

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22300188

研究課題名(和文)人工網膜の視覚情報伝達能力の検討

研究課題名(英文) Investigation of visual information transmission by retinal prosthesis

研究代表者

三好 智満 (Miyoshi, Tomomitsu)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70314309

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円、(間接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：網膜電気刺激によって誘発される皮質反応の評価は、人工網膜によって脳に与えられる情報を理解するために重要である。これまでの研究では皮質反応を誘発電位やマルチユニット記録と視野マップとの関係を解析したものが主である。本研究では網膜刺激に対する電気生理学的反応をネコ大脳皮質から記録し、数理的手法を用いて解析した。脳表面電位(ECoG)のデータセットから機械学習の方法を用いて、刺激している網膜電極を予測することが可能であった。現時点では予測の精度は高くないが、学習データセットの前処置の改良やセット数の増加で改善が期待される。予測精度は、電極や刺激パラメータの評価に有用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Evaluation of the cortical response evoked by retinal electrical stimulation is important to understand the information by prosthetic input to brain. However, previous studies analyzed cortical response mainly with field response or multi-unit response in relation to the visual topological map. In this study, electrophysiological response to retinal stimulation was recorded from the cat cerebral cortex and analyzed with mathematical methods. As the results, we were able to predict the stimulating retinal electrode from electrocorticogram dataset evoked by retinal stimulation with machine learning method. The accuracy of prediction may be improved by refinement of dataset preparation and increase of training dataset, although it was not so remarkable at this moment. This accuracy of prediction may be useful to evaluate electrodes and stimulating parameters of retinal prosthesis.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学(リハビリテーション科学・福祉工学)

キーワード：人工感覚器 人工網膜 電気刺激 機械学習

1. 研究開始当初の背景

人工感覚器の一種として、視細胞など網膜の外層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盛んに行われている。国外の研究グループから提唱され研究が続けられてきた人工網膜は、網膜を刺激する方式によって、硝子体側から網膜に電極を接触させて網膜を内側から刺激する網膜上刺激と、網膜と色素上皮の間に電極を入れて網膜を外側から刺激する網膜下刺激、の2つに大別される。しかしこのどちらの刺激方法も電極を網膜に接触させるため、網膜に対する電極の侵襲が実用上の大きな課題の一つになっている。そのため我々は、侵襲を抑えるために網膜に直接電極を接触させず、硝子体電極と強膜電極の間に通電する、脈絡膜上 経網膜刺激方式(STS方式)を開発した。

これまでに、上に挙げたどの方式においても、網膜への電気刺激によって網膜及び視覚中枢に神経の興奮を生じさせ得ることが、小動物から中型動物などの実験動物において確認され、同時に安全性の評価なども行われている。ヒトの網膜においても、試験的に急性又は亜急性に電極を設置し、生じるフォスフェンの部位・大きさを記載するところまで研究開発は進展している。しかし、本来持っている視覚神経系の精緻さに対して、せいぜい2桁の電極数しかない現状のシステムでは、自然の視覚とは比べものにならない位に粗いフォスフェンの光感覚しか得られない。一方、最大22個程度の電極数しか有さないヒト用人工内耳の場合でも、術後にリハビリテーションを行うことで、その限られた電極から脳に入力される情報を活用して会話などの日常生活が行えることから考えると、複数の電極刺激から脳にもたらされる情報は、その刺激の組み合わせによって、特定周波数領域の聴覚中枢を単純に刺激する以上の意味を有すると推測される。人工網膜においても同様に、リハビリテーションを行うことによって、視野のある点を刺激すると脳内の対応部位が興奮する、という単純な対応関係以上の情報を脳にもたらして行動の手がかりとできることが期待される。そのため、動物実験において、複数の網膜刺激電極によって脳に入力される情報の量を、情報理論を用いた数理医学的手法によって評価する必要があると考えられた。また、これをさらに進めて、多点電気刺激に対する複数の中枢ニューロン群の電気活動パターンから、元の網膜における電気刺激の情報を逆に分離することができれば、その方法を用いて、これまでよりも詳細な電気刺激の評価が可能になると考えられた。

