

この投与量ではERGは杆体成分、錐体成分とも全ての刺激強度で全く記録されず、またVEPも全く反応は認められなかった。組織学的にも視細胞層の完全な消失が確認された。視細胞層より内層の網膜構造は比較的保たれており、内顆粒層はコントロールの80%、神経節細胞層もコントロールの70-80%の細胞数が残存していた。これらの結果により、MNU60 mg/kgの全身単回投与という比較的簡単な方法でほぼ完全な視細胞変性モデルが作成されること、また視細胞より内層の網膜は比較的保たれることが確認された。

(ii) 硝子体内薬物投与による視細胞変性モデルの作成

実験動物に対する倫理面を考慮し、片眼性の完全視細胞変性モデル作成の目的で硝子体内にMNUを投与した。しかしどの投与量においても網膜変性は惹起されなかった。図1Cに最高濃度（硝子体内推定濃度、1 mg/ml）を投与した白色ラットの網膜組織とERGを示す。網膜組織とERGはコントロールのそれとほとんど変化がなかった。以上の結果により、MNUは血行投与で視細胞変性をおこすが、硝子体内投与では全く変性を惹起させないことがわかった。

(iii) 大動物における視機能を他覚的に評価する手段の研究

図2に、ヒトと2頭のアカゲザルの黄斑部を15度のスポット刺激によって記録した局所ERGを示す。サルとヒトのERGが非常に類似していることがわかる。また、全身麻酔下の

サルからも比較的再現性のよい局所ERGおよびVEPが記録できることもわかった。以上の視覚刺激は眼底モニター下に行え、また刺激部位を記録中に移動（追跡）することも可能である。将来人工網膜を網膜上あるいは網膜下に移植した場合に確実にその部位のみを局所刺激しながら頭皮上からVEPを記録することによって他覚的にサルの視機能を調査することができるシステムであると考えられた。

D. 考案

本年度の目標は、人工網膜の動物実験に必要な中-大動物に対する視細胞変性モデル作成の試みと、そのような動物の視機能を評価するシステムの設定であった。視細胞変性モデル作成の最初の段階として、簡単かつ最小の苦痛下で視細胞変性を惹起させるMNUを白色ラットに試した。その結果60mg/kgの単回投与のみで、両眼に完全な視細胞変性がおこることが確認された。

しかし、目標がサルやブタといった大動物でとなると、その倫理面には十分な配慮が必要である。最小限の苦痛で行うことはもちろん、視細胞変性は片眼のみとし、長期間両眼失明の状態とすることは避けなければならない。MNUの強力な両眼視細胞変性作用を考えた場合、やはりサルやブタといった大動物にMNU血行投与は不適當で、やはり硝子体内注射で片眼性視細胞変性モデルを作成することが必要であると考えた。本年度の実験ではMNUを硝子体内注射することで片眼性視細胞障害モデル作成を試みたが、高濃度投与

によっても変性を惹起させることはできず、MNUは血行性投与でなければ視細胞障害をおこさないことが判明した。

他の方法としてサルやブタの片眼に強力な光を長時間与えることで視細胞の光障害を作成する試みもこれまでも行われているが、これでは完全な視細胞の脱落が認められず、また錐体細胞優位の障害をおこすと報告されている。我々は網膜色素変性症(杆体変性から始まり、次いで錐体に変性していく疾患)を主要なターゲットとしており、サルやブタに対する光照射ではこの十分なモデルになりえない。

来年度は、もう一つの視細胞変性惹起薬として、Tunicamycin (TM) の効果を実験する予定である。TMは1984年にFlieslerらによって網膜毒性があることが始めて報告された抗生物質の一つである(Fliesler et al. Nature, 1984)。TMを硝子体内に約1 μ g注入すると、N-acetylglucosamineの生合成を抑制することによってラットに視細胞特異的な変性をおこすことが知られている。これをブタもしくはサルの硝子体内に種々の濃度で投与し、(1)ブタやサルのような大動物においてもTMが視細胞特異的な変性を硝子体内投与でおこすことができるかどうかを調べ、(2)完全な視細胞変性をおこしつつ、かつ網膜内層機能が保たれるような適当な薬物量を決定する。また、(3)TMを投与して、ERG、局所ERG、VEPを記録して、これらの反応が消失した状態においてもEER(角膜電気刺激による視覚誘発電位)が記録できることを示し、人工眼移植の最適モデルとなりうる

かどうかを検討したいと考えている。

また、このような大動物モデルの視機能を評価する手段として、本年度は通常的全視野ERG(full-field ERG)、局所ERG(focal ERG)、およびVEPの記録システムを確立した。特に眼底の任意の部位を眼底直視下に光刺激して、その局所からの網膜電気反応を記録するシステムを作成した。麻酔下のサルからこのように安定した局所ERGが記録された報告はこれまでになく、このシステムは人工網膜の大動物モデル移植実験の網膜機能評価に有用なシステムとなると考えられた。今後は今回のシステムをさらに発展させた、サル用の眼底直視下の多局所ERG記録システム(multifocal ERG system)をHuston大学のFrishman博士の協力を得て設定、実験を進める予定である。

E. 結論

MNU(N-methyl-N-nitrosourea)は60mg/kg全身投与で完全な視細胞変性モデルが一週間で作成できるが、硝子体内に投与では変性は惹起できず、大動物における視細胞変性モデルには適さないことがわかった。また、大動物における視機能評価としてアカゲザルを用い、眼底直視下にて目的とする部位のみを光刺激して、局所刺激による網膜電位図(ERG)および視覚誘発電位が安定して記録できることを確認した。

F. 健康危惧情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mears AJ, Kondo M, Swain PK, Takada Y, Bush RA, Saunders TL, Sieving PA, Swaroop A. Nrl is required for rod photoreceptor development. *Nat Genet* 29: 447-452,2001.
2. Kondo M, Sieving PA: Primate sinewave ERG: Primate photopic sine-wave flicker ERG: Vector modeling analysis of component origins using glutamate analogs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42; 305-312: 2001.
3. Sieving PA, Chaudhry P, Kondo M, Provenzano M, Wu D, Carlson TJ, Bush RA, Thompson DA. Inhibition of the visual cycle in vivo by 13-cis-retinoic acid protects from light damage and provides a mechanism for night-blindness in isotretinoin therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98:1835-1840,2001.
4. Tan L, Kondo M, Sato M, Kondo N, Miyake Y. Multifocal pupillary light response field in normal subjects and patients with visual field defects. *Vision Res*. 41:1073-1084; 2001.
5. Kondo M, Miyake Y, Kondo N, Tanikawa A, Suzuki S, Horiguchi M, Terasaki H. Multifocal ERG findings in complete type congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42:1342-1348,2001.
6. Kondo M, Piao CH, Tanikawa A, Horiguchi M, Miyake Y: A contact lens electrode with built-in high intensity white light-emitting diodes. *Doc Ophthalmol* 102:1-9, 2001.
7. Terasaki H, Miyake Y, Suzuki T, Niwa T, Piao CH, Suzuki S, Nakamura M, Kondo M: Change in full-field ERGs after macular translocation surgery with 360 degrees retinotomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:452-457,2002.
8. Kondo M, Sieving PA. Post-photoreceptor activity dominates primate photopic 32-Hz ERG for sine-, square-, and pulsed stimuli. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 2500-2507, 2002.
9. Niwa T, Terasaki H, Kondo M, Piao CH, Suzuki T, Miyake Y. Function and morphology of macula before and after removal of an idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. in press.
10. Kondo M, Ito Y, Ueno S, Piao CH, Terasaki H, Miyake Y. Foveal thickness in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. in press.

学会発表

1. Mears AJ, Kondo M, Takada Y, Swain P, Nelson B, Sieving P, Swaroop A. NRL is a major determination of rod photoreceptor cell fate: Study of a knockout mouse. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, USA. April 29-May 4, 2001.
2. Kondo M, Sieving PA. Primate photopic 32 Hz flicker ERG: Interaction of the ON- and OFF-components for sinewave, squarewave and strobe stimulation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, USA. April 29-May 4, 2001.
3. Kondo N, Kondo M, Miyake Y, Tanikawa A, Suzuki S, Horiguchi M, Terasaki H. Multifocal ERG in complete type CSNB shows delayed implicit time without amplitude reduction. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, USA. April 29-May 4,

2001.

4. Kondo M, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y. Long-term follow-up of a patient with unilateral night blindness. The Western Hemisphere of International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Florida, USA. April 28, 2001.

5. Kondo N, Kondo M, Miyake Y. Acute idiopathic blind spot enlargement syndrome: Protracted retinal dysfunction revealed by multifocal ERG technique. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Montreal, Canada. June 18-21, 2001.

6. Kondo M, Tan L, Sato M, Kondo N, Miyake Y. Multifocal pupillary response field in normal subjects and visual field defects. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Montreal, Canada. June 18-21, 2001.

7. Ueno S, Kondo M, Takahashi, Miyake Y. Electrophysiological changes in the early stages of Retinal Degeneration 6 (rd6) mice. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, USA. May 5-10, 2002.

8. Kondo M, Ueno S, Takahashi, Miyake Y. S- and M-cone electroretinograms in the rd7 mice with nr2e3 gene mutation. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Florida, USA. May 6, 2002.

9. Kondo M, Asami T, Nakamura M, Terasaki H, Miyake Y. A patient with RP in the right eye and incomplete CSNB in the left eye. The Western Hemisphere of International Society for Clinical

Electrophysiology of Vision. Florida, USA. May 4, 2002.

