

研究論文

題目

脈絡膜上経網膜刺激方式
人工視覚システムに関する研究

指導教官 太田 淳 教授

奈良先端科学技術大学院大学

物質創成科学研究科

寺澤 靖雄

2009年3月4日

目次

第 1 章	序論	1
1.1	背景	1
1.2	目的	3
1.3	本論文の構成	4
第 2 章	人工視覚システムの原理と方式	6
2.1	原理	6
2.2	方式	12
第 3 章	心理物理計測に基づく人工視覚システム仕様の検討	19
3.1	はじめに	19
3.2	計測方法	21
3.3	計測結果および考察	24
3.4	まとめ	27
第 4 章	脈絡膜上経網膜刺激方式用刺激電極	31
4.1	はじめに	31
4.2	要求される機能	31
4.3	安全性の定義	32
4.4	ワイヤ電極を用いた電極面積の予備評価	34
4.5	白金バンプ電極の作成プロセス	41
4.6	考察	45
4.7	まとめ	48
第 5 章	脈絡膜上経網膜刺激方式人工視覚システム	49
5.1	はじめに	49

5.2	システムの構成	50
5.3	システムの動作	51
5.4	刺激電極の作成と各種評価	51
5.5	考察	61
5.6	まとめ	62
第 6 章	刺激電極アレイの高性能化	63
6.1	はじめに	63
6.2	従来構造の電極における問題	63
6.3	電極性能向上の方法	64
6.4	バルク材料を用いた弾丸型電極の形成	66
6.5	電極アレイ作成プロセス	69
6.6	弾丸型電極の評価	70
6.7	電極配線の微細化	78
6.8	生体内長期評価系の構築	81
6.9	考察	85
6.10	まとめ	86
第 7 章	結論	87
7.1	本研究の成果	87
7.2	今後の展望	88
付録 A	電気刺激における安全性	91
A.1	はじめに	91
A.2	文献の分類	91
A.3	不可逆反応が起こらない条件に関する研究	92
A.4	電極が溶解しない条件に関する研究	93
A.5	有機生理食塩水中で白金電極に通電したときの電極溶解	93
A.6	電気刺激による生体の損傷に関する研究	93
A.7	まとめ	97
付録 B	電荷注入能力の評価	98
B.1	電荷注入能力の定義	98
B.2	電荷注入能力の概念	98

B.3	測定の手順	101
B.4	注意すべき点	102
	参考文献	105
	研究発表目録	116
	謝辞	118

第 1 章

序論

1.1 背景

近年のめざましい医療技術の進歩にもかかわらず、「失明」に対して有効な治療法はいまだ存在しない。失明は単なる視覚機能の喪失にとどまらない。これは患者の精神生活および社会生活に重大な影響を及ぼす疾患であり、治療法の確立が切実に求められている。

網膜色素変性症は主要な失明原因の一つであり、全世界に 200 万人の患者がいると推計されている。遺伝性の難病であり、発病初期は夜盲を自覚し、徐々に周辺視野が失われ失明に至る。またやはり主要失明原因である加齢黄斑変性は欧米白人種に多く、全世界に 3000 万人（うちアメリカ 1700 万人）がいると推計されている。しかも新規患者が 15.5 万/年の割合で増大しており、今後 25 年で総患者数は 3 倍に増加すると見込まれている。我が国においては比較的網膜色素変性の割合が高く、加齢黄斑変性は欧米と比較して失明原因に占める割合が低いのが特徴である。しかしながら表 1.1 のような疫学研究からは加齢黄斑変性の割合が増加していることが明らかであり、急速な高齢化が背景にあることは想像に難くない。このような社会事情を背景に、近年人工視覚システムの研究開発が注目を集めている。人工視覚システムとは、網膜あるいは視神経といった疾病部位の機能を人工物で代替させる人工感覚器である。

人工視覚システムのアイディアは、1954 年に Tassiker が提案した、後天的に視覚を失った患者の網膜神経組織を電気刺激して視覚を再生するアイディアに遡る [1]。網膜や大脳皮質といった視覚系神経を電気刺激するとフォスフェン (phosphene) と呼ばれる光覚が得られる。これを多数個作り出し、いわば電光掲示板のような形で視覚情報を提示するというのが基本的な考えである。この考えのもと、1960 年代から 70 年代に Brindley [2]、Dobelle [3] らが大脳皮質に電極アレイを埋植する先駆的な研究を行ない、脳視覚野の電

