

201408004B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上—経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

（H24-医療機器-一般-004）

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 不二門 尚

平成 27（2015）年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上—経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

（H24-医療機器-一般-004）

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 不二門 尚

平成 27（2015）年 5 月

目次

I. 総合研究報告

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激（STS）法）の実用化	1
--	---

主任研究者 不二門尚

分担研究者：西田幸二、瓶井資弘、貴島晴彦

研究協力者：坂口裕和、森本壮、西田健太郎、神田寛行、圓尾知之、遠藤高生

II. 分担研究報告

1. 経角膜電気刺激を用いた視機能評価および神経保護賦活	7
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：森本壮)	
2. 49チャンネル臨床研究における視機能評価と 音声フィードバックによる視覚リハビリテーション	13
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：遠藤高生)	
3. HMDを用いた人工視覚シミュレーションシステムの構築	17
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行)	
4. 49Ch人工網膜システムの電極の安全性、有効性試験	23
分担研究者 瓶井資弘 (研究協力者：西田健太郎)	
5. 患者の選択基準の確立に関する研究	29
分担研究者 西信良嗣	
6. 人工網膜の適応患者の選択基準の確立	35
分担研究者 林篤志	
7. 人工網膜の適応患者の選択基準の確立	39
分担研究者 平形明人	
8. 49Ch-STS体内システムの2次コイルおよびデコーダーの術式確立	45
分担研究者 貴島晴彦 (研究協力者：圓尾知之)	
9. 臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討	55
分担研究者 梅垣昌士	

10.	STS 人工網膜システムによる人工視覚の評価法、 リハビリテーション法の確立 -----	57
	分担研究者 北澤茂	
11.	STS 型人工網膜システムの開発に関する研究 (高分解能化を目指して) -----	63
	分担研究者 太田淳	
12.	STS 型人工網膜システムの開発に関する研究 (体外装置の有効性・体内装置の耐久性について) -----	67
	分担研究者 小澤素生	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	77

研究成果の刊行物・別刷

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合研究報告書

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激（STS）法）の実用化

主任研究者	不二門 尚	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	教授
分担研究者	西田幸二	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	教授
	瓶井資弘	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
	貴島晴彦	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	講師
研究協力者	坂口裕和	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	講師
	森本 壮	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	准教授
	西田健太郎	大阪大学大学院医学系研究科大阪大学医学系研究科先端デバイス 医学寄附講座	助教
	神田寛行	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	助教
	圓尾知之	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	特任助教
	遠藤高生	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	大学院生

研究要旨：本研究は、これまで10年間にわたって開発して来た本邦独自の脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法による人工網膜を実用化するための最終段階である。平成24-25年度は、動物実験で49Ch電極による第2世代のSTS人工視覚装置の安全性、有効性試験を行い、平成26年度は1年の臨床試験の実施、評価、視覚リハビリテーション法の実施、刺激パラメータの最適化などを行った。合計3名の進行した網膜色素変性症の患者さんに第2世代のSTS人工視覚装置の埋植手術を行った。1年間の経過観察中(1例は終了)であるが、術中には合併症なく、経過観察中には、1例の患者さんで虹彩炎が発症した他は合併症は生じなかった。虹彩炎も、点眼治療により寛解を得た。機能試験においては、症例1でベースラインの視機能向上が得られ、症例3では、人工視覚による視機能改善が得られた。今後1年間の経過観察を行い、臨床研究の結果をまとめる予定である。

A. 研究目的

網膜色素変性等で視力を失った患者を対象に、電気刺激で人工的に視力を再建することを目的とした人工視覚システムが開発されている。これまでに我々は海外の方式よりも侵襲の少ない脈絡膜上-経網膜刺激法（STS法）による人工視覚システムを開発した。2010年には9極の多極電極を搭載した体内装置を開発し、網膜色素変性患者を対象に臨床試験を実施した。その結果、患者が眼前の対象物の位置を同定できることを確認した。この成果を受け、第2世代の49極電極によるSTS方式人工視覚システムを開発した。このシステムは、読書が可能な視力を再建することを目的としており、刺激電極数が第一世代の5倍以上の49極搭載された電極アレーが搭載されている。

初年度(H24年度)は動物実験で第2世代のSTS人工視覚システムの安全性有効性を確かめた。

H25年度より、我々は大阪大学医学部倫理委員会の承認を経て、第二世代のSTS方式人工視覚システムの1年間の慢性埋植の臨床研究を開始した。プロトコルは添付の資料1である。現在3名の患者さんについて術後の経過観察中であるが、本報告書では現在までの経過観察期間（平成27年3月まで）における、合併症、機械の安全性、

人工視覚の有効性について報告する。

B. 研究方法

I. 動物実験

実験には、成犬（ビーグル種、体重10～12kg）3匹を用いた。電極埋植手術は片眼のみに行った。すべての処置および飼育方法は大阪大学動物実験施設の規定に従い、苦痛を最小限にするよう心がけた。なお、本実験は大阪大学動物実験施設の動物実験委員会の許可を受けている。

[犬への埋植手術]

メデトミジン・ミタゾラム・ブトルファノールの三種混合麻酔で導入麻酔を行い、その後、2.0%～2.5%のイソフルランの吸入麻酔で全身麻酔を行った。前肢より静脈ルートを確保し、抗生物質の投与を行った。

最初に頭部皮下への体内装置本体の埋植術から実施した。献体での手術同様に、頭部の二カ所に切開創を作成した。一つ目は、内眼角から6cm尾側かつ正中から2cm外側を起点に正中線と平行に6cmの皮膚切開を行った（切開創I）。頭皮と側頭筋を鈍的に剥離し体内装置本体埋植に十分なスペースを作成した。二つ目は、上眼瞼縁から1cm上方にて瞼裂と平行に2.5cm幅の皮膚切開を行った（切開創II）。切開創Iか

ら切開創Ⅱまで頭皮を筋膜から鈍的に剥離しトンネルを作成し、脳外科用イントロデューサーを使って電極ケーブルを配線した。さらに角膜全周切開を施し、結膜下から切開創Ⅱまでトンネルを作成し、電極ケーブルを配線した。

上耳側または上鼻側に幅7mmの強膜ポケットを作成した。その後、刺激電極アレーとケーブルを直筋の下を通し、赤道部付近でほぼ眼球1周させ配線を行い、アレーの先端を上耳側または上鼻側まで通した。そして電極を強膜ポケットに埋植して、電極の付け根および眼球周囲に配線したケーブルを強膜に縫着後、結膜縫合を行った。

本体デバイスは、切開創Ⅰにて筋膜に縫着して固定した。

デバイスの耐久性の評価

・飽和電流チェック

この体内装置には、飽和電流チェック機能が備えられている。これは、断線や電極表面の変化等によるインピーダンス上昇が原因で設定値通りの電流が出力できなくなった電極を検出する機能である。本実験では、手術直後、一ヶ月後、二ヶ月後、三ヶ月後に飽和電流チェックを9極の電極すべてに対して実施した。なお、設定電流は0.7mA, 1.0mAの2種類である。

・ERG電極からのアティファクトの記録

電極からの電流出力の有無を確認するため、刺激パルス出力時に生じる電位変動(刺激アーチファクト)を角膜に設置したERG電極から検出した。記録は、Neuropack μ (日本光電)で行った。得られた波形からパルス数と電極数が一致するかどうか、また得られた波形の周波数が設定値と一致するかどうかを確認した(図1)。なお、刺激パルスは全電極でそれぞれ1mA、20Hzに設定した。

