

図 6. 野生型ウサギ (左) と Tg ウサギ (右) の視細胞の電子顕微鏡所見。Tg の視細胞間には多数の小囊 (vesicle、\*印) で埋め尽くされており、これらは視細胞の内節からちぎれるようにして産生されていることがわかった。

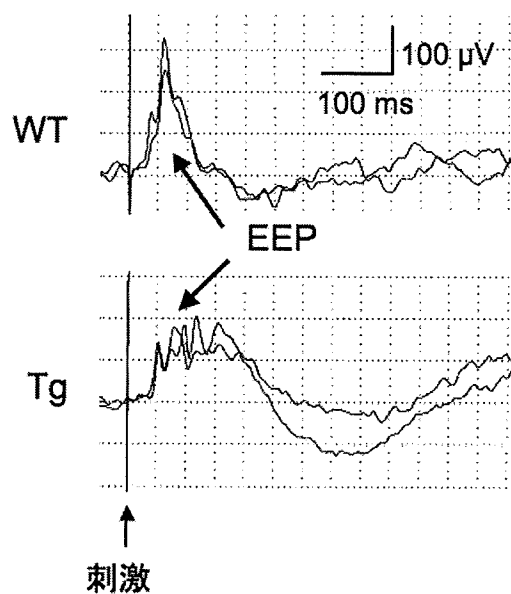


図 7: 生後 12 か月の野生型ラビット (WT) と Tg ラビットに対して STS による電気刺激で記録され

た EEP。刺激の条件は、biphasic cathodic first, duration 0.5ms で 750 $\mu$ A. Tg ラビットからも EEP が記録されていることがわかる。

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）  
分担研究報告書

—膜電位イメージングを用いた解析法の確立—STS型人工網膜の機能評価

分担研究者 澤井 元 大阪大学医学系研究科統合生理学 准教授

研究要旨

脈絡膜上—経網膜刺激(STS)型人工網膜システムを開発する上で、多点電極を通じて与えられた複数の刺激パルスが、時間的空間的に近接している場合、それぞれの刺激に対する応答にどのような相互作用が働くのかを解析する必要がある。そこで、本研究では、齧歯類の視覚皮質の多点 STS 刺激に対する応答を膜電位感受性色素を用いてイメージングする手法を確立し、時空間的に近接した2つの STS パルス刺激に対する応答を検討した。さらに、視覚中枢において自然刺激に対する応答と多点電気刺激に対する応答との比較を行うため、直線に並んだ多点電極の刺激のコントロールとしてスリット光を用いて、視覚野応答の膜電位感受性色素イメージングを行って、その時空間パターンの解析を行った。

A. 研究目的

人工網膜ではカメラで捉えた視覚情報をもとに多点電極で網膜を刺激する為、視野内の任意の部位の明るさは、その部位に対応する電極を通じて網膜に与えられるパルス刺激の頻度に置き換える必要がある。刺激頻度が高くなれば、網膜興奮の時間的加重によってより強い光覚が発生すると期待されるが、刺激頻度と網膜興奮の強さとの間の比例関係は不明である。また、多点刺激によって電光掲示板のようにパターン化された光覚が発生すると期待されるが、隣接する2つの電極で網膜をほぼ同時に STS 刺激したとき、隣接する網膜部位の興奮が空間的に加重されるのか、あるいは逆に相互干渉によって興奮が減弱するのかが不明である。

電気刺激に対する応答の時間的加重や空間的加重を検討するには、応答の時空間的特徴を正確に捉える必要がある。誘発電位やユニット活動などの電気生理学的記録法は時間分解能に優れているが、電気刺激の場合は刺激のアーチファクトが混入するため、高頻度の連続刺激に対する電位応答を解析することが困難である。また、電気生理学的記録法の空間分解能では、数百 $\mu\text{m}$ の電極間距離の多点網膜刺激に対する応答の空間特性

を調べるには不十分である。そこで、本研究期間ではまず、膜電位感受性色素を用いたイメージング法を用いて連続刺激（トレイン刺激）や多点刺激に対する応答特性を解析可能か検討した。

また、動物実験では、視覚中枢において自然刺激に対する応答と多点電気刺激に対する応答との比較を行い、時空間特性がどこまで近似しているかを検証する必要がある。但し、ラットの場合、ヒトより眼球が小さく視覚機能も劣っているため、複雑なパターン刺激を用いた応答の検証は不可能である。そこで次に、直線に並んだ多点電極の刺激のコントロールとしてスリット光を用いて、視覚野応答の同手法による計測を行い、その時空間パターンの解析を行った。

B. 研究方法

[実験動物と手術]

健常動物として Long Evans 系 hooded rat（雌、10–16 週齢、日本 SLC、以下 LE）21 匹を用いた。手術および実験中は保温パッドを用いて体温（直腸温）を 36–7°C に維持した。心電図をモニターした。

気道粘液の分泌を抑制するために硫酸アトロピン（0.005%、1mL/kg, i.m.）を投与したのち、ウ

レタン(1.25 g/kg)を腹腔内投与して動物を麻酔した。実験中は麻酔状態を維持するため、ウレタンを適宜追加投与(初期投与量の1/2-1/4)した。気管挿管して気道確保したのち、動物の頭部を脳定位固定装置(SR-15, ナリシゲ科学機器)に固定した。開頭し脳脊髄液を排出させた後、右頭頂骨の後部2/3(BregmaよりAP-5~-12mm/L3~10mm)を切除し、直下の硬膜を切開して皮質視覚野(VC)を含む右後頭皮質表面を露出させた。露出部の周囲には歯科用セメントで高さ2-3mm程度の土手を作成し、土手の内側に液体を満たせるようにした。

STSによる通電を行う4例については、さらに眼球への電極埋植術を施した。左眼球背側表面を外科的に露出させたのち、眼球と視神経との境界部から1mm背側耳側部の強膜を半層切開し、その表面に強膜刺激電極として白金製刺激電極(直径500 $\mu$ m, 先端より500 $\mu$ mを除いてエポキシ塗料により絶縁被覆されたもの、ユニークメディカル社製)を設置した。鼻側背側部の網膜扁平部に30G注射針で穿孔し、ステンレス製単針電極(ユニークメディカル製)を硝子体内に挿入して参照電極(硝子体内刺激電極)とした。

[皮質視覚野の染色] 遮光下のVCを膜電位感受性色素(VSD)で染色した。ヘパリン入りの生理食塩水で1mg/mlに希釈したRH795(Invitrogen)またはRH1691(Optical Imaging)50~70 $\mu$ lを頭蓋の開口部に滴下し、45分間放置した。放置中は液の蒸発を防ぐ目的で開口部をパラフィルムで覆った。再び45分間染色を繰り返した後、皮質表面に残った染色液を除去するために表面に生理食塩水を滴下しては吸引することを数度繰り返した。

[眼球刺激] STS刺激として、強膜刺激電極と硝子体内電極との間に単発の単相性または二相性矩形パルス電流をパルス幅0.2~1msec, 電流値100~800 $\mu$ Aで与えた。極性については、参照電極に対して強膜刺激電極の極性を陽極または陰極とし、電流が網膜を流れる向きから前者を内向

きSTS(以下in-STS)、後者を外向きSTS(以下out-STS)と定義した。二相性STSの場合、通電電荷量が等しく極性の異なる単発矩形パルスを間隔を置かずに与えた。in-STSに続いてout-STSを与える刺激を内向き先行STS(以下io-STS)、逆を外向き先行STS(以下oi-STS)と定義した。

[光刺激] 光刺激は7inchサイズの有機ELディスプレイ(XEL-1, SONY)を動物の左眼球から18cm前方に設置し、輝度25cd/mm<sup>2</sup>に設定した画面上に視野角6°幅の白色縦スリット光(輝度:50cd/mm<sup>2</sup>)を光刺激として50ms表示した。

[光学計測] VCの蛍光強度計測には高速イメージングシステム(MiCAM ULTIMA, BrainVision社製)を用いた。図1に示すように、VSDで染色されたVCに向けて励起光を照射し、発生した蛍光を1.6倍の対物レンズを介して開口部の上方に設置したCMOSセンサー搭載のカメラで100 $\times$ 100画素の画像を1ms毎または2ms毎に256または512フレーム分記録した。記録開始時点を動物の心電図のR波の頂点時に同期させた。計測は10秒間隔で32回または50回行い、一回おきに記録開始25ms後にSTSを与えた。なお、光刺激の場合は一回おきに画像記録開始50ms後に光刺激を提示した。

[画像データ処理] カメラから画像処理ユニットに送られ保存された記録画像のデジタルデータを解析ソフトMATLAB上に取り込んだ。光刺激を加えた16ないし25回の記録画像データを平均化し、刺激を加えなかった記録の平均化データとの差分、すなわち光刺激による蛍光強度の変化比( $\Delta F/F$ )を求めた。変化比の時空間的変動の高周波成分を除去するため、空間的には5 $\times$ 5点、時間的には前後3点で重み付け平均を行った。

