

失明者の眼を創る —急ピッチで進む人工眼の開発—

八木透

Creation of Eyes for Blinds: Boosting R and D of Visual Prostheses

Tohru YAGI

A visual prosthesis is a device to stimulate the visual nervous system electrically for restoration of visual sensation in blind patients. Currently, several types of visual prostheses have been studied. They are classified into four different groups with respect to the implantation site and the components: cortical implant, optic nerve implant, retinal implant, and hybrid retinal implant. Although several research groups in Europe, Japan and the U.S. have been attempting the development of a visual prosthesis, it will take many years to reach this goal. Many hurdles must be overcome. It is not known yet if a clinically useful device will appear within a decade. As the modest success of human experimentation indicated, however, a visual prosthesis will someday become a reality. The pace of progress is rapidly accelerating, giving us hope that in the near future, a visual prosthesis can give to the blind what the cochlear prosthesis has given to the deaf.

Key words: visual prosthesis, electrical stimulation, MEMS, blind, vision

失明の治療法として、工学的に視覚を回復させようという人工眼（visual prosthesis）の研究が世界各所で進められている。人工眼は、体内に埋め込んだMEMS（micro-electrical mechanical system：電子回路を備えたマイクロマシン）を通じて、視覚情報に応じた電気パルス信号で視覚系の神経や脳を刺激し、視覚情報を伝送するというものである。失明患者の光の感覚を回復させることが当面の目標であるが、今世紀の中ごろまでには、ものの形や色がわかる人工眼が開発されると思われる。本稿では、世界各国で開発が進められている各種の人工眼について紹介し、人工眼開発の今後の展望について述べる。

1. はじめに

ヒトの視覚システムは、大別して「眼」「視神経」「視覚中枢」の3つから構成される。この一部にでも欠陥が生じると、それはなんらかの視覚障害につながり、最悪の場合、

「失明」する。WHO (World Health Organization：世界保健機関) が定めているICD (International Classification of Diseases) という機能障害分類によると、失明とは「矯正視力が0.05未満あるいは視野が喪失した状態」と定義されていて、視覚を通して外界の情報を得ることができなくなる症状のことを指す。現在、失明者の数は世界に4000万人も存在すると推定されている。わが国では、病気や不慮の事故によって年間約16000人もの人々が失明している。失明の原因はさまざま、「糖尿病網膜症」「緑内障」「網膜色素変性症」「高度近視」「加齢性黄斑変性」「外傷」「視神経萎縮」「視覚中枢障害」などが挙げられる。

そこで現在、失明治療法のひとつとして「網膜組織移植」の研究開発が各所で進められている^{1,2)}。網膜組織移植は、層構造を保ったシート状の網膜組織を宿主に移植する「全層移植」、網膜組織を細胞単位にまで分散させてから移植する「全成分移植」、また網膜の一部の細胞のみを移植する

「視細胞移植」や「色素上皮細胞移植」などに分類される。しかし、全層移植の場合、移植組織片が宿主に定着しないことが、また全成分移植の場合、との層構造が形成されないことが問題となっている。1種類の細胞だけを移植する視細胞移植や色素上皮細胞移植は実用段階に入りつつある。しかし、網膜神経節細胞の死滅や視神経萎縮を原因とした失明の場合は、これらの細胞移植を実施しても視覚機能は回復しない。また移植を実施する場合、「誰から網膜組織や細胞を得るのか」という、ドナーに関する倫理問題も無視できない。このように網膜組織移植は多くの課題を抱えているため、現在のところ効果的な治療法とはなりえず、光覚をいったん失えば二度と光を取り戻すことはできない。

2. 人工眼

そこで近年、エレクトロニクス技術を用いて視覚を再生させようという人工眼の研究開発が始まっている。人工眼はすでに臨床応用されている聴覚の人工臓器「人工内耳（cochlear implant）」の視覚版といえる。研究グループにより多少の相違点はあるが、人工眼では、体内に埋め込んだMEMSの電極アレイ（多数の刺激電極が2次元的に配列したもの）を通じて、網膜から脳の一次視覚野に至るまでの経路の神経、あるいは一次視覚野を電気パルス信号で刺激し、失われた視覚を回復するというものである³⁾。すでに米国のグループは、ボランティアの失明患者の眼球内や脳内に埋め込んだ電極アレイを通じて視覚系神経に電気刺激を行い、光覚や単純な空間認識機能を一時的に回復させる実験に成功している。

