

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2015～2017  
課題番号：15K16353  
研究課題名(和文)人工網膜のための視線フィードバックシステム開発

研究課題名(英文)Gaze feedback system for retinal prostheses

## 研究代表者

神田 寛行(Hiroyuki, Kanda)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50570248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：現行の人工網膜では眼鏡枠に固定されたカメラから画像取得を行っているため、眼球運動で視線を変えても見える映像が変わらない。そこで、眼球運動に応じて視線方向に一致した映像を人工網膜で呈示する「視線方向フィードバック機構」を取り入れれば、上記の問題を解決できるかもしれないと考えた。まず人工網膜シミュレータを用いて、視線方向フィードバック機構の有効性を示した。次に視線方向フィードバック機構を組み入れた人工網膜の試作機の性能評価を実施したところ、遅延時間等の問題点が明らかとなった。この問題を解決するために、人工網膜で生じる皮膚電位の変化を利用した新規視線解析方法を考案した。

研究成果の概要(英文)：Retinal prostheses usually use an external camera, which fixed on a head-mounted device. Therefore, it is impossible to change the visual field of prosthetic vision by eye movement. To bring the prosthetic vision closer to natural vision, we proposed gaze feedback system for prosthetic vision. First, we demonstrated the efficacy of the gaze feedback system for improving eye-hand coordination. Then, we developed a prototype system of retinal prosthesis with a gaze feedback system. However, several issues of the prototype were revealed by our study. The main issues were long processing time and heavy device weight. To overcome these issues, we proposed a new eye-tracking method that estimates direction of gaze using stimulus artifacts generated by a retinal prosthesis. To confirm its feasibility, we evaluated the accuracy of the eye-tracking method using animal models. These findings from this study demonstrated that gaze direction was able to be estimated using the proposed method.

研究分野：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：人工網膜 眼球運動 視線解析

### 1. 研究開始当初の背景

網膜色素変性による中途失明者の視機能再建することを目的とした人工網膜の開発が国内外で進んでいる。人工網膜とは電子機器で網膜の機能を代替して視覚を再建する埋込型医療機器である。すでに様々な臨床研究が行われ、失明状態にある患者に対しても光感覚を惹起できることが確認されている。

しかし、人工網膜によって得られる視覚は健常人の視覚とは幾つかの点で異なる。その1つが眼球運動である。

現行の人工網膜では眼鏡枠に固定されたカメラから画像取得を行っているため、眼球運動で視線を変えても見える映像が変わらない。視線方向を変えるためには顔の向きを変える動作(スキャニング)を頻繁に行う。加えて、眼球の視線方向とカメラの捉える方向に乖離が生じる可能性があるため、対象物の位置の把握に誤認が生じる可能性が危惧される。

もし眼球運動に応じて視線方向に一致した映像を人工網膜で呈示できれば、上記の問題を解決できるかもしれないと考えた。具体的には、非侵襲的に視線方向を検出し、その視線方向に応じて画像取得を行って人工網膜に映し出すシステムである。本研究ではこの機構を視線方向フィードバック機構と呼ぶことにする。

### 2. 研究の目的

本研究では視線方向フィードバック機構の開発と評価を目的に研究を行った。

我々が考案した視線方向フィードバック機構は、前眼部周囲に視線検出装置を設置して、視線方向を取得する。そして広画角の体外撮像カメラで外界の画像を取得し、視線方向に一致する領域の画像のみを切り出して人工網膜本体に送信するシステムである(図1)。



図1. 視線方向フィードバック機構のイメージ図

上記の目的を達成するために、本研究で以下の3つの項目について検討を行った。

(1) 視線方向フィードバック機構の有効性評価

(2) 視線方向フィードバックの人工網膜の試作とその評価

(3) 視線方向フィードバック機構向け新規視線解析法の考案とその評価

### 3. 研究の方法

(1) 視線方向フィードバック機構の有効性評価

まず視線方向フィードバック機構を取り入れた人工網膜シミュレータを試作した。人工網膜シミュレータとは、人工網膜で得られる人工の視覚を疑似体験できる装置である。ヘッドマウントディスプレイ(HMD)と体外撮像カメラとノートパソコンで構成され、体外撮像カメラを使って外界の画像を取得して、49個(7×7)の光点の集まりに変換してHMD内に呈示する装置である。

