

図1 網膜上刺激，網膜下刺激，脈絡膜上腔網膜刺激の各方式の違い

信号処理回路，刺激電極のすべてを直径2~3ミリ程度の薄膜基板を網膜下に挿入する。したがって電極埋設に伴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とされた。しかし極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極めて悪い。最近では補助エネルギー供給装置が不可欠であると考えられている。

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対応する各電極に発生させて網膜表面を刺激する仕組みである。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埋植後に可能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，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。

#### IV. 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，我々のプロジェクトでは当初から一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，ミニブタ，サルなどを用いて，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。我々は本方式を脈絡膜上腔網膜刺激電極方式（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）。昨年，学内倫理委員会の承認を経て，2例の進行した網膜色素変性のボランティアに対して9極の電極を用いて急性臨床試験を行い，本方式により光覚弁がやっとの症例においても良好なフォスフェンが得られ，2点弁別が可能であることを見出した。またトータルシステムとして2次試作機を完成し（図2），前述のように実用機の早期

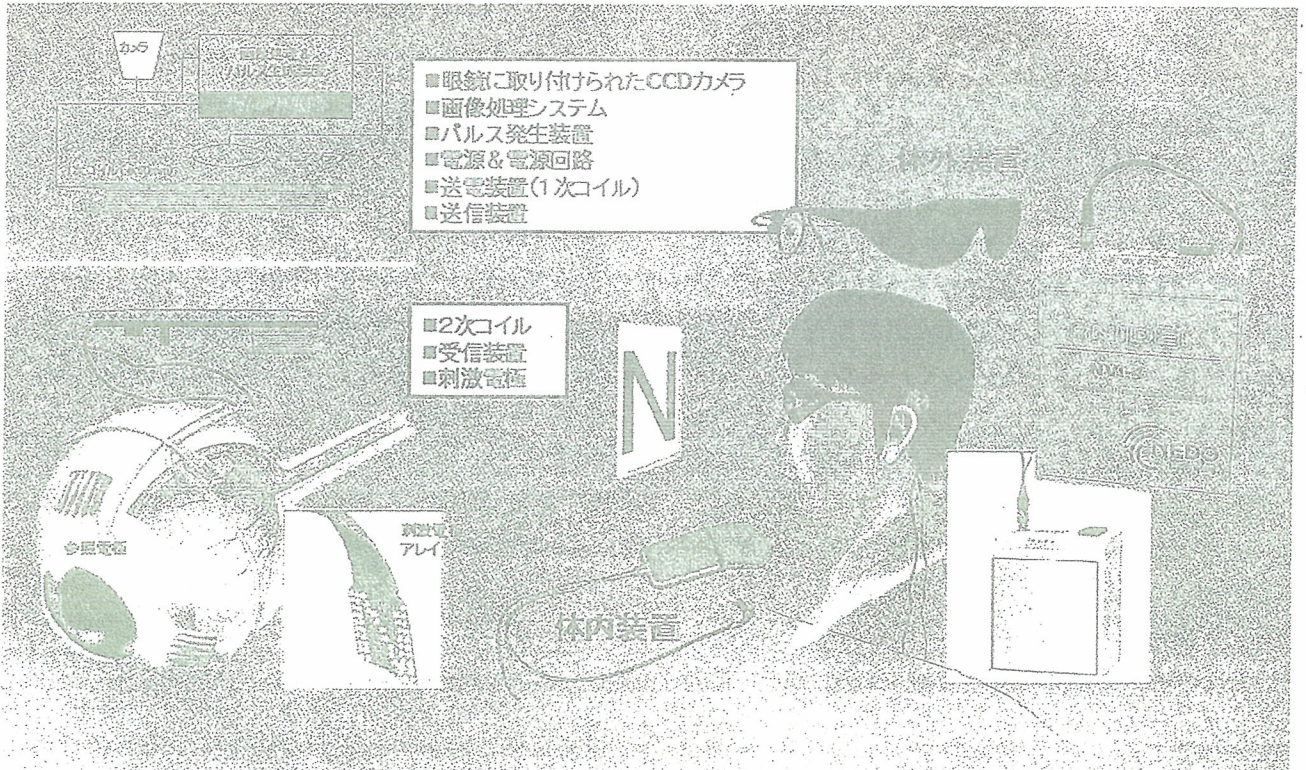


図2 網膜刺激型電極による人工視覚システムの開発  
人工視覚トータルシステム2次試作機の概観と模式図

完成を目指して開発中である。本方式は今までにない本邦独自のものであるため、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。

### V. 各国の開発状況

視覚中枢を刺激する方式は Dobbelle らのグループが先行している。その他に、NIH, Kresge Eye Insitute (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<sup>6)</sup>、ヒトの視神経周囲に埋設したカフ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。われわれは家兎の視神経乳頭に数本の白金刺激電極を刺入し、6ヶ月を経ても良好な誘発電位を得ることを見出した<sup>7)</sup>、ベルギー方式に比して手術法を簡略化でき、人工内耳電極の改造を行えば、他方式で大きな課題となっている埋植装置の組織内対腐食性の点で優れた人工視覚装置となり得ると考え

