

標準 Si-BiCMOS プロセスを用いた発光素子の検討も必要であろう。

E. 結論

網膜下刺激電極への応用を目指したパルス周波数変調方式に関する検討を行い、周波数帯域制限、感度可変機能を実証した。またチップ湾曲に対する素子特性変化を調べ問題がないことを確認した。網膜下埋込電極に適した実装方法であるスタッドバンパ方式を考案し、試作を行った。今後はこれらを埋込に適用できるよう更に機能向上を図る。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

[1] K. Kagawa, K. Isakari, T. Furumiya, A. Uehara, T. Tokuda, J. Ohta, M. Nunoshita, *Electron Lett. in press.*

[2] 太田 淳, 飯盛 慶一, 中山 裕勝, 香川 景一郎, 徳田 崇, 布下 正宏, *映情学会誌* 57(3), 378-383, 2003.

[3] T. Furumiya, Uehara, K. Isakari, N. Yoshida, K. Kagawa, J. Ohta, M. Nunoshita, *Proc. SPIE* 4829, pp.969-970, 2002.

2. 学会発表

[1] A. Uehara, T. Furumiya, N. Yoshida, K. Kagawa, J. Ohta, M. Nunoshita, *Proc. 19th Sensor Symp.*, pp.77-81, 2002.

[2] 古宮 哲夫, 飯盛 慶一, 上原 昭宏, 香川 景一郎, 太田 淳, 布下 正宏, *映情学技報* 26(42) 55-58, 2002.

[3] 太田 淳, 古宮 哲夫, 香川 景一郎, 布下 正宏, *映情学技報*, 26(26), 21-26, 2002

[4] 太田 淳, 古宮 哲夫, 吉田 典巧, 香川 景一郎, 布下 正宏, *信学技報* 101, 31-36, 2002.

[5] A. Uehara, T. Furumiya, D.C. Ng, K. Isakari, K. Kagawa, J. Ohta, M. Nunoshita, *Tech. Dig. Electronic Imaging*, 5017-5, p.252, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

[1] 「視覚再生補助装置」出願済み。

[2] 「視覚再生補助装置の実装方式に関する発明」出願済み。

[図の説明]