生体安全性の評価

・Flash-ERG

電極埋植手術後から3ヶ月後のデバイス摘出直前にflash-ERGを記録し、網膜の機能検査を行った。ERG電極には、LED光源付きのコンタクトレンズ型電極(メイヨー)を用いた。LEDの発光装置にはWLS-20(メイヨー)を用いた。記録にはNeuropack μ (日本光電)を用いた。バンドパスフィルタは0.5Hzから1kHzに設定した。

約1時間の暗順応の後、ERG電極を左右両眼に装着し10秒間隔で5回のフラッシュ光刺激を行った。5回の波形を加算平均しERGデータを得た。

・眼底検査、蛍光眼底検査

電極埋植眼について眼底写真および蛍光眼底検査を実施した。眼底検査は、電極埋植後1ヶ月後、2ヶ月後、3ヶ月後に行った。蛍光眼底検査は、電極埋植後3ヶ月後に実施した。

・組織学的解析

電極埋植後3ヶ月経過時に、ネンブタールの大量投与による安楽死を行った。直後に両眼の眼球摘出を行った。4%パラフォルムアルデヒド:2.5%グルタルアルデヒド=1:1混合液にて摘出眼球を約1時間固定した。その後、成形してさらに10%中性緩衝ホルマリン溶液で24時間以上固定した。パラフィン包埋の後、電極と視神経が通る面にて3~4 μ m厚で薄切した。切片はH&E法で染色した。これらのパラフィン包埋から染色までの標本作製作業は(株)組織科学研究所で行った。

光学顕微鏡を用いて電極埋植部付近の網膜における損傷の有無について評価した。

II. 臨床研究

<対象>

3症例は、いずれも進行した網膜色素変性で、症例1は63歳女性で視力は両眼光覚弁、症例2は61歳男性、視力は両眼手動弁、症例3は41歳男性視力は右光覚弁、左手動弁であった。いずれの症例も右眼に電極アレーの挿入術を施行した。

症例 Op日	年 性	視力	Phospho ne 閾値 (μ A)	術 眼	強膜ポ ケット:輪部 からの距 離
1 H26.1	62 F	RV=LP LV=LP	R:700 L:800	R	14mm
2 H26.6	61 M	RV=HM LV=HM	R:700 L:800	R	16mm
3 H26.10	41 M	RV=LP LV=HM	R:600 L:550	R	18mm

(倫理面への配慮)

本臨床研究は大阪大学医学部倫理委員会にて承認を受けている。試験協力者には事前に文書による同意を取得済みである。ヘルシンキ宣言を遵守して研究を遂行した。

<人工視覚システム>

ニデック人工視覚研究所にて開発された体内装置(第二世代STS人工視覚システム)を用いた。この装置は、駆動電力と刺激データは無線電力伝送により体外装置から体内装置に伝送される。体内装置と外部装置からのデータに基づき、電波で

無線伝送を行い、電極アレーからの刺激パルスが出力される。電極アレーには49極の刺激電極が搭載され、同じ基板に実装されたマルチプレクサからそれぞれの刺激電極へ刺激パルスが分配される。

<埋植手術>

局所麻酔下にて、結膜全周切開した。外直筋を切腱および下斜筋を一部切除して後極部強膜を露出した。強膜上から1極電極刺激によるフォスフェンを感じる位置を検索し、強膜ポケットの位置を決定した。

全身麻酔にて、耳下側角膜輪部から症例1:14mm、症例2:16mm、症例3:18mmの位置に7×7mmの強膜ポケットを作成した。多極電極部分を強膜ポケットに埋植して、MUX部分を強膜上に縫着した。帰還電極を角膜輪部より4.5mmの位置から眼球内へ挿入して、固定した。2次コイルデコーダ部の側頭部への固定は2013年度の報告書に記載した通りである。

<Phopheneの閾値評価およびMapping>

人工視覚システムの体外制御装置を用い、多極電極から一極を指定して電流パルスの出力を行った。使用した電流パルスはパルス幅0.5 msのバイフェジックパルスによる20Hzの頻回刺激である。開始音に続いて0.5秒間、700 μ Aの刺激を出力し、フォスフェンを自覚したかどうか被検者に確認した。フォスフェンが得られない場合は、800, 900, 1000 μ Aと順に電流量を増加させて、フォスフェンの有無を確認した。

この試行を1chから49chまで順に繰り返した。フォスフェンが自覚される最も低い電流強度を刺激閾値とした。

各電極を電気刺激した場合に誘発されるPhospheneの位置のマッピングも施行した。

<機能評価：Localization test>

Localization testでは、PCモニタ（黒色背景）上に正方形の白色視標（視角；縦横各10°）をランダムな位置に表示し、被験者には視標の中心を人差し指で触れるように指示、指がモニタと接触した点を自動計測し、視標の中心からの距離を定量した。その結果について人工網膜を使用した場合と使用しなかった場合で比較した。

C. 研究結果

I. 動物実験

[体内装置の耐久性評価]

飽和電流チェックでは1 mAに設定して通電を行ったところ、最大3ヶ月に渡り、常に全ての電

極から設定値どおりの電流が出力されることが確認された。なお、設定電流を0.7 mAにした試験でも、同様の結果が得られた。

[体内装置の安全性評価]

埋植3ヶ月後のflash-ERG波形は、振幅および潜時間共に正常だった。コントロール眼で得られたERG波形と比べると、振幅および潜時はほぼ一致していた。

眼底写真からは異常所見は見られなかった。また、蛍光眼底写真からも異常所見は認められなかった。

網膜の組織標本の検鏡の結果、電極周囲の網膜内の細胞の欠損および層構造の乱れ等の網膜の変性や損傷を示す兆候は認められなかった。この人工視覚システムに搭載された電極は弾丸形状をしているが、電極は強膜や脈絡膜を貫通しておらず、強膜ポケット内に存在していた。電極先端部直上の残存強膜厚は約0.1 mm程度だった。電極基盤の跳ね上がりも認められなかった(図1)。

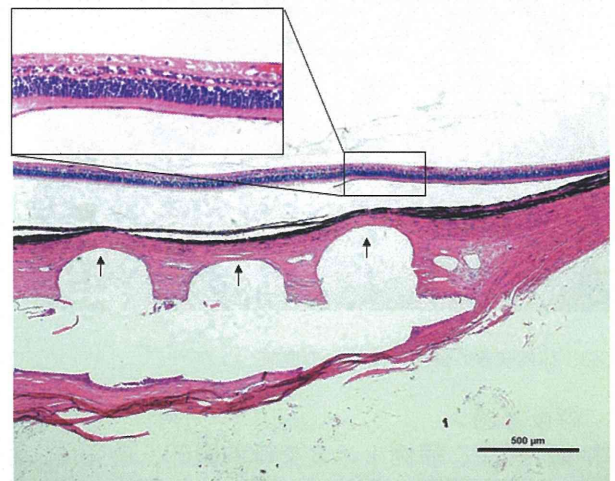


図1：電極埋植部付近の眼球組織標本。矢印は、電極先端が設置してあった部位を示す。

II. 臨床研究

<埋植手術>

埋植手術は3例とも問題なく終了し(図2, 3)、直後の動作チェックにてシステムが正常に作動することを確認した。術後のX線検査では、体内装置および電極アレー、帰還電極は予定通りの位置に埋植されていることが、すべての症例で確認された(図4)。電極の位置は眼底検査では同定できなかったが、OCT像から推定することが可能であった(図5)。OCT像から推定された電極アレーの位置は、強膜ポケットが角膜輪部より14mmで作成された症例1では中心窩から離れていたが、18mmの症例3では中心窩に近い部位であった(図6)。

