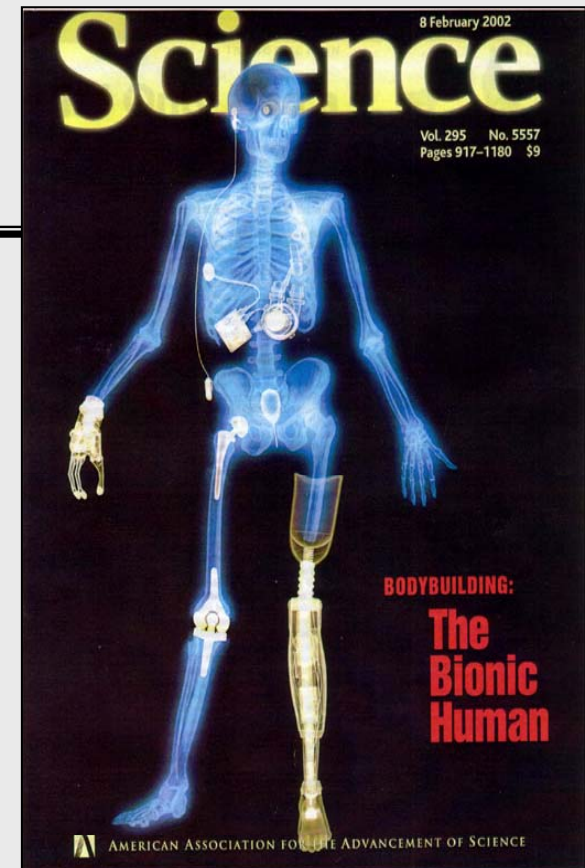


人工網膜

現状と今後の展望



不二門 尚
大阪大学大学院医学系研究科
感覚機能形成学

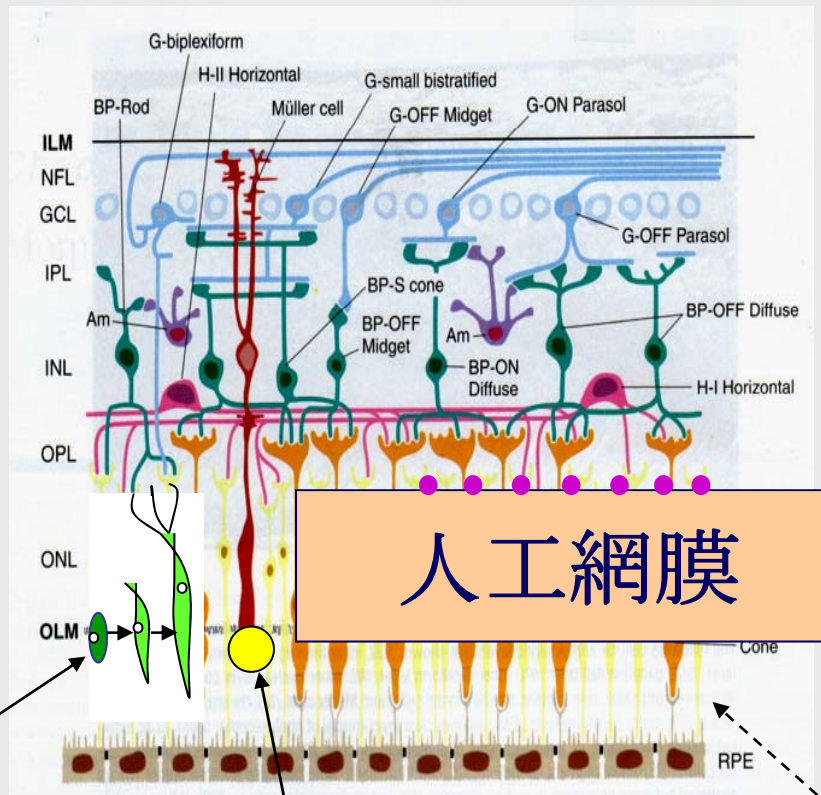




-
- 人工網膜とは
 - 本邦における人工網膜研究の現状
 - 今後の展望



視細胞は消失しているが、網膜内層が残存した疾患の治療戦略

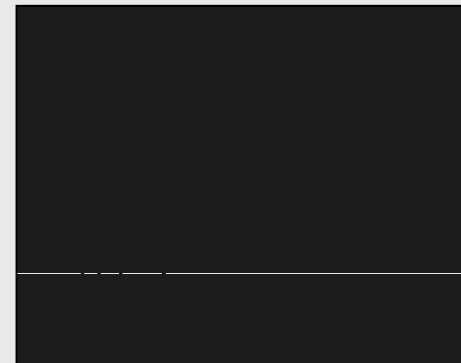
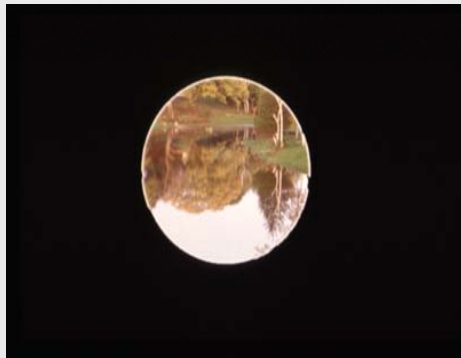
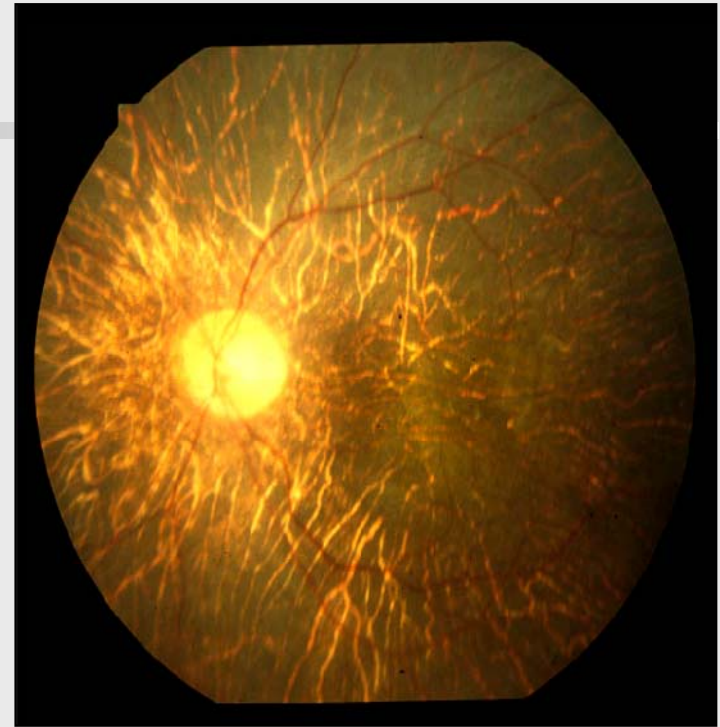
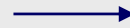


再生医療

(遺伝子導入)

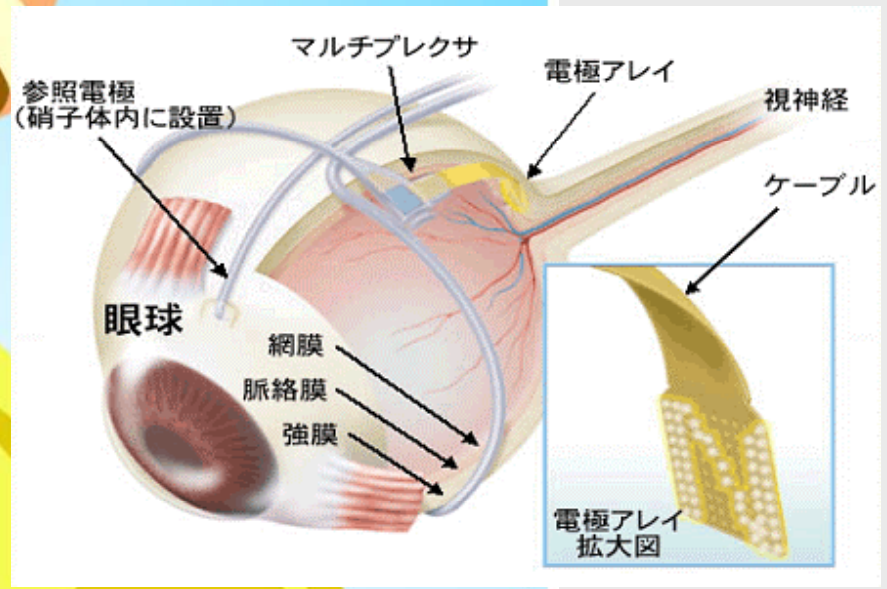
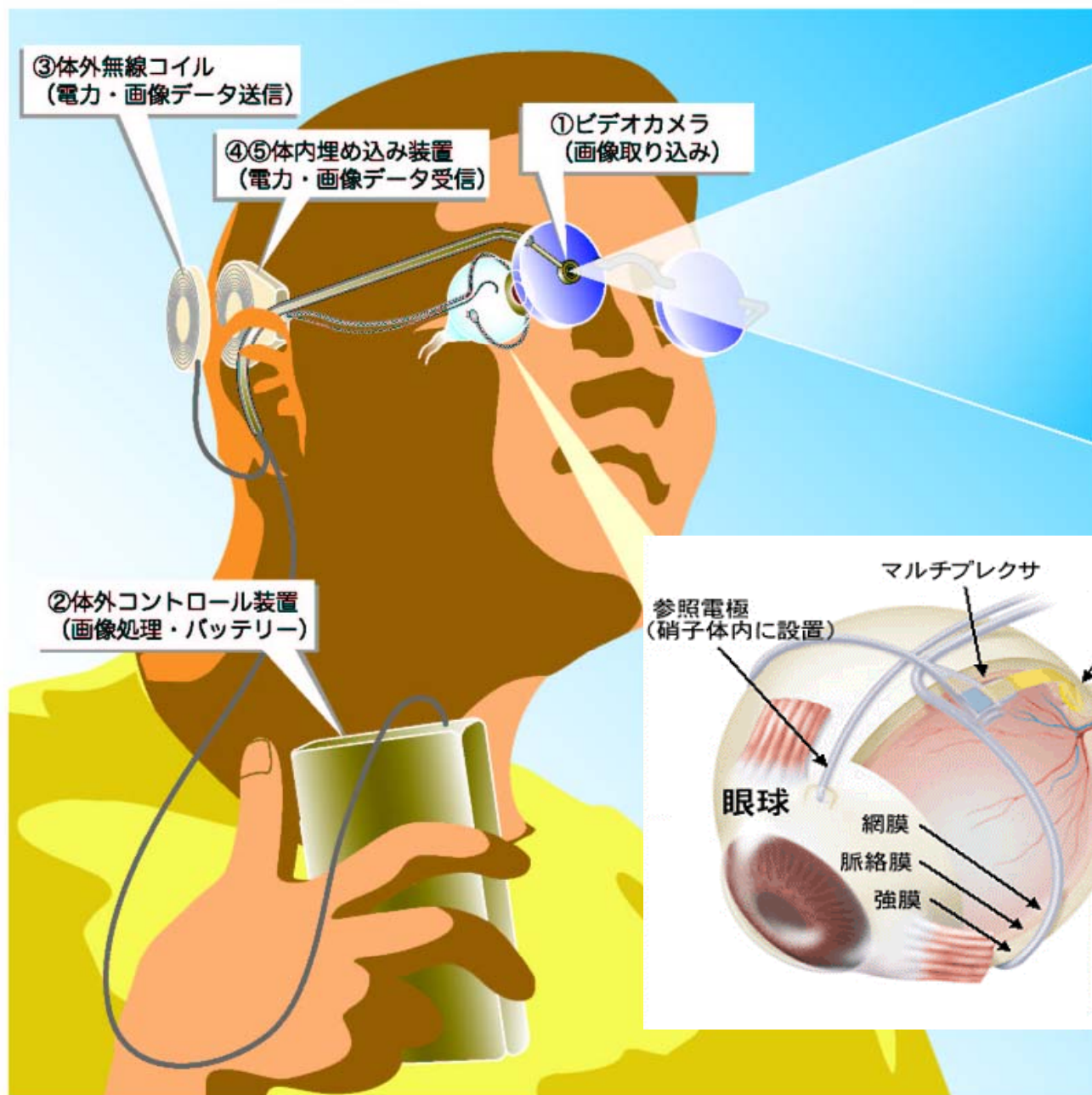
胎児網膜移植