図 1

出力パルス周波数帯域制限 PFM の画素 TEG レイアウト

図 2

出力パルス周波数帯域制限 PFM の画素 TEG 回路図

図 3

改良型 PFM 画素 TEG チップ写真

図 4

感度可変 PFM の画素 TEG 回路

図 5

パルス整形回路・刺激アンプ TEG 回路

図 6

パルス整形回路・刺激アンプ TEG タイミングチャート

図 7

32×32 画素 PFM ビジョンチップ画素レイアウト

図 8

32×32 画素 PFM ビジョンチップ写真

図 9

32×32 画素 PFM ビジョンチップ可視化システム

図 10

湾曲測定評価用チップレイアウト

図 11

湾曲測定評価系写真

図 12

スタッドバンパ方式作製フロー

図 13

出力パルス周波数帯域制限実験結果

図 14

感度可変 PFM 実験結果

図 15

パルス整形回路・刺激アンプ実験結果

図 16

PFM 可視化ディスプレイ結果

図 17

NMOS, PMOS gm の曲率依存性

図 18

PFM 出力周波数の曲率依存性

図 19

スタッドバンパ方式実装外観図

表 1

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

表 2
32×32 画素 PFM ビジョンチップ仕様

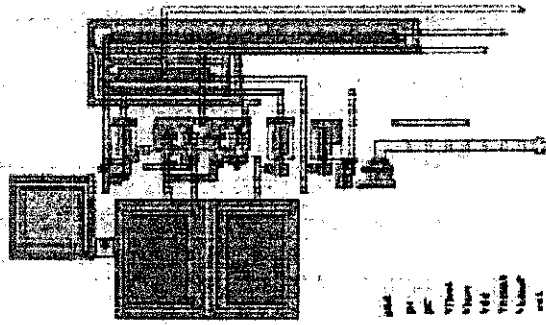


図 1

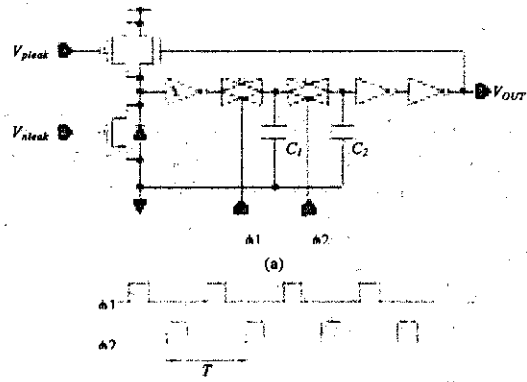


図 2