この人工網膜シミュレータに、市販の視線解析装置(HMD Eye Tracking Systems, Arrington Research社製)を組み込み、視線方向フィードバック機構の人工網膜の見え方を疑似体験できるようにソフトウェアを作成した。このソフトウェアでは視線方向装置から得た空間座標をベースに、視線方向に一致下領域を切り出して、HMD内で視線の延長線上の領域に光点の集まりとして呈示する。

試作した人工網膜シミュレータを用いて、健常人被験者10例を対象に、視線方向フィードバック機構の有効性をローカリゼーションテストで評価した。ローカリゼーションテストとは手と目の協応動作を定量評価する検査方法で、タッチパネルディスプレイ上に正方形の視標(視角10度)を呈示し、視標の中心を指でタッチさせ、視標とタッチ位置のずれの量を自動計測する(Endo T, et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016)。この検査は既に人工網膜の臨床試験にて、視機能検査の1つとして用いられている。視線方向フィードバック機構有り無しの場合でローカリゼーションテストの成績を比較した。

(2) 視線方向フィードバックの人工網膜の試作とその評価

実際に人工網膜フィードバック機構を組み込んだ人工網膜システムを試作することで、同機構の実現可能性について検討した。試作機は、既存の既製品を組み合わせで作成した(図2)。

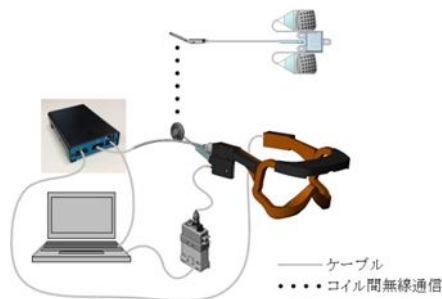


図2 試作した視線方向フィードバック機構を備えた人工網膜の試作機の模式図

本試作機はニデック社の協力を得て開発した。同社の人工網膜システムにディテクト社

製の小型視線解析装置を組み込み、独自に開発したソフトウェアをノートパソコン上で稼働させて全体のシステムの制御を行った。

評価試験として、視線方向と刺激データのずれ量、遅延時間を測定した。

ずれ量の測定では、健康人被験者7名を対象に試作機を装着させて実験を行った。実空間において15度間隔で中央、上下左右、斜め方向の9箇所を視標を設置し、眼球運動のみで視標に視線を移動させた(図3)。そして、刺激の基準となる映像の中心と実際の視標とのずれの大きさを測定した。

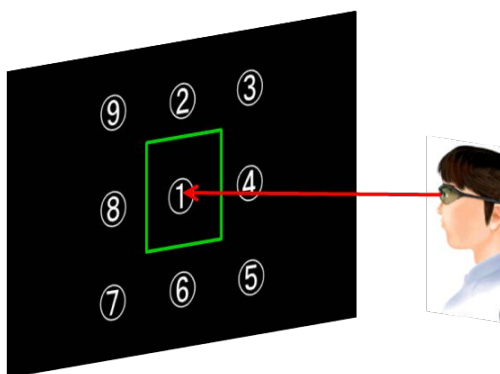


図3. ずれ量の測定実験の模式図

遅延時間の測定では、試作機を装着させた被験者に対して図4のように黒領域から白領域に視線をサックード運動させる試行を行わせた。視線方向フィードバックが正常に行われていれば、白領域に視線を移動するのに応じて、刺激が発生するはずである。そこで、眼球運動を眼電位(EOG)をオシロスコープでモニターしながら、人工網膜の刺激電極ユニットからの出力電圧を同じオシロスコープでモニターした。

EOG電位を解析して、視線が白領域に入った瞬間の時刻を算出した。同時に刺激電極ユニットからの出力が行われた時刻を解析した。両者の差分をとって遅延時間を算出した。なおこの測定試行は150回繰り返して行われた。