## C.研究結果

### (1) STSの刺激強度と応答との関係

in-STSの刺激強度と応答との関係を検討した。パルス幅0.3ms、電流値800 $\mu$ Aのin-STSに対し

て潜時 16 ms での応答は吻尾側方向に細長く広がっており、その長さは長軸方向で約 4 mm、短軸方向で 2 mm 前後に及んでいた (図 2a)。刺激電流値を 500、350、200  $\mu$ A と下げていくと脱分極応答の強さと範囲は小さくなった (図 2b~d, f)。

## (2) STS 多点刺激に対する応答の解析

次に、1 mm の間隔を置いて設置した 2 つの強膜電極を通じて 2 発刺激を行って、それぞれの刺激に対する応答のイメージングを行った。その結果を図 3 に示す。図 3A は第 1 刺激電極を通じて与えた単発 in-STs (0.3 msec, 350  $\mu$ A) に対する応答のイメージを刺激直後から 165 ms まで 15 ms 毎に並べたものである。図 3B は第 2 刺激電極によるイメージである。第 2 電極は第 1 電極から 1 mm 背側に設置した。A, B とも潜時 15 ms で局所性脱分極性応答が生じており、それぞれの発生部位は部分的に重なってはいるが応答の中心は明らかに異なっている。この脱分極性応答のあと 60 ms~165 ms まで過分極性の応答が広範囲に生じていた。次に第 1 電極で刺激した 50 ms 後に第 2 電極での刺激を行った。その結果が図 3C である。それを見ると、潜時 15-30 ms のイメージは図 3A と近似しているが、60 ms~165 ms では図 3A で見られた広範囲の過分極性応答が見られず、むしろ、弱い脱分極性応答が生じており、第 2 電極の刺激に対する応答の発生を示唆している。そこで、図 3C と図 3A の差分を求めた。その結果が図 3D である。潜時 75 ms で強い脱分極性応答が起きており、その中心はほぼ第二電極単独の刺激に対する応答部位に近似している (図 3B の 15ms のイメージ参照)。その潜時の差は第 1 刺激と第 2 刺激との遅延時間に近似していた。また、図 3D の潜時 75 ms 以降の脱分極性応答は図 3B の脱分極性応答より強く持続していた。このことは、先行する第 1 刺激に対する応答と後続の第 2 刺激に対する応答が加重していることを示唆している。

## (3) 白色スリット光に対する VC 応答

図 4 は 50 ms の白色スリット光刺激に対する VC の VSD イメージングの典型例である。図 1 の

上段は、正中から左視野の側頭側方向へ視野角 20° の位置に刺激光を提示したときの結果である。刺激提示後、数十ミリ秒後に一次視覚野(V1)内の外側部 (図の上中央) 付近で局所的興奮性応答を示す蛍光量の変化が観察された。その後、この応答の範囲と強度は次第に大きくなり、刺激後 100 ms 前後でピークに達した後、強さと範囲は減衰し潜時 170-200 ms には終息した。一方、フラッシュ光に対する応答の開始、ピークはそれぞれ約 50 ms、約 150 ms、持続時間は数百 ms に及んだ。

このスリット光刺激に対する興奮性応答の位置は、スリット光の提示位置を変えることにより移動した。図 4 の中段と下段はそれぞれスリット光を正中から左視野の側頭側方向へ視野角 30° と 50° の位置に刺激光を提示したときの結果である。刺激光の提示位置が側頭側方向に移動すると VC の興奮性応答の位置が内側尾側方向にシフトした。また、視野角 20° の位置への刺激光提示に対して、視野角 30° と 50° への刺激提示の方がより広く強い蛍光強度変化が観察された。

また白色スリット光刺激に対する VC の興奮性応答は二カ所で観察されることがあった。図 5 にその一例を示す。左視野正中より 50° の位置に白色スリット光を提示したところ、V1 応答に加えて、その外側に興奮性応答領域が観察された (図 5a 矢頭)。この領域は細胞構築学上 Oc2L と呼ばれ Broadmann の area 18a、いわゆる V2 に相当すると考えられる。図 5b は V1 と V2 の応答中心における蛍光強度変化比の時間経過をグラフ化したものである。青線と赤線はそれぞれ V1 と V2 の応答中心の変化を示す。両者とも刺激光提示後、同時に興奮性応答が始まり、最大応答を迎える時点もほぼ一致している。これは両者の応答が皮質下からの共通な求心性入力により発生していることを反映しているものと考えられる。

## D. 考察

今回、最近開発された新しい色素 RH1691 (通称 blue dye) を用いて STS に対する VC の応答のイメージングを試みた。その結果、上丘誘発電位の閾値に近い刺激強度で VC に局所応答が生じて

いることが判った。人工網膜用多点電極の空間分解能を評価する上で、感度が高いことは非常に重要であり、その点で RH1691 によるイメージングはパターン刺激と視覚刺激との比較を行う上で有効な手法の一つと期待される。

今回の研究で、最初の脱分極性の応答に続いて長い過分極を示す応答が記録された。この応答は 256 ms の計測中に終息し、蛍光強度の変化比は記録開始時の基準レベルに戻っていることから、この過分極応答は見かけの応答ではないと考えられる。次に、隣接した 2 つの刺激電極を通じて 50 ms 間隔で組み刺激を与えた。この場合、先行刺激に対する過分極応答の発生期間に 2 番目の STS 刺激が加えられる。この 2 番目の刺激に対しては、単独の STS に対する応答よりも大きな応答が発生していることが判った。

さらに複雑刺激パターンに対する応答の時空間特性を調べるため、直線に並んだ多点電極の刺激のコントロールとしてスリット光を用いて、視覚野応答の膜電位感受性色素イメージングを行って、その刺激に対する VC の応答の VSD イメージングを試みた。VC における一次応答の潜時は 70~80 ms で、誘発電位応答の潜時に比べて遅い。これは、VSD イメージングにおける興奮性応答の主成分が皮質ニューロンの発火よりも、樹状突起における膜電位変化、即ちシナプス後電位に有ることに起因しているものと考えられる。さらに、VSD イメージングで計測できるのは皮質表層の蛍光強度変化に限定される。ところが、皮質 2/3 層ニューロンは皮質下からの直接入力を受けず、4 層ニューロンを介して入力を受けることが知られている。このために、応答潜時が遅れたものと考えられる。

興奮性応答の VC 内位置はスリット光の提示位置（正中から視野角で 20°、30°、50°）に応じて変化した。より側頭側視野に刺激を提示すると VC 内の応答位置はより内側尾側で観察された。VC には視野再現 visuotopic organization があることが知られており、今回の結果はそれを反映していた。また、50° への刺激提示による応答が 20° の応答よりも大きかったことも VC の視野再現で

は視野中心領域での再現範囲が大きい特徴を反映している。

今回、VC 内の Oc1 (rat での V1, area17 に相当する) 領域で興奮性の応答が観察されただけでなく、その外側に位置する Oc2L (rat の V2, area 18a に相当する) 領域からも興奮性応答が記録された。両者の応答の立ち上がりや持続時間はほぼ同じであったことは V2 の興奮が V1 経由というよりも、むしろ共通の興奮性入力によって惹起されたものということを示唆している。単発 STS 刺激に対する VC 応答の VSD イメージングでは、V2 に相当する領域での明確な応答は観察していなかった。その理由は不明であるが、単発 STS では VC に十分な興奮を惹起出来ていない可能性がある。STS の繰り返し刺激によって V1 のみならず V2 にも興奮が誘発されるのか早急に検討する必要がある。

本研究で得られた最も興味深い知見は、スリット光刺激に対して二次応答が見られた事である。二次応答は一次応答が完全に終了した後、少なくとも 100 ms 経過してから始まった。そして、この非常に遅い応答は、同一刺激を繰り返すことによって増大する性質を持つことが、本研究から示唆された。この二次応答の成因は不明であるが、刺激提示開始から 400 ms 以上遅れて発生し、先行する一次応答の大きさに関わらず、刺激の反復により増大するという特徴からは、視床-皮質入力が増大されることにより二次応答が発生するよりも、高次中枢から皮質へのフィードバックによって発生している可能性が考えられる。そうであるならば、この二次応答は一次応答よりも高次元の情報処理過程を経た結果を反映しているものなのかもしれない。

これまで我々が実施してきた STS 刺激に対する VC 応答の VSD イメージングは、計測時間が刺激後 200 ms 以内に留まっていたため、STS 刺激に対する VC 応答に、このような二次応答が生じるか否かは不明である。今後は、計測時間を延長して、二次応答の有無を確認したい。なぜなら、STS 型人工網膜で発生する疑似光覚が、刺激パターンの元になる画像を健常者が見た時に生じる視覚

と類似させる上で二次応答の発生は大きな影響を持つ可能性があると考えられるからである。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

1. Okazaki Y, Morimoto T, Sawai H. Parameters of optic nerve electrical stimulation affecting neuroprotection of axotomized retinal ganglion cells in adult rats. *Neurosci Res.* 61(2):129-35, 2008.
2. Okawa Y, Fujikado T, Miyoshi T, Sawai H, Kusaka S, Mihashi T, Hirohara Y, Tano Y. Optical imaging to evaluate retinal activation by electrical currents using suprachoroidal-transretinal stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48(10):4777-84, 2007.
3. Tanida M, Shen J, Horii Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Sawai H, Fukuda Y, Matsuzawa Y, Nagai K. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 232(3):390-7, 2007.
4. Sato S, Omori Y, Katoh K, Kondo M, Kanagawa M, Miyata K, Funabiki K, Koyasu T, Kajimura N, Miyoshi T, Sawai H, Kobayashi K, Tani A, Toda T, Usukura J, Tano Y, Fujikado T, Furukawa T. Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. *Nat Neurosci.* 11(8):923-31, 2008.
5. 澤井元、三好智満、不二門尚、田野保雄 「人工感覚器—最近の進歩」 *人工臓器* 37(3) : 163-167, 2008.
6. Optimal parameters of transcorneal electrical stimulation (TES) to be neuroprotective of axotomized RGCs in

adult rats. Morimoto T, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T. *Exp Eye Res.* 2010 Feb;90(2):285-91. 2009 Nov 10.

