4 失われた視覚の再建を目指して —人工視覚

八木 透

1 はじめに

視覚皮質や眼球へ電気刺激を行うと光覚や眼内閃光が誘発される現象（電氣的閃光）をフランスのLeRoy¹⁾が1755年に発見して以来、多くのグループが電氣的閃光を利用して失明者の視覚を再建する装置「人工視覚（Visual Prosthesis）」の研究開発に取り組んでいる^{2,3)}。網膜や脳の視覚皮質のある1点を電気刺激すると一つの点が見え、複数箇所を刺激すると複数の光の点を見ることができる。したがって十分な刺激点があれば、電光掲示板のような低次元レベルの形態視（物の形がわかる能力）を、そして将来はより高精細な視覚情報を再建できると考えられている。

人工視覚は主に、①撮像素子、②画像処理回路、③刺激パルス生成回路、④刺激電極アレイ、から構成されている。撮像素子で得た画像情報から刺激パルスを生成し、刺激電極アレイを通じて視覚野あるいは網膜から脳の視覚野に至るまでの経路の神経を多局所で電気刺激して視覚を再建する。①から④全てが小型集積化されて体内に埋植されるものや、③④のみが体内に埋植されるものなど様々な種類の人工視覚の研究開発が進められている。

2 人工視覚の種類

電気刺激する場所によって人工視覚を、脳刺激型（Cortical implant）、視神経刺激型（Optic nerve implant）、網膜刺激型（人工網膜、Retinal implant）、の3つに分類できる。その他にも筆者らのグループが開発を進めるバイオハイブリッド型（Biohybrid implant）や、神経伝達物質で刺激する化学刺激型、光電変換色素で刺激するものなどが提案されている。以下、代表的な3つの型について概略を記す。

2.1 脳刺激型

後頭部の視覚野表面を多局所で電気刺激することで視覚を再建しようというのが脳刺激型である。1968年にBrindleyとLewinは、無線で電力を供給することができる制御ユニットと一体化した電極80個をボランティア患者の頭蓋内（硬膜下）に埋植し、多数の電氣的閃光の再建に成功している⁴⁾。70年代からは、Dobelleらが、皿型（プレート型）の白金製電極から構成される刺激電極アレイをボランティアの失明患者の視覚野に埋植する実験に着手し、術後20年に電気刺激実験を実施したところ、被験者は「夜空に瞬く星のような複数の光の点」を感じることができたと報告している（Fig. 1）⁵⁾。脳刺激型の特徴は、適用できる疾患の種類が多く、研究開発の歴史が長いことである。そして視野中心部の視覚野領域はクレジットカードほどの大きさがあるため刺激電極を微細化する必要がなく、刺激電極に関連する諸問題を回避することができ、実用化に最も近い人工視覚といえる。しかし複雑な凸凹形状の視覚野表面に刺激電極アレイを長期にわたって安定的に密着させることが課題である。また既存の脳外科手術

を応用できるとはいえ、装置類を脳内に埋植するリスクはゼロではない。そこで現在、安全性・メンテナンス性・技術面の課題解決へ向けて研究開発が進められている。

2.2 視神経刺激型

失明の原因となる疾患は、糖尿病性網膜症、緑内障、網膜色素変性、加齢性黄斑変性、外傷、があげられるが、そのうち網膜色素変性と加齢性黄斑変性では、脳へ神経信号を伝達する細胞（網膜神経節細胞）が数多く残存していることが報告されている⁶⁾。そこで視神経刺激型や後述する網膜刺激型の人工視覚では、残存する網膜神経節細胞を多局所で電気刺激して視覚の再建を試みている。これまでにボランティアの失明患者を対象に、視神経を包み込むように取り付けけた刺激電極アレイで電気刺激する急性実験が実施され、光覚再建が可能であることが報告されている（Fig. 2）⁷⁾。また針型刺激