網膜色素変性（視細胞は死んでいるが、神経節細胞は生きている）





人工網膜とは

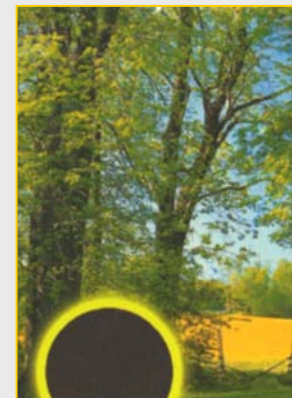
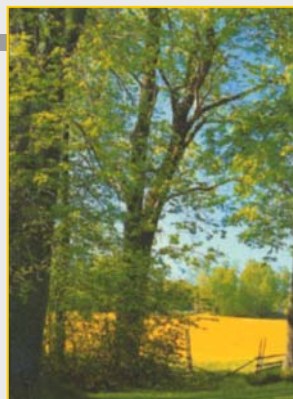


Phosphene

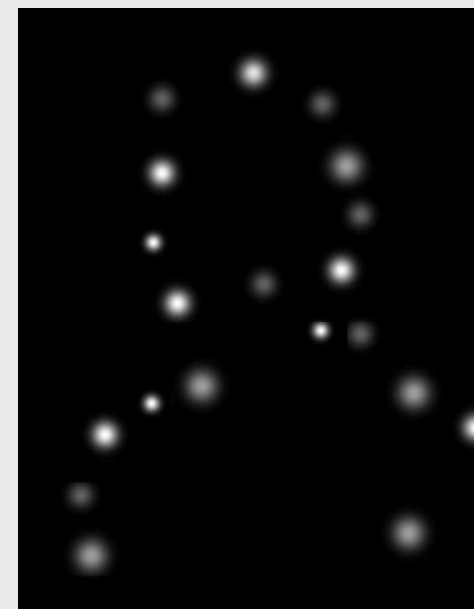
e



Mechanical phosphene



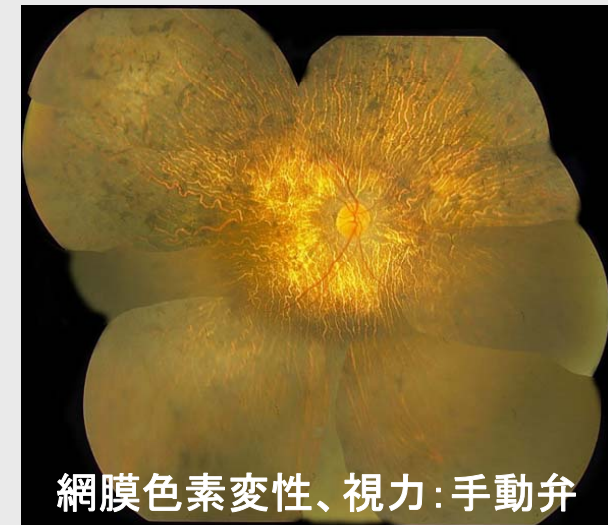
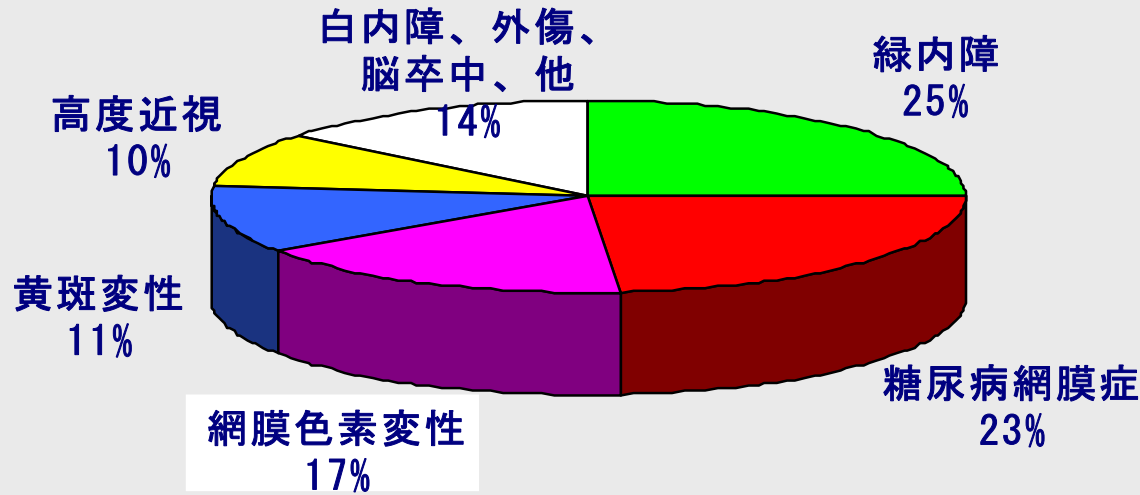
Electrical Phosphene





目標

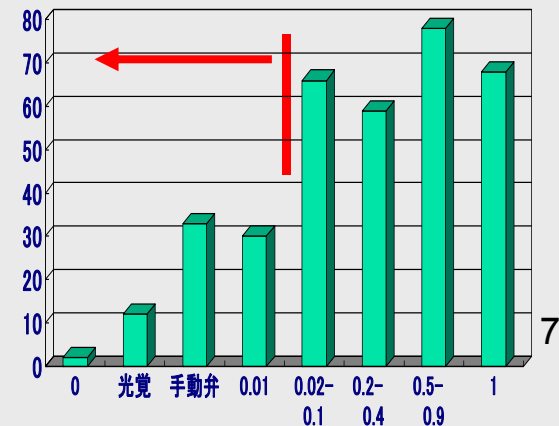
眼前指数弁程度の人工視覚を動物モデルで達成する
10年以内に人工視覚システム実用機を開発する(2001-)



失明原因疾患

(中江公裕 他:我が国における視覚障害の現況. 2006)

大阪大眼科、網膜色素変性外来患者171例中
両側0.01(指数弁)以下:29例(17.0%)
(342眼中77眼(22.5%))



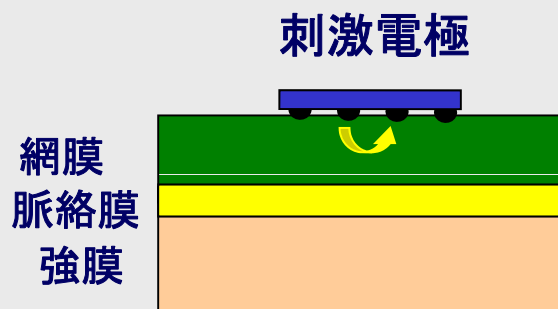


本邦独自の人工網膜の方式

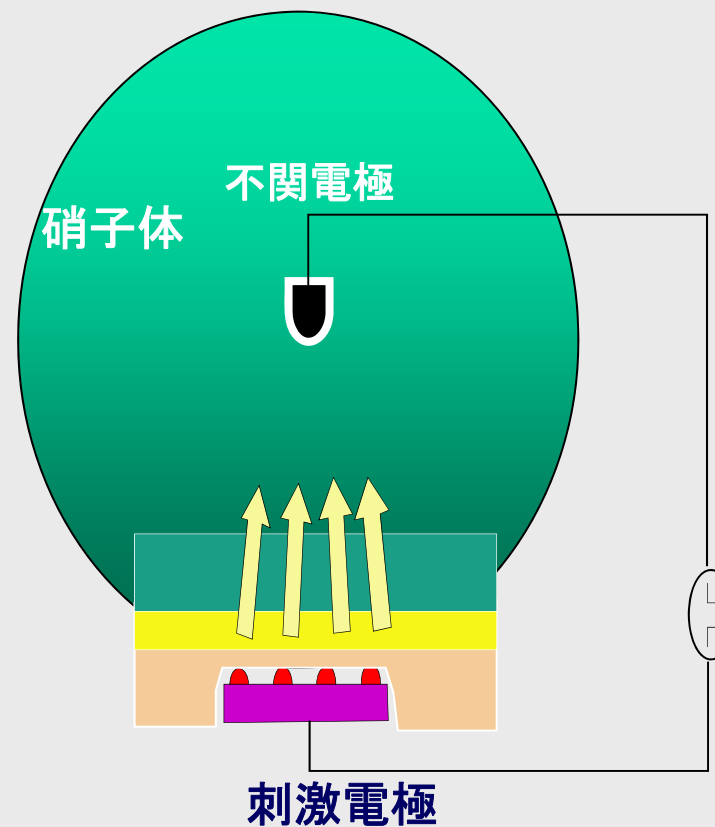
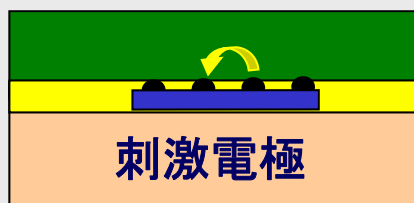
脈絡膜上-経網膜刺激方式 (STS)

脈絡膜上-経網膜刺激方式 (STS)

網膜上電極方式



網膜下電極方式



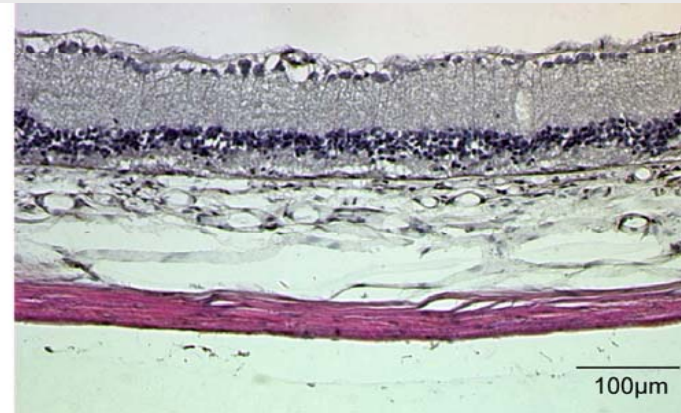
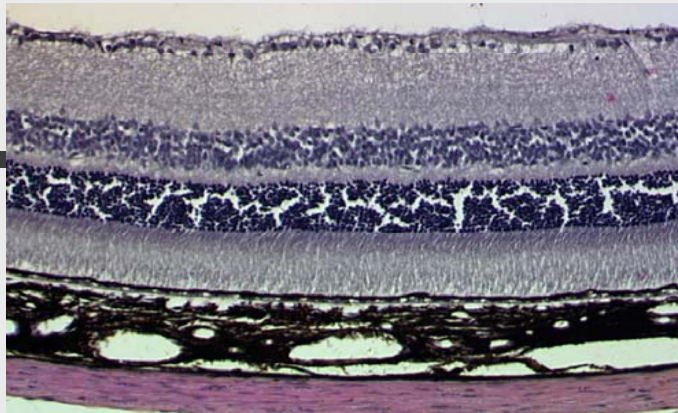
人工網膜移植 (USCグループ)



