

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25560259

研究課題名(和文)人工網膜における電気刺激の効率低下のシステム生理学的対策

研究課題名(英文) Physiological approach against stimulation efficiency decline of retinal prosthesis

研究代表者

三好 智満 (MIYOSHI, Tomomitsu)

大阪大学・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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：人工的な感覚入力におこる心理物理的順応現象はBMIの有効性に悪影響を与えうる。そのため脈絡膜上-経網膜刺激方式の人工網膜を用いて、電気生理学的に順応現象を評価し、操作することを試みた。ネコ大脳皮質視覚野の多点皮質電図から網膜電気刺激による誘発反応を記録し、頻回電気刺激による反応の減弱を記録することができた。しかし、当初計画した他の大脳皮質への同時刺激によって、この減弱は影響を受けなかった。順応を防ぐ方法についてはさらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Psychophysical adaptation will affect the effectiveness of Brain-Machine interface which send artificial sensory input to the brain. Here we tried to evaluate and manipulate the adaptation in suprachoroidal-transretinal stimulation-type retinal prosthesis with electrophysiological method. The decline of evoked response by repetitive retinal stimulation was able to be recorded in cat visual cortex with multichannel electro-corticogram. Simultaneous stimulation to other cortical area which we tested could not change the decline of evoked response. Strategy for preventing adaptation was shown to be more investigated.

研究分野：感覚生理学

キーワード：electrical stimulation adaptation retina cortex prosthesis

1. 研究開始当初の背景

神経系には、同じ感覚刺激が連続して入力されると、その刺激に対する感覚量が順次小さくなっていく、順応と呼ばれる現象がある。この現象は通常の生体においては、例えばバックグラウンドノイズに対する会話の聞き取りや、様々に変化する背景の明るさの中で文字や物体の形状を見る、など、意味のある刺激、あるいは、新規な刺激に対してより応答しやすくなることに役立っている。しかし、刺激電極の数の物理的制限のために脳への入力数が限られている脳-機械インターフェース (Brain-Machine interface, BMI) によって感覚補綴を行う場合には、この順応現象によって限られた数しかない脳への人工的な入力が飽和してしまうことによって、情報が伝わりにくくなる恐れがある。我々のグループは人工網膜の新規の刺激方式である脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)方式をこれまで開発し、機能的評価を行ってきた。ヒトの人工網膜の試験においても順応が生じることが報告されているため、STS方式においても今後の実用化過程において順応が問題となることが予想された。

2. 研究の目的

順応そのものは心理物理的現象であり、動物実験で評価することは原理的に難しい。しかし、電気生理学的な指標が順応を反映すると考えられる。先に述べた背景を踏まえ、本研究は、STS方式の人工網膜において、感覚情報処理システムの観点から、実験動物を用いた電気生理学的手法によって順応現象を評価し、さらに電気刺激を用いて非網膜性の脳への入力を修飾することによって、順応を操作することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物として、ネコを用いた。視覚系のシステム生理学において多く使われて実績のある動物であり、しかも、人工網膜用の電極アレイを埋め込むのに十分な大きさの眼球を有する。電極アレイとしては、臨床試験に使われるものと同形状の電極を49極(ただしそのうち通電可能なものは9極)有するものを用いた。左眼球の側頭側から上方にかけての場所に強膜ポケットを作成し、電極アレイを挿入、固定した。電極位置は、OCTを用いて網膜の血管走行パターンとの関係として同定した。また動物の眼前に立てたスクリーン上に、視神経円板や網膜の血管走行パターンを投影して記録し、さらにその上に電極位置や、記録したニューロンの受容野、誘発反応の網膜対応領域を併せて記録した。視交叉、大脳皮質の刺激のためには径200 μ mの軟ステンレス線を2本貼り合わせたものを用いた。コンピュータ制御の多チャンネル電気刺激装置を用い、二相性刺激を行った。

記録として、単一ニューロン刺激の場合は、頻回刺激の前後を比較して定量的評価を行

うことが難しかったため、硬膜を除去した大脳皮質から皮質電図を記録した。直径1mmの記録電極がシリコン板に16極埋め込まれた多点電極板を準備し、それぞれの電極からの皮質電図を多チャンネル増幅器を用いて記録した。