7. Axonal regeneration induced by repetitive electrical stimulation of crushed optic nerve in adult rats. Tagami Y, Kurimoto T, Miyoshi T, Morimoto T, Sawai H, Mimura O. *Jpn J Ophthalmol.* 2009 May;53(3):257-66. 2009 May 31.

[図および説明]

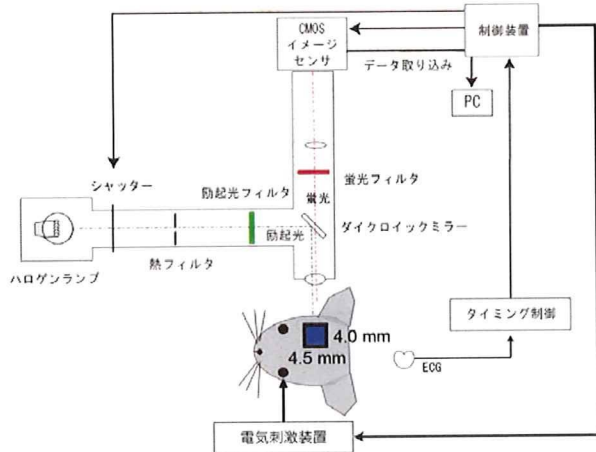


図 1. イメージングシステムの構成図

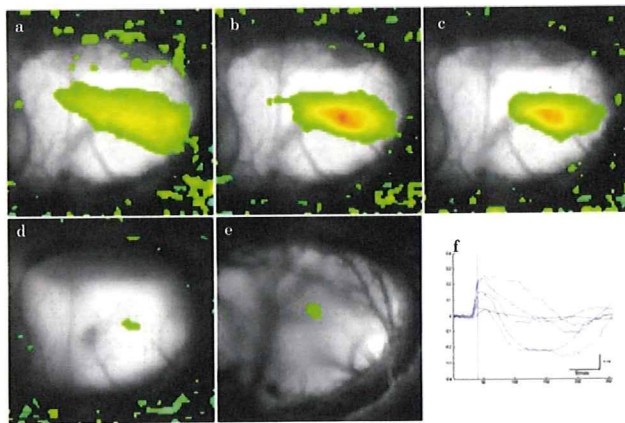


図 2. 単発の内向き単相矩形パルス刺激に対する VC 応答  
a~e: 刺激 16 ms 後の応答イメージ。刺激強度はそれぞれ  $0.3 \text{ ms} \times 800 \mu\text{A}$ ,  $0.3 \text{ ms} \times 500 \mu\text{A}$ ,  $0.3 \text{ ms} \times 350 \mu\text{A}$ ,  $0.3 \text{ ms} \times 200 \mu\text{A}$ ,  $0.5 \text{ ms} \times 800 \mu\text{A}$ 。f は応答の中心部における蛍光強度変化比の時間経過。イメージの左は皮質吻側、上は外側にあたる。

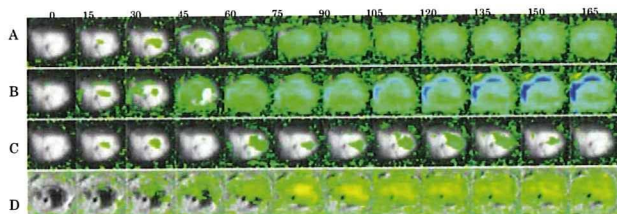


図 3. 2 点刺激に対する空間的加重効果の解析例  
各行は刺激時点〜刺激 165 ms 後まで 15 ms 毎の VC 応答を左から並べたもの。刺激は内向き単

相矩形波パルス電流 ( $0.3 \text{ ms} \times 350 \mu\text{A}$ ) で、VC は RH1691 で染色した。A) 一点刺激、 B) A の部位より 1 mm 背側部を刺激、C) A の刺激 50 ms 後に B への刺激を組み合わせた。D) C と A の差分。イメージの左は皮質吻側、上は外側にあたる。

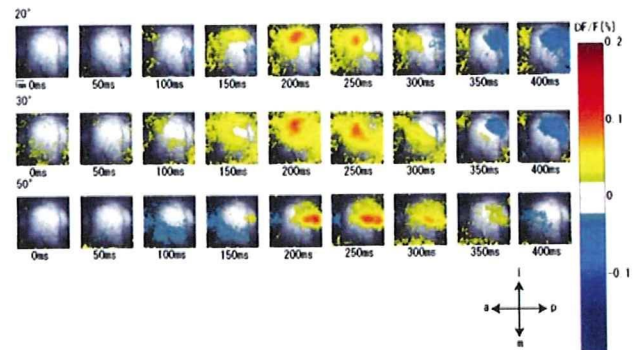


図 4. 白色スリット光に対する右皮質視覚野応答の膜電位イメージング

上段、中段、下段はそれぞれ正中から左視野の側頭側方向へ視野角  $20^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $50^\circ$  の位置に刺激光を提示したときの蛍光強度変化比のマップ。左から右に、刺激開始後より 50 ms ごとのマップを並べた。

a: anterior, p: posterior, m: medial, l: lateral

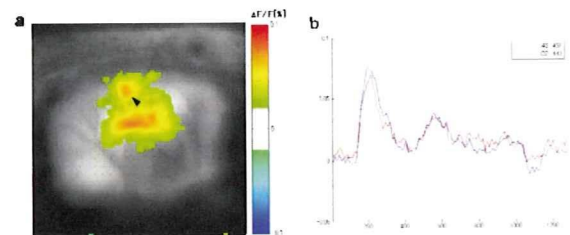


図 5. 白色スリット光に対して生じた V1 と V2 の応答

a. 左視野の正中より  $50^\circ$  の位置に提示したスリット光に対して潜時 105 ms における VC での蛍光強度変化比のマップ。矢頭は V2 の応答領域を示す。マップの上、左はそれぞれ右 VC の外側、吻側にあたる。V2 の内側に前後に広がる応答領域は V1。b. V1 (青)、V2 (赤) の応答中心における蛍光強度変化比の時間経過。両者の応答が時間的に一致している点に注目。

厚生労働科学研究費補助金（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生科学研究科 教授

研究要旨

高精細な網膜刺激型人工視覚システム実現を目的として、分散型刺激電極方式について研究を行った。光アドレス型マイクロチップを開発し、包埋実装を行い埋込型デバイスを完成させた。また、IrOx などの高効率電極の試作および分散型刺激電極方式の同時多点刺激への適用について検討を行った。成膜条件を最適化した IrOx 電極を搭載した刺激デバイスを家兎眼内に埋植し網膜刺激を行い、Pt 電極との比較を行った。同時多点刺激電極デバイスは包埋方式を開発し、家兎眼内埋植を行い網膜刺激によりその有効性の確認を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）や網膜下刺激に適した高密度実装を目指した分散型電極アレイの実装方式の開発である。

先行研究期間(2001-2006 年)で基本動作実証を行った分散型電極アレイの動物実験による動作実証、高密度実装を目指した分散型電極アレイの実装方式の開発、電極自体の高効率化の検討を目的とした。

B. 研究方法

[光応答型分散型刺激デバイス設計と試作]

まず、先行研究期間(2001-2006 年)で基本動作実証を行った分散型電極アレイに受光機能を搭載することで網膜下刺激方式に対して互換性を有した実用性の高い人工視覚デバイスの実現を目指す。1 個のマイクロチップ上には 9 個の Pt バルク電極が搭載されている。図 1 に示すように兎眼球の曲率にフィットできる柔軟性を有している。

高密度刺激を行う場合には同時多点刺激が必要になる。1 点で順次刺激する場合、刺激点数を多いと最初と最後の刺激点での刺激時間が大幅に変わり、その違いが知覚される懸念がある。同時多点刺激を実現するためには、マイクロチップ内に電流源を内蔵する必要がある。まず、電流源

内蔵型マイクロチップを試作した。マイクロチップの大きさは 200 $\mu$ m 角で、刺激電極パッドを 1 個とした。さらにこのマイクロチップを分散配置した刺激デバイスを試作した。1 個のマイクロチップ上には 1 個の Pt バルク電極が搭載されている。

大阪大学医学部の協力のもと、試作したデバイスをウサギ眼球に埋植し、網膜の同時多点電気刺激実験を行った。視覚再生に有効な刺激が行われているか確認するため、頭部に挿入した電極により脳波の測定を行い、網膜を電気刺激したことによって脳内に誘発される電位 (EEP; Electrical Evoked Potential) の検出を行った。