表 1.1: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業
「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究」 平成 17 年度研究報告書

2005 年調査			1988 年調査	
順位	原因疾患名	割合	順位	割合
1	緑内障	20.7%	3	14.5%
2	糖尿病網膜症	19.0%	1	18.3%
3	網膜色素変性	13.7%	4	12.2%
4	黄斑変性症	9.1%	6	5.0%
5	高度近視	7.8%	5	10.7%
6	白内障	3.2%	2	15.6%
	外傷	2.8%		3.8%
	脳卒中	2.7%		2.7%
	先天性の障害	1.5%		-
	角膜混濁	1.0%		5.7%

気刺激による視覚再生が実現可能であることを実証した。しかし、大脳皮質に比較的大きなシステムを埋め込むために侵襲性の高い手術が必要であることや、第一次視覚野が溝の内部にあり構造的に刺激電極を設置しにくい部位にあることなど、脳への電気刺激による視覚再生の実現には問題がある。近年、ベルギーの研究グループにより、視神経に巻きつけた数点の電極アレイを用いた電気刺激により光覚が得られることが報告された [4]。しかし刺激電極の個数が限られており、視覚情報として役立つレベルの情報伝達を実現できるかどうか現時点で明らかではない。

1980 年代終わりから 1990 年始めにかけて、網膜疾患によって大部分の視細胞が機能を失った症例においても、視細胞以外の網膜神経組織は大多数の部分が機能を失わず残存している場合が多いことが明らかにされた [5]。さらに実際に Humayun らにより、加齢黄斑変性症または網膜色素変性を患い失明した患者の網膜に電気刺激を与えることによって局在化した光覚が得られることが実証された [6]。これが契機となり、網膜の近傍に刺激電極を埋め込む網膜刺激型人工視覚システムの研究が盛んになされるようになった。この網膜を電気刺激する方式は現在に至るまで人工視覚システム研究の主流をなしている。

実際に試作された初めての網膜刺激型人工視覚システムは、1980 年代終わりに Chow らが提案および試作したフォトダイオードアレイを網膜下に埋植する方式のデバイスであった。1990 年代に入り Zrenner (ドイツ Tübingen 大学) らも Chow らと同様のマイク

ロフォトダイオードアレイ (MPDA: MicroPhotoDiode Array) を提案している。彼らは試作したデバイスを用いた動物実験、さらには臨床試験を行っている [7,8]。Chow らがデバイスを埋植した患者らは自覚的および他覚的に視機能が向上したことを報告し注目を集めた [9]。しかしながら実際にはこの現象はデバイスからの電気刺激で光覚が誘発されたのではなく、網膜下に異物を埋め込んだことに反応して神経栄養物質が放出されたこと、およびデバイスから出力される微弱な電流が神経保護に寄与したことなどが明らかにされている [10,11]。MPDA 単体で光覚を誘発することは困難であり、何らかの外部からのエネルギー供給が必須である、という考えに現在ではほぼすべての研究者が同意している。

現在最も盛んに研究されている方式は、カメラを体外に設置し、眼内に留置された刺激電極を用いて網膜を電気刺激する、いわゆる体外撮像方式の人工視覚システムである。これは人工内耳と良く似た機器構成であり、具体的にはカメラ、画像処理装置および無線電力データ伝送手段からなる体外装置と、体内に埋植される無線電力データ受信手段、刺激装置および刺激電極アレイから構成される。このシステムでは、体外から無線で電力および画像情報を供給して、電極アレイから電気刺激することによって視覚再生を行う。多数の刺激点数を実現するため、体内装置は多くの場合フレキシブル基板に形成された刺激電極アレイと、個々の電極の電流を制御する特定用途向け集積回路 (Application Specific Integrated Circuit : 以下 ASIC と略す) から構成される。各国の研究グループがデバイスの試作評価を進めており、特に南カリフォルニア大学の Humayun らは長期の慢性臨床試験を実施して他に先行している。わが国においては 2001 年より国家プロジェクトとして人工視覚システムの開発が進められた。その中で新しい網膜刺激の方法として脈絡膜上経網膜刺激方式 (Suprachoroidal Transretinal Stimulation : 以下 STS と略記) が考案され [12,13]、その安全性と有効性は高く評価されている。現在に至るまで、この STS 方式による人工視覚システムの実用化を目指した研究開発が進められている。