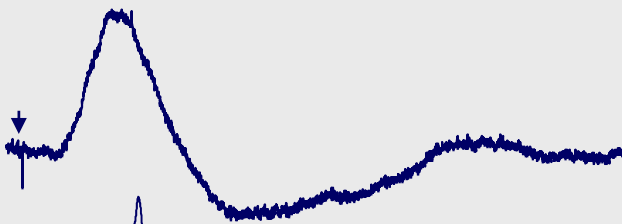
視神經刺激型電極



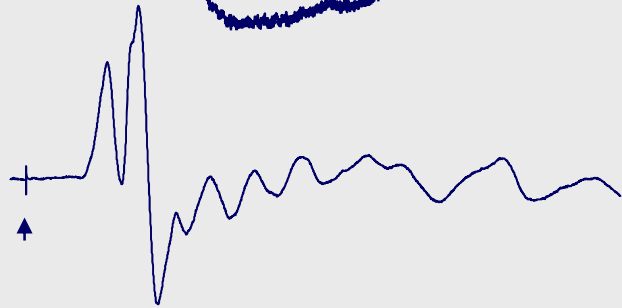
網膜色素変性モデルラット(RCSラット)に対する脈絡膜上-経網膜電気刺激による人工視覚



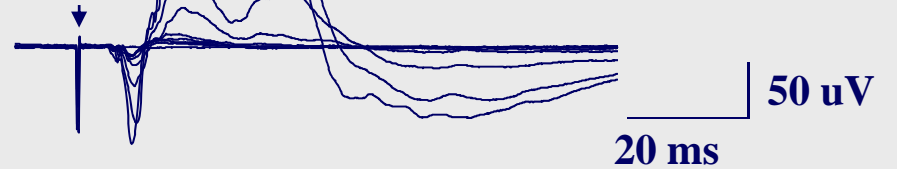
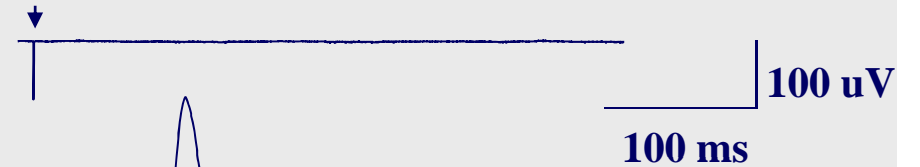
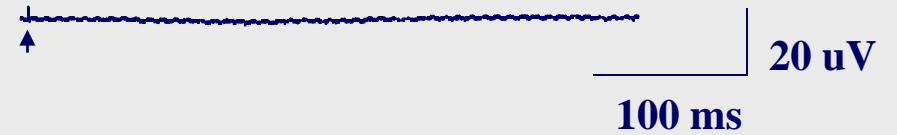
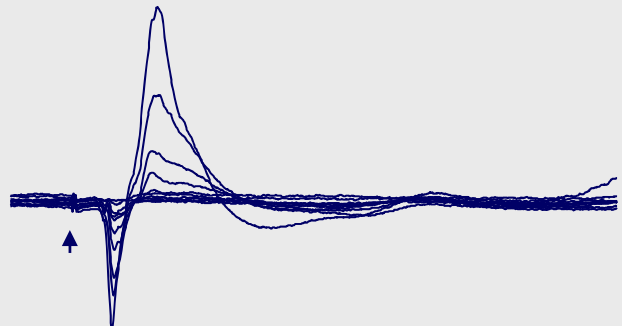
ERG



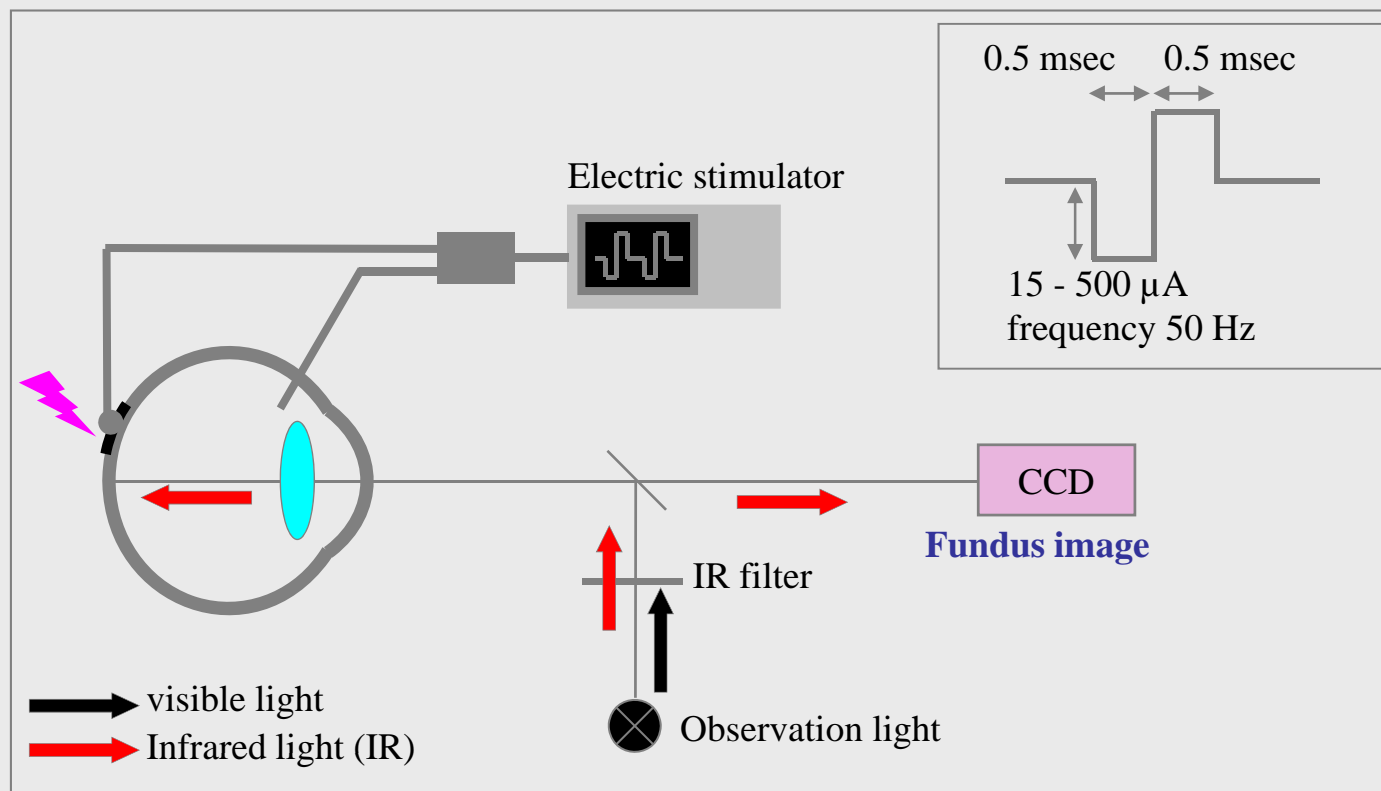
VEP



EEP



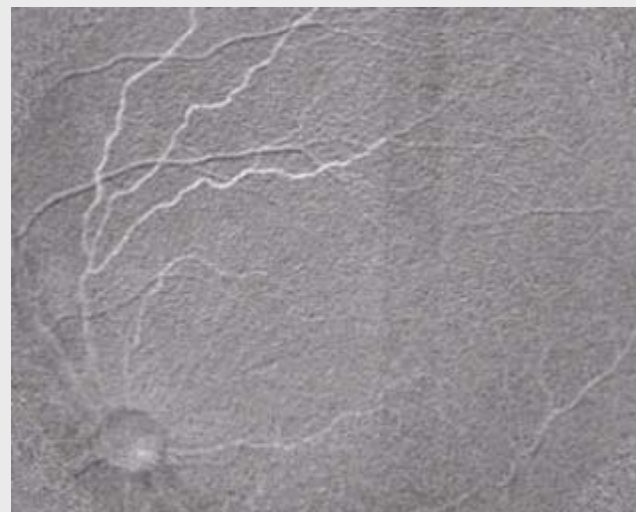
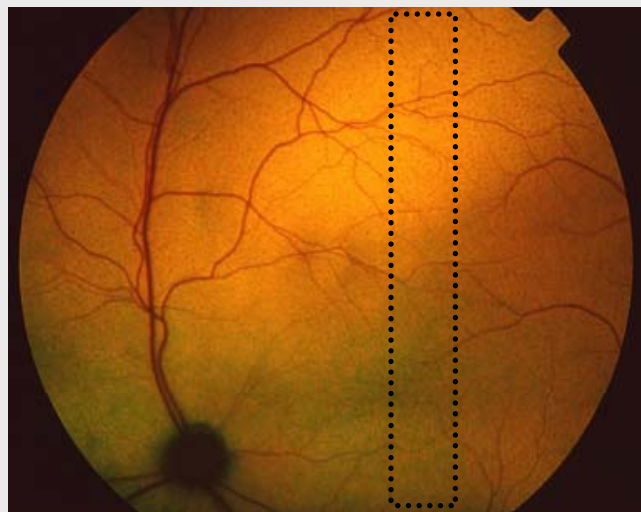
STS法により賦活される網膜部位のOptical imaging (ネコ)



電気刺激で賦活される網膜部位を反射光量の変化で検出

網膜の機能画像(光刺激の場合)