Fig. 1 脳刺激型人工視覚（Dobelle研究所）。

Fig. 2 視神経刺激型人工視覚（ルーベンカトリック大学）。

電極アレイで視神経を刺激する方式についても研究開発がおこなわれている⁸⁾。しかし視神経は網膜神経節細胞から伸びている複数の軸索の束であるため、レチノトピ（網膜上での空間座標系が脳内でも保たれていること）の再建は困難であることが指摘されており、今後の研究開発の動向が注目されている。

2.3 網膜刺激型

網膜刺激型では網膜に残存している網膜神経節細胞を多局所で電気刺激する。刺激電極アレイを埋植する部位の違いから、網膜刺激型はさらに3方式に細分される。網膜神経線維層の上（Epi-retina）に刺激電極アレイを埋植する方式では、米国や欧州のベンチャー企業が、網膜色素変性患者の眼内に刺激電極アレイを埋植して電気刺激する臨床実験を実施し、光覚や簡単な形態視の再建に成功している（Fig. 3）^{9,10)}。また筆者らのグループも眼外装置と眼内に埋植可能な一次試作機を完成させ、各種動物実験において有効性を確認している（Fig. 4）¹¹⁾。第二の方式は、網膜色素上皮細胞層と神経網膜との間（Sub-retina）に固定する方式である。米国のベンチャー企業は、直径数ミリのシリコン基板上に数千個の微小フォトダイオードアレイを配置した電子デバイスから構成され

Fig. 3 網膜刺激型人工視覚（Intelligent Medical Implants社）。

Fig. 4 網膜刺激型人工視覚（NEDO）。

る人工視覚を開発して臨床実験を実施したところ、一定の視覚回復効果があったと報告している¹²⁾。また体外から電力供給してSub-retinaを電気刺激する人工視覚の研究開発も進められている²⁾。第三の方式は、眼球の外側から電気刺激を行うというものである^{2,13)}。この方式では再建される空間分解能の向上や感染症対策が課題であるが、手術時の侵襲を抑えることができる利点があり、今後の成果が期待される。

3 人工視覚の課題

人工視覚の研究開発は90年代半ばから盛んになり、2000年前後には各国で国家プロジェクトが立ち上がるなど最盛期を迎えた。しかし刺激電極の微細化、装置の包埋方法などの重要な課題が未だ山積しており、この数年はいずれの研究グループも研究開発が停滞している。また、いくつかの研究グループは解散に至っており（2004年には米国ドーベル研究所、2007年には米国オプトバイオニクス社が倒産）、人工視覚の研究開発は大きな転換点を迎えている。

最大の課題は「刺激電極の微細化」である。視力0.01レベルを実現するだけでも、網膜を刺激する方式の場合は100個/mm²以上の密度で電極を配した刺激電極アレイが必要である。この場合、個々の電極を直径100 μm以下にしなければならないが、この要求仕様を満たすような刺激電極アレイを開発することは極めて難しい。その理由として第一に電荷注入能力などの電気化学的特性が挙げられる。例えば白金電極の場合、（実験条件によってばらつきはあるが）電位窓を逸脱することなく電解質溶液中で流せる電流は数μC～数十μC/cm²程度である¹⁴⁾。一方、欧米の人工視覚研究グループによる臨床実験の報告を総合すると、光覚を再建するには数十μC/cm²以上が必要である。しかし、いずれのグループも直径200～500 μmといった比較的大きな皿型電極を用いて実験を実施しており、電極を微細化すると神経組織を刺激できないことが問題となっている。電荷注入能力が高いTiNやIrOxの採用も考えられるが、バルク材の場合は入手困難であったり加工性が悪いため、焼結材料や薄膜材料として用いなければならない。しかし刺激電極アレイは10年以上の長期にわたって体内に留置されることを考えると、焼結材料や薄膜材料は耐久性の面で問題が多い。第二の理由として電気刺激の安全性に関する事柄が挙げられる。例えば市販されている脳深部刺激装置（パーキンソン病治療のために脳の深部を電気刺激する装置）では、生体の組織損傷を避けるために30 μC/cm²/フェーズ（単相性パルス）よりも小さい電荷密度で刺激しなければならないことが明記されている¹⁵⁾。人工視覚では脳深部刺激よりも高頻度なパルスが採用される可能性が高いため、より厳しく電荷密度を見積もる必要がある。そのため現状の人工視覚に必要な注入電荷（数十μC/cm²/フェーズ）は安全性の観点からみるとかなり大きな値といえる。以上の理由から、体内で適切かつ長期にわたって安全に電気刺激する人工視覚の刺激電極アレイを開発することは容易ではない。