1.2 目的

本研究の目的は、脈絡膜上経網膜刺激方式に基く人工視覚システムを実現することである。本研究は、STS 方式での人工視覚システム実用化を目指すプロジェクトの一環として行われた。実用化における最終目的は、10 年以上の長期にわたり生体内で機能性と安全性を維持することができるシステムを完成させることである。その一部として本研究では、まず人工視覚に求められる仕様を明らかにした上で、その仕様を実装しシステムとして動作する試作機の実現と評価を目指した。とくにシステム実現上重要な部品である刺激電極を形成するプロセスの研究に重点を置いた。試作機の評価を通じて、長期間の埋植に

耐えるデバイスを実現する上での課題を抽出しその解決方法について議論した。さらに刺激電極の高機能化を試み、高い電荷注入能力、高電荷密度および耐久性を合わせもつ新しい電極を提案し、実際の製作と評価を通じて得られた情報をもとに実用化の観点から議論を行った。

1.3 本論文の構成

本論文の構成を図 1.1 に示す。本論文第 2 章では、人工視覚システムの原理について述べる。また海外で開発が進められている人工視覚システムの各方式を説明し、それぞれの長所および短所について論じる。

有用な人工視覚システムを実現するためには、まずどれだけの刺激電極数や視野が必要か、という仕様を明らかにすることが必要である。そこで第 3 章では人工視覚システムが実現するであろう視機能を仮想的に再現し、これを健常者に提示する手法を用いて達成すべき仕様について論じる。続いて第 4 章で、前章で明らかになった仕様を実現するための電極アレイの製造プロセスおよびその性能評価について論じる。第 5 章では電極をはじめ要素技術を結集させた、無線で電力供給と信号伝達を行うシステムの実現を通じて得られた成果と明らかになった課題について論じる。第 6 章では刺激電極の性能向上を狙った新しい電極を提案し、その作成方法と評価結果について述べる。最後に第 7 にて本研究の成果と今後について述べる。