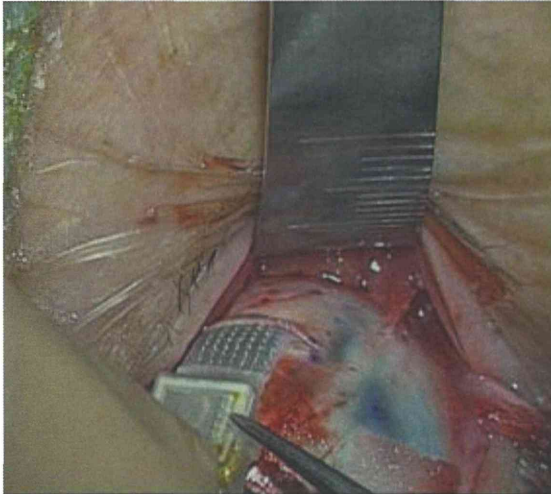


図2. 多極電極埋植。



図3. 体内装置の側頭部皮下への埋植。

<術後経過>

術後経過中、症例1、3では前眼部、透光体、眼底に大きな問題は生じていない。症例2では、術後2か月の時点で虹彩炎が出現した。点眼治療にて寛解したが、術前より軽度であった白内障が進行した。

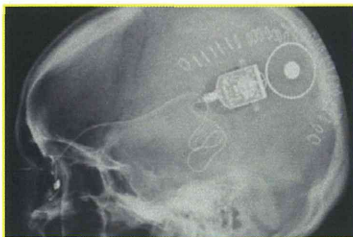
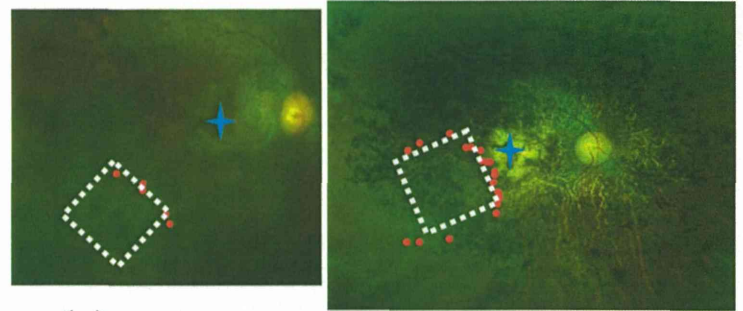


図4 術後のXp像



図5. 症例3のOCT像 (電極の位置を→で示す)



<g>

図6. 症例1 (左) および症例3 (右) OCT像 から推定された電極アレーの位置

・ Phosphene Mapping

電極アレーの49の電極において、phospheneを生じた閾値電流値が1.0mA以下で、接触感覚を伴わなかった電極の数は、症例1で27極、症例2で24極、症例3で18極であった。

Phospheneのマッピングを行うと、症例3においては耳下側に設置した電極の刺激に対して、鼻上側に Phosphene が自覚された (図7)。

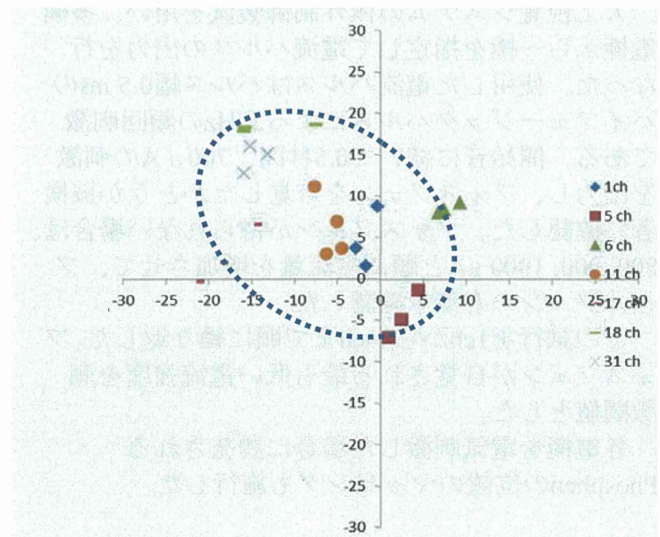


図7. 症例3において、誘発されたPhospheneの位置

<Localization test>

Localization test は、Patient 1 ではアイマスク装着時に人工網膜 ON/OFF で有意な差は認めなかったが、Base line (System Off、アイマスクなし) での成績の向上が見られ、術前と6か月後の比較では6か月後のほうが有意に視標中心からのずれが小さかった (術前平均 414pixel、6か月後 平均 202pixel、 $P<0.001$)。Patient 2 では術直後はアイマスクをした状態で人工網膜 ON で成績の向上 (ON 平均 290pixel、OFF 平均 464pixel、 $P=0.015$) を認めたが、その後自発 Phosphene との区別が付きにくくなり、有意差を認めない結果となった。

Patient 3 においては、アイマスク装着時に常に System ON で System OFF と比べ、有意に成績が良好であった。Baseline は変動が大きく、調子の良い日には、術前より有意に成績が向上した。

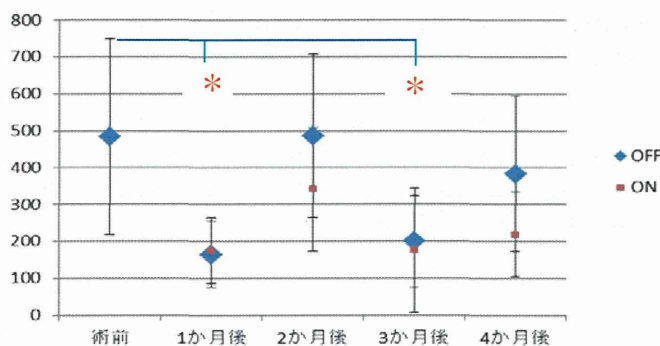
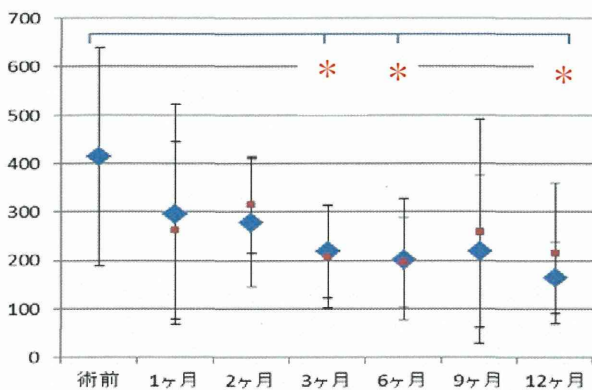


図8.アイマスクなしでのLocalization testの成績
上: Pt 1、下: Pt 3。

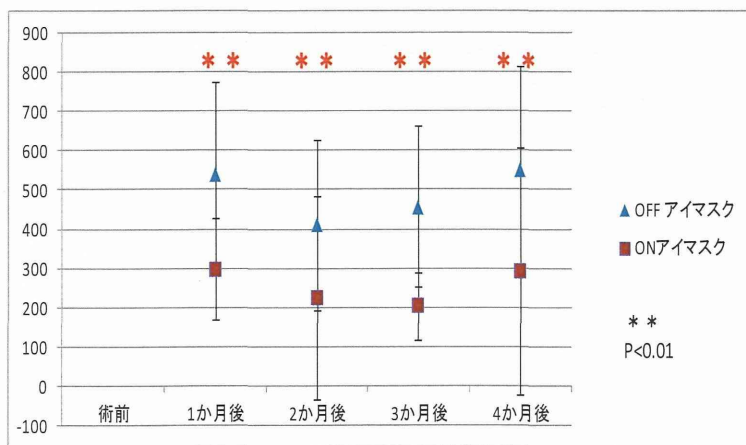


図9.アイマスク装着下でのLocalization testの成績 (Pt 3)。

D. 考察

・動物実験

全ての例において3か月間、装置の故障や断線は発生せず、設定値どおりの電流が出力されることが確認された。また、埋植後に重篤な有害事象は現在までに発生していない。眼所見に関しても電極埋植眼の網膜機能は正常で、電極留置付近の網膜内の細胞構造も正常であった。これらの結果か