10. Kondo M, Kondo N, Niwa T, Piao CH, Suzuki S, Terasaki H, Miyake Y. Analysis of waveforms of focal macular cone ERGs in 2939 patients with retinal diseases. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Leuven, Belgium. July 16-20, 2002.

知的財産権の出願・登録状況

なし

[図の説明]

図1: SDラットに60 mg/kgのMNUを腹腔単回投与し、1週間後の網膜組織(左)と網膜電図(ERG)の結果(B)。(A)は溶媒のみ投与のコントロール。Cは硝子体内にMNU(硝子体内推定濃度, 1 mg/ml)を投与して1週間後の網膜組織(左)とERG(右である。MNUは血行性投与でのみ視細胞変性をおこすことがわかる。

図2: ヒトと2頭のアカゲザルの黄斑部を15度のスポット刺激によって記録した局所ERG。左は実際に眼底を直視しながら黄斑部を光刺激している様子を示す。右に実際のERG波形を示す。全身麻酔下のサル黄斑部局所ERGの波形と振幅が覚睡下のヒトのそれとよく似ていることがわかる。

图1

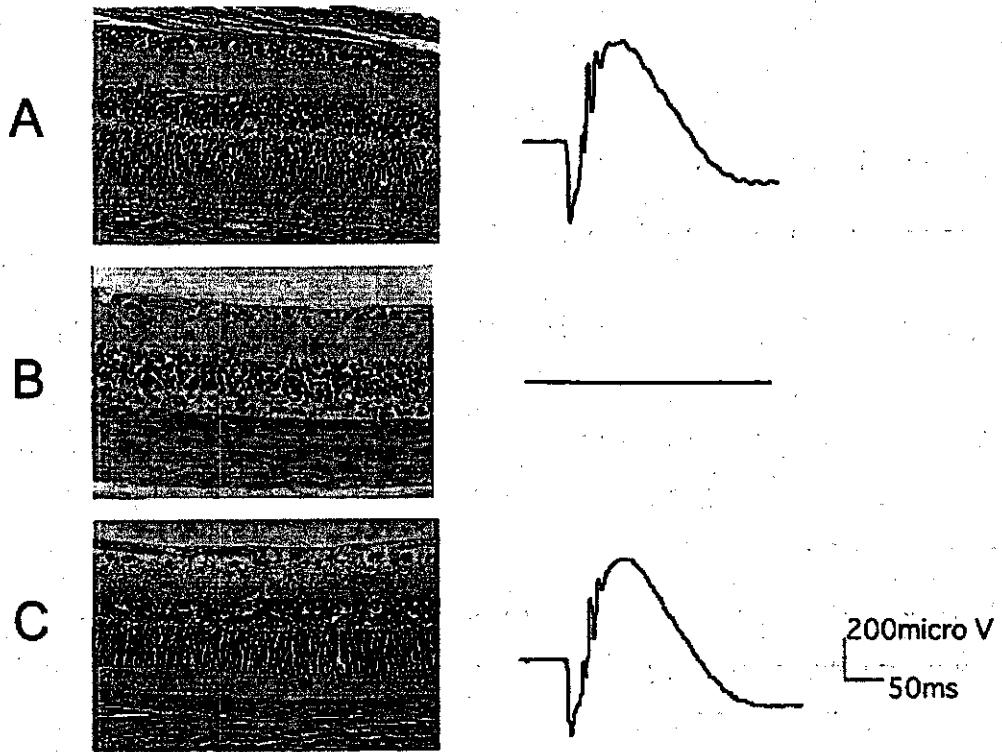
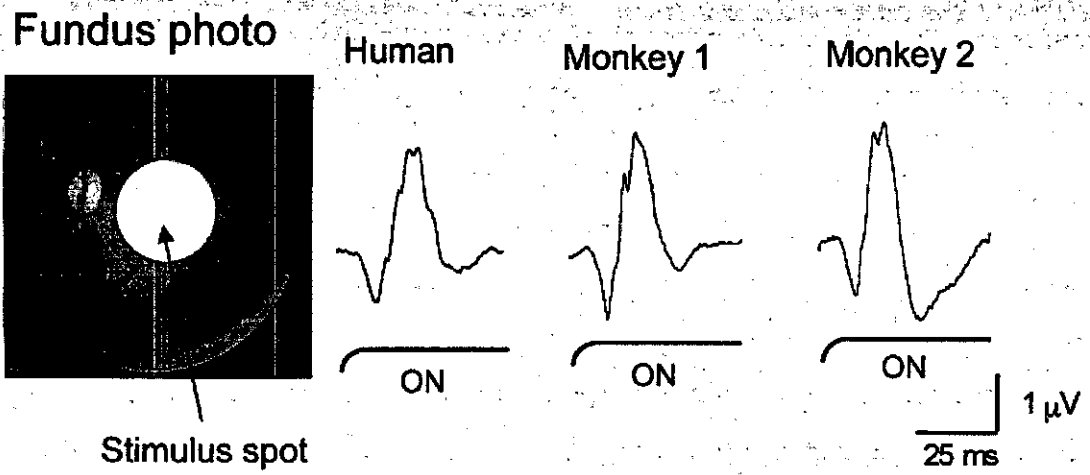


图2



厚生科学研究費補助金（感覚器障害及び免疫アレルギー等研究事業）

分担研究報告書

網膜刺激電極の生体適合性の研究

分担研究者 平形 明人 杏林大学医学部眼科学教室 助教授

研究要旨

人工視覚のための人工視覚チップを網膜上あるいは網膜下に挿入することで生じる人工チップの生体適合性の変化を検討することは、網膜刺激型電極を開発する上で重要な課題である。

昨年度の検討で、家兎眼は比較的容易に多数の手術を施行することが可能であるため、人工チップ挿入のための硝子体手術手技の開発研究のためには有用であるが、組織障害を検討するためには硝子体手術手技自体による網膜障害もヒト網膜に比較して容易に生じることを確認した。その障害をトリパンブルーによる生体染色である程度把握できることを報告した。

今年度は、人工チップを網膜上に留置することで、家兎眼でどのような異物反応や組織修復反応が生じるかを観察した。人工チップ挿入1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後のチップ留置部位の網膜の光学顕微鏡および電子顕微鏡による組織学的検討を行った。

チップ挿入時に発生したと推測される網膜裂孔、網膜欠損は存在し、それに続発した網膜色素上皮の遊走が見られたが、6ヶ月までの留置では、炎症細胞、グリア細胞、網膜色素上皮細胞、線維芽細胞の明らかな浸潤や増殖性変化はみられなかった。しかし、電子顕微鏡の観察で、チップと網膜の間に空隙があり、硝子体コラーゲンが残存していることから、チップが網膜上に安定して固定されていなかった可能性が示唆された。これはウサギ眼において、ヒト網膜で可能である硝子体剥離を作成することが非常に困難なこと、チップを網膜上に固定する網膜鉗（タッグ）がウサギ眼では強膜が硬いため穿刺が難しく、網膜上のチップの固定が不安定で、時間経過とともに硝子体コラーゲンの収縮とともに網膜上のチップが硝子体腔中に浮上してくることが示唆された。硝子体コラーゲンにも炎症細胞などの集積は見られなかったが、ウサギ網膜におけるチップの生体適合性の判定にはチップの網膜非接触の可能性を考慮する必要性が判明した。

昨年度、海外派遣研究員篠田啓医師が留学中のチュービンゲン大学で、家兎眼よりヒト網膜に近似する豚眼を利用して人工網膜シートを挿入し、生体適合性を検討した。2mm x 3mmの人工網膜チップを移植された minipig について、最長14ヶ月に渡る検討を行った。フル

オレセイン蛍光眼底撮影(FA)と組織所見から、明らかな異物反応や増殖反応は認めず、非移植眼の形態維持が長期に渡って可能であることが示され、網膜下に移植された人工網膜チップ移植の生体適合性が部分的ながら確認された。今年度は、minipigの網膜下に人工チップを挿入して3ヶ月後の網膜を電子顕微鏡学的に検討した。網膜下チップの固定状態は良好で、その部の網膜は、視細胞外節の欠損、外顆粒層の変性が見られたが、内層は正常な構造が維持されていた。炎症細胞、線維芽細胞、グリア細胞の増殖はみられなかった。チップ上に色素上皮の遊走、増殖が観察され、これがチップ挿入時に付着した細胞の残存かチップ挿入後の続発性変化(異物を被覆する反応)か、今後の検討を必要とした。

A. 研究目的

網膜刺激型電極を網膜に設置するためには、電極をどのような手術方法で移植するか、移植後どのような合併症が問題となるか検討する必要がある。つまり、網膜損傷や網膜剥離、多量の出血、術後の重篤な炎症、増殖性変化などの手術侵襲を減らし、術後の人工視覚誘発電極の生体適合性を良好にする検討が重要な課題である。

現在、欧米のいくつかのグループで行われている人工網膜研究は大別して網膜上電極と網膜下電極の2つの移植部位をターゲットとして行われている。いずれのアプローチもそれぞれいくつかの利点と欠点を有しており、未だ実用性の決着はついていない。主な点を挙げると、前者の利点は外部からの刺激波形の制御が可能であること、ごくわずかの網膜損傷で移植可能と考えられることで、欠点は情報や電力を転送するための外部装置を要すること、網膜上への電極の固定法等である。後者の利点は未だ変性に陥っていない網膜内層を利用できる可能性が高いこと、生体内への固定が容易であると予想されることで、欠点は外部か