[IrOx 電極の作製]

人工視覚デバイス用の刺激電極としてより高性能な刺激電極の作製を目指し、一般的に用いられる電極材料である Pt に加え、IrOx, TiN をスパッタリングにより評価用電極アレイ上に直径 300 $\mu$ m の薄膜として作製し各成膜条件別に電極性能の評価を行った。図 2 に示すようにフレキシブル基板に 2 $\times$ 4 個の電極を配置しており、異なる電極材料による刺激を比較できる構造としている。

C. 結果と考察

[光応答型分散型刺激デバイス設計と試作]

受光機能、同時多点刺激機能、刺激電流生成機



能、同時多点刺激機能を搭載した新世代の人工視覚デバイス(AR39)の試作を行った。図3に試作デバイスのチップ写真を示す。マイクロチップはサイズを200  $\mu\text{m}$  角に縮小し、電極数は1極という構成で、VDD, GND の電源入力、電極選択のためのデジタル入力である CONT1・CONT2, 外部からの刺激電流を入力する STIM の計5本の制御配線によって動作する。

チップ内には制御回路、受光回路、刺激電流生成回路を搭載している。チップの動作フェーズの指定を行う CONT1 とチップの動作条件を指定する CONT2 の2本の配線より分散配置された複数のユニットチップを任意に選択でき同時多点刺激を実現する。内部供給の刺激電流は50  $\mu\text{A}$ ~1000  $\mu\text{A}$  まで50  $\mu\text{A}$  ステップで指定可能で、STIM を用いた外部供給に切り替えることも可能である。そして、機能評価を行い従来デバイスの動作に付け加え、同時多点刺激および刺激信号の内部生成が可能なことを確認した。

チップ単体での機能実証に加え実際に埋込可能な刺激デバイスとしての実装を行い家兎を用いた埋植、刺激実験を行った。図4に実装したデバイスを示す。各1点のPtバンプ電極を形成したマイクロチップを4個実装している。

試作したデバイスをウサギ眼球に埋植し、網膜を電気刺激したことによって脳内に誘発される電位(EEP; Electrical Evoked Potential)が発生することを確認した。図5は4つの波形は各々のマイクロチップにより刺激した結果である。刺激条件は、刺激電流1mA 設定で単極パルス(Anodic), パルス幅1ms である。これによりチップに搭載した刺激電流生成回路での網膜刺激に成功したことを確認した。なお刺激電流の設定値は1mA であるが、実測で200 $\mu\text{A}$  程度となっていた。これは刺激電圧が不足しているためであり、チップの高電圧対応が今後の課題である。

#### [IrOx 電極]

Pt, IrOx を成膜した電極の拡大写真を図5に示す。電極直径は0.3mm, 電極ピッチは0.4mm である。IrOx は成膜条件により電極色が異なる。

図6はガラス基板上に成膜したIrOx 薄膜の表面写

真である。成膜条件は表2に示したものである。成膜条件により表面粗さが異なっている。図6はサイクリックボルタメトリ(CV)測定結果である。

CV測定結果よりIrOxにおける条件Cが最も移動電荷量が大きいたことが分かった。電荷注入能力の評価結果からもIrOx 条件Cが最も電荷注入効率がた高いことが分かった。

Pt と IrOx 電極材料については大阪大学医学部の協力の下、作製した電極アレイ(図8; IrOx は条件A, B, Cの3種類)を家兎の眼球に埋植し網膜電気刺激実験を行った。刺激条件は、1mA 定電流 双極性 Cathodic-first パルス幅1ms パルス間隔0.5ms である。

有効な刺激が行われているか確認するためEEPを観測した。図9に各電極材料からの刺激に対するEEP波形の結果を示す。各電極材料のいずれにおいても図9に示すEEPの検出に成功した。

## D. 結論

LSIによる分散型人工視覚デバイスの網膜下へ適応および高分解能化を目指し、マイクロチップの開発を行った。またIrOxによる高効率電極材料の検討を行った。光応答機能と同時多点機能を搭載したマイクロチップを試作し、分散型方式電極デバイスとして実装を行った。試作デバイスを家兎眼に埋植し、EEPを得ることに成功した。IrOx電極材料について成膜条件を検討し、CV及び電荷注入効率を評価した。成膜したIrOx電極を用いて家兎網膜刺激を行いEEPを得ることに成功したが、Ptとの顕著な違いは観測されなかつた。また膜の剥離があつた。今後成膜条件の最適化等を進める必要がある

## E. 健康危険情報

特になし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) T. Tokuda, S. Sugitani, M. Taniyama, A. Uehara,

Y. Terasawa, K. Kagawa, M. Nunoshita, Y. Tano, J. Ohta, "Fabrication and validation of a multi-chip neural stimulator for in vivo experiments toward retinal prosthesis," *Jpn. J. Appl. Phys.* 46 (4B), 2792-2798, 2007.

(2) 徳田 崇, 杉谷 幸愛, 浅野 良介, 谷山 真理, 寺澤 靖雄, 上原 昭宏, 香川 景一郎, 布下 正宏, 田野 保雄, 太田 淳, 「人工視覚を目指した CMOS LSI 搭載フレキシブル網膜刺激デバイス」, 電気学会論文誌 C, 127 (10), 1588-1594.

(3) T. Tokuda; R. Asano; S. Sugitani; M. Taniyama; Y. Terasawa; M. Nunoshita; K. Nakauchi; T. Fujikado; Y. Tano; J. Ohta, "Retinal stimulation on rabbit using CMOS-based multi-chip flexible stimulator toward retinal prosthesis," *Jpn. J. Appl. Phys.* 47 (4), 3220-3225, 2008.

(4) Y. Terasawa, A. Uehara, E. Yonezawa, T. Saitoh., K. Shodo, M. Ozawa, Y. Tano, J. Ohta, "A Visual Prosthesis with 100 Electrodes Featuring Wireless Signals and Wireless Power Transmission," *IEICE Electronics Express (ELEX)*, 5 (15), 574-580, 2008.

(5) J. Ohta, T. Tokuda, K. Sasagawa, T. Noda, "Implantable CMOS biomedical devices," *Sensors*, 9, 9073-9093, 2009.

(6) T. Tokuda, K. Hiyama, S. Sawamura, K. Sasagawa, Y. Terasawa, K. Nishida, Y. Kitaguchi, T. Fujikado, Y. Tano, J. Ohta, "CMOS-based multichip networked flexible retinal stimulator designed for image-based retinal prosthesis," *IEEE Trans. Electron Devices*, 56 (11), 2577-2585, 2009.

## 2. 総説・著書

(1) 太田 淳, 「バイオ医療応用 CMOS イメージセンサの最新動向—高性能化, 高機能化から応用展開まで—」, シーエムシー, 2007.

(2) J. Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, Y. Terasawa, M. Ozawa, T. Fujikado, Y. Tano, "Chapter 8. Large-scale Integration-Based Stimulus Electrodes for Retinal Prosthesis," *Artificial Sight*, by M.S. Humayun, J.D. Weiland, G. Chader, E. Greenbaum (Eds.), pp.151-168, 2007, New York, NY, Springer.

(3) 太田 淳, 「人工視覚デバイス」, 映情学会誌, 62 (6), pp. 827-831, 2008.

(4) 太田 淳 (分担執筆), 「第 5 章第 1 節インテリジェントイメージセンサ」, 「車載用センサ/カメラ技術と安全運転支援システム」, pp.457-468, 技術情報協会, 2009/5.

## 3. 学会発表

(1) J. Ohta, "LSI-based retinal prosthesis device for STS," *Int'l Federation Artificial Organs (IFAO)*, 2007/10/31, Osaka.

(2) T. Tokuda, R. Asano, Y. Terasawa, M. Nunoshita, K. Nakauchi, T. Fujikado, Y. Tano, J. Ohta, "Development of a multi-chip retinal stimulator for in vivo experiments toward retinal prosthesis," *Ext. Abst. SSDM (Solid State Devices and Materials)*, pp. 974-975, 2007/9/20, Tsukuba.

(3) J. Ohta, "Implantable CMOS sensors for biomedical applications," *Int'l Sympo Photoelectronic Detection and Imaging: 2007/9/11, Beijing, RPC*.

(4) J. Ohta, T. Tokuda, K. Keiichiro, A. Uehara, Y. Terasawa, K. Nakauchi, T. Fujikado, Y. Tan, "Si-LSI Based Stimulators for Retinal Prosthesis," *Int'l Joint Conf. Neural Networks*, 2007/8/14, Orlando, FL.

(5) J. Ohta, "CMOS Technologies for Retinal Prosthesis," *CMOS Emerging Technologies Workshop*, 2007/7/12, Whistler, Canada.

(6) J. Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, A. Uehara, Y. Terasawa, K. Nakauchi, T. Fujikado, Y. Tano, "A Multi-Microchip Retinal Stimulator for in vitro / in vivo Experiments," *IEEE Int'l Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)*, 2007/5/29, New Orleans, LA.

