

人工網膜の開発

田 野 保 雄

要旨 人工視覚による復明を実現しようとする努力が各国で続けられている。本邦においても2002年から人工視覚システムの本格的な研究開発計画が始まった。当面は5年間で実験動物における眼前指数弁（目の前約30 cm のところで指の数が弁別できる程度の視力でおよそ0.01）の人工視覚獲得を目指している。人工視覚システムには大別して、大脳皮質刺激型、視神経刺激型、網膜下刺激型、網膜上刺激型の4つがあるが、われわれは今までの方式とは異なる上脈絡膜経網膜刺激電極方式（STS方式、suprachoroidal transretinal stimulation方式）の開発途上にある。

（キーワード：人工視覚，人工網膜，上脈絡膜経網膜刺激電極，大脳皮質刺激電極方式，視神経刺激電極方式，網膜上刺激電極方式，網膜下刺激電極方式）

DEVELOPMENT OF ARTIFICIAL VISION SYSTEM

Yasuo TANO

Abstract Efforts have been made to achieve clinically useful artificial vision in many countries. A government-supported Japanese consortium for development of an artificial vision system was established as of 2002. Our initial goal was to develop a system within 5 years to achieve artificial vision capable of counting the fingers within 30 cm of the eyes which is approximately equal to 0.01 in animal eyes. Our system is unique from preexisting conceptual methods in such a way that transretinal electrical stimulation is made via suprachoroidal electrode (suprachoroidal transretinal stimulation).

（Key Words : artificial vision, retinal chip, suprachoroidal transretinal stimulation, cortical stimulation, optic nerve stimulation, epiretinal stimulation, subretinal stimulation）

背 景

かつて難治とされた増殖性糖尿病網膜症をはじめとする重症の眼底疾患の多くはレーザー光凝固や硝子体手術で治療できるようになった。しかし、眼底疾患の中でも加齢黄斑変性や網膜色素変性の治療は未だに大きな課題である。人口の高齢化と生活様式の欧米化が進むに連れて加齢黄斑変性症例は増加傾向にあるが、本疾患は最近になって、光感受性物質を用いる光力学療法や種々の抗血管新生物質が開発され若干の希望が持たれるようになっている。一方、網膜色素変性に対する有効な治療法はいまだに皆無といってよい状態であるが、移植医療や再生医療などととも新たな治療手段として人工視覚による

復明を実現しようとする努力が各国で続けられている。本邦においても2002年から経済産業省（NEDO）と厚生労働省との両省共同の国家プロジェクトとして人工視覚システムの研究開発計画が始まった。本プロジェクトでは、大阪大学、株式会社ニデック、奈良先端技術大学院大学、杏林大学、名古屋大学、九州大学によってコンソーシアムが形成され、現在計画の3年目が終了した。当面は5年間で実験動物における眼前指数弁（目の前約30 cm のところで指の数が弁別できる程度の視力でおよそ0.01）の人工視覚獲得を目指している。

擬 似 視 覚

網膜や視神経に何らかの鈍的外力やX線あるいは電流

大阪大学 Osaka University 大学院医学系研究科感覚器外科学

Address for reprints : Yasuo Tano, Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, E-7, 2-2, Yamadaoka, Suita, 565-0871 JAPAN

Received May 24, 2004

Accepted June 18, 2004

などの物理的刺激を与えることによってフォスフェンと呼ばれる擬似視覚が得られる。この現象は古くから知られており、正確な眼軸長測定法としてX線によるフォスフェン現象が用いられていたほどである¹⁾。1970年代初頭にDobelleらが脳皮質に刺激電極をおき、全盲の患者がフォスフェンを感じたことを報告した²⁾。Rizzoらは網膜表面に小型電極を設置し、残存する網膜を電気刺激することによって人工視覚が得られる可能性があることを提唱した³⁾。Humayunらは網膜色素変性で失明したボランティアに対して、局所麻酔下で硝子体手術を行い、手術中に電極を眼内に挿入して網膜表面を電気刺激し、視細胞が機能していない眼でもフォスフェンを感じることを証明して⁴⁾、網膜電極による人工視覚の実現性を高めた。一方、コンピュータ制御の小型信号変換装置を導入することによって、かつて脳皮質に68チャンネルの刺激電極を移植した患者の1人で独歩可能な人工視覚が得られたことをDobelleらがメディアに公開し、大きな反響を呼んだことは記憶に新しい⁵⁾。現在、開発されている人工視覚の大半は、脳皮質、視神経、網膜上、網膜下のいずれかで電気刺激を行うことによって、フォスフェンを生じさせ、物の形状や動きを認知させようとするものである。