らの制御が困難なこと、網膜下に異物を移植することに伴う合併症の可能性が否定できないことである。特に網膜剥離に加え、異物存在下での生体の反応は未知の部分が多く、炎症反応、色素上皮の遊走、活性化に伴う増殖反応、それらによって引き起こされる増殖網膜硝子体症等の合併症の可能性も考えられる。

本研究の初年度にあたる昨年度は、術式開発や生体適合性を検討するための動物眼モデルを開発するために、家兎眼や豚眼が電極移植のための硝子体手術手技の侵襲にどのように反応するか検討した。本年度は、家兎眼と豚眼の眼内に埋植された人工網膜がどの程度生体眼に適合性するのかを擬似チップを用いて組織学的に観察し、異物反応や手術手技の問題点を追究した。

B. 研究方法

1. 兎眼の人工チップ網膜前固定の組織学的検討

有色家兎片眼を用い、麻酔した後、右眼の網膜前にを埋植した。硝子体を切除し、人工的剥離をできるだけ作成して、網膜前

タイプのチップを網膜鉗で網脈絡膜に固定した。術後1ヶ月および3ヵ月、6ヶ月後に眼球を摘出し、2.0%グルタールに浸透させ、眼球を半割し、ふたたびグルタールで固定した。実体顕微鏡による加法的組織観察で、チップの固定状態、硝子体残存、網膜剥離の有無などを観察し、電子顕微鏡的な検討のための標本作成施行し、トルイジンブルー染色による光学顕微鏡観察、さらに電子顕微鏡学的な検討を行った。

2. z豚眼の人工チップ網膜下固定の組織学的検討

大きさ2mm x 3mmのポリイミド製人工網膜擬似チップをminipigの片眼に移植した。局所麻酔薬筋注(ケタラル)の後、笑気にて全身麻酔、移植方法は経硝子体的(ab interno)に行った。すなわち、毛様体扁平部に強膜切開創を作成し、強膜創と眼底後極部の間の硝子体を切除した後(水晶体保存)、後部硝子体剥離を可及的に作成し、39G針にて網膜下にBSSを注入し、意図的網膜剥離を4~5乳頭径大に作成した。網膜切開しチップを網膜下挿入し、液空気置換で網膜を復位させた。空気のみ硝子体内タンポナーデでレーザー凝固は施行しなかった。

術後3ヶ月後に眼球摘出し、組織検査を行った。

C. 研究結果

1. 検討結果の代表写真を図1、図2に示す。

(i) 家兎眼において網膜上に固定したチップは、網膜からやや離れた(浮き上がった)位置に存在したり、移動して網膜の一部に亀裂を生じていた(図1A, 図2A)。網膜上には残存硝子体が存在した。網膜鉗による固定が、鉗が長すぎるためか、残存硝子体によるためか、眼球運動による影響か、とにかく不安定であることを示唆した。

(ii) チップ設置部位の網膜内境界膜を網膜内層の構造は、網膜裂傷部位以外では比較的健全な構造を呈していた(図1b,c, 図2b,c)。これが残存硝子体の保護によるものか、異物が接触していなかったことを示唆するのは判定できなかった。

(iii) チップ設置部位の網膜外層の構造も比較的健全であった。一部で色素上皮の増殖、遊走が見られたが、これは網膜裂傷に起因する可能性が考えられた。

(iv) 網膜内、残存硝子体に、炎症細胞や線維芽細胞、グリア細胞の増殖性変化は観察されなかった。

2. 豚眼のチップ網膜下固定の代表写真を図3に示す。

(i) 加観

術後3ヶ月の眼では、人工チップは網膜下に安定して固定していた。網膜剥離もみられなかった。

(ii) 組織所見

人工網膜チップは手術時に網膜に挿入した位置と移動していないことが網膜創との関係から確認された。網膜剥離などの所見もみられなかった。これによって人工網膜

チップは一定の位置に固定されていたと考えられた。

人工的に後部硝子体剥離を完成させて、意図的網膜剥離を作成したはずであるが、電子顕微鏡では後部硝子体は未剥離であることが観察された。

- ・人工網膜チップの部位(人工網膜チップ上の部位、図3B, D, E)の網膜はその周囲(図3C, F)より肥厚、浮腫が存在したが、視細胞の消失以外は著明な変化を認めなかった。網膜内層は比較的健常に維持されていた。
- ・人工網膜チップ上に大きな色素顆粒を含む細胞が存在し(図3E)、これが手術時に沈着した網膜色素上皮なのか、術後に網膜色素上皮が遊走したのか、今後の検討が必要と思われた。しかし、網膜内にグリア細胞、色素上皮細胞の増殖所見は認められなかった。

D. 考察

家兎眼では人工チップの網膜前固定には、今回使用した網膜鉏では不安定であることが推測された。これはウサギ眼において、ヒト網膜で可能である硝子体剥離を作成することが非常に困難なこと、チップを網膜上に固定する網膜鉏(タッグ)がウサギ眼では強膜が硬いため穿刺が難しく、網膜上のチップの固定が不安定で、時間経過とともに硝子体コラーゲンの収縮とともに網膜上のチップが硝子体腔中に浮上してくることが原因と考えられた。したがって、組織所見が例え健常に近くてもその点を考慮に

入れて、分析する必要があることがわかった。一方、人工チップによる異物反応と思われる組織所見は観察されず、家兎眼は複数使用しやすいことから、その点の実験には有用であると思われた。

豚眼における人工チップの網膜下固定は比較的安定した設置が得られることが判明した。しかも異物反応や増殖性変化などの二次的変化が少なく、これは昨年度の海外派遣委員による電極シート移植の実験で、FAと組織所見から、網膜下に移植された人工網膜チップに起因する網膜下液の貯留や増殖反応は認めた結果と一致した。後部硝子体は未剥離で、豚眼の実験モデルにこのことの配慮の必要性が示唆された。グリア細胞の増殖の所見は認められず、シグナル伝達を強く阻害する事を示す所見はないと考えられた。

今回の豚眼における人工網膜チップは擬似チップで通常非活動性であり、長期に渡る電気刺激に伴う組織障害の可能性は検討していない。今後更に生体内での人工網膜チップの固定状態、長期に渡る電氣的刺激後の生体側の反応、組織形態、チップ自体の頑強性等についての検討が必要である。

E. 結論

家兎眼は人工電極挿入のための硝子体手術手技の開発研究のためには有用であるが、硝子体手術手技自体による網膜障害もヒト網膜に比較して容易に生じ、しかも人工チップの固定が不安定となる可能性が高いことが認められた。

網膜下の人工網膜チップを移植された minipig について、術後 3 ヶ月の時点で、昨年度の海外派遣施設の FA と組織所見に相応する結果、すなわち、明らかな異物反応や増殖反応は認めず、非移植眼の形態維持が長期に渡って可能であることが示された。今後、網膜下に移植された人工網膜チップ移植の生体適合性を豚眼モデルで検討する意義は高いことが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Eshita T, Ishida S, Shinoda K, Kitamura S, Inoue M, Oguchi Y, Yamazaki K; Indocyanine green can distinguish posterior vitreous cortex from internal limiting membrane during vitrectomy with removal of epiretinal membrane. *Retina* 22(1):104-106, 2002

Miki D, Hida T, Hotta K, Shinoda K, Hirakata A.: Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants. *Jpn J Ophthalmol* 45(2):187-191, 2001

Morimura Y, Okada AA, Kawahara S, Miyamoto Y, Kawai S, Hirakata A, Hida T: Tuberculin Skin Testing in Uveitis Patients and Treatment of Presumed Intraocular Tuberculosis in Japan. *Ophthalmology* 109(5):851-857, 2002

忍足和浩、平岡智之、小田 仁、堀田一樹、平形明人、樋田哲夫：裂孔原性網膜剥離に対する硝子体手術における液体パーフルオロカーボンの有用性. *Pharma Medica* 20(5):164-167, 2002

東雅美、忍足和浩、三木大二郎、平形明人、福田稔、樋田哲夫：Uveal Effusion を発症した小眼球強膜の組織学的検討 *眼科手術* 15:399-402, 2002

Fukui T, Yamamoto S, Nakano K, Tsujikawa M, Morimura H, Nishida K, Ohguro N, Fujikado T, Irifune M, Kuniyoshi K, Okada AA, Hirakata A, Miyake Y, Tano Y: ABCR4 Gene Mutations in Japanese Patients with Stargardt Disease and Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:2819-2824, 2002.