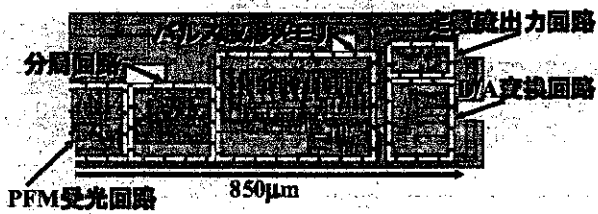


図 3

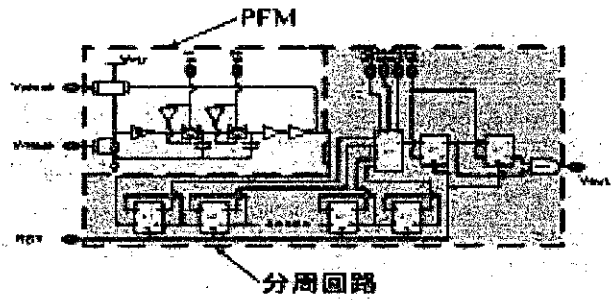


図 4

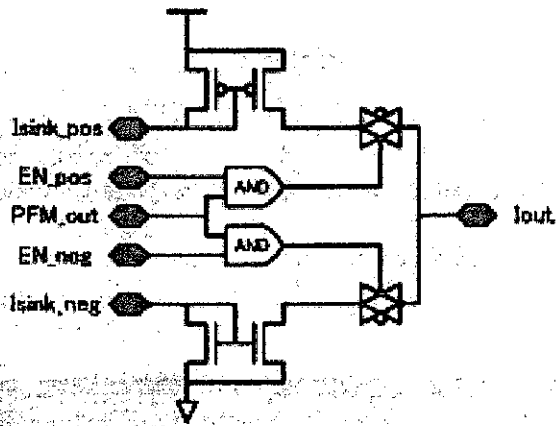


図 5

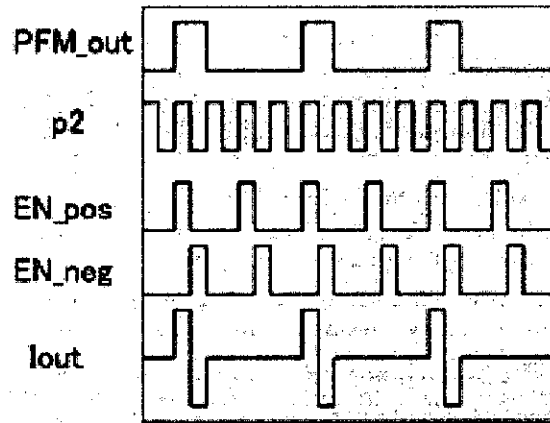


図 6

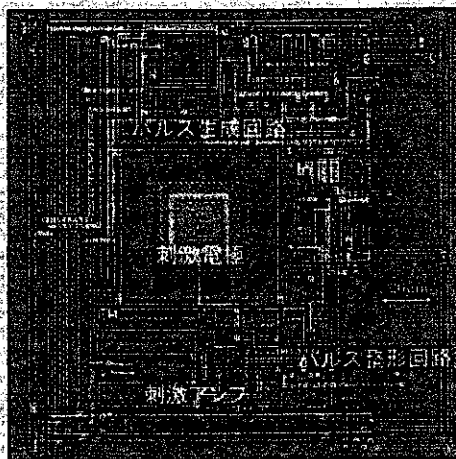


図 7

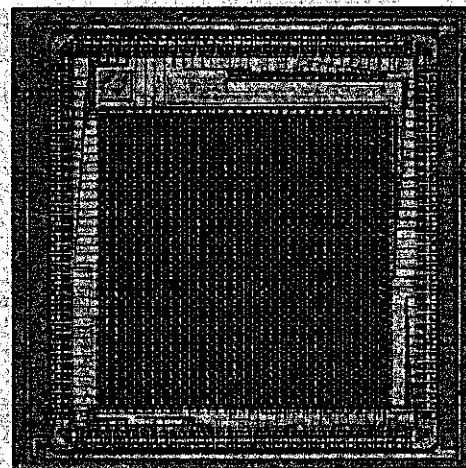


図 8

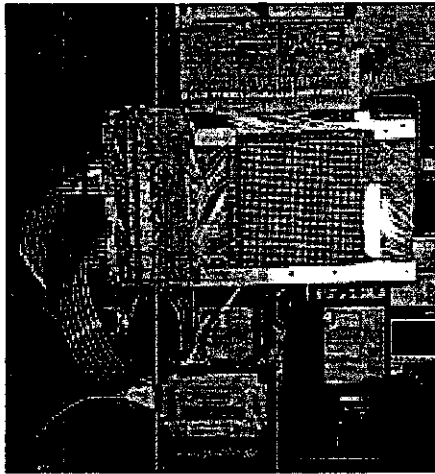


図 9

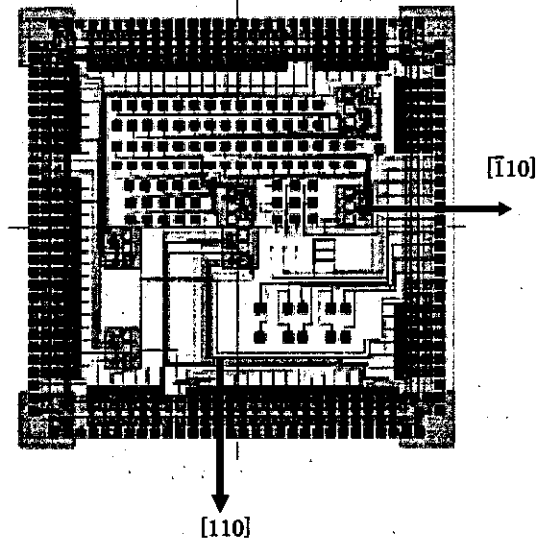


図 10

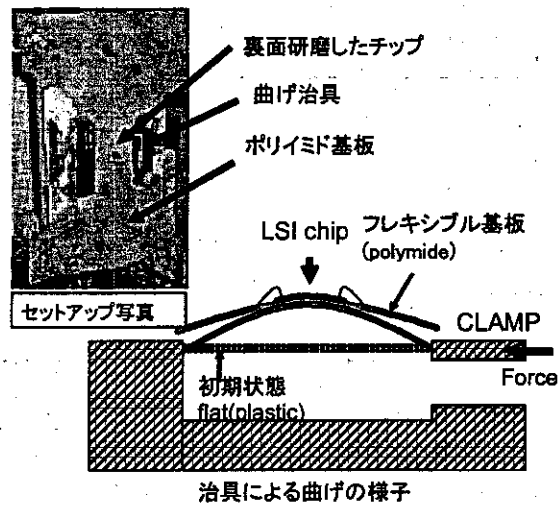


図 11

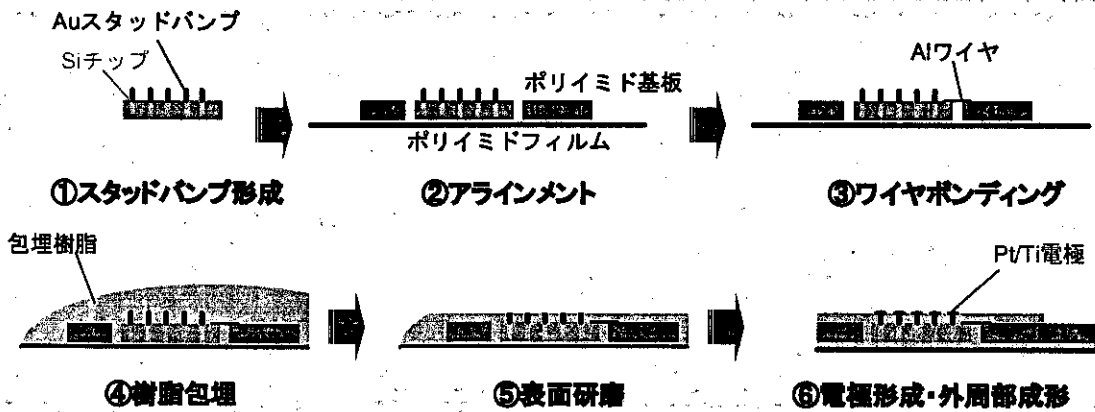


図 12

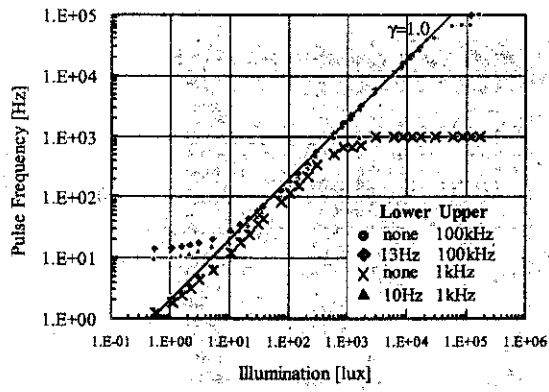


図 13

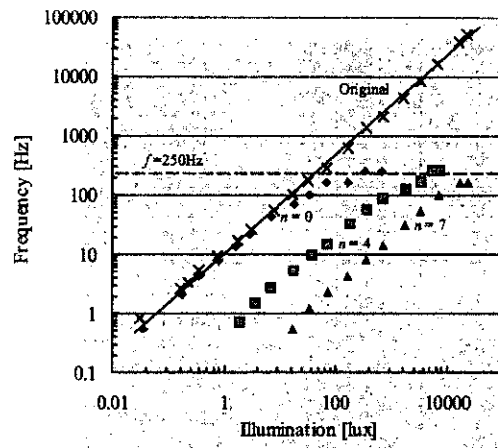


図 14

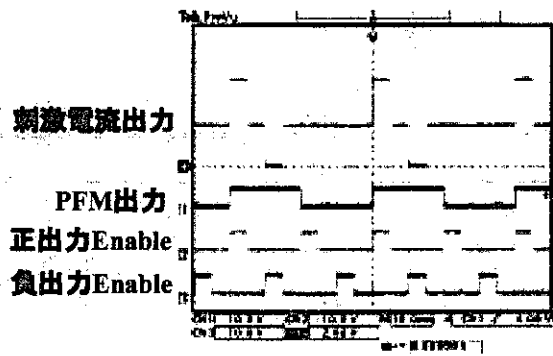


図 15

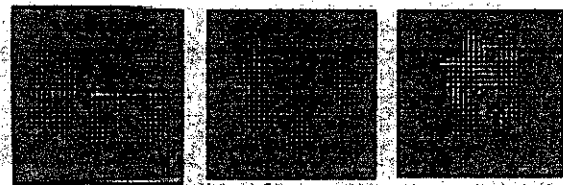
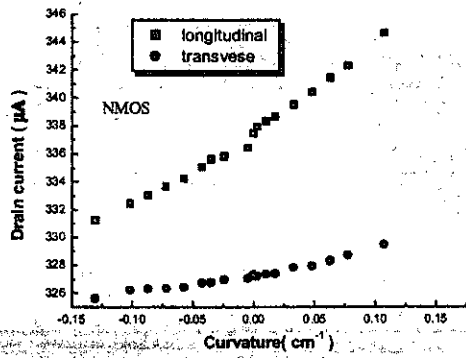
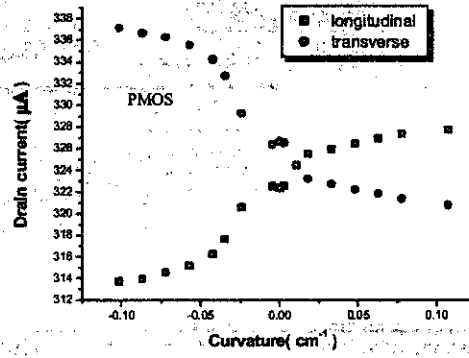