4. 研究成果

(1)皮質電図の記録部位として、17野からの記録を試みた。半球間裂に多点電極板を挿入したが、設置可能な網膜電極の場所では、大脳皮質の対応部位が表面に出ていないため誘発反応が比較的小さくしか記録できず、現在の刺激電極と記録電極の組み合わせでは有効な評価は行うことが難しいと考えられた。18野は多くが大脳皮質の上面に露出しており、網膜電極の刺激に対する反応を大きく記録できたため、主に18野で評価を行うことにした。18野における皮質電図の各記録電極における視野対応は17野よりも粗いが、そもそも刺激電極の間隔が離れていることから問題にはならないと考えられた。図1に、誘発反応の例を示す。この記録電極では、ある網膜電極を刺激した際に、刺激の約10msec後に大きな陽性のピークが、約20msec後には陰性のピークが観察され、網膜刺激がこの場所から遠ざかるとこの反応は漸減した。

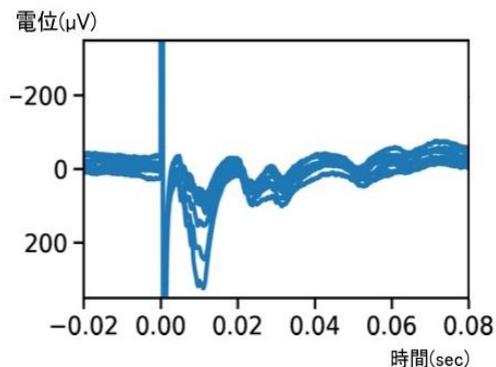


図1. 網膜刺激に対する誘発反応の例

(2)網膜刺激に対する誘発反応は複数回の刺激を加算平均して観察する必要があるため、50回又は100回の2秒毎の平均加算刺激の間に、網膜頻回刺激を刺激電極を変えながら行い、頻回刺激の前後における誘発反応の大きさを比較した。網膜刺激電極からの部位対応がある記録電極のうち大きな反応が得られたものの組み合わせに対して調べた。頻回刺激の頻度を1Hz、5Hz、10Hz、20Hzと変化させて調べたところ、実際の人工網膜の最大刺激頻度である20Hzにおいて減衰の程度が最も大きく、頻回刺激によって誘発反応の振幅は10%前後減少した。次に網膜頻回刺激と同じタイミングで大脳皮質感覚野(3野)に1mAの電気刺激を与えたが、誘発反応の振幅は感

覚野の刺激が無い時とに差が見られなかった。

(3)当初に計画した、頻回刺激と誘発反応記録用の刺激を上記の様に分けた場合には、頻回刺激の効果を観察することが難しいことがわかった。そのため、頻回刺激そのものによって生じる誘発反応を評価した。20Hz100発の頻回網膜電気刺激を30秒の間隔をあけて30回から50回程度繰り返した。そして、各頻回刺激の100発の刺激中で最初から1番目のみ、2番目のみ、3番目のみ、・・・100番目のみの刺激によって生じた誘発反応をそれぞれ別に平均加算して、1つの頻回刺激を加えている間に誘発反応がどのように変化しているかを調べた。20Hzの刺激の場合は50msec毎に刺激が入るが、誘発反応は50msecを越えることがあり、そのために、前の刺激の結果が次の誘発電位に影響を及ぼす、いわゆる"steady-state"に近い波形になるが、誘発反応の潜時は10msec付近であるため、20Hzの頻回刺激の場合には解析に問題は生じないと考えられた。ただし、頻回刺激の最初の数回は定常状態になる前の誘発反応が生じているため、それ以降の刺激による反応とは形や大きさが異なっていた。波形の例を図2に示す。

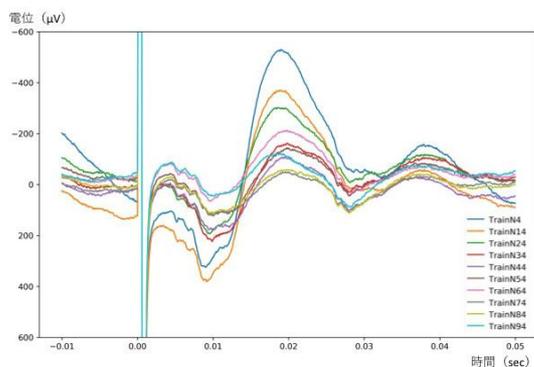


図2 頻回刺激の4発目の刺激およびそれから10回毎の刺激によって生じる誘発反応の例。単発刺激による誘発反応と同じく、10msec 付近の潜時で陽性のピーク、20msec 付近に陰性のピークが観察される。