ら、開発した臨床試験用モデルは中期臨床研究を行う上で十分な耐久性、信頼性そして安全性を有するといえる。

臨床研究

開発した第二世代 STS 方式人工視覚システムに対する慢性臨床研究(3例、1年埋植)の途中経過を報告した。手術は全例安全に施行され、経過観察中症例2で虹彩炎が見られたが、点眼治療で寛解した、他に問題となる有害事象は発生していない。これらの結果から、途中経過であるが49極 STS 人工網膜の安全性が、確認できた。

患者の体内において体内装置は全例で正常に動作し、指定通りの電流出力が行われていることが確認された。このことは、デバイスの安定性が良好であることを示している。

約半数の電極で、1000 μ A 以下の通電に対して接触感覚が生じ使用を控える結果となった。これは、脈絡膜の知覚神経が刺激されたことに起因する可能性がある。埋植後時間を経るにつれ、電極と組織との接触が改善することが動物実験で確かめられており、Phosphene を生じる電流閾値が下がれば刺激電流値を下げられるので、接触感覚を生じることなく使用できる電極を増やすことができる可能性がある。

アイマスク装着下で人工網膜を使用した場合、使用しなかった場合に比べて電極が中心窩に近いところに設置された、症例3で Localization test において成績が向上した。電極が中心窩から距離があった症例1、2、では phosphene による到達運動の改善は見られなかった。これは、網膜下電極方式をとっているドイツのグループの結果とも類似しており、治験に向けたプロトコール作成の一助となる事実である。

アイマスクを使用しないで Sw off の状態で検討すると、症例1と症例3(調子の良い時)で、術前と比較して到達運動の改善が見られた。これは電気刺激により網膜賦活効果が得られたことに起因する可能性がある。

E. 結論

第二世代 STS 人工網膜の臨床研究の中間報告をした。術中、術後に大きな障害はなく、中心窩に近い部位に電極が挿入された症例3では、人工網膜を使って行動の改善が見られた。これらの事実は STS 型人工網膜の有用性を示唆する。

今後1年間の経過観察を行い、結果をまとめて治験のプロトコールを作成する予定である。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原著

・ Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd generation STS retinal prosthesis in dogs. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.2013 Jul pp.3119-3121, Jul 2013

・ Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, and Fujikado T. Asymmetric Wavefront Aberrations and Pupillary Shapes Induced by Electrical Stimulation of Ciliary Nerve in Cats Measured with Compact Wavefront Aberrometer. PLoS One. 2014 Aug 21;9(8):e105615. doi: 10.1371/journal.pone.0105615. eCollection 2014

総説

・ 神田寛行、不二門尚：電気信号を用いた神経機能再検 人工網膜 (Suprachoroidal-transretinal stimulation STS) 脳 21, 18 巻 1 号 pp.84-88、2015

・ 神田寛行、不二門尚：身体補助具の今—クオリティオブライフの維持に向けて— 1. 人工網膜よみがえる光感覚、電気通信学会誌 98 巻 4 号 pp.266-271、2015 年 4 月

2. 学会発表

・ Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

・ Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

・ Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

・ Fujikado Takashi: Feasibility of Retinal Prosthesis with Suprachoroidal-transretinal Stimulation. 8th The Eye and the Chip World Research Congress Michigan, USA, Sep. 2014

・ Kanda H, Kanda T, Nagai Y, Asada M, Fujikado T.: Feasibility of a Saliency Map for a 49-channel Retinal Prosthesis. 8th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision Michigan, USA, Sep.2014

・ Takashi Fujikado, Biocompatibility and feasibility of bulk platinum fabricated electrodes for STS-type retinal prosthesis. Bionic Vision Australia Special Symposium on “Electrode Materials for Biomedical Devices” , Bionic Vision Australia, Melbourne (Bionics Institute), Oct.15.2014.

・ Takashi Fujikado: Innovative vision in Japan. Melbourne/ Osaka Life Science Linkages, Bionic Vision Australia, Melbourne (Yarra Room, Melbourne Town Hall), Oct.15.2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許出願

不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦、視機能評価プログラム及び視機能評価装置 (特願 2012-260735)

経角膜電気刺激を用いた視機能評価および神経保護賦活（分担研究課題）

研究分担者 不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学教授
研究協力者 森本 壮 大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学准教授

研究要旨：本研究では①経角膜電気刺激（TES）によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価の検討、②TESを用いた外傷性視神経症および③網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について検討した。

TES 検査は、人工視覚の適応のための網膜内層機能の評価として有用であり、また TES を用いた治療は、外傷性視神経症や網膜色素変性に対する神経保護効果が認められ、電気刺激は人工視覚として、単に視覚を再建するだけではなく神経保護治療として新たな治療法の可能性が示された。

A. 研究目的

人工視覚は眼球に電極を埋植して電気刺激を行い擬似光覚（ホスフェン）を生じさせこれを用いて視覚情報を提示し、視覚を再建する。電気刺激の眼球（網膜視神経）に対する神経保護効果についてこれまで研究を行ってきた。本研究は、読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激（STS法）の実用化という研究課題の中で、人工視覚適応患者を選択するためには、網膜内層の機能が残存していることが重要でそのために①経角膜電気刺激（TES）によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価の検討を行った。さらに人工視覚による電気刺激の神経賦活効果を調べるために②TESを用いた外傷性視神経症および③網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について検討した。

B. 研究方法

①重症網膜色素変性患者の残存視機能検査
両眼ともに視力が手動弁以下の重症網膜色素変性患者24例24眼（年齢51から71歳 中央値64.3歳）に対し、TESを用いたホスフェン検査（周辺閾値、中心閾値）と光干渉断層計を用いた網膜厚の測定を行い、ホスフェン閾値と各網膜厚（Center point、Central subfield、Maximum subfield）との関連を検

討し、内層網膜の残存視機能について評価した。

②外傷性視神経症に対するTESによる神経賦活効果

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した外傷性視神経症患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者26例26眼を対象とした。この26例をランダムに選択し、通常刺激群 1mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分と、弱い刺激群 0.3mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分の2群に分けて刺激を行った。通常刺激群は、17例17眼で年齢は、9 - 64歳（中央値 27歳）で平均logMAR視力は、1.49 ± 0.51で男女比13/4、弱い刺激群は、9例9眼で年齢は、17 - 52歳（中央値 40歳）で平均logMAR視力は、1.37 ± 0.69で男女比7/1であった。視力、年齢、性差について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に6回施行し、治療前と治療後3ヶ月、6ヶ月の視力の変化について検討した。0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