人工視覚の原理と種類

ごく単純に言えば、視覚は外界からの光線が眼球の最前面にある角膜とその後方にある水晶体で屈折し、硝子体を通して網膜に到達すると、光による情報が視細胞(光受容体細胞)を刺激し、局所的な電気現象が誘発される。その情報は網膜内で処理され、さらに視路を介して視覚野まで伝達されることによって生じる。視路とは視細胞以降、第2ニューロンである網膜双極細胞、第3ニューロンである網膜神経節細胞とその軸索である網膜神経線維、さらには外側膝状体から脳皮質視覚野に到るまでの経路をいうが、これは電気的なインパルスによって情報を伝達する電気回路である、ともいえる。したがって、有用な視力を喪失した重症の網膜色素変性であっても、障害のある組織が視細胞と網膜色素上皮細胞が主体であり、網膜双極細胞以降の機能が残存しているのであれば、たとえまったく視細胞が機能していない場合でも、理論的には視路のどこかで電気信号が発生するような刺激を与えれば人工視覚が生じ得ることになる。実際、進行した網膜色素変性の網膜を組織学的に検討したSantosら⁶⁾によれば、網膜双極細胞は78%、網膜神経節細胞は30%残存しており、これらに対する電気刺激によって全盲の患者が人工視覚を得る可能性は十分にある

と考えられる。

現在開発中の人工視覚システムを刺激部位によって分類すると、脳皮質刺激電極によるもの、視神経刺激電極によるもの、網膜下刺激電極によるもの、網膜上刺激電極によるものの4つがある。また、特殊な刺激装置としてウィスコンシンやスタンフォードのグループが目指している神経伝達物質微量放出装置による刺激法がある。今のところこれらのうちで、実用に耐えるとされるヒトでの人工視覚を実現したのは前述のDobelleらによる脳皮質刺激電極だけである。TVカメラからの情報を画像処理することによって、物体の輪郭のみを認識するようにしているため、対象が高コントラスト物体でなければならない制約があるものの、位置情報を熟知した通動経路のような道であれば独歩できる人工視覚が達成された意義は大きい。しかも、この方式であれば外傷などによる全盲例においても復明を期することができる。ただし、この方式は開頭手術を要するので、全身的な障害発生率が他の方式に比較するとはるかに高いこと、刺激電極の安定性が問題であることに加えて、分解能(視力)を上げるためには視覚領第4層まで電極を刺入する必要があるなどの問題点があるとされている。また、ベルギーのグループが研究している視神経周囲への電気刺激方式は、刺激パターンの変化と組み合わせによってフォスフェンの空間的配置が移動することを利用して像を再構築する方式であるため認識に極端に時間がかかる点や、脳皮質刺激方式と同様に刺激装置の埋植に関連する障害発生率が高いと考えられている。

人工網膜

一方、眼内で刺激する網膜下刺激電極あるいは網膜上刺激電極を用いる方式は網膜神経節細胞以降視中枢までの視路があまり損傷されていないことが絶対条件となるものの、脳皮質刺激電極や視神経刺激電極に比較すれば、刺激電極埋設に関わる医学的安全性は高いと考えられる。また脳皮質刺激方式や視神経刺激方式に比較すると、分解能を上げやすいなどの利点があることから、現在開発途上にある人工視覚開発計画の大半は人工網膜を目指したものである。

人工網膜のうち、網膜下刺激電極方式は光電素子によって光エネルギーを電気エネルギーに変換し網膜を裏面から刺激しようとするものであるが、対象となる疾患では網膜視細胞は機能していないので、網膜双極細胞または神経節細胞を刺激することになる(図1)。この方式では光電素子、信号処理回路、刺激電極のすべてを直径2-3mm程度の薄膜基板を網膜下に挿入する。したがって