(4)最も誘発反応の特徴を表す、10msec 付近の陽性ピーク(P1)と20msec 付近の陰性ピーク(N1)の差を取って、100回の頻回刺激の1回目から100回目までの刺激による誘発反応を計測し、最大値に対して標準化することで、頻回刺激による振幅の変化を調べた。その結果、頻回刺激によって振幅は一定の速度で減衰し、おおよそ50回以降は一定の値に近づくことがわかった(図3のcontrolを参照)。これは心理物理学的な順応の現象と大きく矛盾せず、順応現象の生理学的指標として使用できると考えられた。なお、外側膝状体の

誘発電位ではこのような現象は観察されず、大脳皮質において初めて生じる現象と考えられた。次に、この網膜頻回電気刺激に加えて同時に、体性感覚野、あるいは運動野に同時に電気刺激を加え、誘発反応の低下に影響を与えるかどうかを調べた。その結果、明らかな影響は認められなかった(図3, 同時刺激を参照)。同時刺激のタイミング、刺激を付加する部位など、様々な要因があり、今後さらに検討する必要があると考えられた。

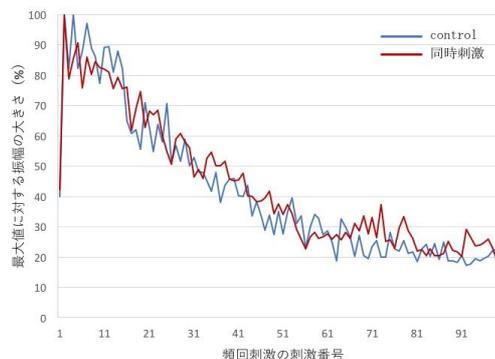


図3 頻回刺激の電気刺激毎に生じる誘発反応のP1-N1の変化。最大反応を100%として標準化した。「同時刺激」は体性感覚野への同時刺激を示す。

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2件)

Lohmann TK, Kanda H, Morimoto T, Endo T, Miyoshi T, Nishida K, Kamei M, Walter P, Fujikado T., Surgical feasibility and biocompatibility of wide-field dual-array suprachoroidal-transretinal stimulation prosthesis in middle-sized animals. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 254(4):661-673, 2016, 査読有, DOI: 10.1007/s00417-015-3104-1.

Suematsu, N., Naito, T., Miyoshi, T., Sawai, H., Sato, H. Spatiotemporal receptive field structures in retinogeniculate connections of cat. Frontiers in System Neuroscience, 7:103, 2013. 査読有, DOI:10.3389/fnsys.2013.00103.

〔学会発表〕(計5件)

三好智満、神田寛行、森本壮、不二門尚、人工網膜によるON細胞とOFF細胞の単一ユニット反応、第40回日本神経科学大会、2017年7月20日-23日、幕張メッセ(千葉市)。

三好智満、神田寛行、森本壮、不二門尚、人工網膜による単一ユニット反応、第 94 回日本生理学会大会、2017 年 3 月 28 日-30 日、アクトシティ浜松（浜松市）。

三好智満、神田寛行、森本壮、不二門尚、STS 型人工網膜用電極アレイの単一ユニット活動による機能評価、第 93 回日本生理学会大会、2016 年 3 月 22 日-24 日、札幌コンベンションセンター（札幌市）。

Kanda H., Miyoshi T., Morimoto T., Fujikado T. Spatial extent of neural responses evaluated by single-unit activities of the lateral geniculate nucleus elicited by suprachoroidal electrical stimulation. Artificial Vision 2015, 2015 年 11 月 27 日-28 日、アーヘン(ドイツ)。

Miyoshi, T., Suematsu, N., Naito, T., Sawai, H., Sato, H. Mechanism of receptive field generation in early visual pathway: simultaneous recording of retinal ganglion cells and lateral geniculate cells、第 91 回日本生理学会大会、2014 年 3 月 16 日-18 日、鹿児島大学（鹿児島市）。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三好 智満 (MIYOSHI, Tomomitsu)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70314309

(2) 研究分担者

澤井 元 (SAWAI, Hajime)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20202103

(平成 26 年度まで分担者として参画)

(3) 連携研究者

神田 寛行 (KANDA, Hiroyuki)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50570248