③網膜色素変性に対するTESによる神経賦活効果

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した網膜色素変性患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者9例18眼、20 - 58歳（中央値34歳）を対象とした。この9例の治療眼をランダムに選択し、治療眼に対し、1mA、20Hz、10ms/phaseで30分間刺激を行った。治療眼の平均logMAR視力は、0.35 ±0.15で非治療眼の平均logMAR視力は、0.33 ±0.14であった。静的視野計を用いた視野検査での網膜感度の平均閾値は、治療眼は平均23.3±0.15 (dB)であり、非治療眼は平均24.6±0.14(dB)で、視力、網膜感度閾値について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に1回で1コースとし、3コース9回施行し、治療前と治療後1、3、6、12ヶ月の視力の変化および治療前と治療後6、12ヶ月の網膜感度閾値の変化について検討した。視力については0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会での審議を経て、H22年12月24日より研究を行っている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法に対する不利益、危険性の排除や説明と理解（インフォームドコンセント）

C. 研究結果

①重症網膜色素変性患者の残存視機能検査
24眼中20眼で周辺視野にホスフェンを感じた。図1のように周辺ホスフェン閾値と網膜厚の関連について示す。周辺ホスフェン閾値と黄斑部周辺網膜であるMaximum subfieldの網膜厚とが統計学的に有意な相関を示した ($R^2=0.1995$ 、 $P=0.0483$)。24眼中15眼で中心ホスフェンが得られた。

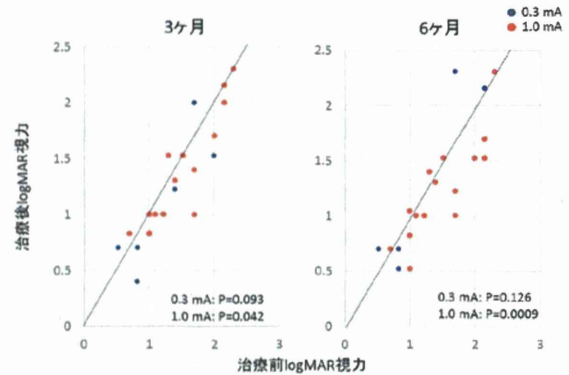


図1 網膜厚と周辺網膜閾値

図2のように中心ホスフェン閾値と網膜厚の関連について示す。中心ホスフェン閾値と黄斑部周辺網膜であるMaximum subfieldの網膜厚とが統計学的に有意な相関を示した ($R^2=0.3889$ 、 $P=0.013$)。

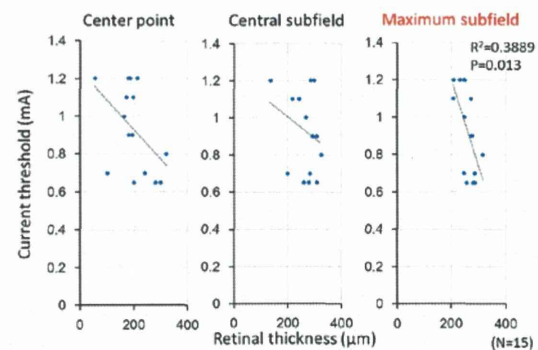


図2 網膜厚と中心網膜閾値

②外傷性視神経症に対するTESによる神経賦活効果

通常の刺激群、弱い刺激群ともに電気刺激治療による重篤な副作用は認めなかった。

治療前と治療3ヶ月後のlogMAR視力および治療前と治療6ヶ月後のlogMAR視力の関係について、図3に示す。

図3のように、治療後3ヶ月、治療6ヶ月ともに通常の刺激群のみ治療前に比べ統計学的に有意に視力が上昇した (3ヶ月 $P=0.042$ 、6ヶ月 $P=0.0009$ paired-t test)。

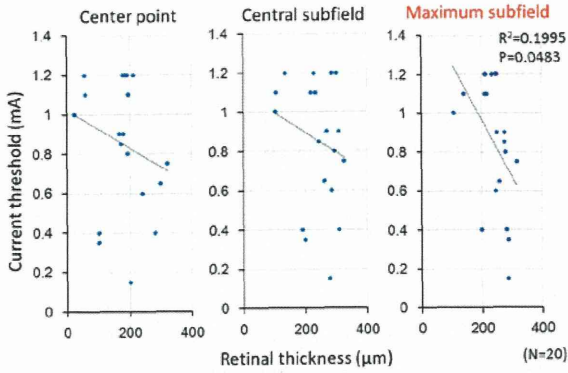


図3 刺激治療前後のlogMAR視力の変化

次に、治療前と治療3ヶ月後、6ヶ月後のlogMAR視力の差の変化について、図4に示す。

図4のように治療3ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.15であり、通常の刺激群では、平均logMAR視力の変化は、0.11であった。0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中4眼23.5%であった。一方、治療6ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.13であり、通常の刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.26であった。

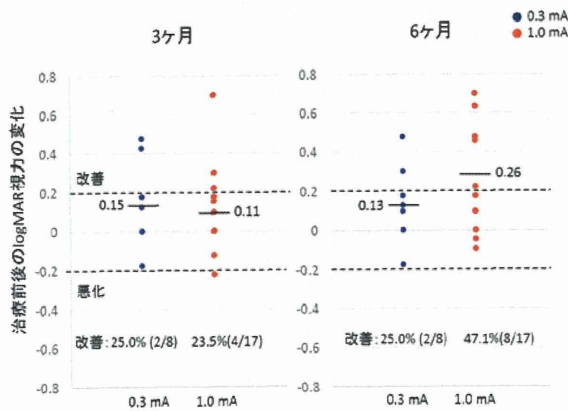


図4 治療前後のlogMAR視力の変化

0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中8眼47.1%であった。6ヶ月後では、通常の刺激群の改善率は、弱い刺激群の改善率に比べて大きいですが、カイ二乗検定では、両群の改善率に有意な差は

見られなかった。

③網膜色素変性に対するTESによる神経賦活効果

図5に治療前と治療開始6ヶ月後、12ヶ月後のlogMAR視力の変化について示す。6ヶ月、12ヶ月ともに治療眼、非治療眼ともに視力の変化はほとんどなく、統計学的に有意な差は見られなかった。

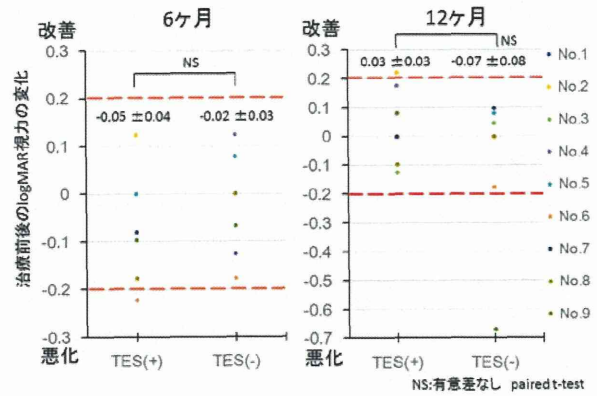


図5 治療前後のlogMAR視力の変化

次に静的自動視野計 (HFAc10-2) で測定した結果の中心4点の網膜感度閾値の平均値を比較した結果を図6に示す。図6のように治療眼は非治療眼に比べ、網膜感度閾値が統計学的に有意に上昇していた(6ヶ月 P=0.0031、6ヶ月 P=0.042 paired-t test)。

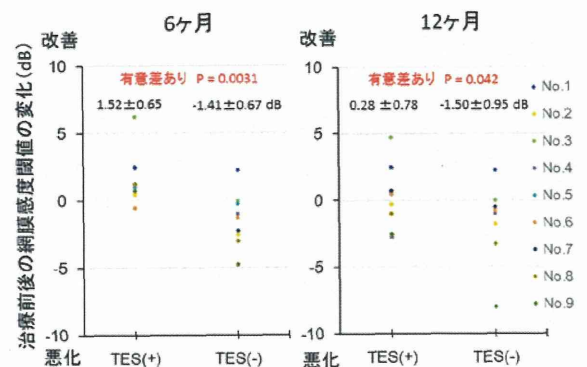


図6 治療前後の網膜感度閾値の変化

D. 考察

今回の検討の結果、①経角膜電気刺激 (TES) によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価については、中心ホスフェン閾値、周辺ホスフェン閾値ともに黄斑最周辺部の網膜厚と有意に相関したことから、ホスフェン閾値は網膜内層の残存機能の評価に有用であると考えられた。また②TESを用いた外傷性視神経症および③網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について、両疾患共に電気刺激が神経保護的に作用していることがわかった。