(7) T. Tokuda, R. Asano, Y. Terasawa, M. Nunoshita, K. Nakauchi, K. Nishida, Y. Kitaguchi, T. Fujikado, Y. Tano, J. Ohta, "Stimulation on rabbit retina using CMOS LSI-based flexible stimulator for retinal prosthesis," *Int'l Symposium Biological and Physiological Engineering, The 22nd SICE Symposium on Biological and Physiological Engineering (ISBPE / 22nd BPES)*, 2008/1/14, Songhuajiang Gloria Plaza Hotel Harbin, China

(8) T. Tokuda, R. Asano, Y. Terasawa, Y. Tano, J. Ohta, "A Microelectronics-Based Flexible Retinal Stimulator for Retinal Prosthesis With an Improved Safety and Fault Tolerance," ARVO Annual Meeting, 2008/4/28, Fort Lauderdale, FL.

(9) J. Ohta, "Retinal Implants," IEEE Int'l Solid-State Circuits Conference (ISSCC), 2009/2/8, San Francisco Marriott Hotel.

(10) J. Ohta, T. Tokuda, H. Hiyama, S. Swamura, K. Sasagawa, K. Nishida, Y. Kitaguchi, M. Kame, T. Fujikado, Y. Tano, "Light-controlled retinal stimulator for subretinal implantation," IEEE BioCAS, 2009/11/27, Beijing, RPC.

(10) J. Ohta, "Electrode-embedded CMOS image sensors," Int'l Conf. Neuroprosthetic Devices, 2009/3/20, National Chiao Tung Univ., Taiwan. (Invited)

[図および説明]

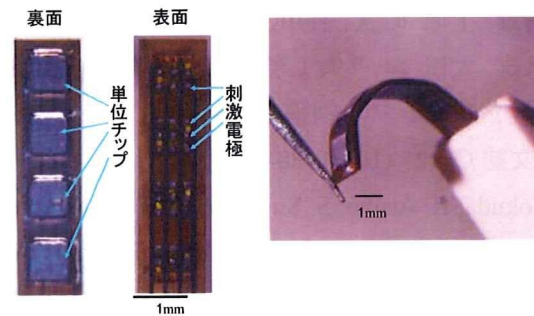


図1：試作した分散型人工視覚デバイス

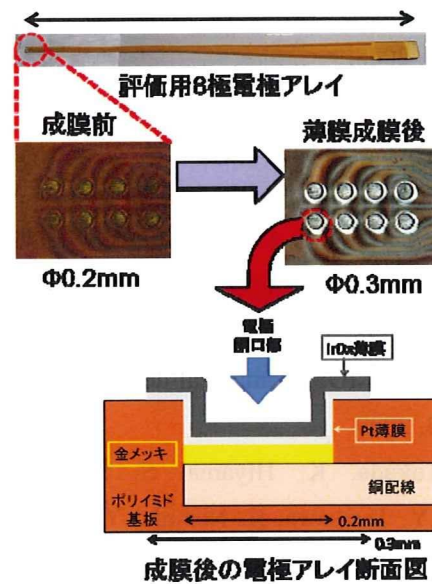


図2：電極材料評価用刺激電極アレイ

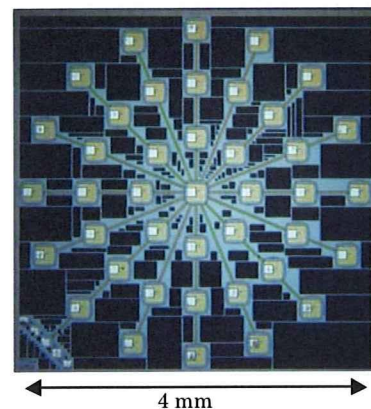


図3：マイクロチップアレイ写真

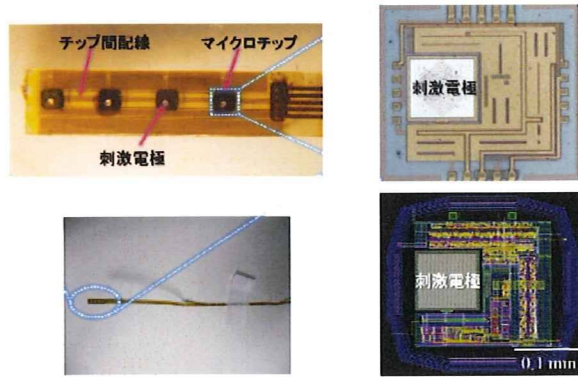


図4：試作した分散型同時多点刺激人工視覚デバイス用マイクロチップとその実装デバイスの写真

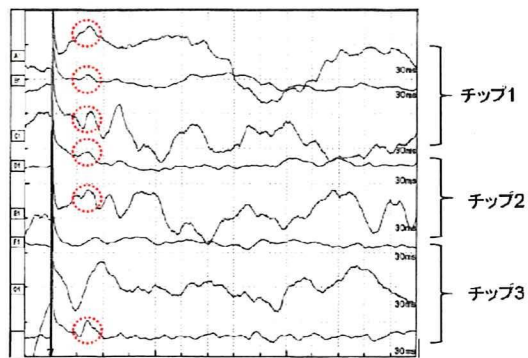


図5：兎眼球埋植デバイスによるEEP (1点刺激結果)

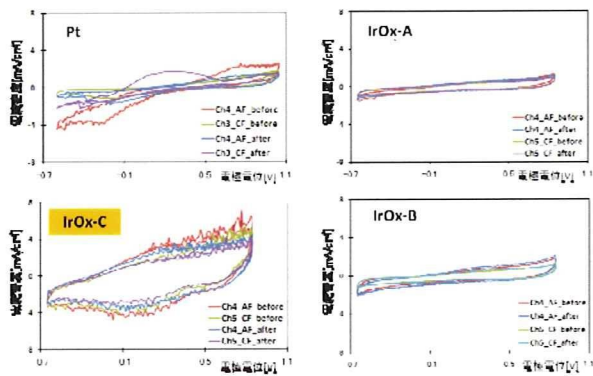


図7：PtとIrOx CV測定結果

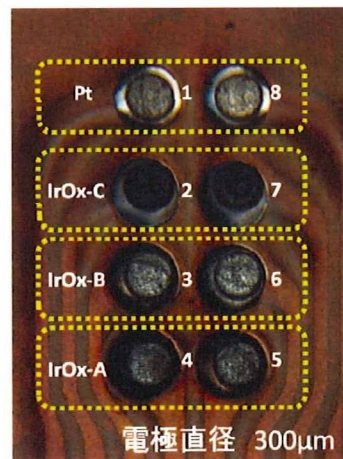


図8：8極電極拡大写真

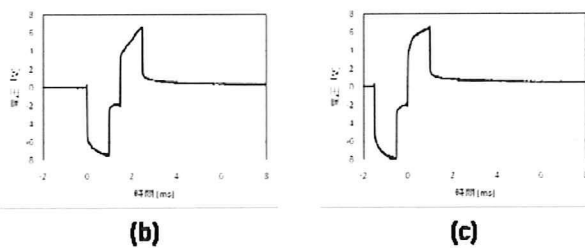
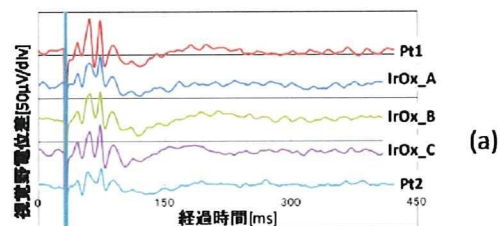


図9：PtとIrOx CV測定結果(a)および電圧波形 (Pt(b), IrOx条件C(c))

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）  
分担研究報告書

脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）による人工視覚の実用機の開発

分担研究者 小澤 素生 株式会社ニデック 社長

研究要旨

脈絡膜上経網膜刺激方式の人工視覚システムの実用化を目的として、開発を進めている。まず、多極電極の開発を行い耐久性のある刺激電極の構造と製法を確立した。また、当面の目標である1ヶ月間の臨床試験実施に向け、要素技術開発および試作機の耐久性評価試験を実施した。これらの要素技術を用いて亜急性臨床試験用の体内装置の試作機を製作し、生理食塩水中での長期電気機能評価と動物体内での耐久性評価を行い、その適合性を実証した。その結果として、実用化を目指した脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）方式人工視覚システムの亜急性臨床試験モデルを完成した。さらに、実用化に向けて安全性を担保するためのシステム構成を考案し、キーデバイスとなるLSIの開発も進めている。患者QOLを向上させるため、体外装置の小型化にも取り組み、従来の試作機の半分程度の大きさにできる見込みである。

A.研究目的

STS方式の人工視覚システムの臨床応用に向けて、まずは1~2ヶ月間ヒトに埋植可能な耐久性と安全性を有する亜急性臨床試験モデルを開発する。さらに、多極化に向け刺激電極を高性能化するための技術を開発する。

（1）刺激電極の開発

バルク構造白金電極への配線接続技術形成及びアレイ化を行い、その評価試験を行う。また、臨床応用に向けて、この電極で電気刺激を行ったときの生体安全性の確保が肝要であるため、長期通電による網膜組織への影響を評価する。

