下方式を提案している⁶⁾。太陽電池モードは外部電源が不要のため刺激電極アレイを埋植するだけでよく、手術も容易でシステムも簡単である。しかし、通常的环境光は光量が足りない(網膜刺激には通常環境光の1,000倍程度の光量が必要)こと、また安全な網膜刺激のためには双極パルスが必要であるにもかかわらず環境光は一定光量であること、などの理由からそのままでは網膜刺激デバイスには適用できない。そこで、画像情報を近赤外線のパルス光パターンに変換して網膜内に埋植したデバイスに照射する方式が考案されている。また、シリコンフォトダイオードを3個直列に接続することで、電極への印加電圧を0.5Vから1.5Vへと増加させることも試みられている。この場合、個々の画素に帰還電極を配置することで刺激電流を局在化し、閾値電流低減を狙っている。この3個のフォトダイオード直列接続刺激デバイスアレイの*in vitro*実験が実施され、その有効性が検証されている。

3) 脈絡膜上方式

網膜上、網膜下いずれの方式も眼球を一部切開して刺激電極を眼球内部に挿入することになるが、脈絡膜上方式では強膜を一部切開してポケットを作り、デバイスをそのポケットに入り込ませる。そのため眼球を切開する必要がなく、手術が容易で患者への負担も少ない。脈絡膜を通じて網膜細胞の刺激を行うことになるため、光覚を誘起するために必要な刺激電流値が他の方式に比べて大きくなる。

大阪大学・ニデックのグループはこの脈絡膜上方式であるSuprachoroidal Transretinal Stimulation (STS)方式⁷⁾による9極の電極アレイをRP患者へ埋植する臨床試験を実施した。2点弁別などが報告されており、本方式の有効性が実証されている。無線システムを有する完全埋植システムを4週間埋植し、良好な結果が得られている⁸⁾。脈絡膜上方式は、オーストラリアや韓国のグループでも開発が進められており、最近オーストラリアのグループは急性臨床試験を実施した⁹⁾。

4) その他の方式

その他の方式として、中国ではマイクロカメラを眼内に埋植してその出力データをもとに視神経刺激を行う人工視覚の開発を進めている¹⁰⁾。また、最近研究が活発化しているOptogeneticsを用いた人工視覚の研究も始まっている¹¹⁾。神経節細胞を光応答するように遺伝子改変することで、光覚を再建しようとするものである。遺伝子改変に対する安全性など課題は多いが、有望な方式であるといえる。

現在, induced pluripotent stem (iPS) 細胞など再生医療の研究開発が活発化しており, 網膜再生への適用も行われつつある。失明して時間が経過すると, 変性した視細胞のスペースにグリア組織が増殖するため, 再生した視細胞と残っている網膜の神経の間のシナプスが形成されにくいといわれている。そのため現状では, 失明して長期間経過した場合は人工視覚が有効と期待されている。今後, 長期的には再生医療の役割が大きくなっていくと予想される。

4. 人工視覚の課題と展望

日常生活に必要な最低限の画素数は1,000点以上と考えられている。人工視覚が今後実用化していくためには一層の高解像度化が必要である。前述のように, ドイツのチュービンゲン大学グループは網膜下方式で1,000点以上の刺激を実現しており, 一部良好な結果を得ている。しかしながら, まだ再現性なども含めて不明な点も多く, 今後様々な方式での高解像度化技術の進展が要求されよう。高解像度化には電極サイズと配線の問題などがある。電極の小型化には電荷注入効率のよい材料の探索が必要である。現在電極材料としては, Pt Gray, TiN, 酸化イリジウム (IrOx) などが用いられている。より高い電荷注入効率を有する材料として ポリ (3,4-エチレンジオキシチオフェン) (PEDOT) やナノ材料などが注目されている。また, 1,000点以上の超多点電極では配線も問題となる。分散型アーキテクチャなど新たな構造が提案されている^{12),13)}。実現のためには包埋材料など解決すべき課題は多い。

5. おわりに

人工視覚について, 主として網膜刺激型について現状の開発状況と今後の課題などについて述べた。一部高分解能化の報告はあるものの, まだ人工視覚は低解像度での実証段階である。今後, 材料開発とアーキテクチャ開発により, より高度なデバイス, システムが実現されるものと期待される。

謝 辞

本研究の一部は, 脳科学研究戦略推進プログラムによるものである。人工視覚プロジェクトにおいてご指導頂く大阪大学医学部不二門尚教授グループ, 株式会社ニデック人工視覚研究所大澤孝治所長, 寺澤靖雄博士に感謝する。ま

た, 本研究は光機能素子科学研究室において実施されたものである。徳田崇准教授, 笹川清隆助教, 野田俊彦助教をはじめとする研究室構成員各位に感謝する。

利益相反の開示

本研究の一部は株式会社ニデックよりの研究費を受けて行われた。

文 献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業: 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究 平成17年度研究報告書, 2006
- 2) Ohta J: Artificial Retina IC. Bio-Medical CMOS ICs, eds by Hoi-Jun Y, Chris van H, Springer, Berlin, 2011, 481-514
- 3) Ahuja AK, Dorn JD, Caspi A, et al: Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task. *Br J Ophthalmol* **95**: 539-43, 2011
- 4) Tanaka T, Sato K, Komiya K, et al: Fully Implantable Retinal Prosthesis Chip with Photodetector and Stimulus Current Generator, IEEE International Devices Meeting (IEDM), 1015-8, 2007
- 5) Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, et al: Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *Proc Biol Sci* **278**: 1489-97, 2011
- 6) Mathieson K, Loudin J, Goetz G, et al: Photovoltaic retinal prosthesis with high pixel density. *Nat Photonics* **6**: 391-7, 2012
- 7) Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, et al: Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **245**: 1411-9, 2007
- 8) Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, et al: Testing of Semichronically Implanted Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-Transretinal Stimulation in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **52**: 4726-33, 2011
- 9) Burkitt A: The Bionic Vision Australia 'High Acuity' Retinal-Implant. *The Eye and The Chip*, 14, 2012
- 10) Chai X, Li L, Wu K, et al: C-Sight Visual Prostheses for the Blind. *IEEE Eng Med Biol Mag* **27**: 20-8, 2008
- 11) Degenaar P, Grossman N, Berlinguer-Palmini R, et al: Optoelectronic microarrays for Retinal Prosthesis. *IEEE Biomedical Circuits & Systems Conf.*, 185-8, 2009
- 12) Ohta J, Tokuda T, Kagawa K, et al: Laboratory Investigation of Microelectronics-Based Stimulators for Large-Scale Suprachoroidal Transretinal Stimulation (STS). *J Neural Eng* **4**: S85-91, 2007
- 13) Tokuda T, Takeuchi Y, Sagawa Y, et al: Development and in vivo Demonstration of CMOS-Based Multichip Retinal Stimulator With Simultaneous Multisite Stimulation Capability. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* **4**: 445-53, 2010