

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09949

研究課題名（和文）人工知能を用いた人工網膜における刺激の最適化

研究課題名（英文）Optimization of retinal prosthetic stimulation by artificial intelligence

研究代表者

三好 智満 (Miyoshi, Tomomitsu)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70314309

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：STS方式の人工網膜からの刺激によって脳に生じる誘発反応を、機械学習を用いることで評価することを試みた。再帰型ニューラルネットに学習させることで網膜のどの刺激電極が刺激されたかを推定することが可能であり、その推定率を指標に刺激の特性を評価できると考えられた。単一ニューロン記録では同じ刺激条件でも生じる反応の強さに変動があるが、他の方式で言われるような刺激場所が細胞体か軸索かなどの要因ではなかった。一方でOff中心型細胞はOn中心型細胞よりも低い閾値で興奮することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視細胞の変性疾患に対して残存細胞を電気刺激する人工網膜による視機能は、健常人の視覚よりもはるかに分解能が低く、より優れた刺激を開発する必要がある。本研究では誘発反応を使って網膜刺激を定量的に評価する方法を確立した。動物実験の結果ではあるが、将来、人工網膜を埋植した人においても、脳から誘発反応などを非侵襲的に記録し同様の方法を用いることで、刺激パターンを最適化することが原理的に可能であり、QOLの向上に資することが期待される。

研究成果の概要（英文）：We attempted to evaluate the evoked response in the brain caused by stimulation from the artificial retina of the STS type by using machine learning. By training a recurrent neural network, it was possible to estimate which stimulating electrode in the retina was stimulated, and it was thought that the characteristics of the stimulation could be evaluated using the estimation rate as an index. In the single neuron recording, there was variation in the strength of the response even under the same stimulation conditions, but this was not due to factors such as whether the stimulated site was cell body or axon, as is the case in other stimulation methods. On the other hand, Off-centered cells were found to be excited at a lower threshold than On-centered cells.

研究分野：感覚生理学

キーワード：人工網膜 電気刺激 誘発反応 機械学習

### 1. 研究開始当初の背景

視細胞が障害される網膜色素変性などの眼疾患に対して、網膜の残存神経細胞への電気刺激によって人工的な光覚(フォスフェン)を発生させる人工網膜の研究が国内外において精力的に行われている。国外の研究グループから提唱されている人工網膜には、眼球内から電極を網膜にピンで固定する網膜上刺激方式、網膜剥離によって一時的に剥がした網膜と色素上皮層の間に電極を設置する網膜下刺激方式、の2種類が存在する。どちらも網膜に電極を直接接触させる方式であるが、網膜への手術侵襲が大きく、長期的にも網膜にダメージを与えるという問題がある。そのため、我々は、網膜に直接電極を接触させず、強膜内に電極を埋植して通電する脈絡膜上-経網膜刺激方式(STS方式)を考案し、開発を進めてきた。一方で、得られる視機能にはどの方式であっても健常人からはかけ離れており、飛躍的な改善が必要であった。

### 2. 研究の目的

人工網膜において網膜を電氣的に刺激するパラメータは、カメラで捉えた外界の画像を画素に分割し、その輝度情報を刺激パルスに単純に変換して作られることが普通であるが、現実に得られる感覚からみるとこれだけでは不十分であることがわかっている。しかし人工網膜で生じる視覚中枢の反応については、動物実験においても、単発刺激に対する網膜部位再現を調べるのが殆どで、時間ドメインと空間ドメインの両方に着目してより自然な感覚を実現する試みがなされていない。それには脳における視覚機能評価の方法論的問題がある。そのため、本研究では、我々が提唱したSTS方式の人工網膜について、網膜の多点電極からの刺激によって生じる皮質脳波の多点記録データを、近年発展の著しい人工知能の手法を用いて解析することで、より自然刺激の結果に近い感覚を引き起こす最適な刺激パラメータの作成法を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

麻酔非動化したネコを用い、脈絡膜上-経網膜刺激(STS)用の49極多点刺激電極アレイを左眼球の強膜内に埋植し、左大脳皮質視覚野を含む領域上に皮質電位(ECoG)記録用の16極の多点記録電極(1極の直径は0.8mm, 電極中心間距離は2.5mmの4x2列のアレイ2枚)を設置した。STS方式の刺激電極の位置の同定は光干渉断層撮影装置を用いて実験中に同定し、網膜の眼底写真上にマッピングした。網膜の1点または多点からの両相性STSによって生じるECoGを多点で記録し、与えた電気刺激のパターンと得られたECoGとの関係を解析した。通常の誘発反応としての解析に加え、機械学習の手法を用いて、記録されたECoGデータから逆に刺激を推定できるかどうか調べた。また、電気刺激による反応の再現性を確認するため、外側膝状体ニューロンの反応性を調べ、その反応性のバリエーションを検討するために、使用した電極のタイプ、動物個体、刺激電極と細胞体との位置関係、細胞タイプなどの要因との関連を調べた。