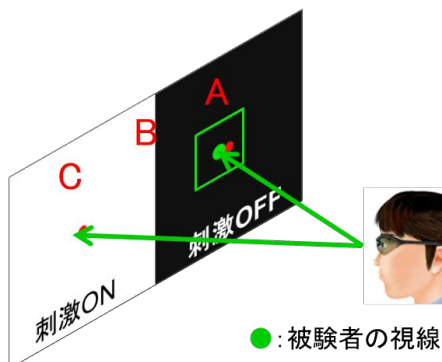


図4. 遅延時間の測定実験の模式図

(3) 視線方向フィードバック機構向け新規視線解析法の考案とその評価

研究成果の章でも記述するが、(2)の実験の結果、既存の視線解析装置をそのまま視線方向フィードバックの人工網膜に流用すると幾つかの問題点が生じることが分かった。

主な問題点は、体外装置の重量が大きいこと、そして遅延時間が大きいことである。原因球面の結果、この問題点は試作機に組み込まれていた視線計測システムに起因することが明らかとなった。

試作機に用いられた視線解析装置は画像解析法と呼ばれる方式の視線解析装置である。本方式は視線検出方法として一般的に使われている。しかし、この方式は画像処理に時間がかかるためリアルタイムフィードバックには適さないことが分かった。また画像解析法では、視線を検出するために前眼部画像を撮影するが、その撮影に用いる前眼部撮影カメラとカメラの保持フレームが体外装置の重量増加の原因となっていた。

これらの問題点を解決するために、画像解析型以外の視線計測手法を検討した。既存の方法ではサーチコイル法と眼電図法が挙げられる。サーチコイル法はシステムのサイズや重量が大きいという問題点がある。一方、眼電図法の視線解析システムは軽量で処理時間も短い、人工網膜の対象となる網膜色素変性患者ではその疾患のため、眼電図が減弱し検出が困難である。よって、どの既存手法でも上記問題点の解決に至らないことが分かった。

そこで、新しい視線検出方法を考案した。考案した視線解析法は人工網膜で発生する刺激パルスを利用する方法である。人工網膜からの刺激パルスによって、眼周囲の皮膚上の電位が変動することが知られている。

刺激パルスの発生源である刺激電極は眼球に固定されていることから、眼球運動に伴って刺激電極の位置が変位するはずである。刺激電極の位置が変われば、皮膚上で捉えられる電位変動にも変化が生じると考えた。

もしこの仮説が正しければ、皮膚上の電位の変化を解析することで視線方向を推定できるはずである。また皮膚電位を捉えるという点においては、EOG法と類似しているため、システムの軽量化と処理時間の短縮が可能である。加えて、電位変動の発生源は人工網膜によるものであるため、疾患の有無にかかわらず電位変動が発生する。そのため、上記の問題点を全て解決できる可能性がある。

新規視線解析の実現可能性を検証するため、動物モデルを用いて新手法の精度を評価した。ネコの眼球(n=5)に人工網膜用の刺激電極を埋植した。0.5msのパルス幅で0.1~0.5mAの強度の刺激パルスを通電した。皮膚電位の変化を検出するための記録電極は対象眼の瞼裂周囲の鼻側と耳側に設置した。記録電極間の電位差を連続測定した(図5)。

そして新手法の精度を評価するために、眼

底を光照射して眼前 1.0 m に設置したスクリーンに眼底像を投影することで、精密に視線方向を測定した。眼底投影で測定した視線方向と、皮膚電位の振幅変化量との関係を調べた。

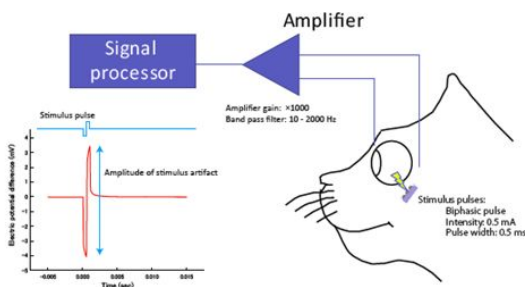


図 5. 新手法の精度評価試験の模式図

#### 4. 研究成果

##### (1) 視線方向フィードバック機構の有効性評価

視線方向フィードバック機構を備えた人工網膜での見え方を再現する人工網膜シミュレータを試作した。本装置を用いて視線方向フィードバック機構の有効性評価試験を実施した。