平形明人：術後眼内炎治療—後眼部術者の立場から *IOL&RS* 16:161-167, 2002

杉本敬、小田仁、平形明人、樋田哲夫：光干渉断層計(OCT)と網膜厚解析装置(RTA)を用いた中心窩網膜厚測定の比較 *眼科臨床医報* 96:501-503, 2002

並木泉、平形明人、小田仁、忍足和浩、三木大二郎、杉本敬、岡田アナベルあやめ、渡辺麻理、樋田哲夫：全層黄斑円孔に対する網膜内境界膜剥離術の成績 *眼科臨床医報* 95:924-928, 2002

本田美香子、平形明人、小田仁、杉本敬、
樋田哲夫：中心窩下液体パーフルオロカー
ボンの除去が有用であった 1 例. 眼紀
53:977-980. 2002

特許取得状況：なし

Oshitari K, Hida T, Okada AA, Hirakata A:
Long term complications of hydrogel
buckles. Retina (in press)

Oda H, Okada AA, Hida T, Hirakata A, Miki D,
Oshitari K, Sugimoto K: Cystoid macular
edema after retinal detachment surgery.
(submitted)

2. 学会発表

Okada AA, Asano Y, Morimura Y, Hirakata A,
Hida T: Pulse intravenous corticosteroid
therapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease and
sympathetic ophthalmia: a unified approach.
Retina Congress (The 20th Annual Vitreous
Society Meeting The 35th Annual Retina
Society Meeting.) San Francisco CA, USA
Sep 30, 2002

Hirakata A, Okada AA, Hida T: Traction
Maculopathy in Highly Myopic Eyes with
Posterior Staphyloma: Ultrastructure of
Surgically-removed Epiretinal Membrane.
Retina Congress (The 20th Annual Vitreous
Society Meeting The 35th Annual Retina
Society Meeting.) San Francisco CA, USA
Oct 1st, 2002