人工眼は、MEMSを埋め込む場所によって3つに大別される。MEMSを眼球内に埋め込むものを「網膜刺激型人工眼（人工網膜、retinal implant）」、眼球と視覚中枢を結ぶ視神経に埋め込むものを「視神経刺激型人工眼（optic nerve implant）」、脳の一次視覚野に埋め込むものを「脳刺激型人工眼（cortical implant）」という。また、神経移植技術とretinal implantを組み合わせた「ハイブリッド型人工眼（hybrid retinal implant）」という人工眼も提案されている。以下、それぞれの人工眼について順に解説する。

2.1 網膜刺激型人工眼

網膜では、光は視細胞によって電気信号に変換され、その信号は網膜双極細胞、網膜神経節細胞へと伝わり、視神経を通じて視覚中枢へ送られる。しかし、「網膜色素変性症」や「加齢性黄斑変性症」などの失明疾患では視細胞が死滅してしまうため、それ以降の細胞に電気信号が伝わらなくなる。視細胞の死滅に伴い、網膜内層に位置する網膜

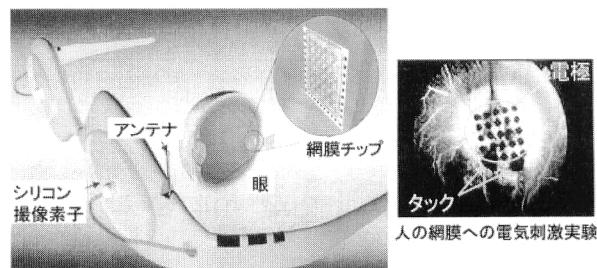


図1 Epi-retinal implant (ジョンズホプキンス大学、米国)。

双極細胞、網膜神経節細胞の変性も進むが、重度の網膜色素変性症でも78%の網膜双極細胞が、そして30%の網膜神経節細胞が残っていることが報告されている。そこで、MEMSを網膜に埋め込み、その電極アレイを通じて、残存する網膜双極細胞や網膜神経節細胞を多局所で電気刺激し興奮させれば、信号を視覚中枢へ伝送でき、光覚回復を実現できると考えられる。これが網膜刺激型人工眼である。現在、“epi-retinal implant”⁴⁻⁶⁾と“sub-retinal implant”⁷⁾の2方式の網膜刺激型人工眼が研究開発されている。

2.1.1 Epi-retinal implant

Epi-retinal implantは、網膜神経線維層の上(epiretina)にMEMSの電極アレイが固定される人工眼である(図1)。この人工眼では、体外に装着する装置類(ビデオカメラ、画像処理装置、信号送信機)と体内に埋め込むMEMSから構成され、MEMSは信号受信部/刺激信号生成部などの各種電子回路と電極アレイからなる。ビデオカメラで捉えたまわりの情景の画像情報に対して特徴抽出などの処理を行い、電気刺激用データを作成する。次に、MEMSへ無線で電気刺激用データとMEMS駆動用の電力を伝送する。するとMEMSは、送られてきたデータに基づいて双極型の電流パルス信号をつくり、電極アレイを通じて、網膜に残存する細胞を刺激する。これまでに米国の研究グループは、ボランティアの失明患者の眼球内に電極アレイを埋め込み、網膜に電気刺激を行い、光覚を一時的に回復させる実験に成功している⁵⁾。1チャネルの電極を網膜上に置いて電気刺激したところ、失明患者は「暗闇の中にまたたく星のような光」を感じた。また5点×5点(計25点)の電極アレイを用いた電気刺激実験では、線や四角形などの簡単な図形を見ることができたと報告されている。

Epi-retinal implantでは、白内障手術や硝子体除去手術などの既存の眼科手術を応用すれば、安全にMEMSを眼球内に埋め込むことができる。しかし、電極アレイをいかに網膜神経線維層に密着させるかという「剥離防止」の課題はまだ解決されていない。網膜神経線維層から電極アレ