図 16



(a)



(b)

図 17

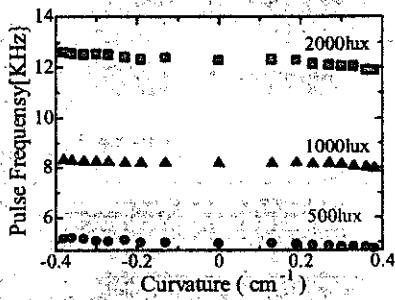


図 18

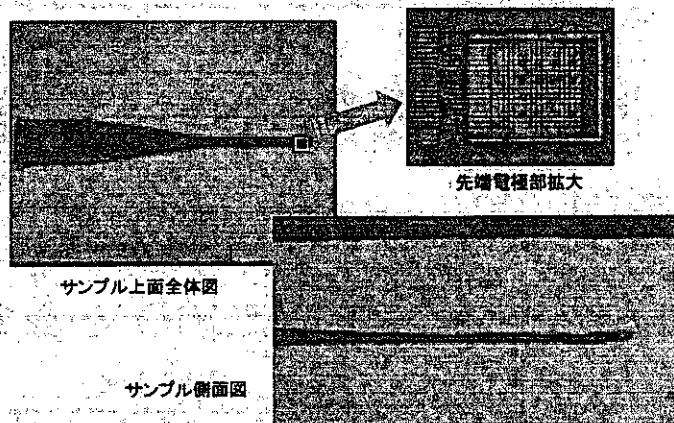


図 19

| | 従来報告例 | 本研究 | 要件 |
|--------|---------------|---------------|-------------|
| フォトセンサ | 微小フォトダイオードアレイ | 周波数変調方式フォトセンサ | — |
| 受光感度 | 低 | 高 | 高 |
| 電気刺激 | 電流 | 電圧 | 電流 |
| | 連続 | パルス | パルス |
| | 単極 | 単極 | 双極 |
| 周波数 | ~DC | <1MHz | <数100Hz |
| 電力供給 | 不要 | 必要 | ? |
| 注入電荷 | 不十分 | 十分 | <1mC/cm sq. |

表 1

| | |
|----------|---------------------------------------|
| テクノロジー | 0.6 μm CMOS |
| 画素数 | 32x32 |
| チップサイズ | 4.8 mm \square |
| 画素サイズ | 150 μm \square |
| PDサイズ | 15 μm \square |
| 電極サイズ | 15 μm \square |
| 出力電流(最大) | 100 μA @ 10k Ω load |
| 光感度 | 1.91 Hz/lux |