（2）亜急性臨床試験モデルの開発と安全性・耐久性の検証

長期埋植が可能な臨床試験機の開発を進める。埋植後1ヶ月間の臨床試験を想定し、十分な安全性と耐久性を持ち、必要な臨床データを取得可能な仕様の体内装置を製作する。まず、体内ケース

と体内コイル、ケーブル間の配線接続ならびに体内装置全体の樹脂包埋技術を確立させる。また、体内埋植に適したケーブル寸法・仕様に準じたケーブルで耐久性試験を実施する。試作した亜急性臨床試験モデルを50℃の生理食塩水中で6ヶ月間通電し、気密封止性能と電気機能の信頼性を検証する。また亜急性臨床試験モデルをビーグル犬に3ヶ月間埋植して実際の使用環境下での総合的なシステムの信頼性を検証する。

（3）人工視覚システム実用化のための電気回路開発

体内装置の安全性を担保するシステム構成のキーデバイスとなるマルチプレクサLSIを、試作・評価する。体外装置の小型化・低消費電力化を可能とする電気回路を開発する。

## B. 研究方法と成果

### (1) 刺激電極の開発

先行研究期間(2001-2006 年度)に白金のバルク材を切削加工することで電極形成を行う技術確立した。この技術を用いて作成した多数個の電極を、電極アレイとして埋植可能な形状に作り上げるプロセスを開発した。まず機械加工により、アクリルの犠牲型に刺激電極と同径の穴を形成した。次に刺激電極をアクリルの穴に挿入し、配線を電極アレイの長軸と同じ向きに整列させた。続いて生体適合性を有する樹脂であるパリレンを  $50\mu\text{m}$  コーティングし、微細加工装置で外形加工を行った後に有機溶剤を用いてアクリル犠牲層を溶解除去することにより電極アレイを離型した。最終的に完成した電極の断面図を図1に、全体写真を図2にそれぞれ示す。

この製造プロセスは、一般のフレキシブルプリント配線板とは大きく異なっている。一般にはベースフィルム上に配線パターンを形成後、別の樹脂フィルムを貼り合わせることで基板を形成する。一般の工業用途ではこの構造で問題ないが、生体内での使用においては貼り合わせ界面からの水分侵入による破損が懸念される。これに対して今回は上述のように基板を一体形成しており、張り合わせ界面自体が存在せず、したがって界面からの水分侵入といった故障モードは存在しない。これは他国で開発されている電極アレイと異なる構造であり信頼性の面で有利である。刺激電極への配線技術については、線材、微細加工装置を用いた箔材からの切り出し配線、白金パウダー材料の焼成を比較検討し、白金イリジウム(Pt90-Ir10)の線材を選定した。さらに線材について単線と撚り線を実際に刺激電極に接続して耐久性試験を実施し、その結果に基づき白金イリジウム 3 本撚り線を選定した。次に微細抵抗溶接を用いて刺激電極と配線を接続した。なお配線すなわち白金イリジウム 3 本撚り線は、絶縁のためパリレンでコーティングされている。さらに白金の切削加工で形成したワッシャを乗せてかしめることにより電氣的・機械的に安定した接続を実現することが可能となった。

このようにして形成した刺激電極に対して、電荷注入能力評価、曲げ試験、生理食塩水中の慢性通電及び生体内での慢性刺激評価を実施した。まず電極

評価装置を用いて電荷注入能力評価を測定したところ、目標値  $0.5\mu\text{C}$  以上に対し実測  $0.79\pm 0.1\mu\text{C}$  であり、期待以上の性能を有していることが確認できた。次に手術時の坐屈を想定して、 $R=1\text{mm}$  での  $90^\circ$  曲げ試験を実施し、手術における坐屈が 10 回起こっても断線等の問題が発生しないことを確認した。続いて生理食塩水中で、 $1\text{mA}$   $0.5\text{ms}$   $50\text{Hz}$  の双極電流パルスを 6 か月間にわたり流し続ける試験を行ったが、通電前後の SEM 像を比較して差異は認められず、少なくとも今回の評価期間において十分な耐久性を有していることを確認した(図3、図4)。実際には 1 日当たりの通電時間は最長でも 8 時間を想定しており、上記の慢性通電で 1 日 24 時間通電していることを考慮すると、少なくとも 18 か月の耐久性は実証されたとと言える。さらに実際に刺激電極を家兎の眼に埋植し定期的に電気刺激を行った。電気刺激にはパルス強度  $500\mu\text{A}$ 、パルス長さ  $1\text{ms}$ 、繰り返し周波数  $20\text{Hz}$  のカソードイックファースト双極電流パルスを用いた。通電時間は 6 時間とし、これを週 1 回、3 ヶ月にわたり実施した。また通電終了後は都度眼底カメラによる眼底撮影を行うとともに蛍光眼底観察を行い異常の有無を確認した。最終回の刺激試験終了後に眼球摘出を行い、電気刺激がなされた部位の網膜標本作製して組織損傷の有無を評価した。その結果、眼底カメラ所見および組織学的評価で網膜に異常は認められなかったことから、刺激電極の安全性が示されたといえる。

### (2) 亜急性臨床試験モデルの開発

先行研究期間(2001-2006 年度)に基本構造及び製造プロセスを構築した体内ケーブルについて改良を施し、硝子体電極用ケーブルとして 2 芯螺旋ケーブル(ケーブル外径  $1.0\text{mm}$  図5)、刺激電極用ケーブルとして 8 芯螺旋ケーブル(ケーブル外径  $1.5\text{mm}$  図6)を製作した。ケーブルは直径  $25\mu\text{m}$  Pt-Ir 線 5 本で撚り線を製作した後に、厚さ  $10\mu\text{m}$  のパリレンコートを実施した芯線を螺旋状にして、生体適合シリコン樹脂で包埋した構造となっており、撚り線の本数と撚りピッチ、螺旋径と螺旋ピッチ等については用途に合わせて仕様を策定した。ケーブルは眼球運動をとまなう部位に

埋植されるため、従来の体内埋め込み型機器より厳しい信頼性試験を行なう必要がある。埋め込み型ペースメーカー等承認基準では、一箇所でする90°の繰り返し曲げを与えて47,000サイクル以上の耐久性を要求のに対し、我々は、被試験全領域にわたり±180°の屈曲を1,000,000サイクル与えるの耐久性試験を実施した。その結果繰り返し折り曲げに対して問題が無いことを確認した。

体内ケースはHeリーク試験で $1.0 \times 10^{-9} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{sec}$ 以下の気密性能を有し、ケース内の電気回路に気密貫通端子を介して電極ケーブルと体内コイルが繋がっている。体内装置はシリコン樹脂で全体包埋した。包埋性能を評価するために、この装置5台を37°Cの生理食塩水に浸し、測定時のみ取り出して刺激電極間の絶縁抵抗を6ヶ月間記録したのが図7である。グラフから、ケース内への浸水などがなく、安定した包埋性能が得られていることが確認された。

検証した包埋技術を用いて7×7個のうち特定の3×3個で電気刺激をする亜急性臨床試験モデルを製作した。生理食塩水を用いての電気機能試験は実際の体内環境よりも高い苛酷な温度条件を設定でき、性能や機能の変化を詳細にトレースすることができるため、加速試験の難しい動物の体内への埋植試験を補完できる利点をここでは活用した。50°Cの生理食塩水中での6ヶ月間の試験結果からは、刺激電流値、刺激パルス幅、刺激周波数について測定誤差範囲内の微小な変化しか観測されなかった。図8は最も変動の大きかった電流値のグラフであるが実用上問題の無い範囲であり、体内よりも苛酷な温度でも電気機能及び包埋性能に支障が生じないことが検証された。

次に、ビーグル犬3頭にヒトへの埋植を想定した手術手技にて体内装置は頭部固定、電極部は頭部皮下を通して眼に埋植した。埋植後は1ヶ月ごとに眼底撮影と体内装置の動作を確認して、全ての試験において3ヶ月間正常に機能することを確認した。また、網膜の組織切片作成のために3ヶ月後に摘出した眼球と眼球に埋植された電極双方に外観的な異常は見られなかった(図9)。

ビーグル犬への埋植手術の結果を受け、より手

術に適したデザインにするため以下3点を改良した。

#### [体内装置]

今回の亜急性臨床試験では、短期間でデバイスを摘出することを考慮し、耳の後ろ側の頭蓋骨にチタン製ネジで体内装置を固定することにした。また、体内装置と同等寸法のゲージにより切開範囲を確認する手法で、短時間の手術の可能性を確認した。

#### [刺激電極部]

ケーブル直径1mmに対し繰り返し曲げ半径を3倍以上にすることで、眼球運動による繰り返し変形に対する耐久性が確保できる。一方、強膜ポケットに電極を挿入する部分では狭い領域に埋植できるように、ケーブルを半径1mm以下で急に曲げられる特性が重視される。さらに、この部分は手術時に左右眼、耳側鼻側の任意の場所へ電極を埋植することが要求される。これらを解決するため、自由な角度に曲げることのできる細首構造とした。この部分は、所望の角度に決定後に用いる保護カバーを設けた。図10が、開発した刺激電極部である。曲げ半径0.5mmで維持できるようにした。