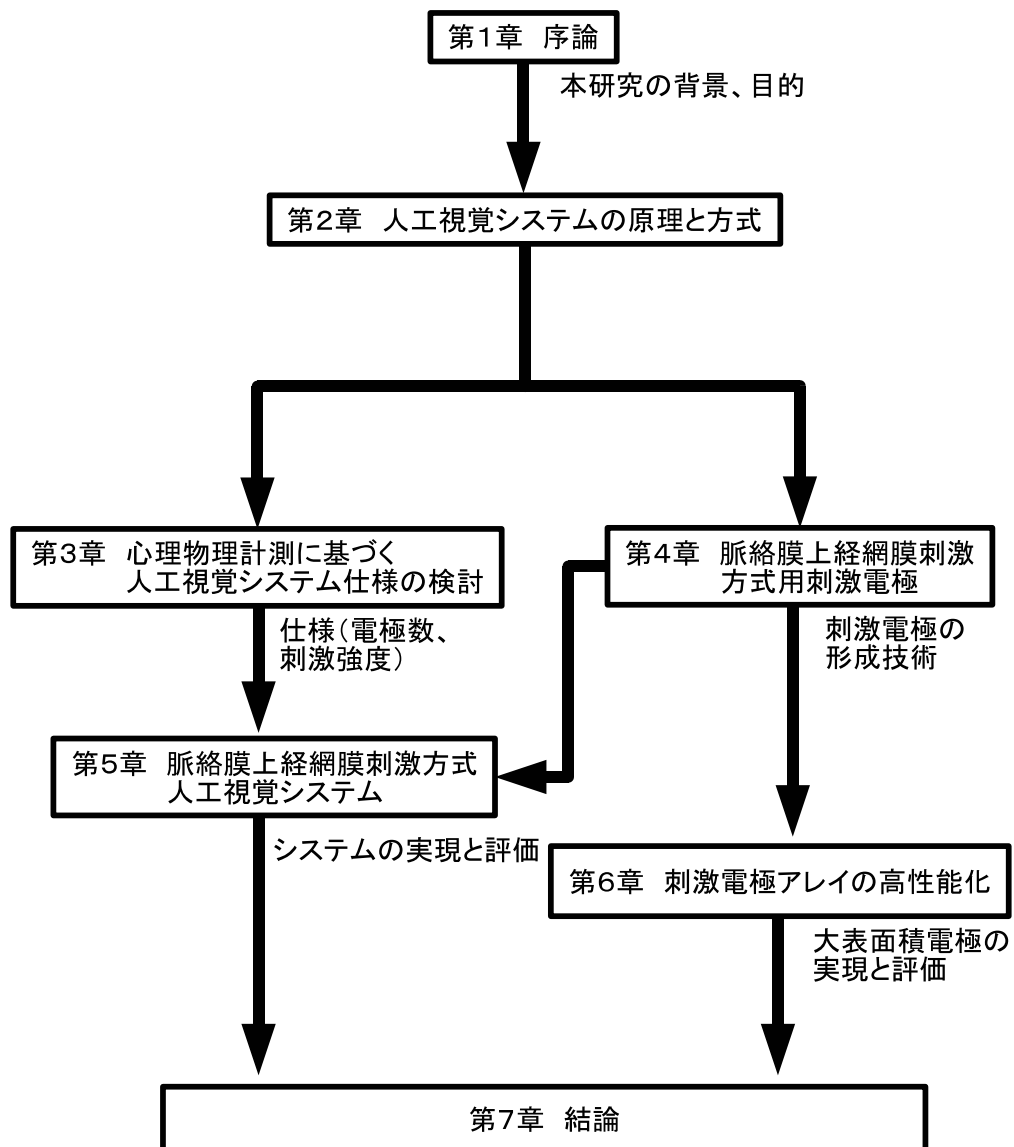


図 1.1: 本論文の構成

第2章

人工視覚システムの原理と方式

2.1 原理

温度、圧力、音、光といった物理現象は感覚器を通じて情報として認知される。従って感覚器に何らかの障害が発生するとその情報を認知することができなくなる。そこで従来、工学的機器を用いて感覚情報を取得、情報の選択および圧縮処理を行った上で、他の感覚情報へと変換するいわゆる感覚代行装置が広く用いられてきた(図 2.1)。たとえば視覚情報を音に変換して聴覚系に情報伝達する機器、あるいはやはり視覚情報を触覚情報に変換する機器が過去実用化されてきた。これらの機器は一定の成功を収めてきた。しかしながら、伝達できる情報量に限界がある、高齢者が機器に慣れることが困難といった問題も指摘されてきた。

一方、神経系に電気刺激を与えると何らかの応答が得られることは古くから知られてきた。たとえば 18 世紀には電池で有名なボルタが、自らの聴覚神経を刺激し得られた感覚を報告している(文献 [14] 第 1 章参照)。またやはり 18 世紀に Leroy が眼球への電気刺激で得られる光覚について報告している [15]。

そこで、ある感覚情報を別の感覚に変換するのではなく、損傷した感覚系の中で残存している部位に刺激を与えることで情報伝達を行う感覚代行装置が考案された。その概要を図 2.1 に示す。たとえば視覚系においては、感覚受容細胞(視細胞)が光情報を化学的信号に変換する。この情報をもとに網膜内で一時的な情報処理が行われ、電気インパルスに変換される。この情報は視神経を通じて視床の中継核を経由し後頭葉の一次視覚野へと至る。視覚系の障害のなかには、感覚受容細胞のみが障害されるもの、あるいは網膜および視神経が障害されるもの、大脳皮質が障害されるものなどさまざまな病態が存在する。たとえば感覚受容細胞が障害されてもそれ以外の情報経路が残存しているならば、障害され