表 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

網膜上刺激電極システムの開発および画像処理システムの開発

分担研究者 八木 透 株式会社ニデック・視覚研究所所長
西村 茂 株式会社ニデック、東京研究センター所長

研究要旨

前年度に作成した電極アレイを改良した。新しい電極アレイでは電極が縦横 2x4 に配置されている。電極部分が直径 100 マイクロメートルの凹型電極が配置されたものと、直径 200 マイクロメートル・高さ 100 マイクロメートルの凸型電極が配置されたものの 2 タイプである。また、これらの 2 種類の電極アレイに対して 2 つの網膜タック用の穴を追加したタイプも作成した。加えて、白金線を束ねて 36 チャンネルのものを試作した。直径 80 マイクロメートルの白金線にポリウレタンで絶縁コートを施し、束ねたものである。幅 2.5mm の電極アレイ部分に 6x6 の刺激電極が形成されている。画像処理システムについてはハードウェアを設計製作した。画像処理は、階調変換、圧縮処理を行うことができる。装置は、撮像装置、画像処理部、画像表示部、パラメータ入力部、電源部、赤外線信号出力部から構成される。撮像には市販の 35 万画素程度の CCD カメラ、画像処理部は SH シリーズのマイクロコンピュータを使用する。信号送信は赤外線 (850nm) を使用し、送信プロトコルは CMI を採用する。

A. 研究目的

提案する網膜刺激型の人工眼では網膜を電気刺激することで視覚を再生させる。そのため網膜へ電気刺激を伝送する主要な部品である「刺激電極」は重要な構成要素である。電極は電気ケーブルである導電層を絶縁層で挟み込んだ構造になっていて、先端部の被覆が剥がれた箇所から電気刺激を送ることができる。

一方、画像処理システムは、画像データから電気刺激パルスを生成して、眼内へ光通信でデータ供給するシステムである。装置は、撮像装置、画像処理部、画像表示部、パラメータ入力部、電源部、赤外線信号出力部から構成され、主な処理をマイクロコンピュータで行うよう設計されている。

B. 研究方法

本年度に作成した電極アレイは、前年度に作成した電極アレイを改良したもので、フォトリソグラフィ技術を用いて作製している。基板材料とカバーレイにポリイミドフィルムを用いている点は昨年度の電極アレイに共通している。この電極アレイは急性実験に用いられるため、大きな電流を流すことがあり、昨年度に作成した白金配線のものでは電流値が大きいと線が切れてしまう可能性がある。また白金で配線をする技術ははまだ十分に確立できていないため、実用性・実現性の点から課題も多い。そこで本年度は、導体に銅を用いることにした。

銅は酸化しやすい上に、毒性を有しているため、銅が生体組織に直接触れないように、銅の表面に金メッキを施した。電極は縦横 2x4 に配置されていて、全部で 8 チャンネルの刺激が可能である。今回、電極部分が直径 100 マイクロメートルの凹型電極が配置されたものと、直径 200 マイクロメートル・高さ 100 マイクロメートルの凸型電極が配置されたものの 2 タイプを製作した。また網膜タック用の穴を追加したタイプも作成した。

フォトリソグラフィ技術で作成する電極アレイは大量生産が可能である点が利点だが、刺激チャンネル数の増大とともに外形寸法が大きくなる欠点がある。そこで将来の多チャンネル化を考えて、白金線を束ねて電極アレイを試作した。この電極アレイでは、約 5 μ m の厚みで絶縁コートを施した直径 80 マイクロメートルの白金線を束ねたものである。なお絶縁コートはポリウレタンを用いている。先端部には、幅 2.5mm の電極アレイ部分に 6x6 の刺激電極が形成されている。

次に、画像処理システムについて記す。本システムは、階調変換、圧縮処理を施した画像情報から刺激パルスを生成して、無線送信することができるシステムである。装置は、撮像装置、画像処理部、画像表示部、パラメータ入力部、電源部、赤外線信号出力部から構成される。撮像には市販の 35 万画素程度の CCD カメラ、画像処理部は SH シリーズのマイクロコンピュー

タを使用する。信号送信は赤外線 (850nm) を使用し、送信プロトコルは CMI を採用する。

C. 研究結果

図1は作製した凸型8ch刺激電極アレイである。図1上が刺激電極部の全体図(上面からの観察)、図左下が刺激電極部の拡大写真、図右下が刺激電極部の側面からの観察写真である。刺激電極部に相当するカバーレイの開口部は直径100マイクロメートルである。この部分に電解メッキを施すことで、電極部分をカバーレイ面よりも高く盛り上げている。しかし盛り上がり部分の高さならびに広がり制御が難しく、今回作製したものは、高さが100マイクロメートル、広がり直径200マイクロメートルになった。また最終工程で銅表面を金メッキしているが、生理食塩水中に浸して刺激ACパルスを送ると、数時間後には金メッキ部分にクラックが発生して、下地の銅が析出することも判明した。したがって1~2時間程度の急性実験で本電極アレイを用いる場合には問題ないと思われる。しかし長時間にわたる刺激実験や長期埋植では、電極インピーダンスが大きく変動し、また析出した銅の影響で生体組織が損傷されるなどの影響があると思われる。