刺激電極を埋植する強膜ポケットの幅と深さを切開中にゲージで確認することにより効率よく手術ができるようにした。

#### [電極保護カバー]

体内ケースから眼球部に電極を導く手術は皮下にトロッカーを通して行われる。この際に電極を保護すると同時にガイドワイヤーを引っ掛けられる電極保護カバーを、術式とあわせて開発した。眼球の周りにケーブルを巻き付ける際にも電極を保護する役割も果たす。

### (3) 人工視覚システム実用化のための電気回路開発

先行研究期間(2001-2006年度)で開発した試作機では、体内装置、体外装置ともに汎用部品を多用しており、ここでの電力消費を支えるための電源回路と

バッテリーが装置の小型化を阻害していた。これらは専用部品を用いた構成に設計変更することで、消費電力を1/2程度にできることが見込まれているが、従来比1/2の小型化のためには十分でない。そこで体外から体内への電力伝送効率を向上させることで、より一層の低消費電力化を試みた。従来、体内装置から体外装置への通信に負荷変調方式を用いていたため、電力伝送効率を犠牲にしていた。通信のS/N比を上げることで負荷変調を抑制し、電力伝送効率を向上させることができた。さらに、従来は搬送波の基本波成分を用いて通信していたが、高調波成分を抽出して用いることでS/N比の向上が図れ、電力伝送効率を2倍にすることができた(図11)。電力伝送系の他の部品においても個々の詳細な最適化を図ることで、電力伝送効率として4倍の目途が立った。先に述べたような設計変更と併せてトータル1/3の低消費電力化により、従来比1/2の体外装置が可能になった。

体内装置のリスク分析と評価を実施した結果、防水故障が想定される体内ケーブルなどの樹脂包埋部に直流電圧が与えられると、生体組織損傷のリスク要因になることが明らかになった。この対策として体内ケース外の電気的接続は全て交流結合とするシステムを考案し、これを実現する回路技術を開発し(図12)、さらに自己診断機能を追加した。

更なる多極電極の増加させるためには、マルチプレクサ(MUX)LSIの開発が必要になる。今回をMUX LSIを試作し、機能ブロックごとに評価・確認した。評価試験の一例として、直流安定化電源の負荷電流特性を図13に示し、MUX LSI内のデコード回路や論理回路に与えられる3.3Vの安定な直流電源特性を明示する。図14は、交流信号に重畳された制御信号をデコードする回路の動作を確認した例である。交流信号の周期に変調をかけた制御信号が、デコード回路の出力でシリアルなデータ列に変換されており、正常に機能していることがわかる。

## C. 結論

### (1) 刺激電極の開発

白金バルク構造電極を用いて7×7配列の電極アレイを作成し、その機能性及び耐久性評価を行った。

生体安全性評価の結果、生体への長期通電に対して組織損傷は発生せず安全に刺激できることを検証した。

### (2) 亜急性臨床試験モデルの開発と安全性・耐久性の検証

刺激電極ケーブル及び硝子体電極ケーブルを開発し耐久性を検証した。また多芯気密貫通端子付き体内ケースを開発した。そして体内ケーブル、体内ケース、体内コイル、刺激電極及び硝子体電極を接合し、全体をシリコン樹脂で包埋する人工視覚システム体内装置の製作技術を確立した。この技術を用いて亜急性臨床試験モデルの開発を行った。様々な評価試験から亜急性臨床試験モデルの安全性と耐久性が確認された。

### (3) 次世代型人工視覚システムのための電気回路開発

体内装置の安全性を担保するシステムを構築するLSIの構成を考案し、キーデバイスとなるMUX LSIの試作を完了した。また、体内と体外の通信に新たな方式を提案し、より安定かつ低消費電力の通信機能回路を試作・実証した。磁界解析シミュレータの導入による体外コイルの改善とその他の最適化設計も併せ、電力送信効率が4倍になる見通しであり、従来比1/2の小型化が可能になった。

## E. 健康危険情報

特になし

## F. 研究発表

### ■論文発表

1)

Y. Terasawa, M. Ozawa, T. Tokuda, J. Ohta and Y. Tano

Large-Surface-Area Electrodes Based on Bulk Micromachining,

Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol.49(5), p. S3020, 2008

2)

Y. Terasawa, M. Ozawa, J. Ohta and Y. Tano,

Bulk Micromachining-based Multielectrode Array for



Retinal Prostheses,  
The Eye and The Chip 2008 World Congress, Detroit,  
June 14, 2008

3)

寺澤靖雄, 小澤素生, 田代洋行, 太田 淳, 田野保  
雄,

人工視覚システムにおけるバルク材料を用いた高信  
頼性刺激電極の開発,

人工臓器, Vol.37, No.2, p. S-180, 2008

#### ■学会発表 (以下記載)

1)

Y. Terasawa, M. Ozawa, J. Ohta, Y. Tano, "A visual  
prosthesis based on suprachoroidal-transretinal  
stimulation," The 2nd Bonn Dialogue. The  
International Symposium on Visual Prosthesis,  
2009/9/19, Wissenschaftszentrum, Bonn.

2)

Y. Terasawa, A. Uehara, H. Kanda, H. Tashiro, M.  
Ozawa, "A method of surface-area enhancement of  
platinum bulk electrode with electrochemical  
etching," Society for Neuroscience Meeting Planner,  
Program No. 181.18, 2009/9/18, Chicago.

3)

寺澤靖雄, 上原昭宏, 神田寛行, 阿部志保, 田代  
洋行, 小澤素生, 太田淳, "エッチング加工に基づ  
く白金バルク電極の高性能化," 人工臓器 Vol.38,  
No.2, pp.S-41, 2009

#### G. 知的財産権の出願登録状況

##### ■特許権等知的財産権の取得および申請状況

###### 国内出願

- ① 特願2008-060334 (出願日 H20. 3. 10)  
「通信回路及びこれを備えた視覚再生補助  
装置」 発明者: 米澤栄二
- ② 特願2008-24461 (出願日H20. 2. 4) 「視  
覚再生補助装置」 発明者: 寺澤靖雄
- ③ 特願2008-4838 (出願日H20. 1. 11) 「視  
覚再生補助装置」 発明者: 鐘堂健三
- ④ 特願2008-124026 (出願日H20. 5. 9)

「視覚再生補助装置」 発明者: 寺澤靖雄

- ⑤ 特願2008-225345 (出願日H20. 9. 2)  
「視覚再生補助装置」 発明者: 齊藤徹
- ⑥ 特願2008-255828 (出願日H20. 9. 30)  
「視覚再生補助装置」 発明者: 大澤孝治
- ⑦ 特願2009-21914 (出願日H21. 2. 2) 「電  
子素子のハーメチックシール方法、及び該  
方法を用いた生体埋植用機能デバイスユニ  
ット、視覚再生補助装置」 発明者: 鐘堂  
健三、寺澤靖雄
- ⑧ 特願2009-32792 (出願日H21. 2. 16)  
「視覚再生補助装置」 発明者: 鐘堂  
健三
- ⑨ 特願2009-8804 (出願日H21. 3. 31) 「電  
力伝送回路及びこれを備えた視覚再  
生補助装置」 発明者: 米澤栄二
- ⑩ 特願2009-135167 (出願日H21. 6. 4)  
「視覚再生補助装置」 発明者: 寺澤靖  
雄
- ⑪ 特願2009-135207 (出願日H21. 6. 4)  
「視覚再生補助装置」 発明者: 上原昭  
宏
- ⑫ 特願2009-179331 (出願日H21. 7. 31)  
「視覚再生補助装置及び視覚再生補  
助装置の製造方法」 発明者: 寺澤靖雄、  
上原昭宏
- ⑬ 特願2009-257141 (出願日H21. 11. 10)  
「視覚再生補助装置」 発明者: 大澤孝  
治
- ⑭ 特願2009-273850 (出願日H21. 12. 1)  
「視覚再生補助装置」 発明者: 鐘堂健  
三

###### 国内登録

- ① 特許4188034 (登録日H20. 9. 19) 「眼  
内埋植装置」 発明者: 寺澤靖雄・田代洋  
行
- ② 特許4176497 (登録日H20. 8. 29) 「視  
覚再生補助装置」 発明者: 上原昭宏・香  
川景一郎・太田淳
- ③ 特許4171614 (登録日H20. 8. 15) 「視

- 覚再生補助装置」 発明者：香川景一郎・太田淳・上原昭宏・八木透・鐘堂健三
- ④ 特許4162526（登録日H20. 8.1）「視覚再生補助装置」 発明者：八木透
- ⑤ 特許4138407（登録日H20. 6.13）「眼内埋植装置」 発明者：寺澤靖雄・田代洋行
- ⑥ 特許4118182（登録日H20. 5.2）「視覚再生補助装置」 発明者：八木透・田代洋行・寺澤靖雄
- ⑦ 特許4118062（登録日H20. 5.2）「眼内埋植装置」 発明者：八木透
- ⑧ 特許4063540（登録日H20. 1.11）「実験動物を用いた電気刺激による光感覚の評価方法」 発明者：神田寛行・八木透
- ⑨ 特許4264320（登録日H21. 2.20）「視覚再生補助装置」 発明者：田代洋行、寺澤靖雄
- ⑩ 特許4359567（登録日H21. 8.14）「視覚再生補助装置およびその作製方法」 発明者：鐘堂健三