2. 研究の目的

以上に述べたような状況に鑑み、実験動物

の眼球に与えた電気刺激に対する反応を視覚中枢から記録し、その反応を数理的に評価すること、そして記録された反応から電気刺激の情報を数理的に分離することが可能かどうかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ネコを麻酔非動化し、大脳皮質一次視覚野から、NeuroNexus Technology社製の多点電極、およびユニークメディカル製の特注 ECoG 電極を用いて、単一ニューロン活動、脳皮質電位、誘発電位の記録を行った。網膜刺激のために強膜に設置する電極には、一極の電極または1列に4極が設置されている電極アレイを用い、STS 刺激を行う様に設置した。対向電極としては硝子体内にプラチナ線を刺入して使用した。網膜電極の設置場所は、その付近の網膜からの視覚情報が伝達される一次視覚野の部位に、記録電極が設置可能であるように調整して手術を行った。電気刺激は、まずはそれぞれの刺激電極を独立して刺激し、それに対する大脳皮質の単一ニューロン活動・誘発電位を記録し、記録した結果から、正しく網膜の刺激部位に対応する大脳皮質の場所から記録できていることを確認した。

4. 研究成果

ネコ大脳皮質の一次視覚野から、網膜電気刺激によって誘発される活動電位を、Neuronexus Technology社製の多点記録電極(single shank及びfour shanks)を用いて複数箇所から同時に記録を行った。複数の電極から活動電位を記録することができ、受容野及び網膜電気刺激に対する反応を記録することができた。しかし、多点電極の持つ電気的特性から、記録できるスパイク活動は大きなものも取れるものの、小さなものが多数を占め、通常の一極の金属電極の様な明瞭なスパイク活動を同時に多数の電極から記録することは困難であった。またこのようなスパイク活動が安定して記録できるまでには、電極を脳内に刺入した後数分から数十分程度の時間が必要になること、そのため電極の深さや刺入部位を頻繁に変えることが容易ではないことから、今回使用した、電極の載るshankの数の少ないタイプの市販型の電極は、スパイク活動を記録することによって広い範囲のトポグラフィックマッピングを実施するためには、あまり適切ではないことが明らかとなった。そのため、現状で使用した電極では、単一ニューロンの活動電位を評価に用いるのは不適當であった。

同じ多点電極(four shanks)を用いて、大脳皮質一次視覚野から電気誘発電位の記録を行った。その結果、刺激電極部位に対応した電気誘発電位を多点電極の場所を移動することによって記録し、マッピングすることができた。しかし、記録電極を移動させずに4本のshankだけを用いて記録した場合には、

複数の網膜刺激電極の対応部位をカバーするには不十分であった。現状で入手可能な多点記録電極では広い範囲を均一にカバーすることがまだ困難であるという形状についての制約があることと、そのような電極を複数設置するとしてもシステムの記録チャンネル数が不足するために、完全な同時マッピングを実施するためにはまだ課題が残されていることがわかった。逐次マッピングによって記録した誘発電位から、網膜電気刺激によって記録された誘発電位波形の電極間の相関を計算した。その結果、電気刺激に対して最も大きな反応であった誘発電位と相関が高い誘発電位を生じた場所は、一次視覚野上で二次元的に見て、最大反応の生じた場所に近いところに存在していた。距離の離れた場所では相関は認められなかった。