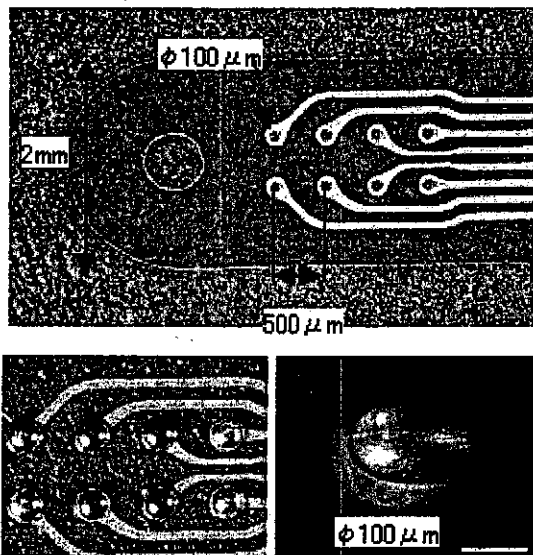


図1 凸型8ch刺激電極アレイ

次に図2は白金線を束ねて作製した36ch刺激電極アレイを示す。図2上は全体写真、下は刺激電極部の拡大写真である。回路基板にはハンダで接合し、絶縁のために接合部を樹脂で包埋した。ケーブル部分は直径2mmのシリコンチューブに36本の被覆された白金線を入れてまとめて収めてある。電極先端部は2枚のシリコ

ンシートの上に白金線を挟み込み、片方のシートの縦横6x6(36)箇所から白金線を通さ

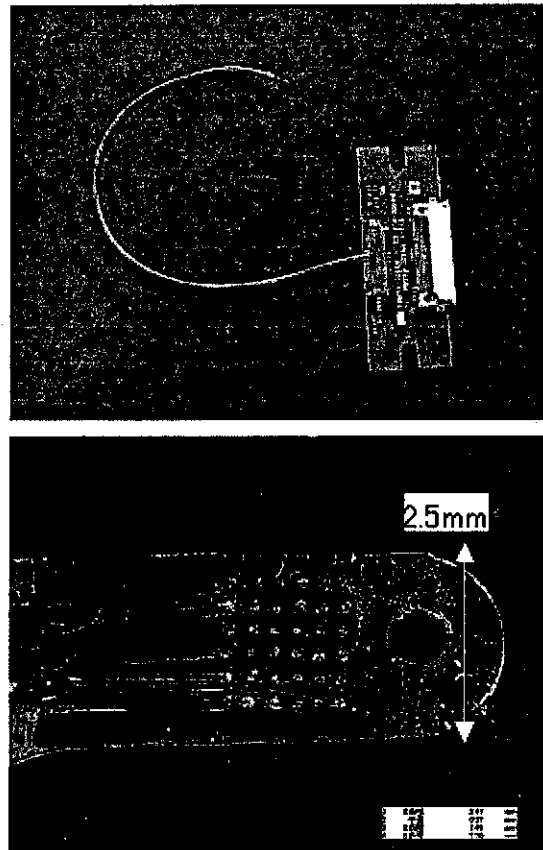


図2 36ch刺激電極アレイ

せて、シート表面上で切断し、白金を露出させている。36本の白金線を外形幅2.5mmに収めようとすると、線が互いに重なるため、シートの厚み(100マイクロメートル)と合わせて総厚が600マイクロメートルにもなる。さらに薄いシートを採用し、そして外形幅を2.5mm以上にすれば、厚みを減らすことは可能であるので、今後の試作で改良する。今のところ外観検査のみを実施しただけであるため、今後、生理食塩水中に浸して通電するなどして、電機特性を評価する予定である。

図3は画像処理システムを示す。筐体が完成してないため、各基板が剥き出しの状態であるが、既に一部のソフトウェア開発を終えており、モノカラー画像を取得して特定の解像度の画像へ変換することができる。撮像した画像と画像処理後の画像を液晶画面上で確認することができるように設計されている。また画像入力以外に、任意の刺激パルスパターンを出力することが可能である。例えば縦一列、横一列の刺激電極からパルスを出力して「L」の文字を出力するように神経組織を刺激することも可