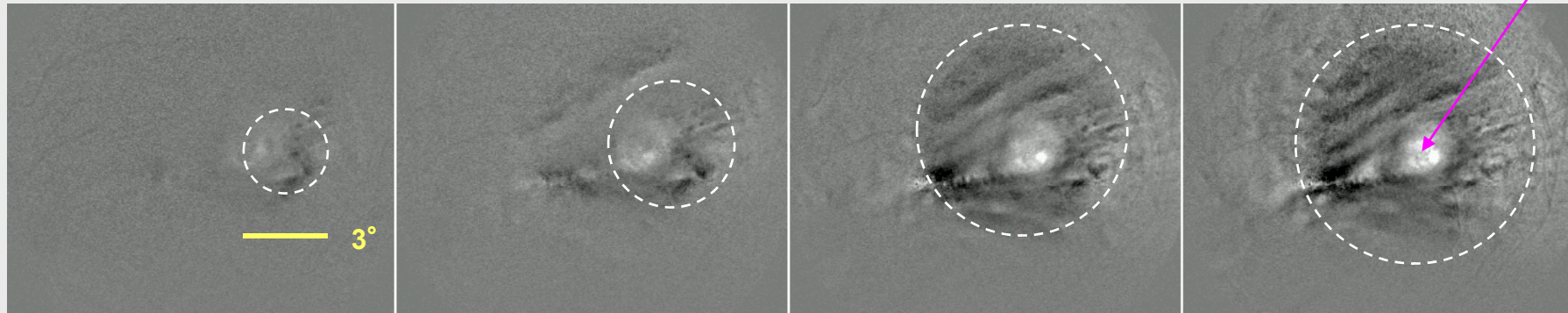
神経組織に観察光を当てると、
活動部位では反射光量が増加する



Okawa Y, et al IOVS 2007

STSで賦活される網膜部位と電流値の関係

電極部位



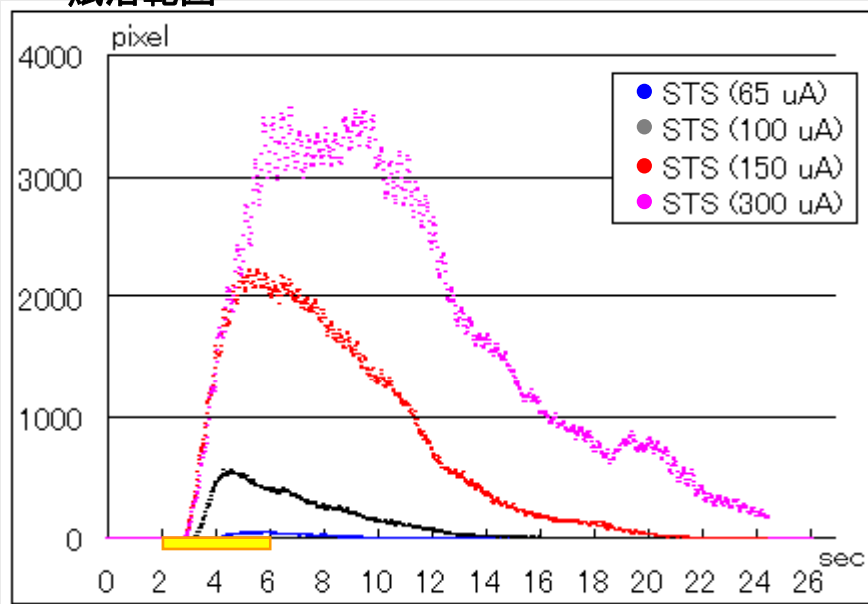
65 microA

100 microA

150 microA

300 microA

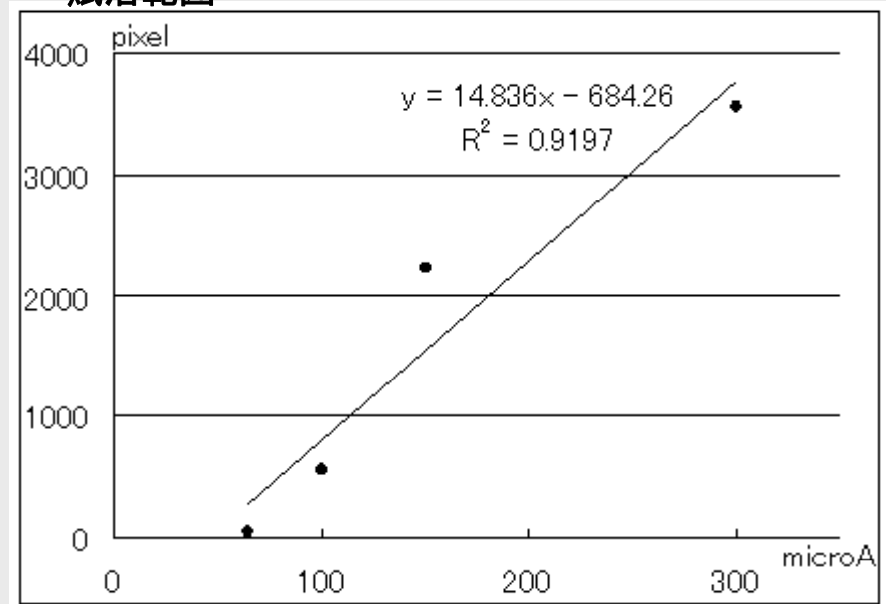
賦活範囲



STS刺激

時間経過

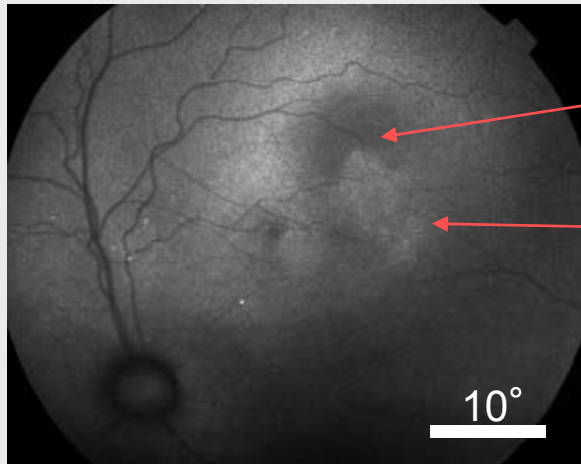
賦活範囲



刺激電流値

14

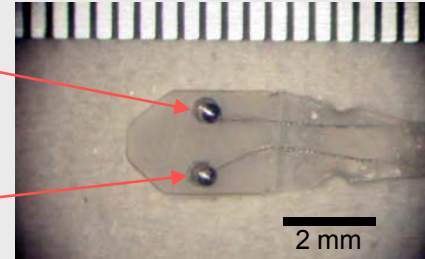
電極の設置部位



眼底写真

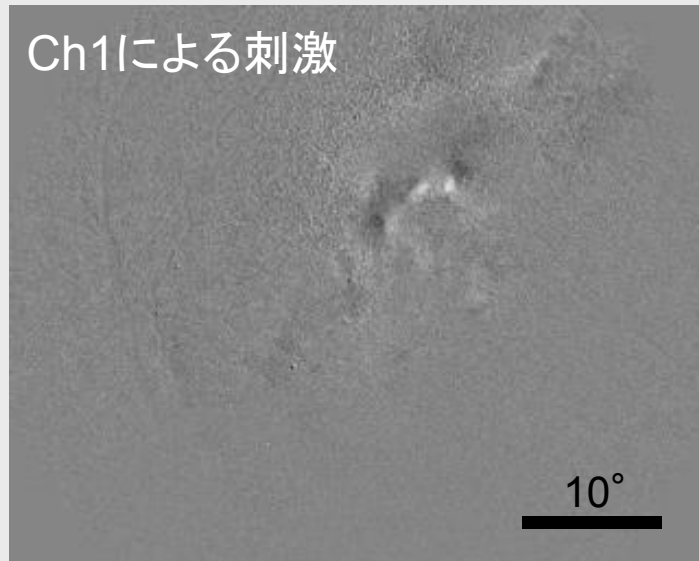
Ch1の部位

Ch2の部位

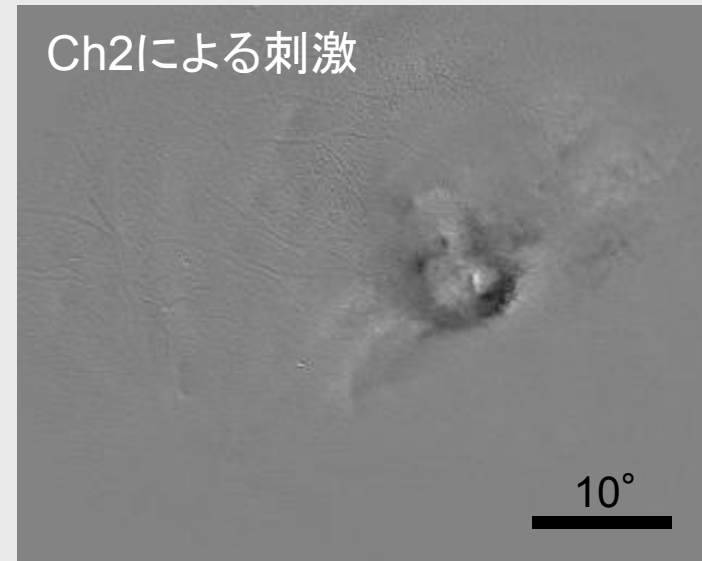


Optical Imaging の結果

Ch1による刺激



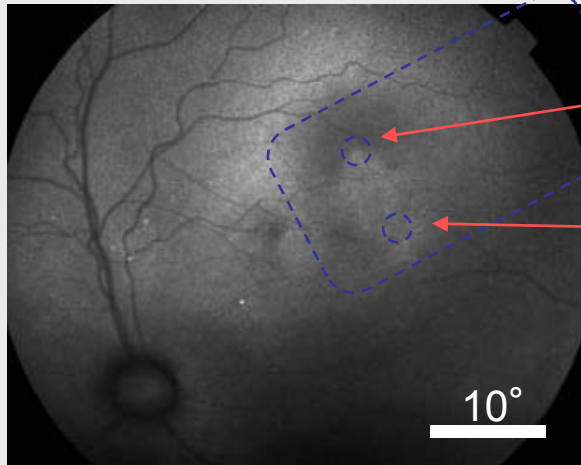
Ch2による刺激



15

電流強度 1 mA, 20 Hz

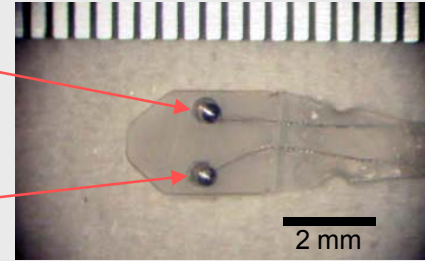
電極の設置部位



眼底写真

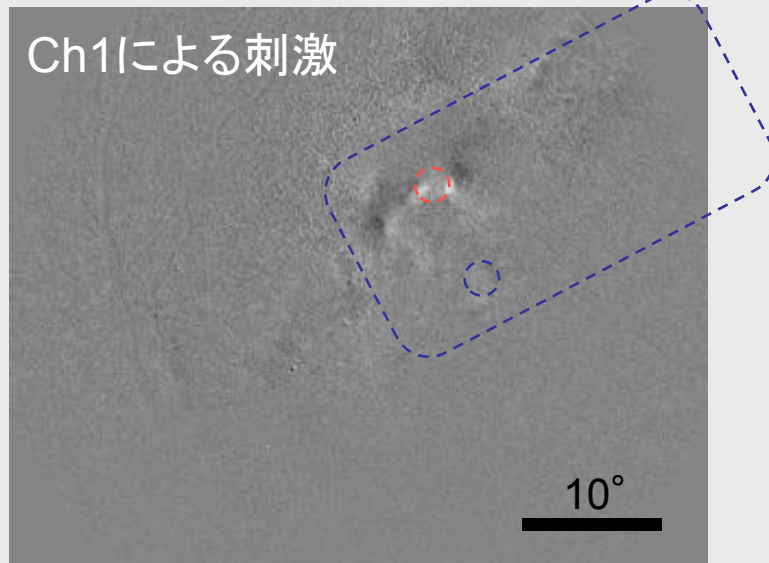
Ch1の部位

Ch2の部位

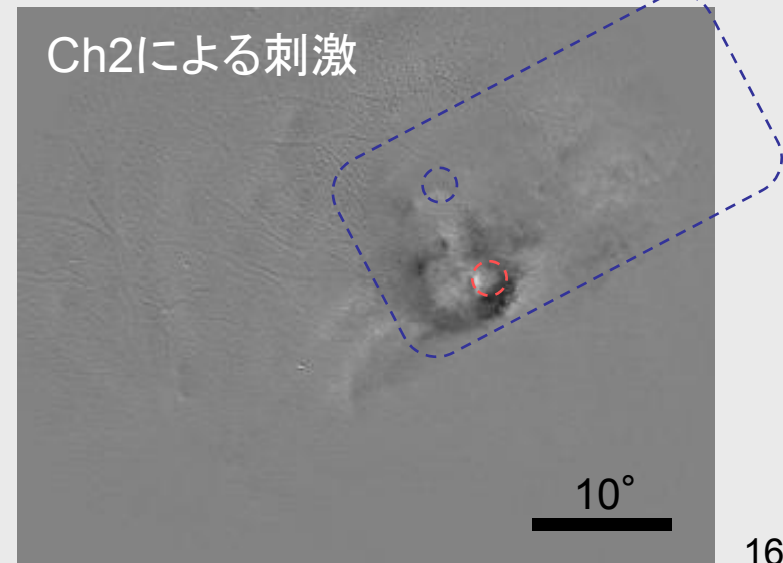


Optical Imaging の結果

Ch1による刺激

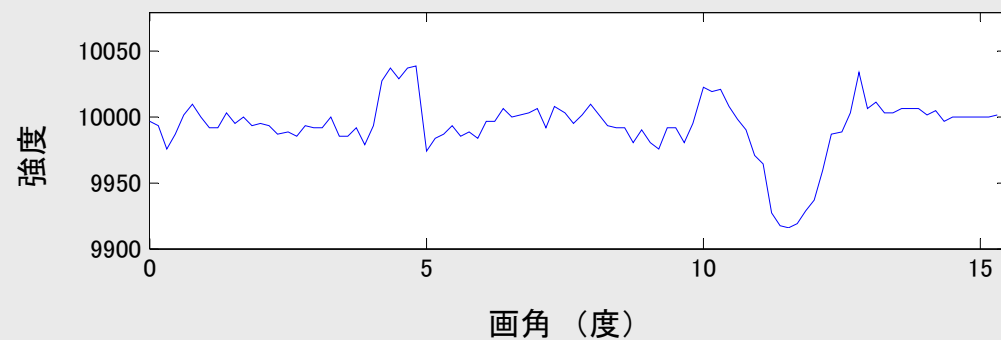
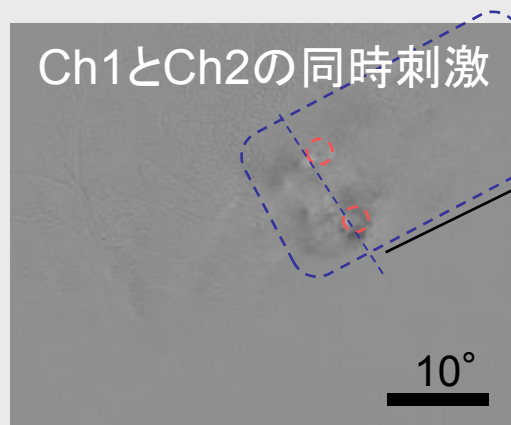