広い範囲から同時に電気誘発反応を記録するために、ECoG 電極を特注作成した。4x4配置の16極で電極中心間距離は2.5mm、一極の直径は1.2mmのものを使用した。この電極を用いて、一次視覚野を含む大脳皮質上に設置し、誘発反応を記録した。刺激網膜当初の計画では情報量の評価を行うことを経て複数の刺激電極のどれが刺激したかを推定することを予定していたが、この推定のためには情報量の評価は必ずしも必要ではなく、記録された生データから直接機械学習による評価が可能である。そのため、機械学習の手法を用いて、ECoG 電極の全チャンネルの記録データから刺激電極の推定が可能かどうかを試した。記録した試行データ100回のうち、90%を学習用に使用し、残りの10%の試行を刺激電極の推定に用いた。また、コンピュータの性能の問題から各試行の時間データ全てを使った解析は現実的ではなかったため、記録データを10Hzにダウンサンプリングしたものを用いた。学習方法として、Random Forest algorithm (RF), Support Vector Machine (SVM), k-nearest neighbors algorithm (k-NN)の三法を比較した。その結果、現時点では、k-NNを用いた場合に最も推定の成績が良かった。刺激電流強度が300uAと500uAの両方についてk-NNによる刺激電極の推定を行った結果、300uAの場合は正答率が 0.27 ± 0.15 ($p=0.8$)、500uAの場合は 0.35 ± 0.21 ($p=0.09$)であった。刺激電極は4極ありチャンスレベルが0.25である。推定の精度は500uAの方が300uAよりも有意に($p<0.05$)高かった。この結果から、予め学習をさせておくと、一回の電気刺激から刺激のパターンを予想できる可能性が示された。なお、500uAの刺激でも予想精度が低いが、これはデータのシグナル・ノイズ比の低さが問題と考えられる。学習アルゴリズムのパラメータの調整の他に、生体ノイズ・計測ノイズ成分が種々周波数帯を予め同定しておき、その成分を除去したデータについて学習を行う、学習データセットを2-5倍程度増やす、帯域通過フィルタや独立成分分析などの他

の手法と組み合わせるなどの方法を採用することで、予想精度の向上が期待される。また、刺激電極の電極間距離とECoG電極のマッピングの距離の関係が最適ではないため、より間隔の狭いマッピング電極を用いることなど、刺激・記録の最適化を行うことによってより推定が容易になると考えられる。

結論として、本研究の結果、ECoGの記録結果から刺激電極の推定が可能であることが実証できた。推定の正答率を用いることによって、刺激電極や刺激パラメータの評価が定量的に可能になり、刺激システム改良のための評価法として使用可能であると考えられる。

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 7件)

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Sawai H, Miyoshi T, Osawa K, Ozawa M.

Clinical trial of chronic implantation of suprachoroidal-transretinal stimulation system for retinal prosthesis. *Sensors and Materials*, 24:181-187, 2012

Nishitani Y, Hosokawa C, Mizuno-Matsumoto Y, Miyoshi T, Sawai H, Tamura S.

Detection of m-sequences from spike sequence in neuronal networks. *Computational Intelligence and Neuroscience*, Volume 2012, Article ID 862579, 2012.

Tamura S, Miyoshi T, Sawai H, Mizuno-Matsumoto Y.

Random bin for analyzing neuron spike trains. *Computational Intelligence and Neuroscience*, Volume 2012, Article ID 153496, 2012.

三好智満 網膜の情報処理 *Clinical Neuroscience* 30:887-889, 2012.

Tamura S, Nishitani Y, Kamimura T, Hosokawa C, Miyoshi T, Sawai H, Mizuno-Matsumoto Y, Chen Y-W.

Multiplexed spatiotemporal communication model in artificial neural networks. *Automation, Control and Intelligent Systems* 1:121-130, 2014.

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.

Characteristics of retinal reflectance

changes induced by transcorneal electrical stimulation in cat eyes.
PLoS ONE 9:e92186, 2014.

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.

〔学会発表〕(計 3件)

Miyoshi T. et al. Intrinsic optical imaging of retinal response Transcorneal Electrical Stimulation. 第33回日本神経科学大会, 2010年9月3日, 神戸.

三好智満他 脈絡膜上 - 経網膜刺激型人工網膜による反応の光学イメージング: 閾値電流と埋植手術との関連. 第90回日本生理学会大会, 2013年03月27-29日, 東京.

Miyoshi T. et al. 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03月16-18日, 鹿児島.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

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

(3) 連携研究者

田村 進一 (TAMURA SHINICHI)

大阪大学・名誉教授

研究者番号: 30029540