上脈絡膜経網膜型電気刺激方式

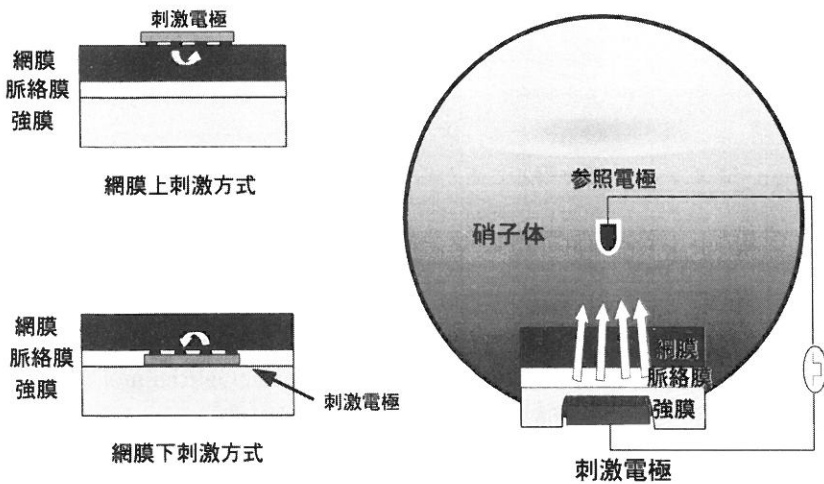


図1. 網膜下刺激電極, 網膜上刺激電極, 上脈絡膜経網膜刺激電極の違い

第3の網膜刺激方式

前述のように人工網膜の2つの方式にはそれぞれ長所と短所があり、各国の研究グループが直面している問題は数多い。したがって、本プロジェクトでは当初から1つの方式に絞り込まず、体外撮像型方式（網膜上刺激電極）と体内撮像型方式（網膜下刺激電極）を並行して研究を進めてきた。この間、ラット、家兎、ネコなどを用いた電気生理学的な動物実験を通して、脈絡膜上腔あるいは強膜内ポケットに設置した電極による電気刺激で人工視覚が得られることを確認した。われわれは本

電極埋設にともなう手術手順は比較的単純で設置が容易であり、網膜下に固定するので安定性が良く、眼球運動に自然に対応できることなどが利点である。しかしきわめてコンパクトに凝縮された基板を、生体適合性が高くかつ基板全体の組織内対腐食性が高いパッケージ内に収める必要があることと、光から電気刺激への変換効率が生体に比較するときわめて悪く、現状では太陽光線の1千倍以上の入力または補助エネルギー装置を必要とする。当初は網膜下に独立した小基板を埋め込む方式として開発が進められてきたが、最近では補助エネルギー装置が不可欠であると考えられるようになってきている。

網膜上刺激電極による方式は、眼鏡に取り付けられた撮像装置、画像処理システム、送信装置からなる眼外装置と受信装置、パルス発生装置、刺激電極からなる眼内装置とからなる。すなわち、超小型 CCD カメラで得られた画像をもとにして、眼内に埋植した電極に対応する信号として画像処理を行い、電磁誘導の原理で眼内の受信装置に変調した信号と電力を供給する。眼内装置は信号に応じた電気刺激を発生させて網膜表面を電気刺激する仕組みである（図1）。この方式は眼内装置を小型化でき、十分な電力供給ができるだけでなく、各電極に対応した信号の調整や設定が容易であるなどの利点がある。しかし、受信装置、ケーブル、刺激電極からなる眼内装置が複雑な形状をしており、刺激電極埋植の手術手技が難しいことや、パッケージや結線などの技術的課題が問題となっている。しかも眼内受信装置への送電にともなう発熱などの問題もあり、今のところ有線での信号とエネルギー伝送とを行う方式が有力視されている。

方式を上脈絡膜経網膜刺激電極方式（STS方式、suprachoroidal transretinal stimulation方式）と名付け、体外撮像型体内撮像型両方式の利点を生かした方式として開発の中心に位置づけている（図1）。本方式は今までにない本邦独自のものであり、海外の先行研究グループから注目され高い評価を得つつある。なお、既に人工視覚に関する特許を数件出願中であるが、本プロジェクトが完遂されるまでに、今後多数の特許出願が発生するものと予測している。

各国の開発状況

世界各国で行われているが、視覚中枢を刺激する方式はDobelleらのグループが先行している。その他に、NIH, Kresge Eye Institute (Wayne 州立大), Utah 大などでも研究が行われているが、未だ臨床応用の段階には到っていない。視神経刺激方式はベルギーのLouvainカトリック大学を中心に行われているが⁷⁾、ヒトに埋設した4つの単電極の刺激パターンを変えることによりフォスフェンの空間的局在が異なることを利用して、コントラストの大きい物体の弁別が可能としている。

現在、最も進んでいる人工視覚研究は米国とドイツで行われている。網膜下刺激電極方式では、同方式の基本特許を保持している米国のChow兄弟のグループ⁸⁾が、基板直径2mm、約5,000の光電素子からなる装置を作成し動物実験を行った。また、本装置の安全性試験についてFDAからの許可を得て6例の重症網膜色素変性患者に埋植した結果について報告し、一部に視力改善が得られたとしている⁹⁾。埋植による重大な合併症などは見