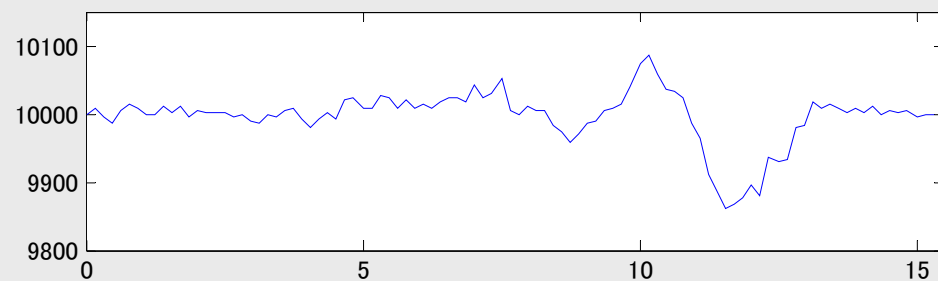
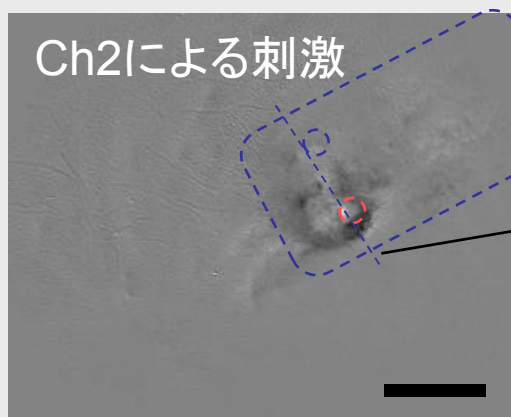
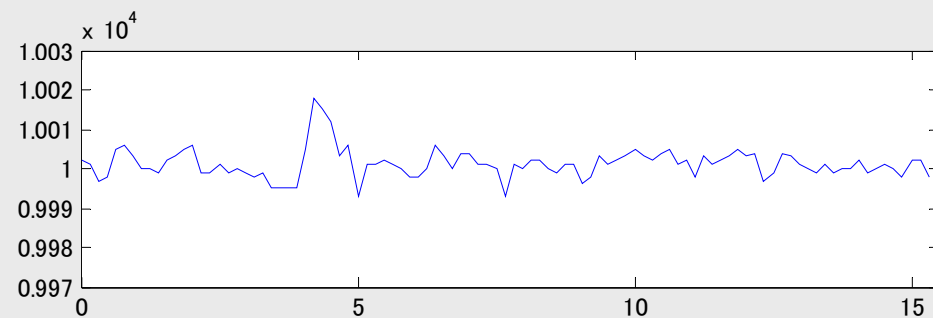
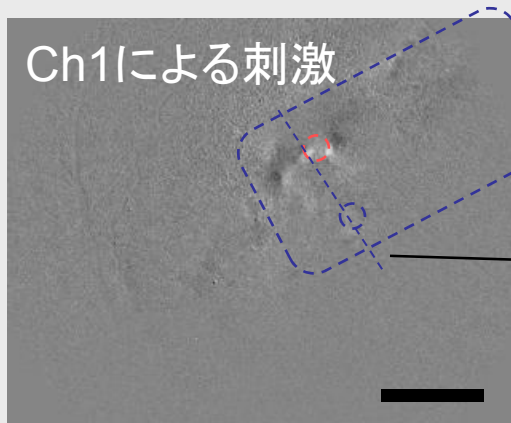


Ch2による刺激



16

電流強度 1 mA, 20 Hz



刺激部位を変えると反応部位も変化した。
 2点同時に刺激すると反応部位も2箇所になった。
 ⇒二点弁別の可能性

STS方式急性臨床試験



目的: 視細胞がほぼ消失した症例(視力手動弁以下)でSTS法の有効性を検証(大阪大学医学部倫理委員会承認済)

方法: * 進行した網膜色素変性の4症例が協力者として参加
* 2極電極を強膜上に置いて(参照電極:手首)、フォスフェンを感じる場所を探る
* 強膜ポケット内に刺激電極を挿入し(参照電極:硝子体中)、フォスフェンの閾値、2点弁別、見え方、パターンの認識などを検討

| | 施行 | 年齢 | 性別 | 視力 |
|-----|---------|----|----|-------|
| 症例1 | H17.9月 | 65 | 男 | 光覚弁 |
| 症例2 | H17.10月 | 65 | 女 | 光覚弁 |
| 症例3 | H20.2月 | 60 | 男 | 眼前手動弁 |
| 症例4 | H20.2月 | 65 | 女 | 光覚弁 |

刺激電極

- 電極:

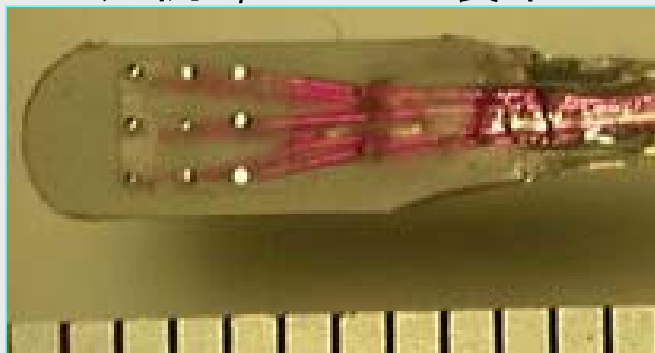
症例1,2 ユニークメディカル製9ch白金電極
電極径0.2 mm, 電極間距離0.8mm

症例3,4 NIDEK製49ch弾丸型白金電極
電極径0.5 mm, 電極間距離1.4mm

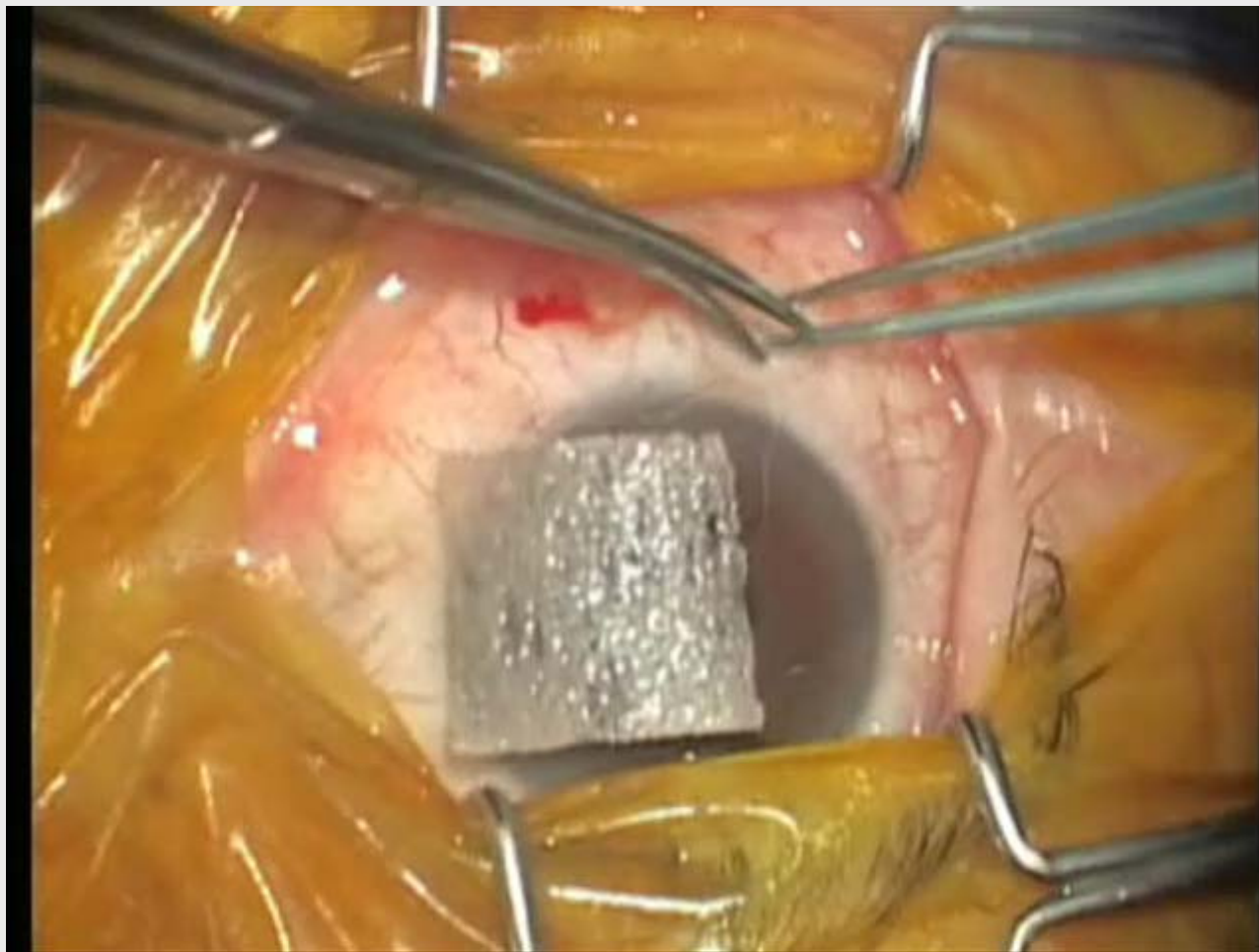
- 硝子体電極:

症例1,2 径0.1mm Pt wire

症例3,4 NIDEK製 径0.5mm電極



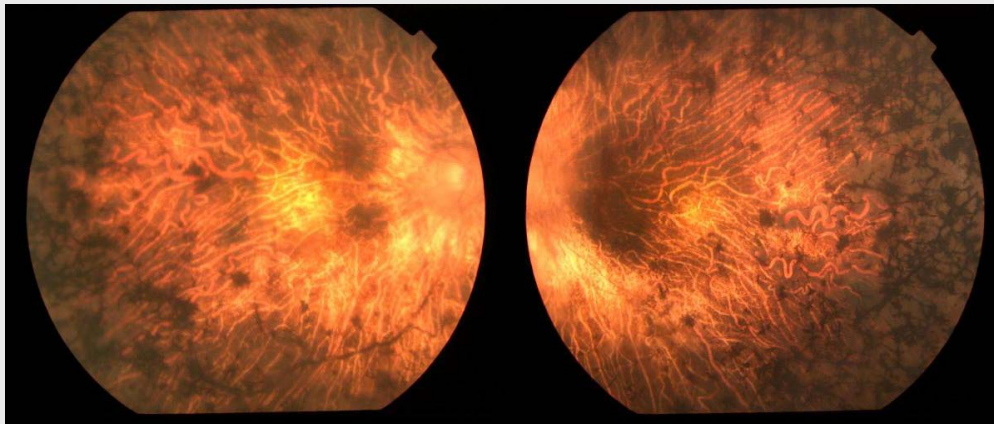
網膜刺激電極の埋植



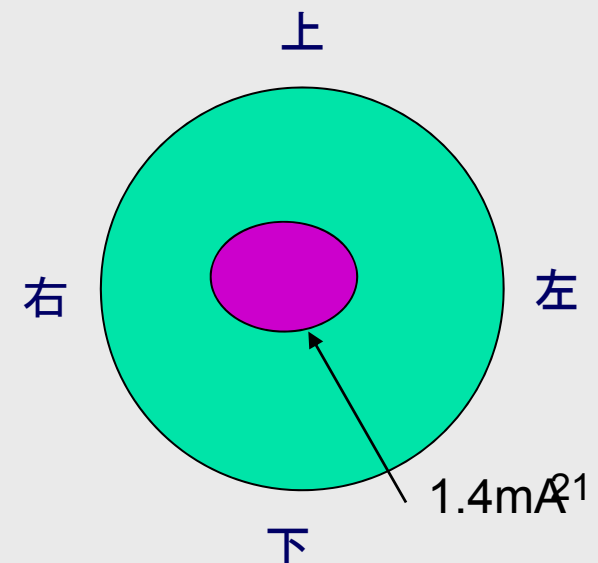


急性臨床試験 症例 1 の profile

- 症例1. 66歳男性 網膜色素変性症(両眼)
- 視力: 右 光覚、 左: 0
- 現病歴: 小学校2年より夜盲症、35歳頃より視力低下、50歳頃より手動弁(両眼)
白内障手術: 平成10年

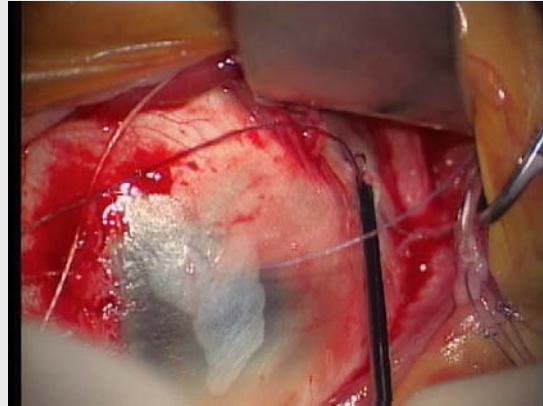


Phosphene 試験の結果(右目)





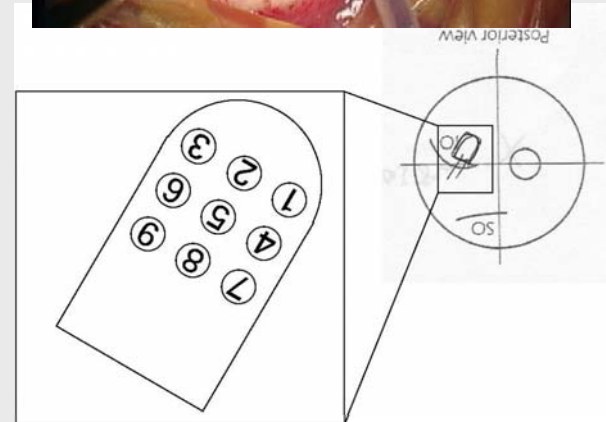
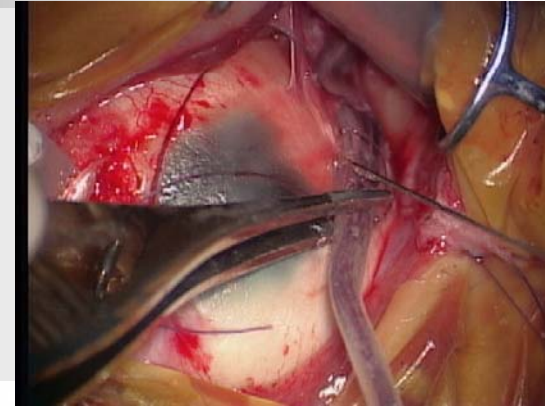
2極電極での 強膜上からの刺激



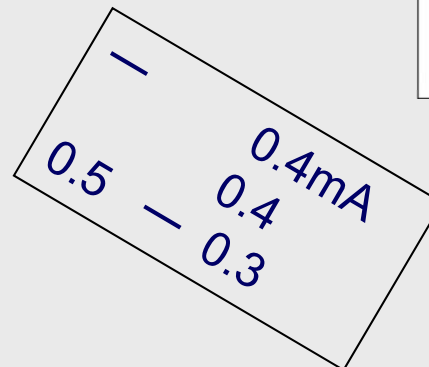
$\Phi = 500\mu\text{m}$

閾値 0.4mA

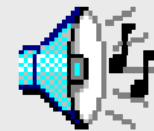
9極電極による刺激 (1点刺激)



電極間1mm
 $\Phi = 200\mu\text{m}$



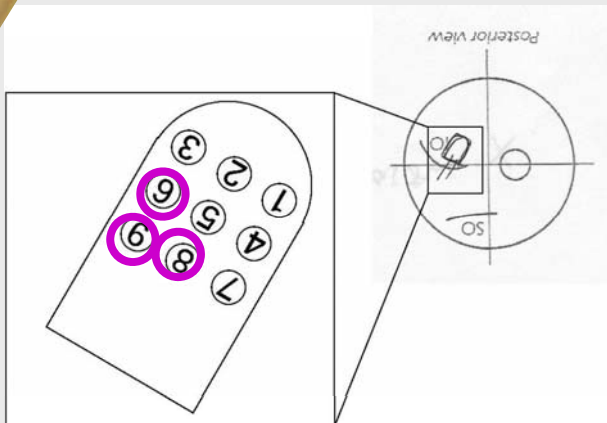
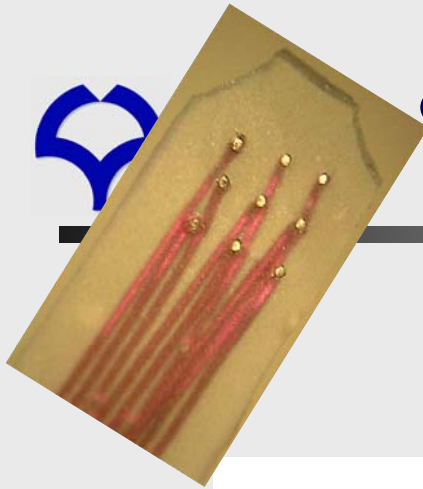
閾値0.3-0.5mA
パチンコ玉—500円玉



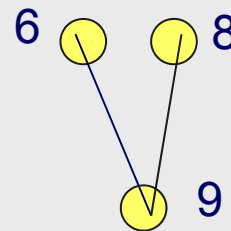
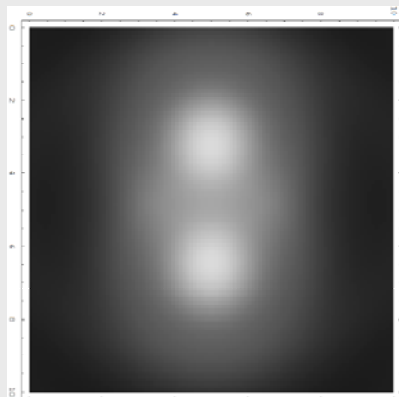