E. 結論

今回の臨床研究によって、経角膜電気刺激を用いた、重症の網膜色素変性患者の網膜内層機能の評価法を開発し、網膜厚と相関し、この評価法は人工視覚の適応患者を選択する上で有用であると考えられる。さらに経角膜電気刺激を用いた治療は、外傷性視神経症や網膜色素変性に対して神経保護的に作用することがわかった。このように電気刺激は単に視覚を再建するだけでなく神経保護効果があることが実証され、新たな治療の可能性が示された。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.: Characteristics of Retinal Reflectance Changes Induced by Transcorneal Electrical Stimulation in Cat Eyes. PLOS ONE 9(3) Mar. 2014

Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Asymmetric wavefront aberrations and pupillary shapes induced by electrical stimulation of ciliary nerve in cats measured with compact wavefront aberrometer. PLoS One 9(8) Aug.2014

Kanda H, Mihashi T, Miyoshi T, Hirohara Y, Morimoto T, Terasawa Y, Fujikado T.: Evaluation of electrochemically treated bulk electrodes for a retinal prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in cats. Jpn J Ophthalmol 58(4) pp.309-319 Jul.2014

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K.: Feasibility of 2nd generation STS retinal prosthesis in dogs. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013 Jul pp.3119-3121 Jul. 2013

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Wolffsohn JS, Fujikado T.: Optical imaging of retina in response to grating stimuli in cats. Exp Eye Res 109C pp.1-7 Apr.2013

森本壮【ニューロサイエンスと神経眼科】
難治性視神経疾患の治療戦略 電気的賦活による神経保護 神経眼科 30(1) pp.43-52
2013年3月

Miyoshi T, Kanda H, Morimoto T, Hirohara Y, Mihashi T, Fujikado T.: The retinal intrinsic response of suprachoroidal -transretinal stimulation (STS) for retinal prosthesis : relationship between threshold current and features of implantation surgery. JOURNAL OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES 63(1) pp.206-206 Jan.2013

Morimoto T.: Role of Electrical Activity of Neurons for Neuroprotection. International Review of Neurobiology 105 pp.19-38 Dec.2102

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、西田幸二：超低視力の定量化 コンピュータディスプレイを用いた検討 視覚の科学 33(4) pp.147-151 2012年12月

森本壮【神経眼科-診断から治療へ-】 視神経疾患に対する電気刺激療法 神経眼科 29(3) pp.276-285 2012年9月

Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H,

Nishida K, Fujikado T.: Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 53(7) pp.4254-4261 Jun.2012

森本壮、不二門尚【神経眼科-最新の話題】非動脈炎性虚血性視神経症に経角膜電気刺激治療は有効か? あたらしい眼科 29(6) pp.771-776 2012年6月

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Sawai H, Miyoshi T, Ozawa M.: Clinical Trial of Chronic Implantation of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation System for Retinal Prosthesis. SENSORS AND MATERIALS 24(4) pp.181-187 Apr.2012

2. 学会発表

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚：網膜色素変性に対する経角膜電気刺激の治療効果。第119回日本眼科学会総会 2015年4月札幌

不二門尚、瓶井資弘、貴島晴彦、森本壮、神田寛行、広田雅和、坂口裕和、西田健太郎、遠藤高生、圓尾知之、小澤素生、大澤孝治、西田幸二：第2世代49極STS型人工網膜の臨床研究 第119回日本眼科学会総会 2015年4月札幌

Morimoto T.: Evaluation of inner retinal layers by phosphene and OCT in patients with advanced retinitis pigmentosa. ASIA ARVO 2015年2月横浜

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚：外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激の刺激条件による治療効果の検討 第52回日本神経眼科学会総会 2014年12月千葉

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K.: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions ARVO2014 May2014 Orlando, USA

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of

ong-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis ARVO2014 May 2014 Orlando, USA

森本壮：視神経炎に対する経角膜電気刺激治療 第118回日本眼科学会総会 2014年4月東京

Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Nakano Y, Terasawa Y: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutions for Neural Disorders. Nov.2013 Silverwater Resort, Phillip Island, Australia

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M.: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics Nov.2013 Aachen, Germany

Morimoto T, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics Nov.2013 Aachen, Germany

森本壮：網膜色素変性に対する経角膜電気刺激治療 第61回日本臨床視覚電気生理学会 2013年10月大阪

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K.: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in Dogs 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Sep.2013 Osaka Japan

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Kitazawa S, Nishida K.: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T. Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal

prosthesis. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Miyoshi T, Morimoto T, Janes S.Wolffshn, Fujikado Takashi.: Functional imaging of retina in response to defocused grating light stimuli in cats. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

神田寛行、森本壮、寺澤靖雄、中野由香梨、西田幸二、不二門尚：多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価 第117回日本眼科学会 2013年4月東京
遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、北澤茂、西田幸二：超低視力者における到達運動の Localization test による評価 第117回日本眼科学会 2013年4月東京

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation Of Retinal Reflectance Changes Elicited By Transcorneal Electrical Stimulation In Cat Eyes. ARVO2012 May2012 Fort Lauderdale, USA

Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Terasawa Y, Osawa K, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of Electrochemically Treated Bulk Electrodes for STS Retinal Prosthesis by Retinal Optical Imaging. ARVO2012 May2012 Fort Lauderdale, USA

Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Nishida K.: Evaluation of inner-retina using OCT and Transcorneal Electrical Stimulation (TES) in Candidates of Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-transretinal Stimulation. ARVO2012 May 2012 Fort Lauderdale, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究課題： 49チャンネル臨床研究における視機能評価と
音声フィードバックによる視覚リハビリテーション

研究分担者 不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学教授
研究協力者 遠藤 高生 大阪大学大学院医学系研究科眼科学 大学院生

研究要旨：49チャンネル電極の人工網膜電極埋植患者3名においてPC baseの視機能評価を行った。BRVT PC TEST、Movement test、Localization testの3種類の検査を行ったところ、BRVT PC TEST、Movement testでは人工網膜を使用することによる成績の向上はほとんど見られなかったが、Localization testにおいてはPatient3において明らかな成績の向上が見られた。また、音声フィードバックによるトレーニングにてLocalization testにおける定位の誤認が改善出来る可能性が示された。

A. 研究目的

人工網膜術後患者においては、現状では治療後も0.01以下の低視力となるため、通常の視力検査ではその視機能の評価することは難しい。今回、PC baseの新しい視機能検査法を用いて人工網膜埋植患者における視機能評価を行った。

B. 研究方法

人工網膜埋植患者（Patient1 63歳女性 網膜色素変性、Patient2 60歳男性 網膜色素変性、Patient3 中心型網膜色素変性）に対して3種類の視機能検査を行った。1つ目はBRVT PC TESTで、これは超低視力の視力検査であるBerkeley Rudimentary Vision TestをPCモニタ上で再現したものである。2つ目はMovement testで、これではPCモニタ上を長方形の白色視標（視角 短辺10°、長辺40°）が通過し、被検者にはこの視標を指でなぞってもらい角度のずれの平均を計算することにより動的視力を評価する。3つ目はLocalization testで、これではPCモニタ上に正方形の白色視標（視角：10°）をランダムな位置に表示被験者にはこの視標の中心を人差し指で触れてもらう。タッチした点を自動解析し、視標呈示位置からの関係性を評価する。