評価試験では視線方向にかかわらず常にカメラ正面の映像を切り出して呈示する方法と（視線フィードバック無）視線方向に応じた方向の映像を切り出して呈示する方法（視線フィードバック有）のそれぞれの条件でローカリゼーションテストの結果を比較した。

その結果、ずれの大きさは視線フィードバック無にて  $14.5 \pm 2.6$  度（平均  $\pm$  標準偏差）に対して、視線フィードバック有では  $9.2 \pm 2.8$  度と有意に小さくなった（ $p < 0.001$ ）。このように視線方向フィードバック機構が人工網膜に加わることで、より正確に対象物の位置を同定できることが示された。この成果は国際学会で発表された（Hozumi et al, ARVO 2016）。

その後、同様の実験は海外の研究チームでも実施され視線方向フィードバック機構の有効性を示す結果が、健康人被験者のみならず（Titchener et al, TVST 2018）、実際に人工網膜を使用している患者においても（Caspi et al IOVS 2018）視線方向フィードバック機構を組み入れることで対象物の位置の同定の精度が向上することが報告されるようになった。

以上のように視線方向フィードバック機構は人工網膜において有効であることが明らかとなった。

##### (2) 視線方向フィードバックの人工網膜の試作とその評価

既存の視線解析装置を利用して、視線方向フィードバックを備えた人工網膜システムの試作機を開発した。本試作機を用いて、評

価試験を実施した。

視線検出の精度は約 1 度程度の誤差に収まった。人工網膜の最小電極間隔は視角で約 2 度であるため、この誤差は実用化にあたり許容範囲内と考えられる。

視線の変化を捉えてからそれを刺激に反映するまでの遅延時間は 300 ~ 800 ms だった（図 6）。これは我々が臨床研究で用いた人工網膜システムの遅延時間と比較して 8 倍も大きい。遅延時間が大きいことは、時間分解能の低下に繋がる。特に動きの激しい対象物の場合、その位置の認識精度を低下させることが懸念される。

試作機の体外装置の重量は 300 ~ 400 g だった。重量が大きいことが原因で、長時間の連続使用時に、体外撮像カメラの位置がずれて視線方向と呈示画像とのマッチングがずれてしまう問題や、被験者が疲労しやすくなるという問題が生じた。

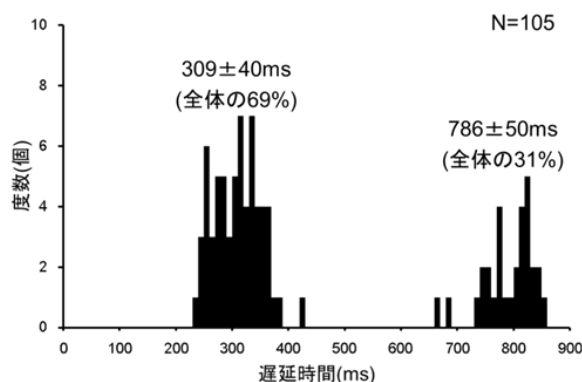


図 6. 遅延時間の度数分布

##### (3) 視線方向フィードバック機構向け新規視線解析法の考案とその評価

上記（2）で明らかとなった問題点を解決するため、当初の研究項目を一部変更し、処理時間の短縮と体外装置の軽量化を目指した検討を進めた。その結果、新しい視線解析法の考案に至った。

考案した新規視線解析方法の有効性評価を行った結果、我々が立てた仮説のとおり、視線の変化に応じて眼瞼裂周囲の皮膚上の電位が変化することを確認した。さらに 5 例全例で視線方向と電位変動の振幅との間に高い相関関係を認めた（ $r > 0.99$ ,  $p < 0.05$ , Pearson's correlation analysis）。

そこで一次回帰式を作成し、皮膚電位の変化から視線方向を推定したところ、その誤差の分布は標準偏差で 0.5 度以内であることが分かった（図 7）。人工網膜の最小電極間隔は約 2 度程度であることから、その視線検出精度は要求精度を十分に満たす。