られていないが、この装置構成からみると前述の理論的背景からして人工視覚が得られているのではなく、視力改善は異物の埋植にともなう何らかの神経賦活作用によるものではないかと推定されている。網膜上刺激電極方式では、ハーバード大・MIT グループ (Rizzo ら) が先鞭をつけたが、その後、Humayun, de Juan (ジョンズホプキンス大、現在は南カリフォルニア大所属) のグループが網膜色素変性のボランティアに対して局所麻酔下で硝子体手術を行い、手術中に網膜表面を電極で刺激することによってフォスフェンを確認し⁴⁾、さらに複数の電極で刺激パターンを変えることによってフォスフェンの形状が変わることも証明した¹⁰⁾。このグループは犬を用いた埋植実験を踏まえて、人工内耳を改造した16チャンネルの刺激電極を重症網膜色素変性症例の網膜上に慢性的に埋植し、ごく単純な物体の弁別が可能であったと報告した¹¹⁾。現在までに4例の埋植が行われているとのことである。

ドイツではTubingen大学のZrennerらの網膜下刺激電極のグループとEckmillerを中心とした網膜上刺激電極のグループとが過去数年間にわたってコンソーシアムを形成し、国家プロジェクトとして人工視覚研究が行われている¹²⁾。Zrennerらは基板直径3mm、厚さ50 μ mで7,600個の光電素子と電極からなる基板を試作している¹³⁾。ミニチュアピッグ、ウサギでの反応テストを終えているが、補助電力装置が不可欠であることを認め、網膜上刺激電極に類似した電力供給装置を強膜外に縫着する方式に変更した。一方、Eckmillerら¹⁴⁾が提供する網膜上刺激電極の埋植実験が行われているが、ネコでの急性実験において、25チャンネルの電極のそれぞれが機能していることが視覚領での誘発電位で確認され、エネルギー伝送も可能であるとされ、近い将来にヒトへの埋植が予定されている。

人工網膜の適応

現時点で治療不可能な疾患の代表的なものとして網膜色素変性を挙げたが、本邦での人工視覚システムの研究開発が目指している眼前指数弁を目安として考えてみると、両眼の視力が0.01以下または手動弁以下が人工網膜による治療の対象となると考えられる。大阪大学眼科の遺伝性眼疾患専門外来を受診した網膜色素変性患者171例342眼中、視力0.01以下が47眼(22.5%)、手動弁以下が77眼(13.7%)であり、このうちで両眼とも0.01以下が171例中29例(17.0%)、手動弁以下が19例(11.1%)であった。われわれは現在、これらの症例に対して経角膜的電気刺激によるフォスフェンと瞳孔反応を検討して

いるが、多くの症例が人工網膜埋植の候補者となり得る網膜機能を残していることが判明している。人工網膜の開発は移植医学や再生医学とはまったく異なるアプローチと方向性を有しているが、網膜神経節細胞が機能しているのなら、網膜色素変性以外の症例であっても適応となり得ることから、21世紀の治療手段として今後の展開が大いに期待される¹⁵⁾。

文 献

- 1) Rushton RH: Clinical measurement of axial length of living eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* **58**: 136, 1938
- 2) Dobbelle WH, Mladejovsky MG, Givin JP: Artificial vision for the blind: electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. *Science* **183**: 440-444, 1974
- 3) Grumet AE, Wyatt JL Jr, Rizzo JF 3rd: Multi-electrode stimulation and recording in the isolated retina. *J Neurosci Methods* **101**: 31-42, 2000
- 4) Humayun MS, de Juan E Jr, Dagnelie G et al: Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* **114**: 40-46, 1996
- 5) Dobbelle WH: Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO J* **46**: 3-9, 2000
- 6) Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr et al: Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol*. **15**: 511-515, 1997
- 7) Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT et al: Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res* **813**: 181-186, 1998
- 8) Chow AY, Pardue MT, Chow VY et al: Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **9**: 86-95, 2001
- 9) Chow AY, Chow VY, Packo KH et al: The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* **122**: 460-469, 2004
- 10) Humayun MS, de Juan E Jr, Weiland JD et al: Pattern electrical stimulation of the human

- retina. *Vision Res* **39** : 2569-2576, 1999
- 11) Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY et al :
Visual perception in a blind subject with a
chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision
Res* **43** : 2573-2581, 2003
- 12) Zrenner E : Will retinal implants restore
vision? *Science* **295** : 1022-1025, 2002
- 13) Schwahn HN, Gekeler F, Kohler K et al :
Studies on the feasibility of a subretinal visual
prosthesis : data from Yucatan micropig and
rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*
239 : 961-967, 2001
- 14) Eckmiller R : Learning retina implants with
epiretinal contacts. *Ophthalmic Res* **29** : 281-
289, 1997
- 15) Margalit E, Maia M, Weiland JD et al : Retinal
prosthesis for the blind. *Surv Ophthalmol* **47** :
335-356, 2002
(平成16年 5月18日受付)
(平成16年 6月18日受理)