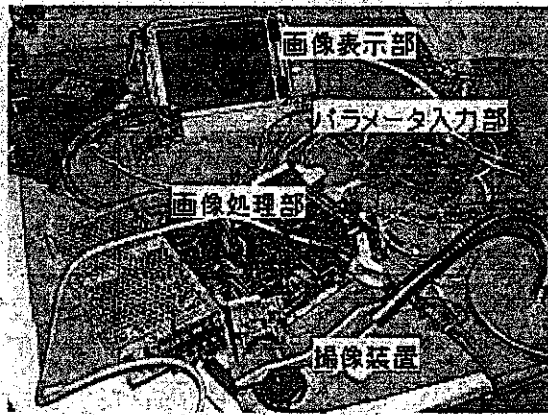


図3 画像処理システム

能であり、画像入力以外に簡単な図形パターンで刺激したいときなどの動物実験に有用である。

D. 考察

作製した凸型 8ch 刺激電極アレイでは、1) 多チャンネル化、2) 凸型の刺激部分、3) 液中でのカーリング、の点で課題があることが判明した。まず第一に多チャンネル化については、電極アレイの外形は加工精度の制約のために、外形部から 400 マイクロメートルほどのマージンを必要とする。また各配線に流れる電流容量のために配線パターンを細くするにも限界がある。そのため外形幅が 2mm の場合には刺激チャンネル数は 8ch 程度に限定される。例えば外形幅を広くして、基板を多層にしたとしても、100ch 以上の刺激電極を本手法を用いて作製することは困難であるため、多チャンネル化のためには他の作製方法を導入する必要がある。第二に、電極部分の凸型形状を均一にすることが困難であることが判明した。負均一な大きさでは露出した同表面を生体適合性の高い金属（金や白金）で覆うことが難しくなる。そのため電極性能を犠牲にしても凸型を平面化することが望ましいと思われる。第三に、ポリイミド基板で作製した本電極アレイを液中に長期にわたって浸しておく、基板全体がカーリングすることが判明した。ポリイミドフィルムは円筒に巻き取られた状態で材料メカから供給されるため、加工過程で平坦にしても、少しでも含水するとカーリングしてしまう。これを防ぐ方法として、ポリイミド表面を防水性の高分子材料で覆うことを検討している。試しにパリレンでコーティングしたところ、カーリングしないことが判明したため、今後、さらに検討を重ねて問題を解決する。

一方、白金線を束ねて作製する電極アレイは、

前述の電極アレイに比べて多チャンネル化が容易である。しかし金属線を束ねて作製するため、束ねた箇所では外形幅が大きくなってしまいう欠点がある。また電極部分の厚みが大きくなることも上述したとおりである。したがって、外形幅や基板厚さなどの外形仕様とチャンネル数はトレードオフの関係にあり、今後の多チャンネル化の際に、術式と大きく関係する要素になると思われる。

最後に、画像処理システムについては、1 次試作機に搭載するものは性能を絞り込んだものにするのが方針として決まっている。そこで今回は、カメラで取得した画像データから 9ch 分の刺激データを生成する仕様にして、1 画像フレームあたりの処理スピードは 7.5 フレーム/秒程度を見込んでいる。より多チャンネルの刺激データを生成することは可能であるが、その場合、1 画像フレームあたりの処理スピードに時間がかかるようになるため、どの程度のフレームレートまで下げることができるかは、今後の動物実験や臨床実験の結果をフィードバックして決定する必要がある。

E. 結論

ポリイミドフィルムを用いて凸型 8ch 刺激電極アレイを、そして白金線を用いて 36ch 刺激電極アレイを作製した。また画像をカメラで撮像して刺激データを生成する画像処理システムを開発した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

- ・視覚再生補助装置、特願 2002-181920.
- ・眼内埋植装置、特願 2002-253943.
- ・眼内埋植装置、特願 2002-253944.
- ・生体組織刺激用電極の製造方法及び該方法にて得られる生体組織刺激用電極、特願 2002-349582.
- ・視覚再生補助装置、特願 2003-023976.

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 田野保雄 人工視覚 日本医師会雑誌 127:1505-1509, 2002
2. Tano, Y.: LIX Edward Jackson Memorial Lecture-Pathologic Myopia: Where are We Now?. *Am. J. Ophthalmol.*, 134(5):645-660, 2002.
3. Ikuno, Y., Ohji, M., Kusaka, S., Gomi, F., Nakata, K., Futamura, H., Tano, Y.: Sutureless Contact Lens Ring System During Vitrectomy, *Am. J. Ophthalmol.*, 133:847-848, 2002.
4. Cekic, O., Ohji, M., Hayashi, A., Fang, XY., Kusaka, S., Tano, Y.: Effects of Humidified and Dry Air on Corneal Endothelial Cells During Vitreal Fluid-air Exchange. *Am. J. Ophthalmol.*, 134(1):75-80, 2002.
5. Ikuno, Y., Hibino, S., Bando, H., Kawasaki, Y., Nakamura, T., Tano, Y.: Retinal Glial Cells Stimulate Microvascular Pericyte Proliferation Via Fibroblast Growth Factor and Platelet-derived Growth Factor In Vitro. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 46:413-418, 2002.
6. Sawa, M., Ohji, M., Gomi, F., Kusaka, S., Tano, Y., Bressler, N. M.: Apparent Disappearance of Choroidal Neovascularization after Initial Photodynamic Therapy with Verteporfin. *Arch. Ophthalmol.*, 120:1588-1590, 2002.
7. Kubota, A., Harino, S., Ohji, M., Tano, Y.: Modified Technique to Create Retinal Detachment During Macular Translocation Surgery. *Am. J. Ophthalmol.*, 135(1): 105-106, 2002.
8. Yoshitsugu Saishin, Yumiko Saishin, Kyoichi Takahashi, Michele Melia, Stanley A. Vinores, Peter A. Campochiaro. Inhibition of protein kinase C decreases prostaglandin-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol.* 195:210-219, 2003.
9. Yoshitsugu Saishin, Yumiko Saishin, Kyoichi Takahashi, Raquel Lima Silva, Donna Hylton, John S. Rudge, Stanley J. Wiegand, Peter A. Campochiaro. VEGF-TRAPR1R2 suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol.* 195:241-248, 2003.
10. Qiao H et al: Interferon- γ Affects Retinal Pigment Epithelial Cell Proliferation Via Protein Kinase C Pathways. *Ophthalmologica* 2001 Nov-Dec;215(6):401-407
11. Hisatomi T et al: Photocoagulation-induced retinal gliosis is inhibited by systemically expressed soluble TGF-beta receptor type II via adenovirus mediated gene transfer. *Lab Invest* 82:863-870, 2002
12. Oshima Y et al: Gene transfer of soluble TGF-beta type II receptor inhibits experimental proliferative vitreoretinopathy. *Gene Therapy* 9:1214-1220, 2002
13. Hisatomi T et al: Critical role of photoreceptor apoptosis in functional damage after retinal detachment. *Curr Eye Research* 24:161-172, 2002
14. Sassa Y et al: Functional role of Egr-1 mediating VEGF-induced tissue factor expression in the retinal capillary endothelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002 Dec; 240(12):1003-10.