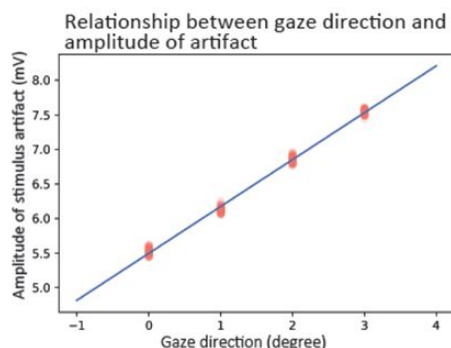


図7. 皮膚電位の変化量と視線方向の関係

この成果は特許として出願し、さらに国際会議 (Kanda et al, ARVO2017) にて発表した。海外のグループでも人工網膜に視線方向フィードバックを組み込む研究が進められており、我々が考案した視線検出方法は大きな注目を集めた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 13 件)

主なものを列挙

Kanda H, Nakano Y, Terasawa Y, Morimoto T, Fujikado T. The relationship between retinal damage and current intensity in a pre-clinical suprachoroidal-transretinal stimulation model using a laser-formed microporous electrode. J Neural Eng, 14(5), p.56013, 2017

Nakano Y, Terasawa Y, Kanda H, Tashiro H, Osawa K, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T, A Sinusoidal Electrical Pulse Is More Efficient to Evoke Retinal Excitation than a Rectangular Electrical Pulse for Retinal Prostheses, Sensors and Materials, in press

Nakano Y, Terasawa Y, Kanda H, Osawa K, Miyoshi T, Sawai H, Fujikado T, Effectiveness of triangular and sawtooth pulses in a retinal prosthesis with suprachoroidal-transretinal stimulation (STS), Japanese Journal of Visual Science, in press

Endo T, Kanda H, Hirota M, Morimoto T, Nishida K, Fujikado T. False reaching movements in localization test and effect of auditory feedback in simulated ultra-low vision subjects and patients with retinitis pigmentosa. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 254(5), pp. 947-956, 2016

Endo T, Fujikado T, Shimojyo H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K. Stereoscopic perception of 3-D images by patients after surgery for esotropia. Jpn J

Ophthalmol, 60(1), pp. 7-13,2016

〔学会発表〕(計 36 件)

主なものを5件を列挙

Kanda H, Satonaka S, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T, Novel eye-tracking method for retinal prostheses. ARVO 2017  
K Hozumi, T Endo, M Hirota, H Kanda, T Morimoto, K Nishida, T Fujikado, Evaluation of reaching movement and mobility with a prosthetic vision simulator. Artificial Vision 2017

Kanda H, Novel eye-tracking method for retinal prostheses. The 1st International Symposium on Systemus Intelligence Division 2018

Hozumi K, Endo T, Hirota M, Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Nishida K, Improvement of reaching movement in subjects with retinal implant stimulator with gaze feedback system, ARVO 2016

里中俊太、伊藤邦彦、角谷俊文、神田寛行、大澤孝治、視線追尾型人工視覚システムの試作とその検証、第51回日本眼科学学会総会、2015

〔図書〕(計 1 件)

眼科臨床エキスパート 網膜変性疾患のすべて 第2章総論 V 治療 C.人工網膜、編集：村上 晶/吉村 長久、分担執筆：神田 寛行、医学書院

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：視線検出装置、および、視覚再生補助装置

発明者：里中俊太、神田寛行、不二門尚、森本壮

権利者：

種類：特許

番号：特開 2018-29857(P2018-29857A)

出願年月日：2016.8.26

国内外の別：国内

取得状況 (計 2 件)

名称：視機能評価プログラム及び視機能評価装置

発明者：不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦

権利者：株式会社ニデック

種類：特許

番号：特許 6128814

取得年月日：2017.04.21

国内外の別：国内

名称：視覚再生補助装置  
発明者：米澤栄二、神田寛行  
権利者：株式会社ニデック  
種類：特許  
番号：特許 5866884  
取得年月日：2016.1.15  
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

・感覚機能形成学教室ホームページ

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/sensory/www/>

6．研究組織

(1)研究代表者

神田 寛行 (KANDA, Hiroyuki)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50570248