### 4. 研究成果

左眼球に埋植した電極アレイの49極のうち8極を用いてそれぞれ単独に1Hz 両相性STSを与え、左大脳皮質の記録された誘発反応を平均加算した。その結果の例を図1に示す(500uA, 0.5Hzの刺激、刺激電極8個のうち5個のデータを示す)。異なる電極から刺激した場合に得られる誘発反応のパターンは異なることがわかった。このような刺激をそれぞれの電極から各1000回与えた時の波形を計測し、機械学習に供した。大多数のデータを学習用に使い、残りのデータを学習済みモデルの検証用に用いた。刺激後20-200msecの波形をそのままdense neural networkとLSTM(再帰型ニューラルネットの1種)のモデルに学習させたところ、学習に成功しなかった。決定木の

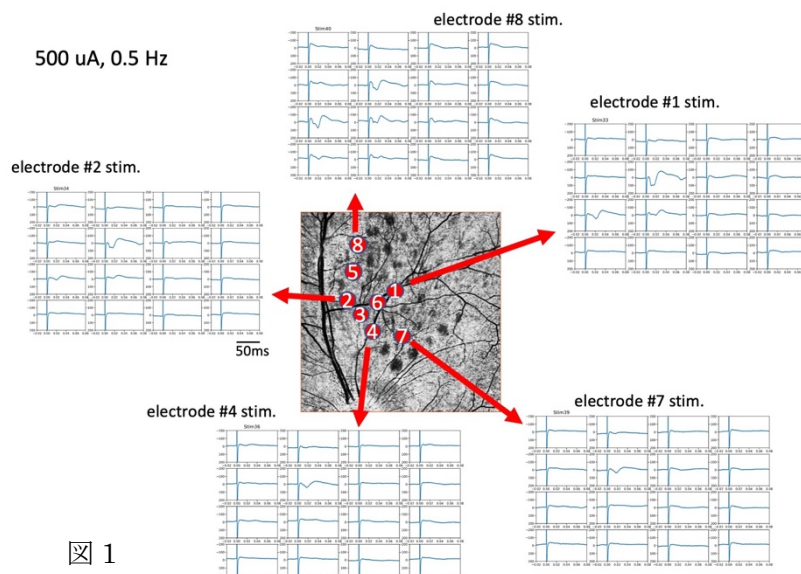


図 1

の出力を比較し、決定木の性能が最も優れていた。決定木の出力を比較し、決定木の性能が最も優れていた。決定木の出力を比較し、決定木の性能が最も優れていた。

一種である LightGBM を用いて特徴量の評価を行ったところ、刺激後 20-120 ミリ秒の時間ドメインかつ 100Hz 以下の周波数ドメインの波形成分と、120-220 ミリ秒かつ 100-200Hz の波形成分の 2 つの成分に特徴量が多いことがわかった。(図 2) そのため、この成分を用いて LSTM に学習させたところ学習は成立し、検証用データを用いてどの電極から刺激されたかを推定したところ、学習済みモデルによる正答率は 0.518 であり、チャンスレベルの 0.125 よりも高かった。(図 3) 機械学習モデルによる正答率を評価することによって、刺激の有効性を評価することも可能であると考えられた。

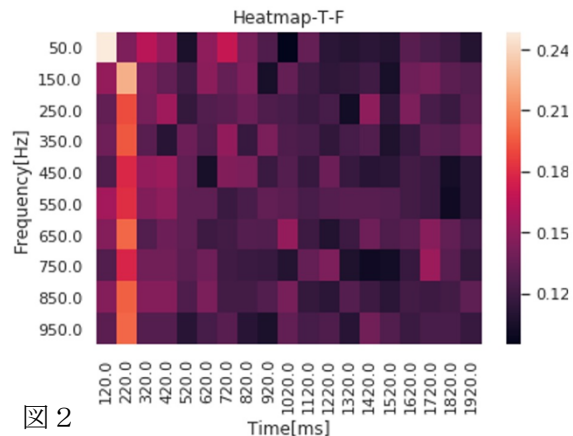


図 2

空間パターンを学習できるかどうかを調べるため、網膜の複数箇所を同時に刺激し、大脳皮質の多点電極から記録した皮質電位を用いて、同様に網膜刺激電極の推定を試みた。3 個の電極の組合せを複数セット作成し、同時に刺激する 3 極の組合せを変えることで空間パターンの異なる刺激を行った。その結果、刺激電極パターンの弁別を有意に行うことはできなかった。電極の単独刺激では有意に弁別できたデータを取得した実験と同じ動物の実験回のデータを用いており、電極の埋植部位や皮質電極の設置部位などの条件は同一であったため、要因は他にあると考えられた。1 つの可能性として、単独の網膜電極の刺激の際には、電極ごとに弁別確率に違いがあったことから、パターン刺激を意図して組み合わせた電極セットの中に弁別の難しい電極が含まれた、などのことが、パターン弁別に不利な方向に働いたことが想定され、さらなる検討を要すると考えられた。

空間パターンの異なる刺激を行った。その結果、刺激電極パターンの弁別を有意に行うことはできなかった。電極の単独刺激では有意に弁別できたデータを取得した実験と同じ動物の実験回のデータを用いており、電極の埋植部位や皮質電極の設置部位などの条件は同一であったため、要因は他にあると考えられた。1 つの可能性として、単独の網膜電極の刺激の際には、電極ごとに弁別確率に違いがあったことから、パターン刺激を意図して組み合わせた電極セットの中に弁別の難しい電極が含まれた、などのことが、パターン弁別に不利な方向に働いたことが想定され、さらなる検討を要すると考えられた。