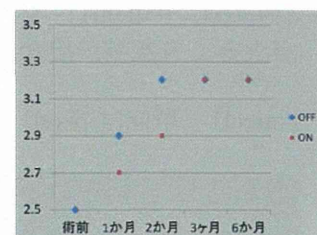
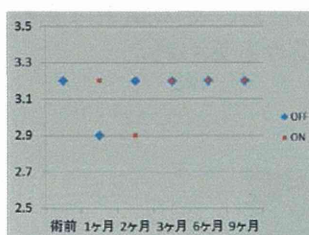
写真はLocalization testの検査風景。

また、Localization testに関しては音声フィードバックによる成績改善が可能かを調べるために正常者10名(男性:5名、女性:5名、年齢22~36歳)に対して、完全矯正下で弱視治療用眼鏡箱 (<0.1 Ryser®) を3枚貼付して擬似的な超低視力を作り音声フィードバックのありとなしでの成績の比較を行った。

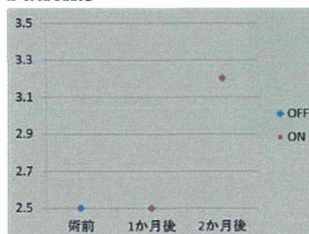
C. 研究結果

現状では、視機能検査は術前から、Patient1 では術後11か月まで、Pt2 では7か月まで、Pt3 では2か月までの検査を行っている。BRVT PC TESTでは、Patient1、Patient3では術前/術後、また人工網膜のON/OFFで大きな変化は検出されていない。Patient2では術後白内障進行により成績の低下が見られ、また人工網膜 ON/OFF で有意な差を認めなかった。

Patient1（縦軸はlogMAR） Patient2

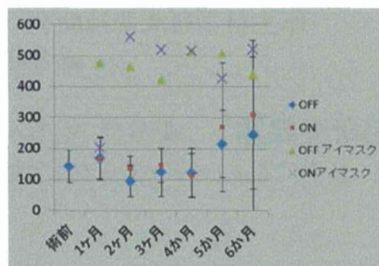
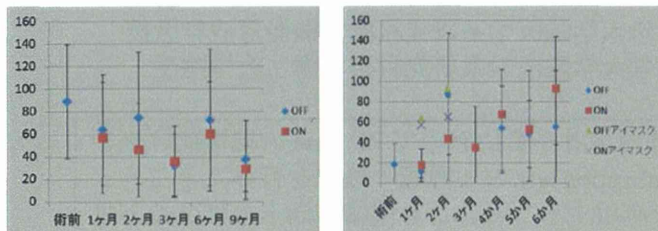


Patient3

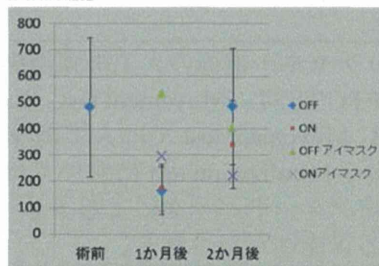


同様に Movement test でも Patient1、Patient3 では術前/術後、また人工網膜の ON/OFF で大きな変化は検出されず Patient2 では術後白内障進行により成績の低下が見られた。

Patient1 (縦軸はズレ角度) Patient2

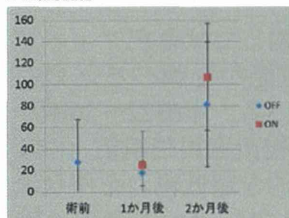


Patient3



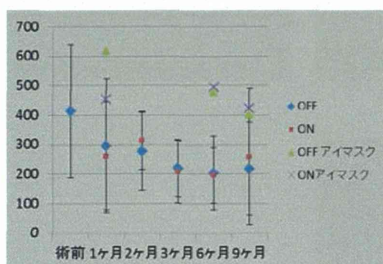
しかし、アイマスクをした状態やあるいは検査画面のコントラストを低下させた状態では常に ON 時で有意に成績の向上が見られている。

Patient3

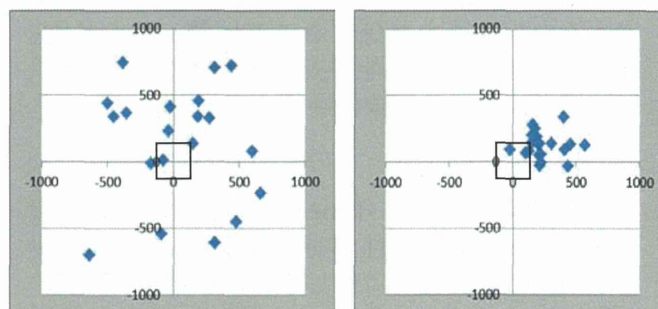


Localization test では、Patient1 では人工網膜 ON/OFF で有意な差は認めなかったが、成績の Base line の向上が見られ、術前と 6 か月後の比較では 6 か月後のほうが有意に視標中心からのずれが小さかった (術前平均 414pixel、6 か月後 平均 202pixel、 $P<0.001$)。Patient2 では術直後はアイマスクをした状態で人工網膜 ON で成績の向上 (ON 平均 290pixel、OFF 平均 464pixel、 $P=0.015$) を認めたが、こちらも白内障の進行後には有意差を認めない結果となった。Patient3 においては、術直後より人工網膜 ON で人工網膜 OFF と比べ、優位に成績が良好 (ON 平均 246pixel、OFF 平均 419pixel、 $P<0.001$) であったが、その結果は変動が大きく有意差が出ない場合も見られた。

Patient1 (単位は pixel)



Patient2



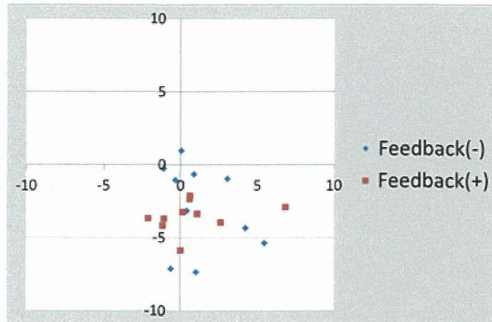
人工網膜OFF

ON

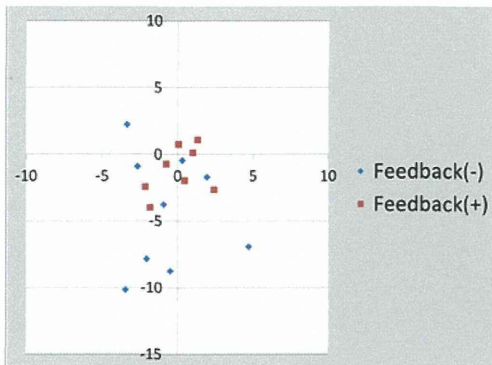
図はPatient3において両眼にアイマスクをした状態で中心の視標からどれだけずれてタッチしているか (単位: pixel) を表した模式図。人工網膜をONにした状態では視標やや右上にタッチした点が収束している。 ($P<0.001$)