図 1A

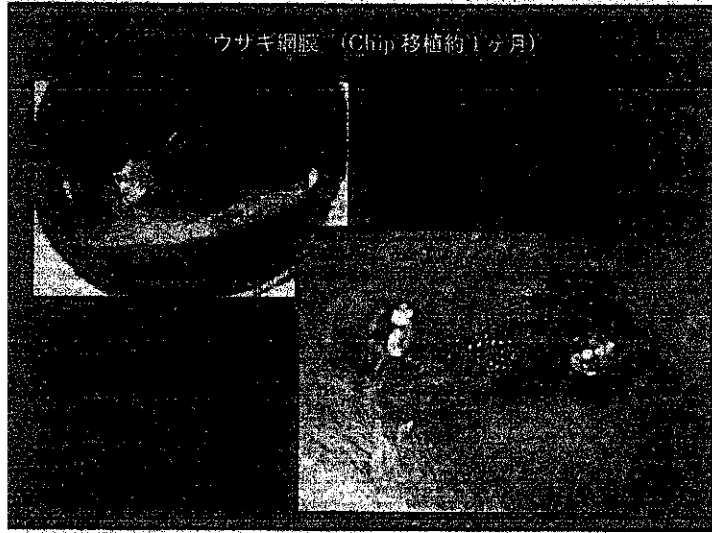


図 2A

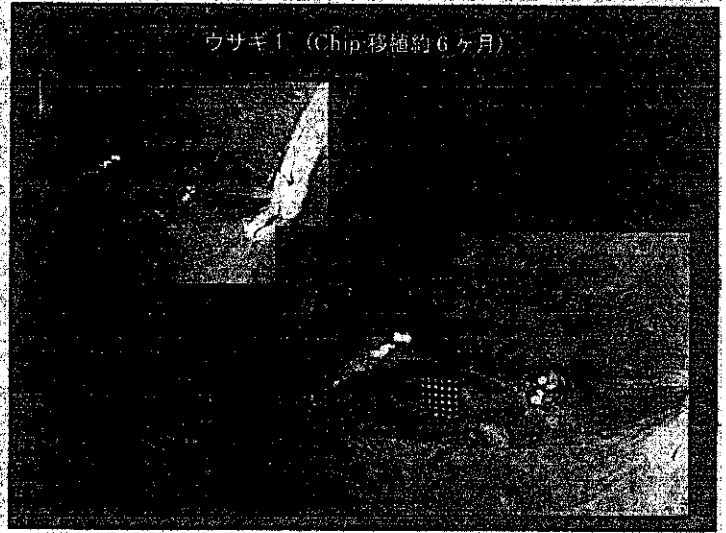


図 1B

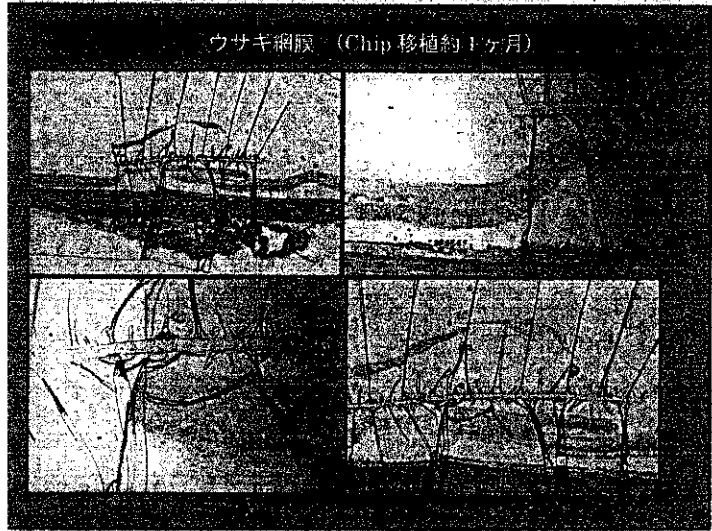


図 2B

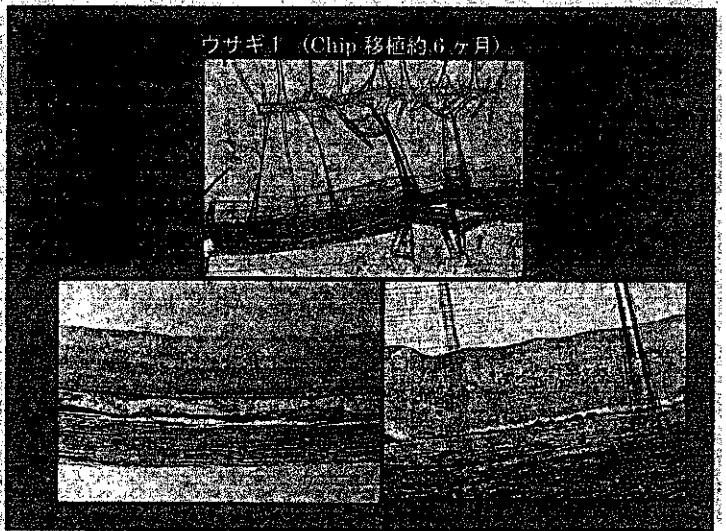


図 1C

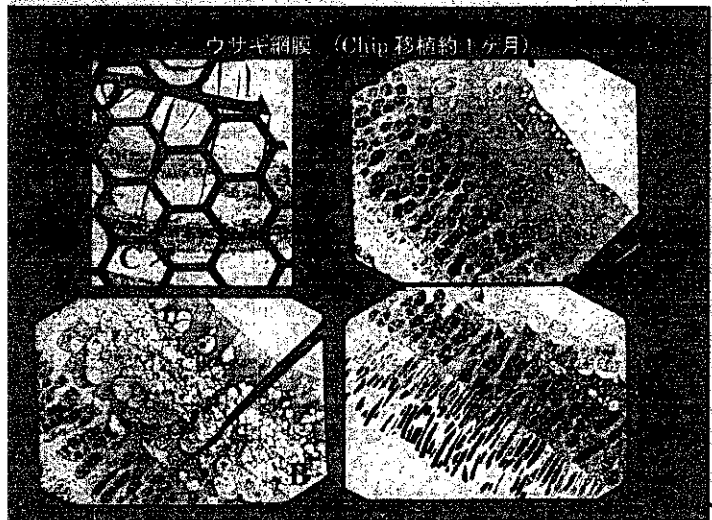


図 2C

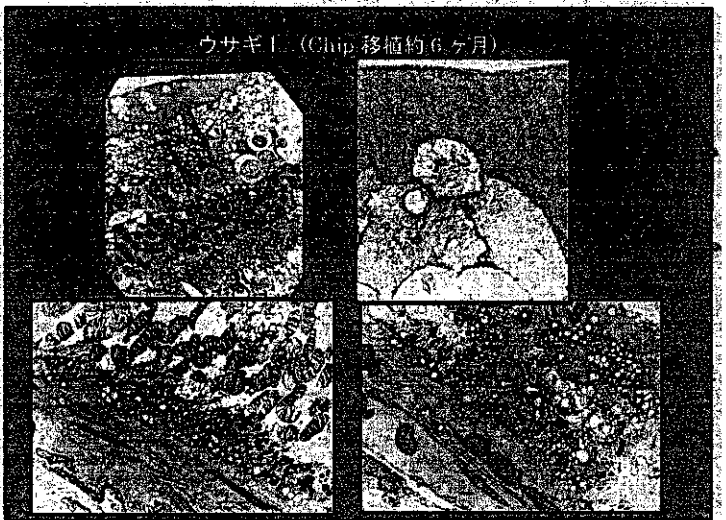


図 3A

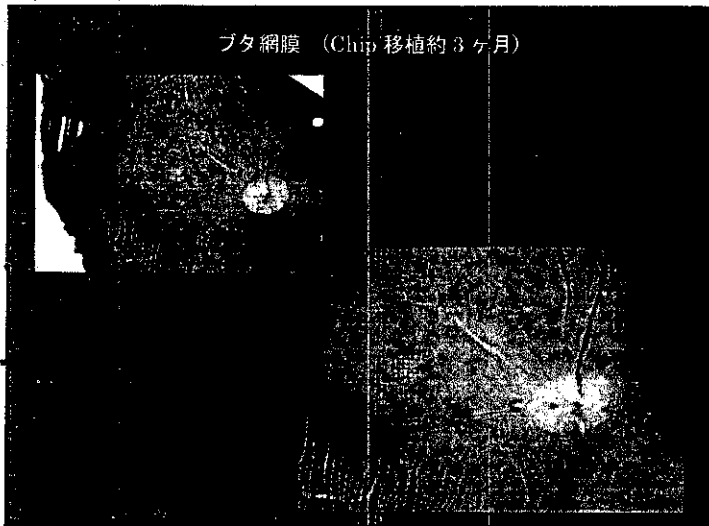


図 3D

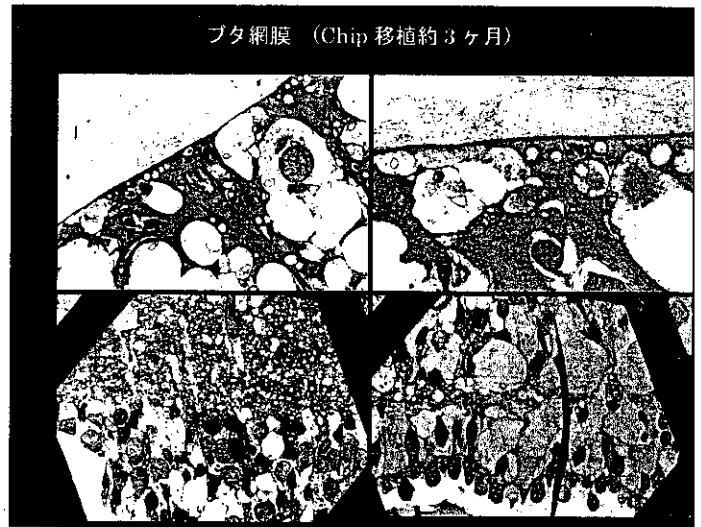


図 3B

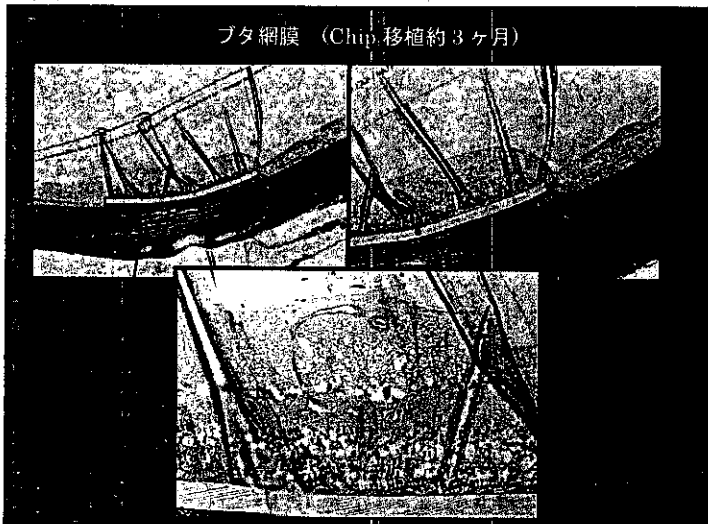


図 3E

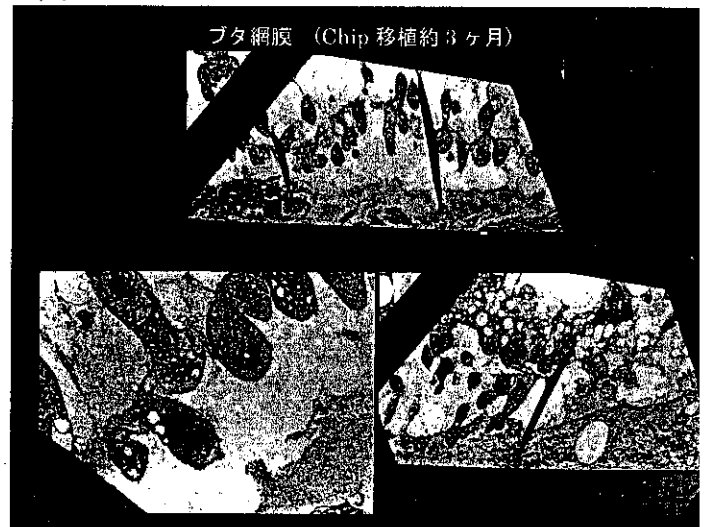


図 3C

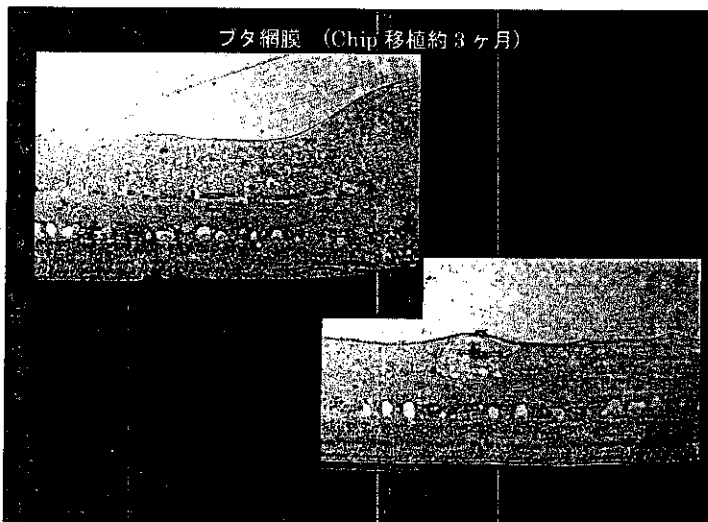
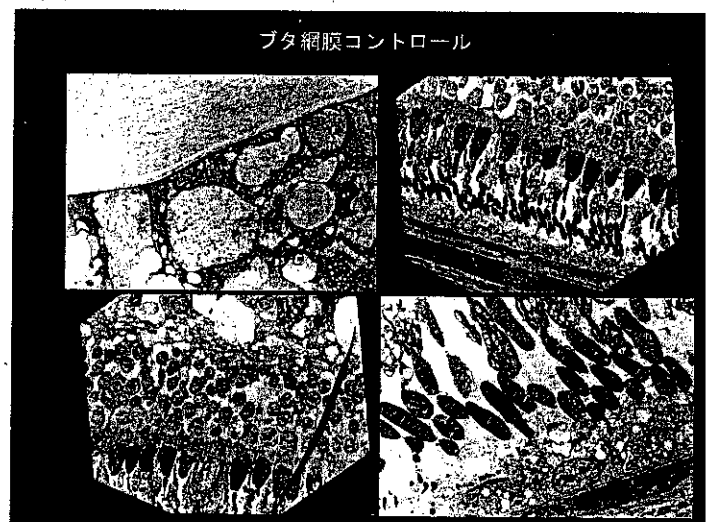


図 3F



厚生科学研究費補助金 (感覚器障害研究事業)

分担研究報告書

遊離網膜を用いた電極の評価

分担研究者 八木 哲也 大阪大学大学院工学研究科電子工学専攻 教授
研究協力者 小山内 実 大阪大学大学院工学研究科電子工学専攻 助手

研究要旨

刺激電極による電気刺激の有効性及び安全性を精査するためには、*in vivo*実験のみでは不可能である。そこで比較的实验がコントロールしやすい剥離網膜を用いた実験により、これを調べなければならない。具体的な課題は移植する電極を用いて、どのような電気刺激(強度、刺激パターンなど)で、どの範囲の、どの種類の細胞が、どう応答するか、を精査することである。平成14年度においては、電気刺激に対する応答を多点基板電極により複数の細胞から同時記録するための計測装置および計測法の確立、ニデック社より供給された試作電極のインピーダンス計測実験の立ち上げを行った。

A. 研究目的

人工網膜システムを現実のものとするためには、刺激電極を評価し、刺激条件を適切に定める必要がある。このためには、実験条件をコントロールし、より詳細に渡るデータを得ることが必要である。そのため我々は、刺激条件及び電極の評価を行うことが可能なシステムの構築を行った。具体的には、ウシガエル剥離網膜標本を用い、電気刺激が網膜神経節細胞に与える効果を直接測定することのできる、多点基板電極記録装置のセットアップを行い、光刺激による網膜神経節細胞の反応を確認した。また、人工網膜に用いる電極はその電気的特性を調べなければ、適切な刺激強度及び刺激時間を設定することが困難になる。よって、ニデック社より供給された多点刺激電極を評価するため、そのインピーダンス測定を行った。

B. 研究方法

(1) 多点電極を用いた電気刺激応答の計測

装置および計測法の確立

[実験動物]

実験動物には、無尾目アカガエル科ウシガエル (*Rana catesbeiana*; 体長10~15 cm)を用いた。ウシガエルは一年を通して入手が可能で飼育が容易であり、変温動物であるため、試料としての取り扱いが容易で、長時間にわたっての実験が行える。実験動物の取扱いは、大阪大学大学院工学研究科動物実験委員会の方針に基づいて行った。網膜は、脊髄穿刺後眼球を取り出し、剥離した。

[多点電極記録装置 (MED システム)]

本研究で用いた記録電極は、ガラス板上に微小電極部が64個マトリックス状に配列されており (MEDプローブ; MEDP-5155 Panasonic)、個々の微小電極部の大きさは $50 \times 50 \mu\text{m}$ 、電極間隔は $150 \mu\text{m}$ である (図1)。このガラス多点基板電極に剥離した網膜を神経節細胞側が微小電極に接するように載せて、細胞外電位を記録した。