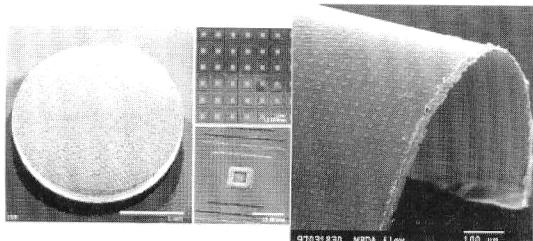


図2 マイクロフォトダイオードアレイ（ストゥットガルト大学、ドイツ）。

イが離れるに従ってインピーダンスが増大するため、神経興奮を起こさせるためにより大きな電力が必要となる。そこでこの剥離を抑えるため、「網膜タック」とよばれる金属製あるいは樹脂製のピンの使用が検討されている。これは壁に画びょうで紙をとめるように、網膜上にタックで電極アレイを固定するものである。また、眼球内を満たしている硝子体を、人工的に合成した比重の重い透明物質「パラフルオロカーボン（人工硝子体として手術の際に用いられる）」に置き換える、その重みで電極アレイを網膜表面に押しつける方法や、生体適合性の高い接着剤で電極アレイを網膜上に接着固定する方法も検討されている。

2.1.2 Sub-retinal implant

この人工眼は、網膜色素上皮細胞層と神経網膜との間(sub-retina)に、フォトダイオードアレイと電極アレイから構成されるMEMSを挟み込むものである。これまでにドイツ南部のグループは、マイクロフォトダイオードアレイ(microphotodiode array: MPDA)と名づけたMEMSを開発している(図2)。これは7600個の微小フォトダイオードから構成された直径3mm、厚さ50μmのディスクであり、体外に装着する装置類を必要としない「完全埋め込み型」の人工眼である。健常者と同じように、ヒトの眼が有する本来の光学的機能と網膜内に残存する神経回路網とをそのまま使うことができる。したがって、レチノトピー(視空間における上下左右の相対位置関係が脳内に同じ相対位置関係で反映されること、詳しくは後述)の問題を心配する必要がない。また、MEMSをsub-retinaに埋め込むので剥離の問題が少ないと特徴である。なお、埋め込み手術法として当初、epi-retinal implantと同様に角膜側からの埋め込み方法が検討されていたが、現在は眼球の外側面(強膜)からの埋め込み方法(ap-extrata)も検討されている。この方法では、まず眼球赤道部から強膜切開し、そこから移植部まで網膜下にプローブにてトンネルを作り、そこを通じてMEMSを移植する。網膜切開を行わないため、眼球への侵襲が少なく、安全性が高い。実験動物(ウサギ)を用いた実験で、人工眼として機能するか評価さ

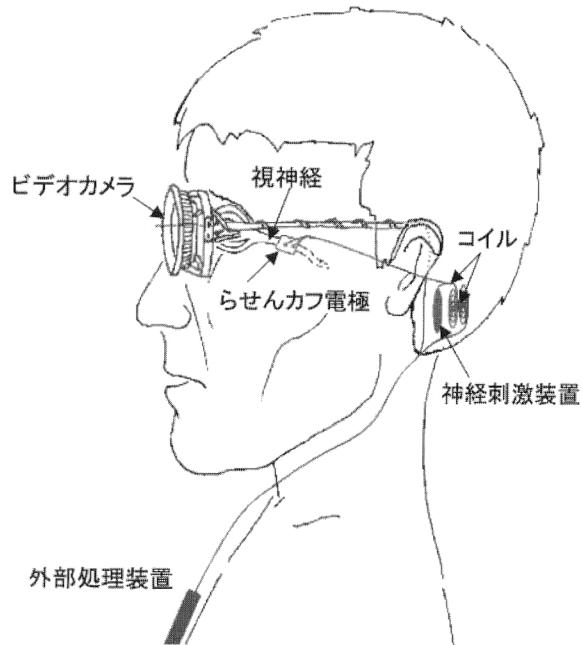


図3 視神経刺激型人工眼(ルーベンカトリック大学、ベルギー)。

れている。

Sub-retinal implantの課題は「生体適合性」と「刺激電力」である。網膜の神経組織は、網膜色素上皮細胞層からさまざまな栄養物や伝達物質を受け取っていることが知られている。そのためsub-retinaにMPDAを埋め込むと、その物質輸送を阻害してしまい、残存する神経組織が維持されない可能性がある。そこで上記グループは、MEMSに物質輸送用のマイクロサイズの穴をあけることで、この問題の解決を試みている。また、同グループは、MPDAの出力を上げるために、c-Siの上にa-Si:Hを積層させたMPDAの研究開発を進めている。このように現在、急ピッチでsub-retinal implantの装置開発は進められており、今後の動向が最も期待できる人工眼である。