4 バイオハイブリッド型人工視覚

そこで著者らの研究グループは電気刺激に関する諸問題を解決するために「バイオハイブリッド型人工視覚」の研究開発に取り組んでいる¹⁶⁾。この人工視覚では、刺激電極アレイ上に培養した神経細胞の軸索を視覚中枢に誘導して、高次中

枢との機能的接続を実現する (Fig. 5). すなわち神経細胞を刺激電極アレイと高次視覚中枢とをつなぐ「生きた信号ケーブル」として利用し、網膜が行う視覚情報処理は工学的装置で代替する. バイオハイブリッド型では失われた神経細胞を補って神経経路を人工的に再建するので、大半の失明疾患にも有効である. またバイオハイブリッド型のもう一つの特徴は、刺激電極と神経組織とのインターフェイスを人為的にコントロールする点である. 現在は以下に述べるような、分子レベルで電極と細胞を結合させて電荷注入を行う刺激電極の研究開発を進めている.

5 膜タンパク質を利用した刺激電極

刺激電極に関する問題の根幹は生体組織を電気刺激するのに必要な電流の閾値が大きいことである. これは、既存のデバイスでは細胞膜の外から電気刺激する細胞外刺激を採用していることに起因している. もし何らかの方法で細胞を傷つけることなく細胞内刺激を実現できれば、細胞外刺激に比べて閾値を大きく下げることができると考えられる. そこで当研究グループでは細胞間に形成されているギャップジャンクションに着目している. ギャップジャンクションとは細胞同士を電氣的に接続させたり、 Ca^{2+} のような小分子を通過させたりする役割を担うナノサイズの構造体のことである. 4回膜貫通型の膜タンパク質 (コネクシン) が6分子環状に配列したものがコネクソンであるが、隣接する細胞のそれぞれの膜にあるコネクソンが結合して、細胞同士を繋ぐ直径約1.5 nmのトンネル構造のギャップジャンクションを形成している. このギャップジャンクションを利用することで細胞に物理的・機械的な損傷を与えずに生体適合性の高い細胞内刺激型の電極を開発できると考えている.

この刺激電極を作成する前段階として、小孔を有する膜タンパク質を人工的に構成した細胞膜上に導入する予備実験をおこなった. Fig. 6は、その実験の概要を示す. リン脂質 (DPhPC: diphytanoyl phosphatidylcholine, Avanti社) を用いて作成した直径約500 μm の小胞の1つに Na^+ と膜タン

パク質 (Gramicidin-A, Sigma-Aldrich社) が、他方にイオンセンサー (Sodium Green, Invitrogen社) が入れている. 2つの小胞を結合させると結合部分に人工細胞膜 (脂質二重層) が形成され、その後、膜タンパク質がこの脂質二重層に自己組織的に組み込まれる. もし膜タンパク質が有する直径数ナノメートルの小孔を通じて、片方の小胞から Na^+ が移動すれば、移動した Na^+ はイオンセンサーと結合する. そして励起光 (507 nm) を照射すれば、 Na^+ と結合したイオンセンサーは蛍光 (532 nm) を発するはずである. 実験の結果、確かに小胞の結合直後から Na^+ の移動が始まり、13分後にははっきりと蛍光がわかるほどの量の Na^+ が移動したことが観察された (Fig. 7). 今はまだ人工細胞膜に小孔を有する膜タンパク質を組み込んだのみであるが、今後、この小孔を介して培養神経細胞を電気刺激する実験により提案手法の評価を行う予定である.