ている。

現在、最も進んでいる人工網膜開発は米国とドイツで行われているが、最近になるまで開発進行速度は遅くほとんど進展が見られない時期が20年以上続いた。しかし2003年に Humayun, Weiland らのグループがヒトに対して人工内耳を改造した16極(4x4極)の刺激電極を網膜上に埋植し、全盲の患者で擬似光覚が得られていることを報告した<sup>8)</sup>ことが刺激となり、各国で臨床試験が行われるようになってきている。

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<sup>9)</sup>が、基板直径2mm、約5000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からの許可を得て重症網膜色素変性患者に埋植し、一部に視力改善が得られたと報告しているが<sup>9)</sup>、既にこれまでに約30例に埋植している。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伴う何らかの

神経賦活作用によるものではないかと推定されている。Zrennerらは基板直径3mm、厚さ50 $\mu$ mで7600個の光電素子と電極からなる基板を試作している<sup>2)</sup>。ミニチュアピッグ、ウサギでの反応テストを終えたが、補助電力供給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。本年のARVOでは有線での48時間の急性試験を行った2症例(うち1例は摘出を拒否し、現在1年半埋植)について報告しているが、稼動した刺激装置は光電素子からではなく、付属させた有線電気刺激による16極電極によるものである。

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(現南カリフォルニア大)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<sup>3)</sup>、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<sup>2)</sup>。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、極く単純な物体の弁別が可能であったと報告し<sup>2)</sup>、その後前述のごとく現在までに網膜色素変性患者6例に対して埋植を行っている。

網膜上刺激電極を開発している2つのドイツグループのうち、一方では最初Eckmillerらが提供する25極(5x5極)で開発していた電極を49極(7x7極)とし、既に昨年Hamburg大学で4例の網膜色素変性患者に埋植しており、今夏からさらに埋植例を増やそうとしていると本年のARVOで発表している。彼らはLerning retinaと称する独自の刺激開発プログラムも提唱している<sup>2)</sup>。一方、ドイツの網膜上刺激電極のもう一つのグループであるAachen大学では現在ヒトでの急性実験を予定している段階である。

上記のほか、Stanford大学のPalankerらは微細基板内に網膜細胞が入り込み、将来的に多数の刺激電極による精細な人工視覚システムを開発できる可能性を報告しているが、まだ理論的段階を出ていないようである<sup>10)</sup>。

## VI. 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11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。我々は現在、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全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。

### おわりに

我々が現在実現しようとしている人工視覚とは、今のところ最良の状態であってもせいぜい10~50個程度の電球がまたたく質の悪い電光掲示板から読み取れる程度の空間分界能に限られるだろうと考えるべきである。しかしたとえその程度の人工視覚であっても全盲に近い状態から何らかの物体を知覚できるようになるなら大きな進歩に違いない。

人工視覚システムは、比較的近い将来に実現可能な治療手段として今後の展開が期待されているが、一方では上記のような限られた人工視覚を良しとせず、現実からかけ離れたはるか将来の理想論を展開するグループもあることは残念である。

### [参考文献]

- 1) Rushton RH: Clinical measurement of axial length of living eye, Trans Ophthalmol Soc UK 58: 136, 1938.
- 2) Margalit E, Maia M, Weiland JD, Greenberg

- RJ, Fujii GY, Torres G, Piyathaisere DV, O'Hearn TM, Liu W, Lazzi G, Dagnelie G, Scribner DA, de Juan E Jr, Humayun MS: Retinal prosthesis for the blind, *Surv Ophthalmol* 47 : 335-356, 2002.
- 3) Humayun MS, de Juan E Jr, Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, Phillips DH.: Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans, *Arch Ophthalmol* 114 : 40-46, 1996.
- 4) Dobbelle WH.: Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex, *ASAIO J* 46 : 3-9, 2000.
- 5) Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, Greenburg RJ, Marsh MJ, Klock IB, Milam AH.: Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa, A morphometric analysis, *Arch Ophthalmol* 115 : 511-515, 1997.
- 6) Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, Delbeke J, Pins D, Michaux G, Vanlierde A, Parrini S, Wanet-Defalque MC.: Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode, *Brain Res* 813 : 181-186, 1998.
- 7) Fang X, Sakaguchi H, Fujikado T, Osanai M, Ikuno Y, Kamei M, Ohji M, Yagi T, Tano Y: Electrophysiological and histological studies of chronically implanted intrapapillary microelectrodes in rabbit eyes, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244 : 364-375, 2006.
- 8) Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, Greenberg R, Williamson R, Little J, Mech B, Cimmarusti V, Van Boemel G, Dagnelie G, de Juan E: Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis, *Vision Res* 43 (24) : 2573-2581, 2003.
- 9) Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, Schuchard R: The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa, *Arch Ophthalmol* 122 : 460-469, 2004.
- 10) Palanker D, Huie P, Vankov A, Aramant R, Seiler M, Fishman H, Marmor M, Blumenkranz M: Migration of retinal cells through a perforated membrane: implications for a high-resolution prosthesis, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 : 3266-3270, 2004.