2.2 視神経刺激型人工眼

この人工眼では、網膜と視覚中枢を結ぶ視神経(網膜神経節細胞から伸びている軸索の束)を包み込むように、「カブ電極」とよばれる電極アレイを取り付け、画像情報に対応した電気パルス信号を視覚中枢へ送るというものである(図3)。現在計画されている視神経刺激型人工眼では、胸部に埋め込まれた体内装置へ電源と電気刺激データが電磁誘導によって供給される。そして、同装置から伸びたケーブルが頸部皮下を通じて視神経に埋め込まれた電極アレイと接続されるというものである。この人工眼が機能するためには網膜神経節細胞と視神経が正常でなければならないが、個々の装置類は既存の技術で十分に作製可能である。また、光覚(光の感覚)の回復を実現するには比較的容易

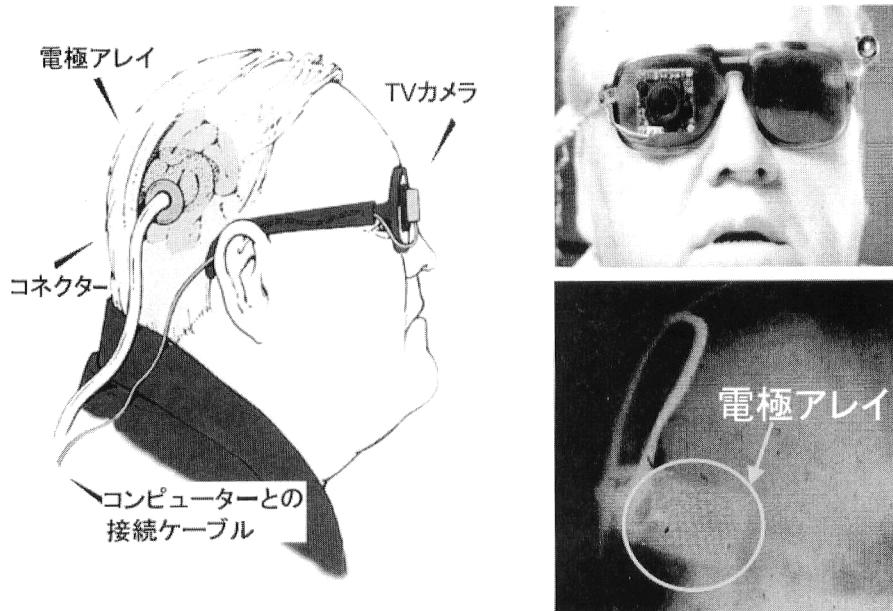


図4 脳刺激型人工眼（ドーベル研究所、米国）。

な方法と考えられている。

これまでにベルギーのグループは、ボランティアの失明患者に電極を埋め込み、電気刺激によって患者が光を感じたことを報告している⁸⁾。しかし、視神経は網膜神経節細胞から伸びている軸索の束であるため、視神経の外側から電気刺激をしたのではレチノトピーをうまく再現できない。上記グループは、ある程度のレチノトピーが保たれることを示しているが、空間分解能をさらに向上させるには、現在の方式では問題がある。また、視神経を取り巻く生体膜が刺激電極と神経線維との間のインピーダンスを増加させるため、多くの電力が電気刺激に必要となることも問題と思われる。

2.3 脳刺激型人工眼

以上解説した網膜刺激型や視神経刺激型の人工眼では、網膜神経節細胞や視神経が正常に機能していなければ機能しない。したがって、網膜神経節細胞が完全に壊死したり、中枢への神経経路が途絶されているような失明疾患（重度の糖尿病網膜症、緑内障、外傷、視神経萎縮など）の場合には、これらの人工眼を適用できない。一方、脳刺激型人工眼の場合、網膜や視神経を介すことなく一次視覚野を直接に電気刺激するため、失明原因となるほとんどすべての疾患に適用できる利点がある。この人工眼では、電極アレイを一次視覚野に埋め込み、カメラで取得した視覚情報に基づいて脳の神経細胞を電気刺激する（図4）^{9,10)}。脳刺激型人工眼の研究は1960年代にすでに始まっていて、人工眼研究の中で最も長い歴史をもつ。これまでに米国のグループは、ボランティアの失明患者の一次視覚野に20年