#### 海外出願

- ① US12/022374（出願日2008. 1. 30）「視覚再生補助装置」 発明者：鐘堂健三
- ② EPO8001725. 4（出願日2008. 1. 30）「視覚再生補助装置」 発明者：鐘堂健三

#### 海外登録

- ①USP7337008（登録日2008. 2. 26）「視覚再生補助装置」 発明者：寺澤靖雄・田代洋行・鐘堂健三・太田淳・徳田崇・香川景一郎
- ②USP7398124（登録日2008. 7. 8）「視覚再生補助装置」 発明者：田野保雄、不二門尚、福田淳
- ③USP7403822（登録日2008. 7. 22）「視覚再生補助装置」 発明者：田野保雄、不二門尚

[図および説明]

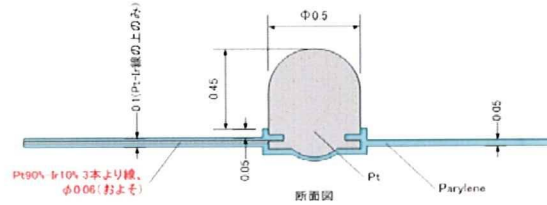


図.1 電極断面図

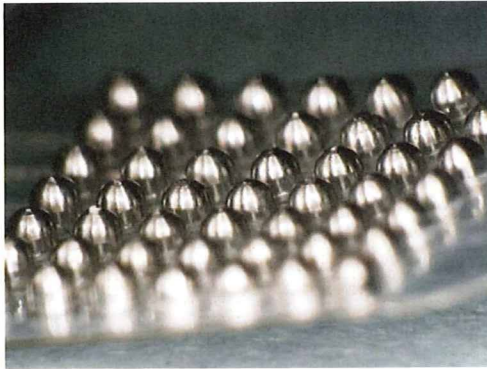


図.2 49極電極アレイ

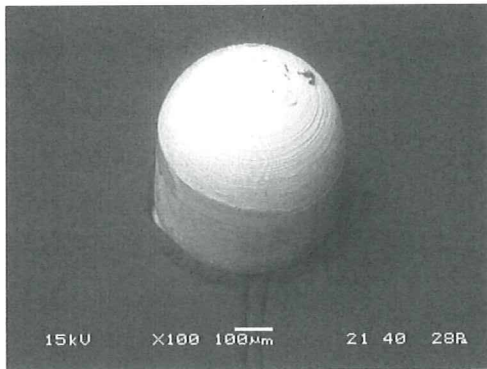


図.3 6か月PBS中通電 通電前

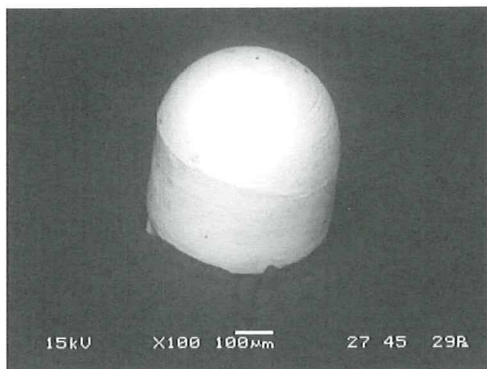


図.4 6か月PBS中通電 通電後

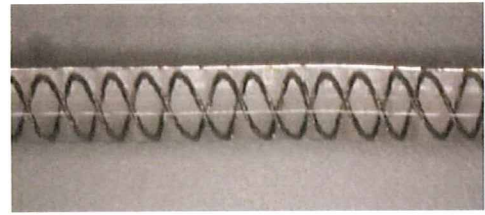


図.5 硝子体電極用ケーブル

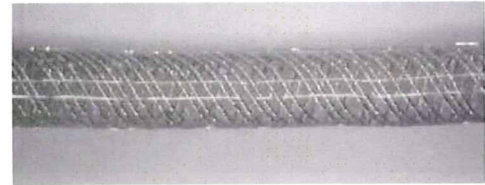


図.6 刺激電極用ケーブル

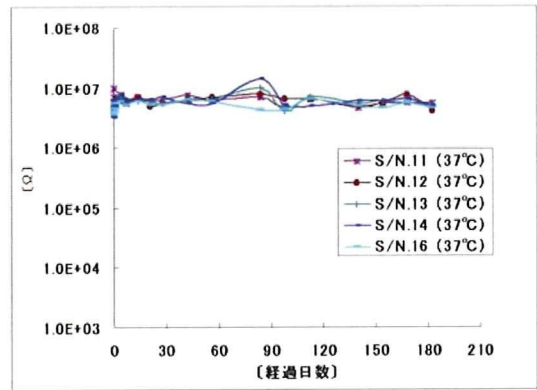


図.7. 包埋絶縁性能評価結果

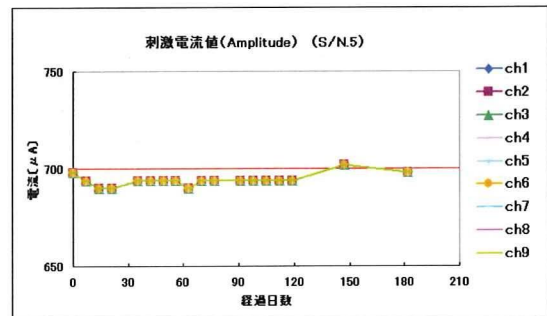


図.8. 生理食塩水中の刺激電流確認結果



図.9. 摘出された眼球と刺激電極

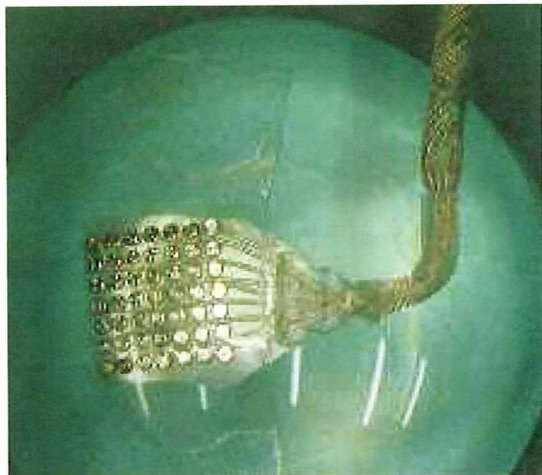


図10. 刺激電極付根のケーブルの曲がり

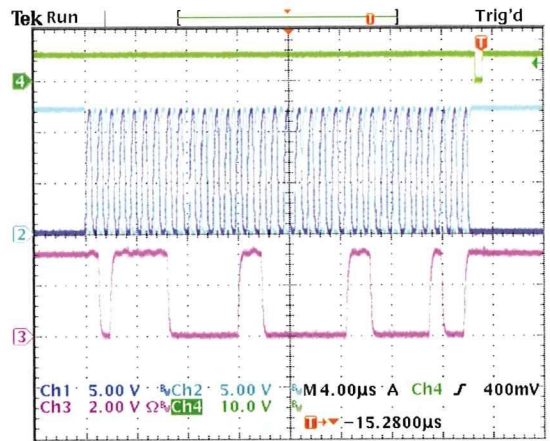


図14. デコーダ回路の入出力波形

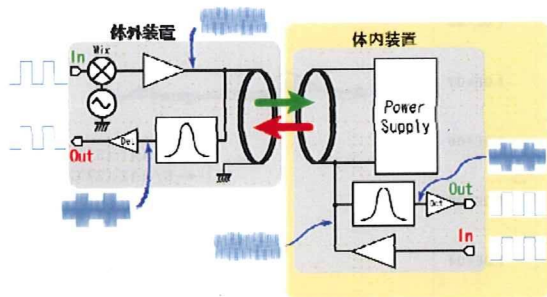


図11. 高調波成分による双方向通信

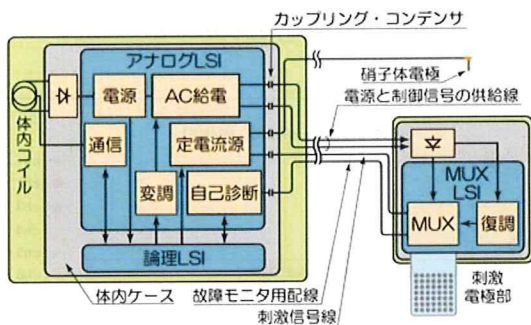


図12. 体内装置のシステム構成

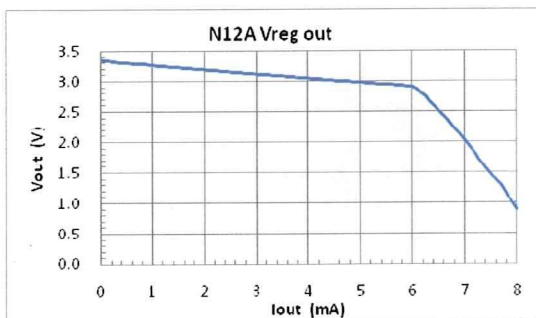


図13. 安定化電源回路の負荷電流特性