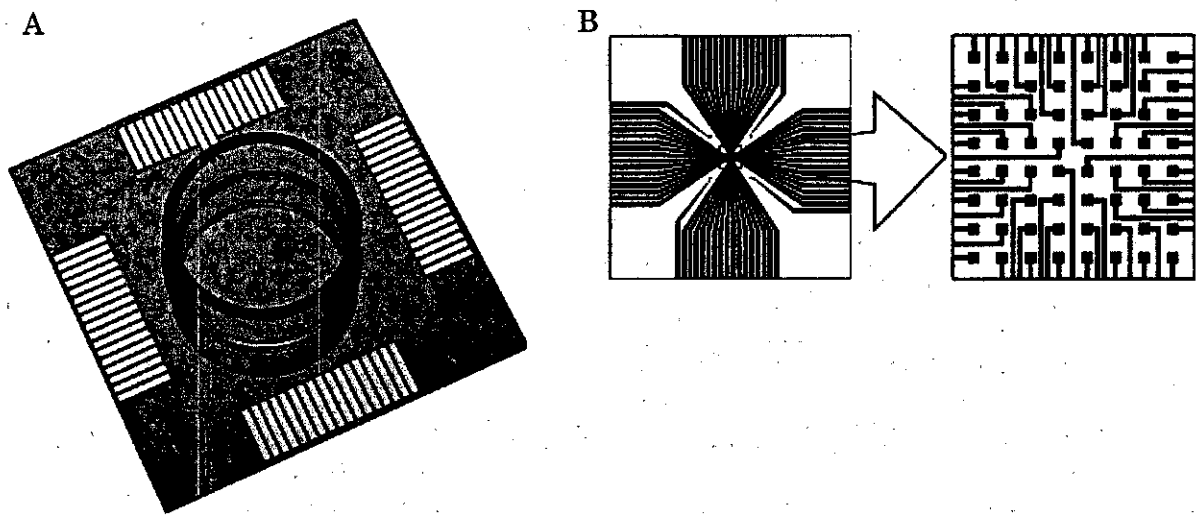


図1 MEDプローブの外観 (A) と微小電極部の拡大図 (B)。

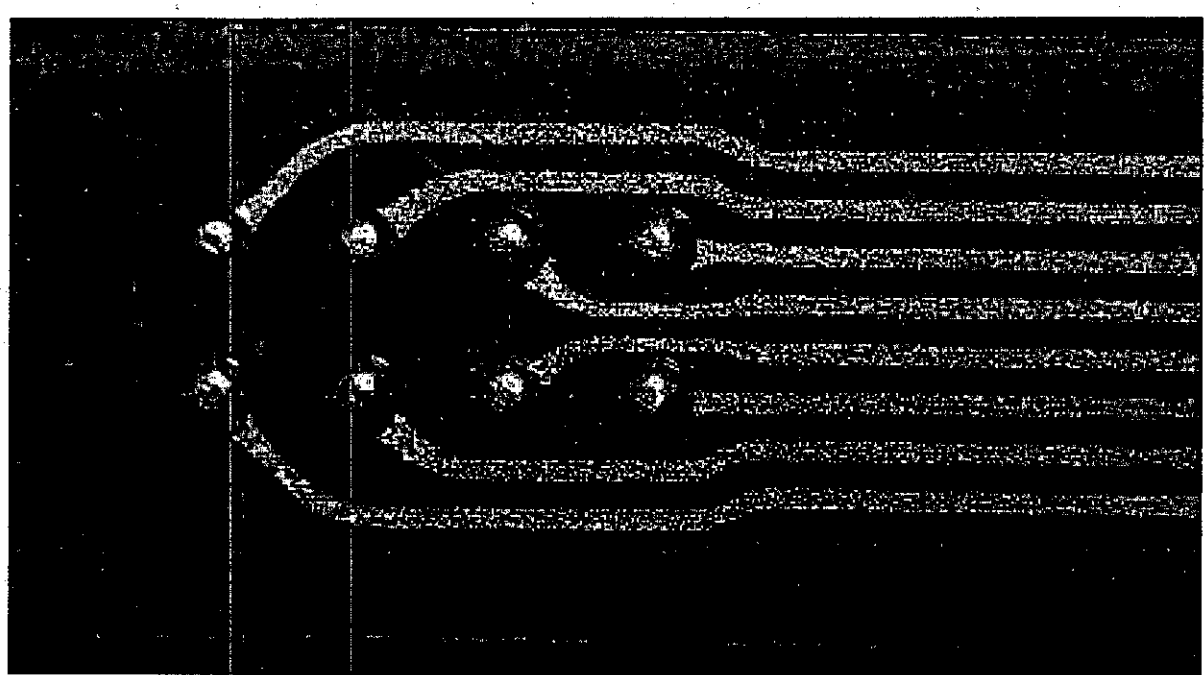


図2 ニデック社より供給された多点刺激電極

[光刺激]

多点電極記録装置を用いて、神経節細胞の応答が記録できることを確認するために、光刺激による応答を記録した。光刺激には、ピーク波長 567 nm の発光ダイオードを用い、多点電極上の網膜全体に照射した。刺

激強度は 19.2 nW/cm² であった。

(2) 多点刺激電極及び神経乳頭刺激針電極の評価

[インピーダンス特性の測定]

使用する電極を用いて所望の電流刺激を行うためには、電極のインピーダンスを

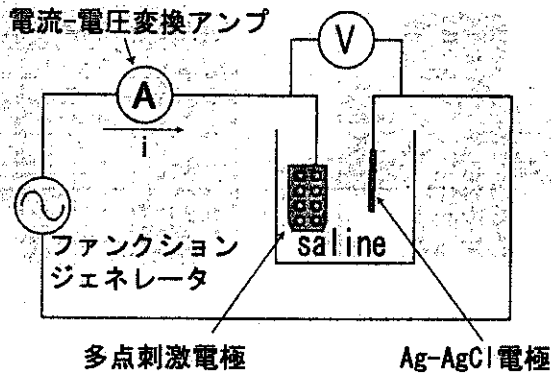


図3 インピーダンス測定系の概略図

計測する必要がある。そのため、株式会社ニデックより供給された、人工網膜用多点刺激試作電極(図2)のインピーダンス特性を測定した。電極構成はCuの上にNiが $2\mu\text{m}$ 、その上にAuが $1\mu\text{m}$ めっきされておりひとつの電極の直径は約 $110\mu\text{m}$ で凸型をしており、電極間距離は $500\mu\text{m}$ である。8チャンネル刺激電極では8個の刺激電極から最大8つの部位で同時に刺激することができる。インピーダンス測定系の概略図を図3に示す。ファンクションジェネレータを用いて、刺激電極に定電圧の正弦波を入力し、そのときの電流をI-V変換増幅器を用いて計測した。刺激電極は生体内で使用することを考慮し、インピーダンスは生理食塩水中で計測した。

また、同様の装置を用いて、視神経乳頭刺激用針電極のインピーダンスも測定した。この電極は、白金でできており、電極先端の直径は、 $200\mu\text{m}$ である。

C. 研究結果

(1) 多点電極を用いた電気刺激応答の計測装置および計測法の確立

図4に計測された光応答を示す。上段と

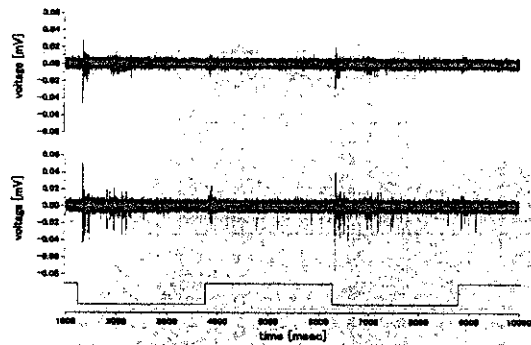


図4 ウシガエル網膜神経節細胞の光応答。上段、中段は多点電極記録装置で観測された神経節細胞の電気応答。下段は光刺激のタイミングを示す。

中断の記録は、基板電極がとらえた神経節細胞の光応答であり、下段は光刺激のタイミングを表す。これらの細胞は、光のON時とOFF時に一過性に応答する典型的なON-OFF型神経節細胞であることが確認できる。この結果より、多点電極記録装置は網膜神経節細胞の電気応答を記録することが可能であることが確かめられた。今後は、本プロジェクトで用いられる刺激電極で剥離網膜を刺激し、その応答の時空間的な特性を精査する。

(2) 多点刺激電極の評価

図3の実験系により、試作多点刺激電極のインピーダンスを測定した結果を、図5に示す。この結果、入力電圧1Vから10Vの範囲で、高周波数帯域電流通過型(時定数 $\tau = 12\text{ms}$)の安定した特性を示した。実際の神経刺激に用いられる刺激の持続時間は、数百マイクロ秒オーダーであるので、この電極を用いて神経刺激を行うことが可能であることが確認された。

また、視神経乳頭刺激用針電極のインピーダンス測定の結果を図6に示す。

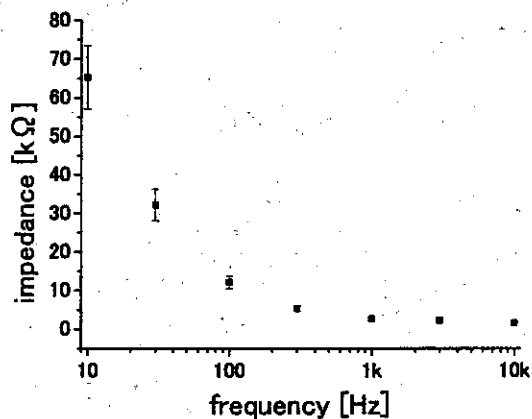


図 5 多点刺激電極のインピーダンス特性。3 個の電極の平均値を示す。

この結果から、針電極も高周波数帯域電流通過型の安定した特性を示しており、神経刺激を行うのに十分な特性を持っていることが確認された。

D. 考察

本研究では、カエル剥離網膜を用いた、*in vitro* 実験系を構築するために、多点電極記録装置及び、刺激電極のインピーダンス測定を行った。

多点電極記録装置を構築したことにより、人工網膜用刺激電極の詳細な評価ができるだけでなく、光刺激時の反応と比較することにより、より、適切な刺激パラメータを決定することが可能となる。今後はこの装置を用いて、人工網膜システムに用いる刺激電極の精査を行っていく予定である。