以上の長期にわたって埋め込んでおいた電極アレイを通じて電気刺激を行い、視覚機能の一部回復に成功している。

脳内は眼内と同じく免疫機能が比較的機能しない場所があるので、電極アレイを長期にわたって脳内に置くことができる。また、既存の脳外科手術を応用すれば、埋め込みができる点も利点である。しかし、電極アレイを脳内に埋め込むには、大がかりな手術が必要になるだけでなく、もし感染症や拒絶反応などが生じた場合、他の脳機能までも犠牲にする危険性がある。また、視野中心部の視覚を回復させるには、クレジットカードと同じくらいの大きさの一次視覚野を広範囲にわたって電気刺激する必要がある。したがって、脳刺激型人工眼は、適用疾患が多い反面、安全性やメンテナンス性の面で克服すべき問題も多い。

2.4 ハイブリッド型人工眼

この人工眼は、MEMS だけでなく神経細胞も一緒に移植するというもので、前述した網膜刺激型人工眼に神経組織移植の技術を組み合わせた人工眼である¹¹⁾。近年、視覚中枢・末梢の由来を問わず、神経細胞とシュワン細胞が共存すると、シュワン細胞により産生される因子によって神経線維の伸長が促進され、さらにミエリン鞘の形成も起こることが明らかになっている¹²⁾。そこで、ハイブリッド型人工眼は、移植用の神経細胞を電極アレイ上に付着させたMEMS を sub-retina に埋め込み、末梢神経線維、またはシュワン細胞から作製した人工視神経（培養シュワン細胞、細胞外基質および神経栄養因子を半透過膜性チューブに充填したもの）を用いて、それらの神経細胞の軸索を高次視覚中枢へ誘導し、MEMS と視覚中枢とを結ぶ（図5）。すな

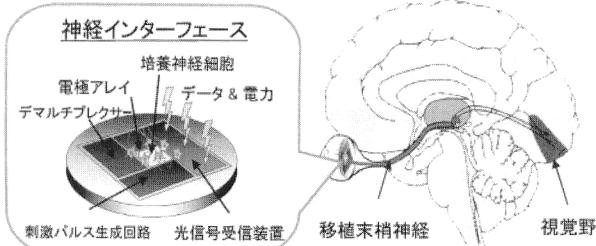


図5 ハイブリッド型人工眼。

わち、神経細胞を「生きた電気ケーブル」として利用する点が特徴である。接続が完了すれば、電極アレイから送られる電気パルス信号に応じて神経細胞は視覚中枢へ信号を伝達すると思われる。この人工眼では神経細胞を移植するため、網膜神経節細胞が完全に壊死したり、視覚中枢への神経経路が遮断されている失明であっても適用できることが特徴である。

ハイブリッド型人工眼は、適用疾患が多い利点をもつ反面、他の人工眼の問題点に加えて、神経移植に関連した諸問題を解決する必要がある。たとえ神経細胞の軸索を視覚中枢へ誘導することができても、視覚中枢の神経細胞とシナプス結合し、神経伝達物質を介した機能的な接続が実現できなければ、信号を伝送できない。すなわち、実現のためには、人工物と移植神経細胞、さらには移植神経細胞と視覚中枢との信号伝達機能の安定的な再構成が、本質的な課題である。

3. 人工眼の課題

眼組織移植と比較すると、人工眼は移植に伴う倫理的問題がないため、失明に対する治療をより積極的に行うことができる。しかし、解決すべき問題も多々ある。視覚情報はデータ量の多い時空間情報であるが、ヒトは片目で100万本もの視神経を用いて情報を視覚中枢へ送り処理している。したがって、人工眼でより鮮明な視覚を回復させるには、多くの刺激点数が必要になると思われる。しかし、刺激点数が多くなれば送受信する情報も多くなるため、MEMS が大きくなり、また消費電力の増加につながる。いかに少ない刺激電極数で視覚を回復させることができるかは、今後の人工眼研究における重要な検討課題である。

さて視覚では、視空間における上下左右の相対位置関係が脳内に同じ相対位置関係で反映される「レチノトピー」が重要であるが、epi-retinal implant、視神経刺激型人工眼、ハイブリッド型人工眼では、レチノトピーの実現が難しい。網膜神経線維は、網膜全面に分布している網膜神経節細胞の軸索である。この軸索は盲点へ向かい、そこから眼球を出て視神経の束となり、中枢に接続している。すな