9極電極による刺激（多点刺激）

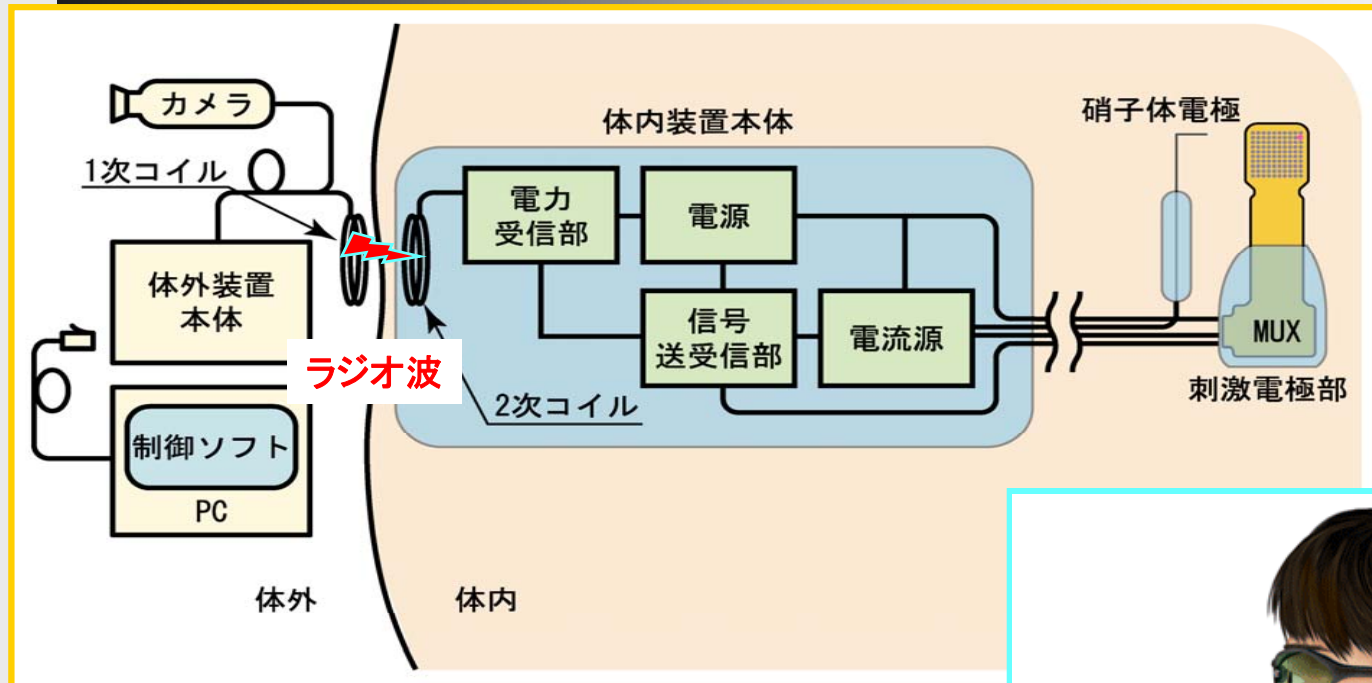
Pt, $\Phi = 200\mu\text{m}$



- Ch6-9 鼻側上方と耳側下方に2つのピークがあった。
- Ch8-9 上方と鼻側下方にphospheneが生じた。



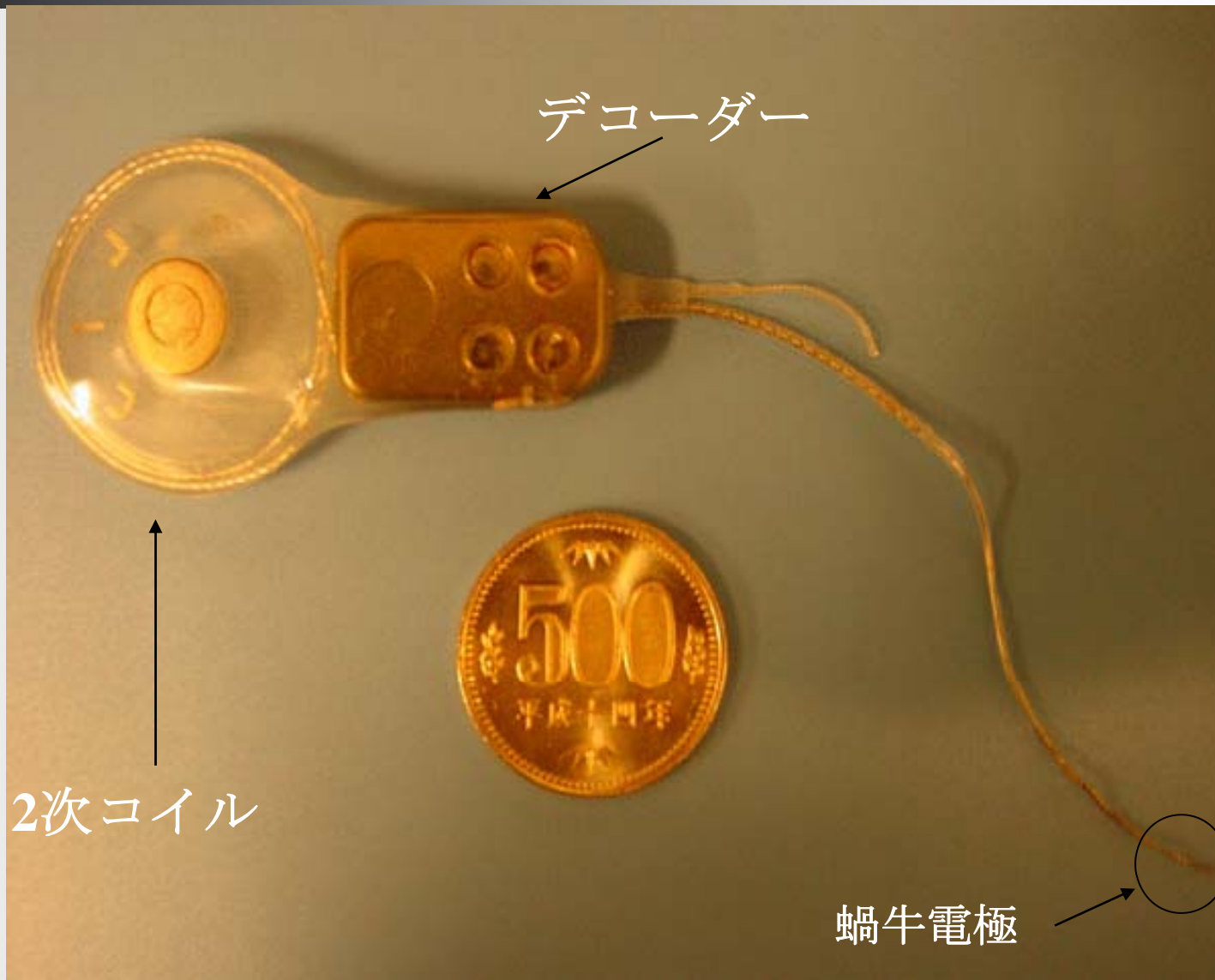
慢性埋め込み型STS 人工視覚システム

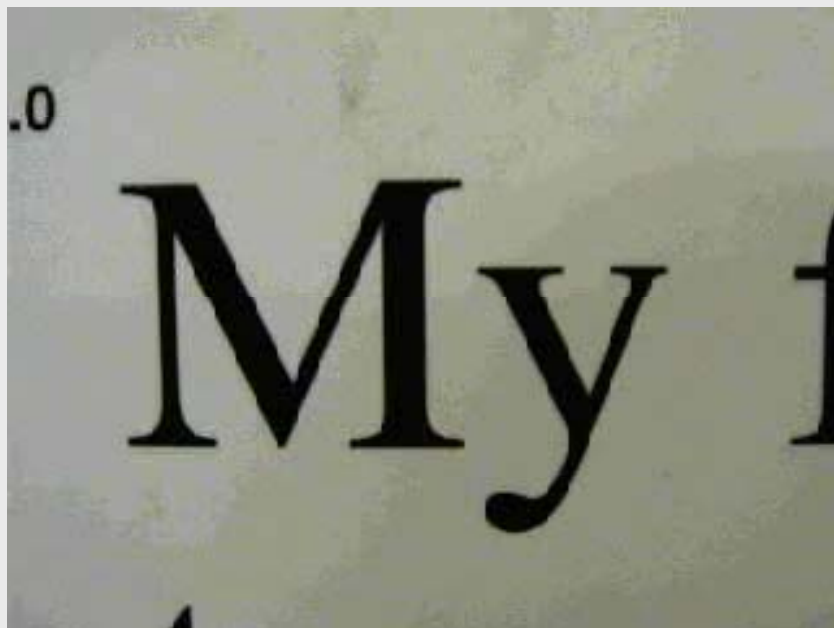




長期埋植の安全性確保

(人工内耳型の電送システム)



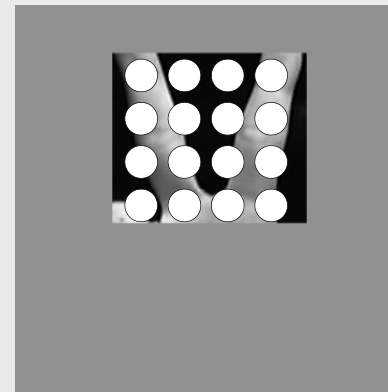


目的

- これまでの知見をもとに、指数弁課題遂行時の人工網膜システム埋植者の知覚をシミュレーションする。
- 指数弁相当の視力を提供するのに必要なシステムの仕様を考える。



眼前30 cm
20 cm 四方



5 mm 角

空間解像度：電極密度

画素密度（ピクセレーション）

輝度：パルス頻度

階調表現（ポスタリゼーション）

Photoshop™での処理手順

原図

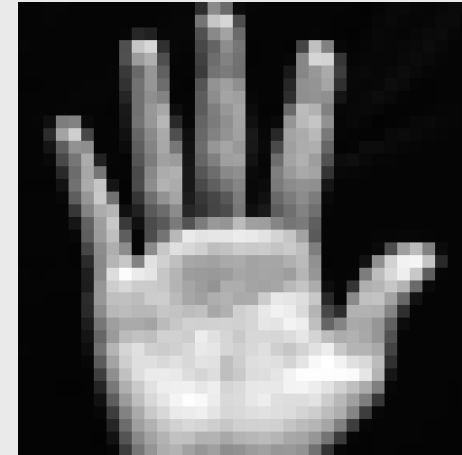


8 bit : 256階調, 320²画素

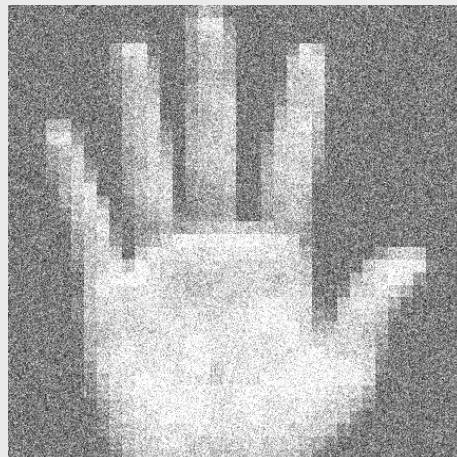
自動レベル補正



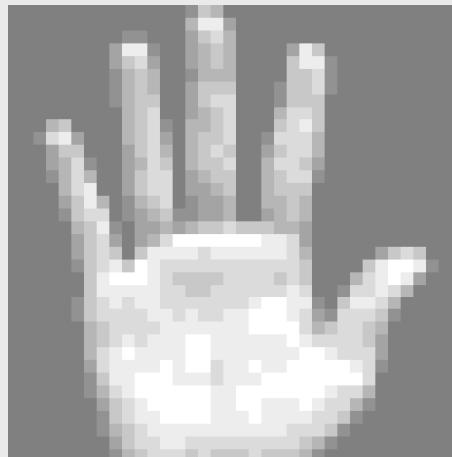
フィルタ
ピクセレート



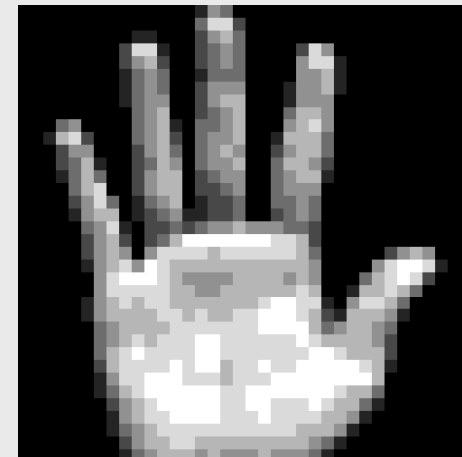
フィルタ
ノイズ(15%)を加える



出力レベル補正
(128-255)