15. Ikeda Y et al. Recombinant Sendai Virus-mediated Gene Transfer into the Retinal Tissue of Adult Rats: efficient gene transfer by brief exposure. *Exp Eye Res* 75: 39-48, 2002
16. 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
17. 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
18. 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
19. Oshitari K, Hida T, Okada AA, Hirakata A: Long term complications of hydrogel buckles. *Retina* (in press)
20. 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.
21. 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.
22. Kondo M, Ito Y, Ueno S, Piao CH, Terasaki H, Miyake Y. Foveal thickness in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol.* in press.
23. 鈴木 聡 : 視覚障害—電気刺激による視覚代行。 総合リハビリテーション 30, 1337-40, 2002
24. Fujikado T, Asonuma S, Ohji M, Kusaka S, Hayashi A, Kamei M, Oda K, Tano Y. Reading ability after foveal translocation surgery with 360° retinotomy. *Am. J. Ophthalmol.* 2002;134:849-856.
25. Fujikado T, Shimojyo H, Hosohata J, Tsujikawa K, Fukui T, Ohji M, Tano Y. Effect of Simultaneous Oblique Muscle Surgery in Foveal Translocation by 360° Retinotomy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240:21-30, 2002.
26. Kuroda T, Fujikado T, Maeda N, Oshika T, Hirohara Y, Mihashi T. Wavefront analysis in eyes with nuclear or cortical cataract. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:1-9.
27. Kuroda T, Fujikado T, Ninomiya S, Maeda N, Hirohara Y, Mihashi T. Effect of aging on ocular light scatter and higher order aberrations. *J Refract. Surg.* 2002 Sep-Oct;18(5):S598-602.
28. 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. ABCA4 gene mutations in Japanese patients with Stargardt disease and retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Sep;43(9):2819-24.
29. Uehara, A, T. Furumiya, N. Yoshida, K. Kagawa, J. Ohta, M. Nunoshita, "A CMOS vision

chip using modified pulse-frequency -modulation (PFM) as an implanted retinal prosthesis device under the subretinal space," Proc. Sensor Symp., pp.77-81, 2002.

30. Ohta J, Yoshida N, et al. An image sensor based on pulse frequency modulation for retinal prosthesis. Proc. SPIE Vol.4669, 2002, 37-42.
31. Kagawa K, Isakari K, Furuyama T, Uehara A, Ohta J, et al. A pixel of pulsed CMOS image sensor for retinal prosthesis with digital photosensitivity control. Electronics Letters in press
32. 太田 淳 飯盛 慶一 他。BiCMOS プロセスを用いた発光素子集積型イメージセンサの基礎検討。映像メディア学会誌 378-383, 2003.
33. Hayashida Y and Yagi T. On the interaction between voltage-gated conductances and Ca²⁺ regulation mechanism in retinal horizontal cells. J Neurophysiol. 87: 172-182; 2002.
34. Inoue, T., Hosokawa, M., Morigiwa, K., Ohashi, Y. and Fukuda, Y.: Bcl-2 overexpression does not enhance in vivo axonal regeneration of retinal ganglion cells after peripheral nerve transplantation in adult mice. J. Neurosci., 22(11):4468-4477, 2002.
35. Watanabe, M. and Fukuda, Y.: Survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells in adult cats. Prog. Retin. and Eye Res. 21: 529-553, 2002.
36. Watanabe, M., Tokita, Y., Kato, M. and Fukuda, Y.: Intravitreal injections of neurotrophic factors and forskolin enhance survival and axonal regeneration of axotomized beta ganglion cells in cat retina. Neurosci. 2003, 116, 733-742.
37. 福田淳 中枢神経系の再生と機能修復をめざして 脳の科学 2003;3:3-9

20020675

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.67-P.69の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。