刺激電極のインピーダンス測定については、入力する刺激の持続時間、及び強度を決定するために、不可欠なものであるだけでなく、電極のインピーダンスによる損失も見積もることが可能となる。つまり、人工視覚システムに用いられる刺激装置に

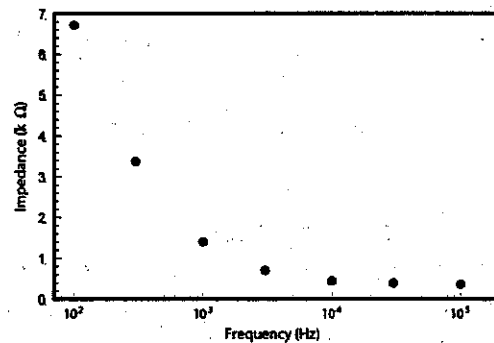


図 6 白金針電極のインピーダンス特性。2 例の平均値を示している。

要求される、出力電力を見積もることが可能となる。

E. 結論

カエル剥離網膜神経節細胞の光刺激応答が多点基板電極から複数の部位で同時に記録できたことから、組み立てた記録装置は神経節細胞から電流刺激応答を記録する装置として利用できることが分かった。刺激電極のインピーダンス特性結果から、剥離した網膜への矩形波電流刺激のパラメータを決定する上で本研究で得られたインピーダンスや時定数が有効に活用することが可能である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

網膜下刺激電極システムの開発

分担研究者 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科 助教授

研究要旨

網膜下刺激電極システムへの適用を目的として、パルス周波数変調(Pulse Frequency Modulation; PFM)方式に基づく刺激チップの研究を行った。まず出力パルス周波数帯域制限 PFM を提案し、PFM の出力パルス周波数帯域が任意の範囲に設定できることを確認し、刺激周波数の要求を満たすことを確認した。この出力パルス周波数帯域制限 PFM には、有効照度範囲が 20dB 程度に限定される問題があった。これを解決するために、PFM 後段に論理回路を用いた分周回路を付加して、PFM の出力パルスを分周し、実効的に有効照度範囲を拡大する感度可変 PFM を提案し、設計・試作・評価を行った。実験結果から、有効照度範囲が実効的に 50dB 程度まで拡大できることを確認し、日常生活環境下での照度範囲(数 lux~10,000 lux 程度)をカバーできることを確認した。上記の結果に基づいて、*in vitro* 電気生理実験適用を目指した 32x32 画素の PFM 人工視覚ビジョンチップの設計・試作を行った。このビジョンチップの画素は出力パルス周波数帯域制限 PFM、パルス整形回路、刺激電極で構成されており、画素毎に網膜細胞刺激を行うことが可能である。また、電気生理実験中に刺激状態を確認するために、チップ外部への画像出力機能を付加している。画像出力機能を確認するために、LED ディスプレイシステムを構築し、PFM の出力であるデジタルパルス列の可視化を行い、各画素の刺激状態をモニタできることを確認した。

網膜下刺激電極の実装方式として、スタッドバンプ方式を開発した。これは上述ビジョンチップ全体を包埋しつつ刺激電極の一部のみを露出させ白金をその最上部に形成する方法である。また埋込時にチップに加わる応力の素子特性に及ぼす影響を検討した。その結果 PFM 画素の湾曲(成人眼球曲率の半分程度)状態での周波数変化は最大 5%であり撮像機能上許容される変化であることを確認した。

A. 研究目的

本研究の目的は、網膜下埋込方式人工視覚デバイスにパルス周波数変調方式(PFM: Pulse Frequency Modulation)ビジョンチップの適用を目指して、PFM の機能改良を行うことである。PFM は光強度に応じた頻度のデジタルパルス列を出力する方式の受光方式である。高い光感度や、広ダイナミックレンジ、高耐ノイズ性、高デジタル親和性などの特徴を持つことから、体内埋植デバイスに非常に適している。しかしながら、PFM を人工視覚デバイスに適用するには、PFM の出力パルス周波数帯域(数 MHz 以下)を網膜細胞刺激に適した刺激周波数帯域(数 100 Hz 以下)に制限し、PFM の出力である単極電圧パルス出力を網膜細胞刺激に適した双極電流パルス出力に変換する必要がある。表 1 に従来の研究グループが用いてきた MPD (Micro Photodiode)と PFM との比較と人工視覚デバイスの要求を示す。

またこのような PFM 方式ビジョンチップを網膜下に埋め込んだ場合、チップが眼球により湾曲する可能性がある。そのような場合におけるチップ特性を詳細に調べその影響を検討することも目的とする。

更に本チップを網膜下に埋込むための実装方式を新たに考案し、その有効性を実証することも本研究の目的とした。

B. 研究方法

(1) PFM 方式ビジョンチップの機能改良

(a) 出力パルス周波数帯域制限 PFM

網膜細胞を効率的に電気刺激するためには、PFM の出力パルス周波数帯域を網膜細胞刺激に適した周波数帯域に制限する必要がある。一般的に網膜細胞を効率的に電気刺激することのできる刺激周波数帯域は数 100Hz 以下と言われている。それに対して従来の PFM の出力パルス周波数帯域は数 Hz~数 MHz で網膜細胞への電気刺激に適した周波数帯域の上限を超えて存在していた。そこで PFM に出力パルス周波数帯域制限回路を付加した PFM の画素 TEG (Test Element Group) を設計し、実際に試作しその評価を行うことのできる有効性の確認を行う。

PFM の出力パルス周波数帯域の上限を設定するために、従来の PFM にローパスフィルタであるスイッチド・キャパシタフィルタ (SCF: Switched Capacitor Filter) を付加した。PFM の最大出力パルス周波数は、SCF 制御信号のクロック周波数 T の $1/2$ になる。つまり SCF の制御信号のクロック周波数を調整することで PFM の出力パルス周波数帯域の上限を任意に設定することができる。また、試験的に PFM の出力パルス周波数帯域の下限を設定するために、PD と並列に NMOS トランジスタ

タ(強制リークスイッチ)を挿入した。最小出力パルス周波数は NMOS トランジスタによるリーク電流に比例し、NMOS トランジスタによるリーク電流を調整することで PFM の出力パルス周波数帯域の下限を任意に設定することができる。

前述した出力パルス周波数帯域制限 PFM の画素 TEG を設計・試作した。この設計・試作には、AMS 0.60 μm 2 Poly-3 Metal CMOS プロセスを用いた。設計・試作した画素回路のレイアウトを図 1、回路図を図 2 に示す。また TEG チップ写真を図 3 に示す。なおこの TEG には周波数帯域制限と後述の感度可変機能、パルス整形回路・刺激アンプが含まれている。

(b) 感度可変 PFM

前述の出力パルス周波数帯域制限 PFM を用いることによって刺激周波数の問題は解決する。しかし出力パルス周波数帯域制限 PFM の出力パルス周波数は上限に達すると一定になり、それ以上の光量を入射しても周波数は変化しない。そのため人工視覚デバイスに適用する場合、有効照度範囲が 20 dB 程度に限定されてしまう。PFM を実用的な人工視覚デバイスに適用するには、最低でも日常生活環境下の照度範囲(数 lux \sim 10000lux 程度) 40 dB を満足させる必要がある。そこで出力パルス周波数帯域制限 PFM に分周回路を付加し、実効的に有効照度範囲を拡大させる感度可変 PFM の画素 TEG 回路を考案し、その設計を行い、試作したチップを評価することでその有用性を実証する。

出力パルス周波数帯域制限 PFM の有効照度範囲を広げるために、フリップフロップメモリ回路を用いたデジタル分周回路を出力パルス周波数帯域制限 PFM の後段に付加した。PFM の出力パルス周波数を分周することによって、高照度時の出力パルス周波数を網膜細胞の刺激に適した周波数帯域にシフトさせ、実効的に有効照度範囲が拡大できる。出力パルス周波数帯域制限 PFM によって 20dB 程度に制限された有効照度範囲を 40dB 以上に拡大するには、20dB 以上分周する必要があることから、分周回路部のフリップフロップメモリの数は 7 個($1/27=1/128$)とした。

設計・試作には、AMS 0.6 μm 2 Poly-3 Metal CMOS プロセスを用いた。回路図を図 5 に示す。

(c) パルス整形回路・刺激アンプ

網膜細胞を電気刺激するには、網膜細胞が発火するのに十分な電荷を注入する必要がある。従来の PFM の出力は電圧単極パルスであった。しかし電圧刺激は網膜細胞の生体インピーダンスや電極インピーダンスの影響を強く受けてしまうため、確実に網膜細胞を刺激できない可能性がある。網膜細胞への電気刺激には生体インピーダンスや電極インピーダンスの変動に強い電流刺激が必要となる。また、単極パルス刺激では長時間網膜細胞への電気刺激を行う場合に網膜細胞に電荷が貯まってしまい細胞疲労を引き起こしてしまう可能性がある。網膜細胞への電荷の蓄積を防ぐためには正負の双極パルス刺激が必要となる。