上図のように人工網膜ONにて中心からのずれが小さくても低視力患者では一定方向への定位の誤認が発生しやすい。正常者10名に対して、擬似的な超低視力状態を作り音声フィードバックのありとなしでの成績の比較をしたところ、通常の20回では有意差を認めなかった (feedback(-) 視角 $5.8\pm 2.3^\circ$, feedback(+) $6.0\pm 1.8^\circ$, paired t test, $P=0.85$) もの、施行回数を100回としたところ、フィードバックあり群で有意にずれが小さかった (feedback(-) 7.5 ± 2.6 , feedback(+) $5.1\pm 1.4^\circ$, paired t test, $P=0.027$)。

20回の施行

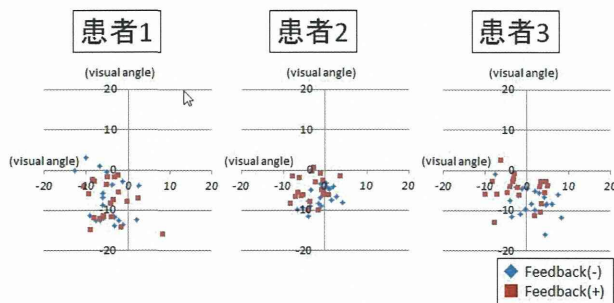


100回の施行

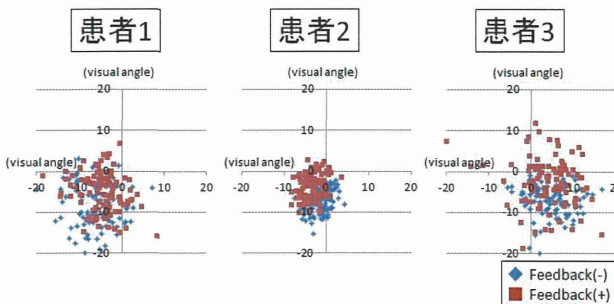


同様の施行を人工網膜埋植患者3名に施行したところ、20回の施行では3名ともに有意差を認めなかった (Patient1 : $P=0.78$ 、Patient2 : $P=0.56$ 、Patient3 : $P=0.32$) が、100回の施行ではPatient1,2において音声フィードバックありで有意にずれが小さい結果となった (Patient1,2 : $P<0.001$ 、Patient3 : $P=0.71$)。

20回の施行



100回の施行



D. 考察

BRVT PC TEST、Movement testにおいては、画面の局所をピンポイントで見る能力、視標の移動前と移動後の位置を認識する能力が必要であり、現在の1枚電極を用いた人工網膜では視野が狭いためなかなか良好な結果を出すことが難しい。今後、2枚電極を用いた次世代人工網膜においてこれらの検査の成績が向上することが期待される。

E. 結論

現状としては、Localization testにおいては、人工網膜により得られた光覚を適切に評価することが出来、また比較条件を変更することにより、更に顕著に視機能の差異を検出することが出来ると考えられる。また、低視力状態では定位の誤認が発生しやすいが、音声フィードバックはこの誤認の修正のトレーニングとして有用と考えられる。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・遠藤 高生、不二門 尚、神田 寛行、森本 壮、西田 幸二

・超低視力の定量化 コンピュータディスプレイを用いた検討：視覚の科学(0916-8273)33 巻 4 号 Page147-151(2012.12)

2. 学会発表

・遠藤 高生、不二門 尚、神田 寛行、森本 壮、北澤 茂、西田 幸二

超低視力者における到達運動の Localization test による評価：第 117 回日本眼科学会 (東京 4 月 4 日)

・Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji

Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. Association for Research in Vision and Ophthalmology2013(Seattle, USA, May 5-9 2013)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦、視機能評価プログラム及び視機能評価装置 (特願 2012-260735)

分担研究課題： HMDを用いた人工視覚シミュレーションシステムの構築

研究分担者 不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者 神田 寛行 大阪大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨：電極デザインや画像処理の有効性の比較を検証するには、患者を対象とした臨床試験だけでは限界がある。そこで、ヘッドマウントディスプレイ（HMD）を用いた人工視覚シミュレーターを構築した。このシステムを用いて、画像処理方法の評価を実施した。その結果、顕著性マップを用いることで背景輝度の変化によらず高い視認性を維持できることが分かった。また、当該システムを用いて電極デザインの評価も行なった。その結果電極基板を2枚に増やし、人工視覚の視野を広げることで対象物の視認に要する時間を短縮できることを実証した。

A. 研究目的

我々は網膜色素変性等の視細胞変性疾患の治療を目的とした医療機器「人工網膜」の開発を進めている。これは外界の画像をカメラで取得して、画像情報に応じて多極電極から網膜へ電気刺激を行なうことで、視覚を再建する医療機器である。電気刺激によって網膜内の残存する神経細胞が興奮し光感覚が生まれる。

現在、多極電極のデザインや画像処理方法を最適化することで人工網膜による視機能の向上に向けた研究が進められている。理想的には、患者さんを対象とした臨床試験を通じて評価が行なわれることが望ましいが、このような試験の場合、手術等の負担が大きいかことや多くの被験者数を募集が難しいなど制限が多い。

そこで今回、我々は人工網膜同様に光の点の集まりで外界の映像を呈示する装置である人工視覚シミュレーターの試作を行なった。これは、ヘッドマウントディスプレイ（以下、HMD）と小型カメラとノートPCとHMDで構成される。このシステムでは、カメラで捉えた映像をPCで多点電極と同数の光の点に変換してヘッドマウントディスプレイに呈示する。これにより健常被験者が人工網膜の見え方を疑似体験できる。

加えて本研究では、人工視覚シミュレーターを用いて画像処理方法の検討と多極電極デザインの検討を行なった。

B. 研究方法

＜人工視覚シミュレーターの試作＞

体外撮像カメラには小型ウェブカメラ（固定焦点型、640×480画素、BSW13K10H、バッファロー社製）を用いた（図1）。HMDには視野角45度で画素数1280×720の完全没入型のHMD

（HMZ-T3、ソニー社製）を用いた（図1）。ウェ

ブカメラとHMDをノートPCに接続し、自作の画像処理ソフトを使ってカメラ画像をリアルタイムで49個（7×7画素）あるいは98画素（7×14画素）に変換して、HMD内に表示させた。なお、カメラで取得した画像は画角15度の領域を抽出した。また、HMD内の表示領域は視野角15度に設定した。これは、第二世代型STS人工網膜で得られる人工視覚の視野に対応させるためである。画像処理ソフトはVisual Studio (Microsoft)とOpen CVを用いて、当研究室で自作した。実験で用いるときには、被験者の優位眼のみに映像を呈示した。

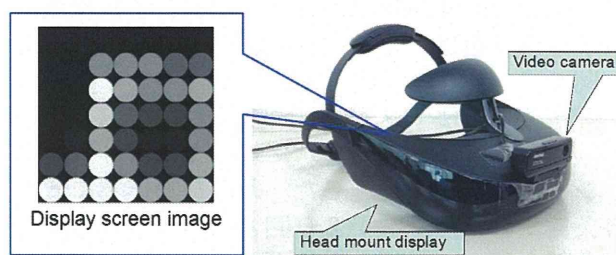


図1. 試作した人工視覚シミュレーター

＜研究1. 画像処理方法の検討＞

試作した人工視覚シミュレーターを用い画像処理方法の検討を行なった。画像処理は顕著性マップと従来法の2種類検討した。

・顕著性マップ

顕著性マップは、輝度、色、線の移動方向、光の点滅、の視覚的特徴に分類して処理が行なわれる。それぞれの特徴に対して、局所的に顕著性の高い場所が強く強調される。そしてこれらの特徴群を足し合わせることによって顕著性マップが算出される。

試作した画像処理ソフトでは、体外撮像カメラから取得した原画像から、顕著性マップを求め、