図 3

人工網膜では網膜電気刺激によって生じる興奮の広がる網膜上の大きさが知覚認知の基盤であり、刺激の弁別を考える時にも重要な要素である。この大きさには、閾値と、閾値を越えた刺激による反応性の両方が関与する。STS の場合、刺激電極が網膜の神経細胞との間に距離があるため、他の刺激方式に比べて刺激のために多くの電流量が必要であり閾値が高い。しかし、外側膝状体中継細胞からの単一ユニット記録によって、記録ユニットと刺激点との間の距離と閾値との関係を調べると、同じ距離であっても閾値が記録ユニット毎に大きく異なっていた。また閾値を超えた刺激による興奮の広がりにもバリエーションがあった。このような反応性のバリエーションの原因を明らかにするために、どのような要因が関係するかを調べた。記録ユニットのタイプ (On 中心型 Y 細胞, Off 中心型 Y 細胞, On 中心型 X 細胞, Off 中心型 X 細胞)、刺激点が記録ユニットの位置よりも鼻側か耳側か、用いた刺激電極が単独電極かアレイ電極か、あるいは埋植手術の違いなど記録動物個体ごとの差によるものか、を検討した。その結果、どれも反応性のバリエーションを説明する有意な要因ではなく、網膜刺激で問題になる細胞体ではなく通過線維を刺激してしまう現象もこのバリエーションを説明するものではないことが分かった。一方、Off 中心型細胞は On 中心型細胞よりも統計学的に低い電流量で反応する傾向にあることがわかった。これは網膜内における樹状突起の分枝する深さの違いに関係していると推測された。

人工網膜では網膜電気刺激によって生じる興奮の広がる網膜上の大きさが知覚認知の基盤であり、刺激の弁別を考える時にも重要な要素である。この大きさには、閾値と、閾値を越えた刺激による反応性の両方が関与する。STS の場合、刺激電極が網膜の神経細胞との間に距離があるため、他の刺激方式に比べて刺激のために多くの電流量が必要であり閾値が高い。しかし、外側膝状体中継細胞からの単一ユニット記録によって、記録ユニットと刺激点との間の距離と閾値との関係を調べると、同じ距離であっても閾値が記録ユニット毎に大きく異なっていた。また閾値を超えた刺激による興奮の広がりにもバリエーションがあった。このような反応性のバリエーションの原因を明らかにするために、どのような要因が関係するかを調べた。記録ユニットのタイプ (On 中心型 Y 細胞, Off 中心型 Y 細胞, On 中心型 X 細胞, Off 中心型 X 細胞)、刺激点が記録ユニットの位置よりも鼻側か耳側か、用いた刺激電極が単独電極かアレイ電極か、あるいは埋植手術の違いなど記録動物個体ごとの差によるものか、を検討した。その結果、どれも反応性のバリエーションを説明する有意な要因ではなく、網膜刺激で問題になる細胞体ではなく通過線維を刺激してしまう現象もこのバリエーションを説明するものではないことが分かった。一方、Off 中心型細胞は On 中心型細胞よりも統計学的に低い電流量で反応する傾向にあることがわかった。これは網膜内における樹状突起の分枝する深さの違いに関係していると推測された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miyoshi Tomomitsu, Morimoto Takeshi, Sawai Hajime, Fujikado Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Spatial Resolution of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation Estimated by Recording Single-Unit Activity From the Cat Lateral Geniculate Nucleus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 717429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2021.717429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 三好 智満、不二門 尚	4. 巻 26
2. 論文標題 人工網膜の現状と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生理人類学会誌	6. 最初と最後の頁 97～102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20718/jjpa.26.4_97	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Kentaro, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Sakaguchi Hirokazu, Kamei Motohiro, Miyoshi Tomomitsu, Fujikado Takashi, Nishida Kohji	4. 巻 67
2. 論文標題 The influence of stimulating electrode conditions on electrically evoked potentials and resistance in suprachoroidal transretinal stimulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 182～188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10384-022-00972-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Miyoshi Tomomitsu, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi
2. 発表標題 Single unit responses by prosthetic retinal stimulation: interaction of two consecutive stimulation
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyoshi T, Naito T, Hashizume K, Imai R, Morimoto T, Fujikado T
2. 発表標題 Estimation of prosthetic retinal stimulating electrode from cortical response by machine learning
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyoshi T, Morimoto T, Fujikado T
2. 発表標題 Analysis of single unit responses by prosthetic retinal stimulation
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会（日本解剖学会合同大会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyoshi T, Naito T, Imai R, Morimoto T, Fujikado T
2. 発表標題 Estimation of stimulating electrodes in retinal prosthesis by recurrent neural network
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	内藤 智之 (Naito Tomoyuki)  (90403188)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授  (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	森本 壮  (Morimoto Takeshi)  (00530198)	大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授    (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関