ポスタリゼーション
(8階調)



階調表現

8 bit : 256階調

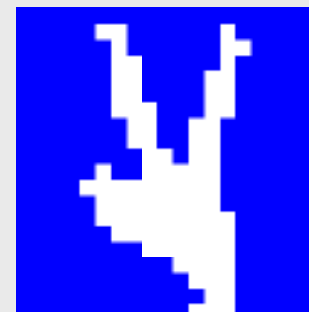
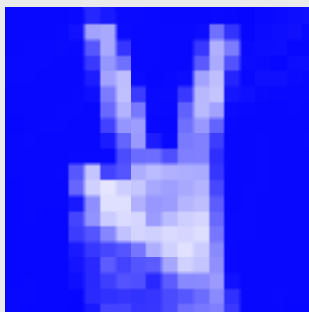
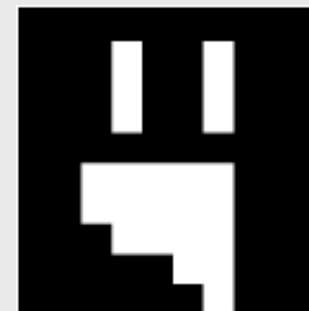
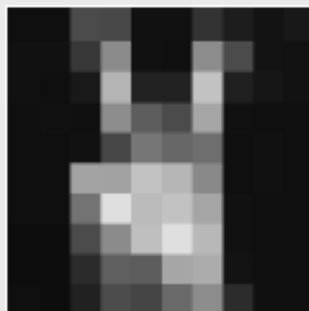
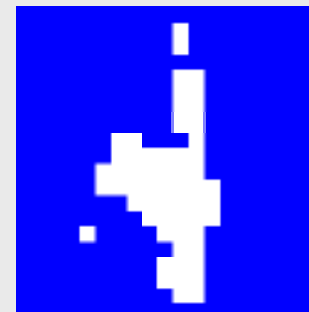
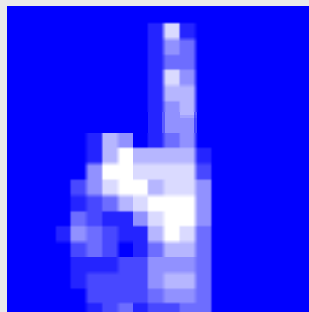
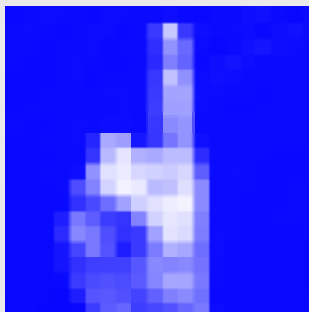
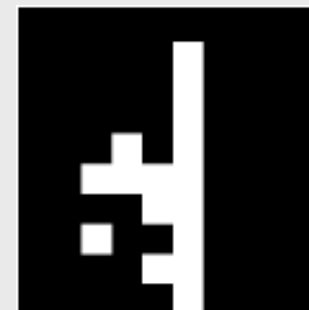
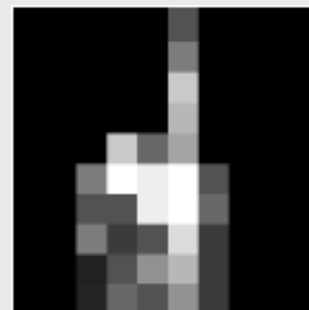
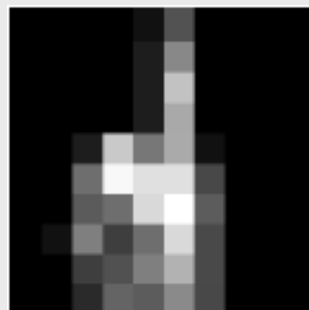
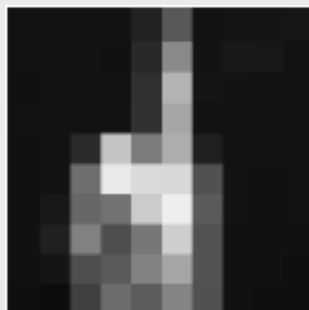
3 bit : 8階調

2 bit : 4階調

1 bit : 2階調



8 bit : 256階調
320²画素



10²

20²

10²

20²

階調表現

視知覚の向上が期待できる

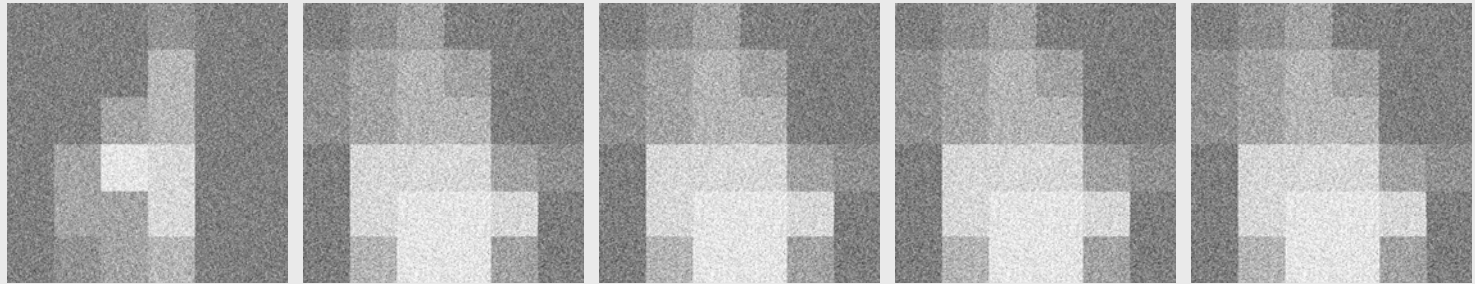
特に

- ・ 背景とオブジェクトのコントラストが弱い状況
- ・ 空間解像度（電極密度）が高い状況

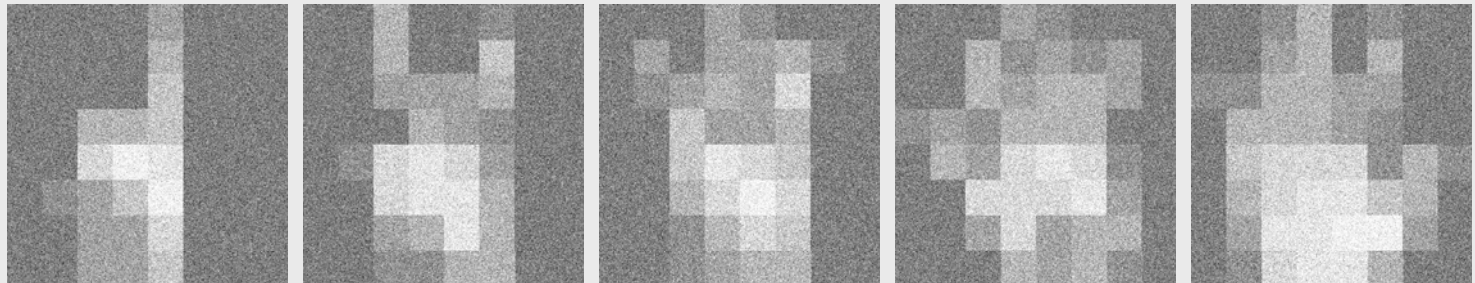
輝度を 8 階調で表現できれば望ましい
< 50 Hz / period で実現できる

ピクセレート: 画素数 (電極数)

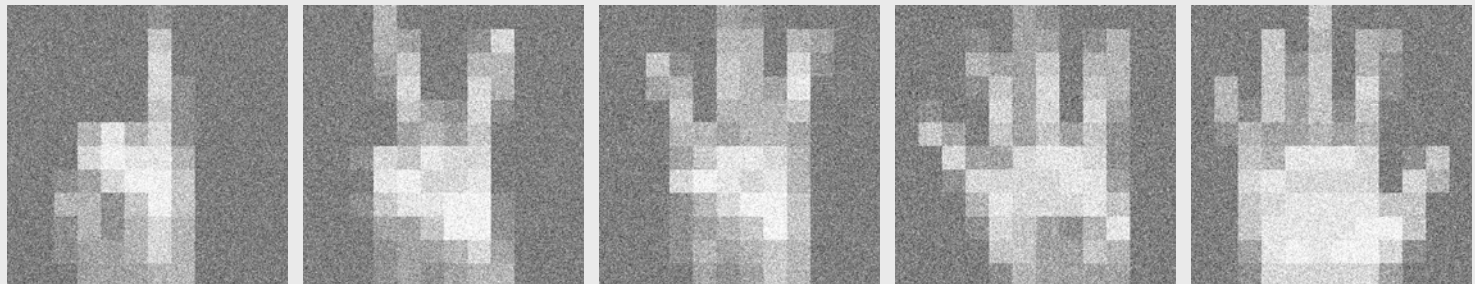
3 × 3
極



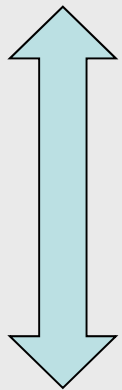
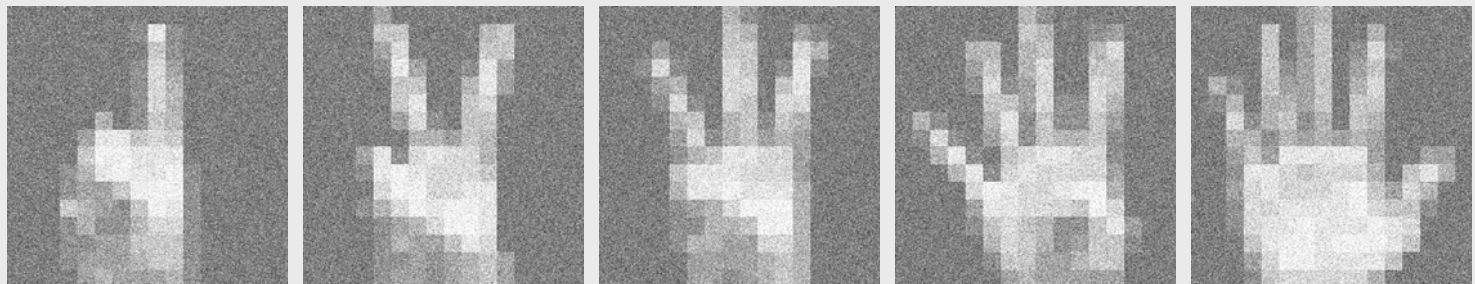
4 × 4
極



6 × 6
極



8 × 8
極



歩行可能な視野の確保

読書可能な視力の達成