6 おわりに

人工視覚で再建される視覚の質は、健常者のものとは大きく異なり、手動弁や指数弁を再建する程度の性能しか得られ

Fig. 6 人工細胞膜上の膜タンパク質を介した物質輸送の実験.

Fig. 5 バイオハイブリッド型人工視覚 (東京工業大学&理化学研究所).

Fig. 7 膜タンパク質を介した物質輸送の様子.

ない¹⁷⁾。その程度の機能を実現するだけでも、本稿で述べた刺激電極の課題など多くの難問を克服する必要がある。マスコミがセンセーショナルに人工視覚を取り上げるが、その実用化には長い時間がかかると考えられる。解決しなければならない問題は多いが、視覚科学や医用生体工学の基礎研究をさらに進めることで今後の展開が期待される技術分野である。なお以下のホームページに関連情報をまとめたので参照されたい。 <http://www.io.mei.titech.ac.jp/research/retina>

文 献

- 1) C. LeRoy, *Hist. Acad. Roy. Sciences (Paris), Me'moire Math. Phys.*, **60**, 87 (1755).
- 2) Tombran-Tink *et al.* (Eds), *New Hope in Sight*, Humana Press Inc., New Jersey (2007).
- 3) 櫻井・八木・小池・鈴木, 工業調査会 (2007).
- 4) G. S. Brindley and W. S. Lewin, *J. Physiol.*, **196**, 479 (1968).
- 5) W. H. Dobelle, *ASAIO Journal*, **46**, 3 (2000).
- 6) A. Santos, M. S. Humayun, E. de Juan, R. J. Greenberg, M. J. March, I. B. Klock, and A. H. Milam, *Arch. Ophthalmology*, **115**, 511 (1997).
- 7) C. Veraart, M. C. Wanet-Defalque, B. Gerard, A. Vanlierde, and J. Delbeke, *Artif Organs.*, **27**, 996 (2003).
- 8) X. Chai, L. Li, K. Wu, C. Zhou, P. Cao, and Q. Ren, *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, **27**, 20 (2008).
- 9) M. S. Humayun, E. de Juan, G. Dagnelie, R. J. Greenberg, R. H. Propst, and D. H. Phillips, *Arch Ophthalmology*, **114**, 40 (1996).
- 10) R. Hornig, T. Laube, P. Walter, M. Velikay-Parel, N. Bornfeld, M. Feucht, H. Akguel, G. Rössler, N. Alteheld, D. Lütke Notarp, J. Wyatt, and G. Richard, *J. Neural Eng.*, **2**, S129 (2005).
- 11) 「人工視覚システム」中間評価報告書, 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) (2004). <http://www.nedo.go.jp/iinkai/hyouka/houkoku/15h/29.pdf>
- 12) M. T. Pardue, S. L. Ball, M. J. Phillips, A. E. Faulkner, T. A. Walker, A. Y. Chow, and N. S. Peachey, *J. Rehabil Res. Dev.*, **43**, 723 (2006).
- 13) K. Nakauchi, T. Fujikado, H. Kanda, T. Morimoto, J. Choi, Y. Ikuno, H. Sakaguchi, M. Kamei, M. Ohji, T. Yagi, S. Nishimura, H. Sawai, Y. Fukuda, and Y. Tano, *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **243**, 169 (2005).
- 14) S. B. Brummer and M. J. Turner, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **24**, 440 (1977).
- 15) Medtronic, Inc. <http://www.medtronic.com/>
- 16) 八木 透, 応用物理, **73**, 1095 (2004).
- 17) 寺澤靖雄, 八木 透, 電気学会論文誌, **122-C**, 1104 (2002).

●著者プロフィール

氏名：八木 透 Tohru YAGI
 所属：東京工業大学大学院情報理工学研究科
 役職：准教授
 趣味：ものづくり，動植物を育てること