これらに対応するために PFM の出力である単極電圧パルス信号を正負の双極電流パルス信号に変換するパルス整形回路、刺激アンプ TEG の改良設計を行う。

その設計結果を元に TEG を試作し、評価を通じてその有効性を検証する。

従来の PFM 出力である単極電圧パルス信号を網膜細胞への電気刺激に適した正負の双極電流パルス信号へ変換するパルス整形回路・刺激アンプ TEG の設計を行った。この回路の回路図を図 5、タイミングチャートを図 6 に示す。

この回路は AND 回路、トランスマッションゲート、カレントミラー増幅回路で構成されている。PFM からの出力 PFM-OUT をパルス整形回路・刺激アンプの入力に用い、PFM-OUT と EN-pos が同時に High の時に正の電流パルス、PFM-OUT と EN-neg が同時に High の時に負の電流パルスを出力し、正負の双極電流パルス出力を実現する。この回路の入力に用いる PFM は出力パルス周波数帯域制限 PFM である。出力パルス周波数帯域制限 PFM の出力は SCF の動作の特徴から、SCF の制御信号 ϕ_2 に同期する。従って、図 5 に示すように EN-pos と EN-neg には ϕ_2 に同期したクロック信号を用いれば PFM 出力と同期する。この特徴により、この回路は複雑な信号タイミング等を必要とせず、回路構成も極めてシンプルな構成になっている。

(d) 32 \times 32 画素 PFM ビジョンチップ

電気生理実験への適用を目指して 32 \times 32 画素アレイチップの設計・試作を行う。試作画素は、前述した出力パルス周波数帯域制限 PFM にパルス整形回路・刺激アンプを付加した回路を用いる。また PFM 刺激出力を可視化できるように PFM 出力を外部でモニタできるように構成とする。

試作には、AMS 0.6 μm 2 Poly-3 Metal CMOS プロセスを用いた。設計・試作を行ったビジョンチップは、PFM 画素をアレイ上に配置した回路と、信号出力画素を選択するシフトレジスタ回路の 2 つの回路で構成されている。画素回路のレイアウトを図 7、試作チップ写真を図 8、仕様を表 2 に示す。

このビジョンチップを用いて電気生理実験を行う際、外部から電気刺激状況をモニタするため、PFM の出力をリアルタイムに表示する 32 \times 32 画素の LED ディスプレイシステムを試作した。試作ディスプレイシステムを図 9 に示す。

(2) PFM 方式ビジョンチップの曲げに対する影響

湾曲測定評価にはローム 0.6 μm CMOS プロセスを用いて試作したチップを用いた。チップ全体写真を図 9 に示す。APS、PFM と NMOS、PMOS を並べて配置して 1 ユニットとする。このユニットを原点对称に 6 箇所配置している。チップ湾曲生じたひずみによるピエゾ効果は Si の結晶方位に反映するために特性解析には提供されたチップの結晶方位を決定する必要がある。ここでは試作チップが図 10 に示す方位をもつとする。最初に試作した 400 μm 厚のベアチップを裏面研磨により 50 μm 厚の薄化を行う。

次に、基板作製について述べる。ポリイミド上に銅配線形成を行ったフレキシブルな基板上にチップを両面テープで貼り付け、チップから基板上の端子へワイヤーボンディングを行った。次にプラスチックを横方向から力を加えると上下に湾曲する治具を試作し、その

治具にセットした。クランプで挟んだプラスチック上にチップを貼り付けたポリイミド基板を貼り付け、クランプを横から力を加えることにより初期状態が平坦なプラスチックが湾曲すると同時にポリイミド基板に貼り付けられたチップが湾曲する仕組みとなっている。図 11 に測定系写真を示す。

(3) 網膜下刺激電極の実装方式

網膜下刺激電極の実装には、刺激チップである LSI を包埋しかつ LSI 上の電極パッド (Al) と包埋材料上の Pt 刺激電極を電気的に接続する必要がある。図 12 は本研究で考案したスタッドバンブによる接続方式である。LSI をポリイミド基板上に実装後、低ループワイヤーでポリイミド基板上パッドにワイヤリングする。その後 LSI 上 Al パッドに Au スタッドバンブを形成し、エポキシ樹脂で全体を包埋する。包埋後研磨によりスタッドバンブ先端部を露出させた後、Pt 電極を露出スタッドバンブ上に形成する。

C. 研究結果

(1) PFM 方式ビジョンチップの機能改良

(a) 出力パルス周波数帯域制限 PFM

出力パルス周波数帯域制限 PFM の動作を確認するために、電源電圧に 5 V を印加して測定を行った。実験では出力パルス周波数帯域の上限を 1 kHz (SCF の制御信号のクロック周波数 $T=2$ kHz) に設定し、下限を 10 Hz になるように調節して測定を行った。また、画素回路の構造上 SCF を駆動しないと PFM 自体が動作しないため上限を制限しない場合を 100 kHz ($T=200$ kHz) とした。図 13 から出力パルス周波数帯域制限ができていないことが確認できた。

(b) 感度可変 PFM

SCF の制御信号のクロック周波数を 1 MHz に設定し、出力パルス周波数帯域を制限しない状態と SCF の制御信号のクロック周波数 T を $T/2 \cdot 2^n = \text{Hz}$ になるように設定し、分周回路を通した後の出力パルス周波数帯域の上限を 250 Hz とした。図 14 に $n=0, 4, 7$ のときの測定結果を示す。また、比較のために $T=1$ MHz の場合の $n=0$ の測定結果も併せて示す。測定結果から有効照度範囲を実効的に 50 dB 程度まで拡大できることを確認した。

(c) パルス整形回路・刺激アンブ

VAMP には、5 V を印加し、IOUT を 2.5 V に保持し測定を行った。図 15 に測定より得られた出力波形を示す。図 15 から PFM の単極電圧パルスが正負の双極電流パルスに変換されていることが確認できる。また最大出力電流は 10 k Ω の付加抵抗を付けたとき 10 μA であった。これはシミュレーションとほぼ同じ値であり、設計値通りの結果を得ることができた。

(d) 32 \times 32 画素 PFM ビジョンチップ

試作したチップの動作確認のために、行スキャナを動作させ、1 列分 (32 画素) の PFM の出力をデジタルオシロスコープで観察した。電源電圧は 5 V、SCF 動作周波数は 20 kHz とした画素が正常に動作していることを確認した。

図 16 は PFM 出力のディスプレイ結果を示したもので

ある。この結果により PFM 出力を可視化することができ、実際の刺激の様子を確認することが可能となった。

(2) PFM 方式ビジョンチップの曲げに対する影響

NMOS と PMOS の g_m (相互コンダクタンス) は曲率に依存した変化を示した。図 17 は NMOS、PMOS におけるドレイン電流の曲率依存性である。この変化はピエゾ抵抗効果を表しており、MOS の変化を特性式から解析すると飽和領域でのドレイン電流の変化は曲率に依存したしきい値電圧変化の他に、移動度を反映した相互コンダクタンス係数の変化が大きいことが分かった。さらに APS の暗時放電速度の曲率依存性から調べた結果、フォトダイオードの湾曲状態での特性変化は小さいことが分かった。

図 18 に光強度 2000 lux 時の PFM 出力周波数曲率依存性を示す。その特性は PFM 画素に作用するひずみの方向と曲率に依存した変化 (最大 $\pm 4\%$ 、 $R=\pm 0.4 \text{ cm}^{-1}$ 時) を確認した。MOS の g_m の変化を考慮したシミュレーションにより実験で得られた PFM の周波数変化傾向を再現し、湾曲による PFM の特性変化は構成素子である MOS の特性変化に依るものが大きいことが分かった。

(3) 網膜下刺激電極の実装方式

図 19 は試作したスタッドバンブ方式実装の外観図である。電極数は 16 個であり、全ての電極がポリイミド基板上電極に接続されていることを確認できた。

D. 考察

PFM を人工視覚デバイスに適用する際に問題となっていた刺激周波数および刺激パルスの要求を満たすために PFM の改良を行い、PFM 画素 TEG の動作は人工視覚デバイスの要求を満たすものとなった。しかし PFM を人工視覚デバイスとして用いるには、人工視覚デバイスとしての機能評価が必要となる。今後の課題として、生体を用いた機能評価に PFM を適用し、そこで得た知見を基に人工視覚デバイスとして動作する PFM の設計・試作を行うことが必要である。またアレイ化においてはスタッドバンブ方式に適した構造になっていないためスタッドバンブを視野に入れた設計をする必要がある。解像度が粗いためエッジ強調などの前処理が必要と予想される。パルス周波数領域での前処理の検討も必要となる。

曲げに対してはほぼ対応可能であることが分かったが、今後は曲げに依存しない構造を検討していく必要がある。また長期的な曲げによる素子特性変化を検討する必要がある。

実装に関してはほぼ方式が確立したといえる。今後は平板電極でなく立体的な形状を有する電極の確立を目指す必要がある。また実際に埋植実験に使用しその結果をフィードバックしてより実用的な実装技術に仕上げていく必要がある。

また今後の展開として外部との通信媒体として光を用いる方式を検討している。標準 Si-CMOS プロセスを用いて発光素子を作製することができれば毒性の問題等が回避でき埋込型デバイスとして適しているといえる。