わち、すべての網膜神経線維は、盲点へ向けて収斂している。epi-retinal implantにおいて電気刺激を行うと、刺激電極直下に位置する網膜神経節細胞だけでなく、刺激電極直下を通る軸索につながるすべての網膜神経節細胞が刺激される可能性がある。すると、刺激電極で刺激した箇所から、はるかに離れた位置にある網膜神経節細胞が刺激されることもあるため、レチノトピーが正確に保たれない。そこで、この点を解決するために、epi-retinal implant の研究グループは、剣山のように突出した3次元構造を有するepi-retinal implant 用の電極アレイを用いて電気刺激することを検討している。このような電極アレイを用いれば、網膜神経線維層を突き抜けて網膜神経節細胞の細胞体を刺激することが可能になると思われる。また、ドイツのグループは、送信する图形データと認識图形との間に生じる誤りを補正し、レチノトピーが保存されるよう、コンピューターで刺激に使用する電極アレイを自動選択する“retinal encoder”というシステムの開発を目指している。このような技術が成熟すれば、レチノトピーの問題も将来は解決されるものと思われる。

聴覚の人工臓器である人工内耳の研究は、1950年代に始まり、FDA(米国食品医薬品局)が1985年に医療機器として承認するまで、実に30年余の年月を要した。その間、数え切れないほど多くの人々の努力と協力によって人工内耳が開発されたことはいうまでもない。一方、大半の人工眼研究は研究が始まって数年という黎明期にある。山登りにたとえるならば、人工眼研究はようやく登山道の入口に立ったレベルでしかない。いずれの研究グループも、まずは光覚(光の感覚)の安定的な回復を目指しているが、それが克服されれば、「形態視」「色覚」の回復へと研究は進むと思われる。いまだ前途多難な分野であるが、実用化には、さまざまな分野の専門家が垣根を超えて、学際的かつ国際的な研究協力が必要である。また、医用生体工学などの境界分野における若手の人材育成が不可欠である。本寄稿文がその一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 田野保雄、木下 茂、若倉雅登：“眼組織の移植,” 眼科 New Insight Vol. 9 (メジカルビュー社, 1996).
- 2) J. E. Turner and J. R. Blair: “New born rat retinal cells transplanted into a retinal lesion site in adult host eyes,” Dev. Brain Res., 26 (1986) 91-104.
- 3) 八木 透、渡部真三、内川嘉樹：“人工眼—電極から脳神経へ信号を送る—”, 21世紀を切り開く先端医療 (ニュートンプレス, 1999) pp. 160-161.
- 4) R. Homing and P. Eckmiller: “Simulation of selective

- ganglion cell stimulation for retina implants," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **38** (1997) s41.
- 5) M. S. Humayun, E. de Juan, G. Dagnelie, R. J. Greenberg, R. H. Propst and D. H. Phillips: "Visual perception elicited by electrical simulation of retina in blind humans," Arch. Ophthalmol., **114** (1996) 40-46.
 - 6) J. L. Wyatt and J. F. Rizzo: "Ocular implants for the blind," IEEE Spectrum, **33** (1996) 47-53.
 - 7) B. Troeger, E. Guenther, B. Schlosshauer, A. Hoff and E. Zrenner: "Biocompatibility and long-term&ability of components of a multi-photodiode array intended for subretinal implantation," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **38** (1997) S40.
 - 8) C. Veraart, C. Raftopoulos, J. T. Mortimer, J. Delbeke, D. Pins, G. Michaux, A. Vanlierde, S. Parrini and M. Wanet-Dealque: "Visual sensations produced by optic nerve stimula-
 - tion using an implanted self-sizing spiral cuff electrode," Brain Res., **813** (1998) 181-186.
 - 9) R. A. Normann, E. M. Maynard, K. S. Guillory and D. J. Warren: "Cortical implants for the blind," IEEE Spectrum, **33** (1996) 54-59.
 - 10) W. H. Dobelle: Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex," ASAIO J., **46** (2000) 3-9.
 - 11) 内川嘉樹, 八木 透: "ハイブリッド型人工網膜", 人工臓器, **27** (1998) 703-707.
 - 12) Y. Fukuda, M. Watanabe and H. Sawai: "Axonal regeneration of cat retinal ganglion cells after peripheral nerve transplant," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., **32** (1991) 1133.

(2001年9月27日受理)