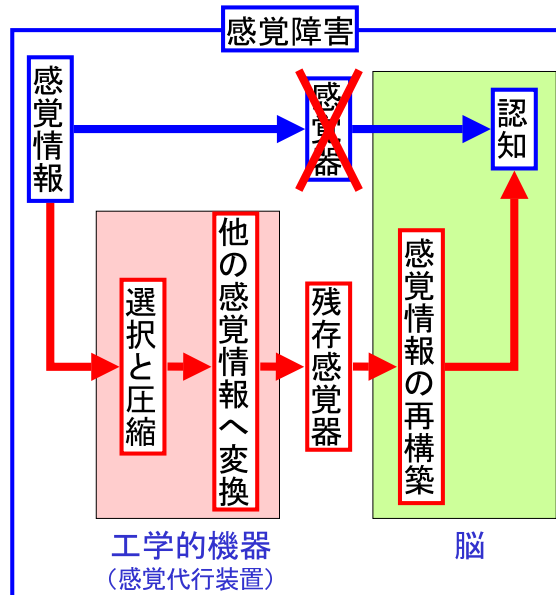


図 2.1: 感覚代行装置の機能

た機能のみを人工の感覚器で置き換え、その出力を残存する神経系へ伝達することで感覚の再建が可能と考えられる。

このような思想のもとに、聴覚系へ電気刺激を行う人工内耳あるいは聴性脳幹インプラントといった、電気刺激により感覚代行を行う機器が 20 世紀後半に開発され実用化された。聴覚系においては、感覚受容細胞である有毛細胞が音情報を電気信号に変換し、ラセン神経節細胞を經由して中枢へと信号が伝達される。内耳性失聴の大半ではこの有毛細胞が消失している。そこで人工内耳では刺激電極を埋め込み、有毛細胞の情報伝達先であるラセン神経節細胞を直接電気刺激する (図 2.3)。電気刺激に必要な音情報と電力は体外の装置から無線で供給される。

同様な考えのもとに、やはり 20 世紀後半より、失明した患者に視覚情報を伝達する人工視覚システムの研究開発が内外で進められてきた。

ここで視覚神経系の情報の流れについて簡単に説明する。外部からの光は水晶体 (Lens、図 2.4) によって網膜 (Retina) に像を結ぶ。網膜は整然とした層状の構造を有しており、最も外側の細胞層である視細胞 (図 2.4 中の rods および cones) によって光が検出される。検出された光情報は神経伝達物質の形で双極細胞 (bipolar cell) に伝えられ、さらに神経節細胞 (ganglion cells) に伝達される。神経節細胞において神経伝達物質の量

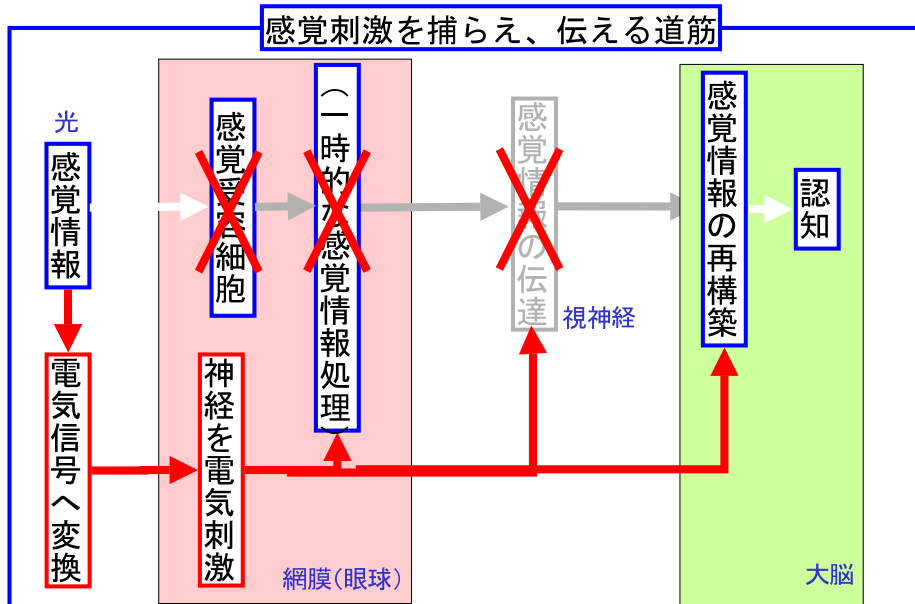


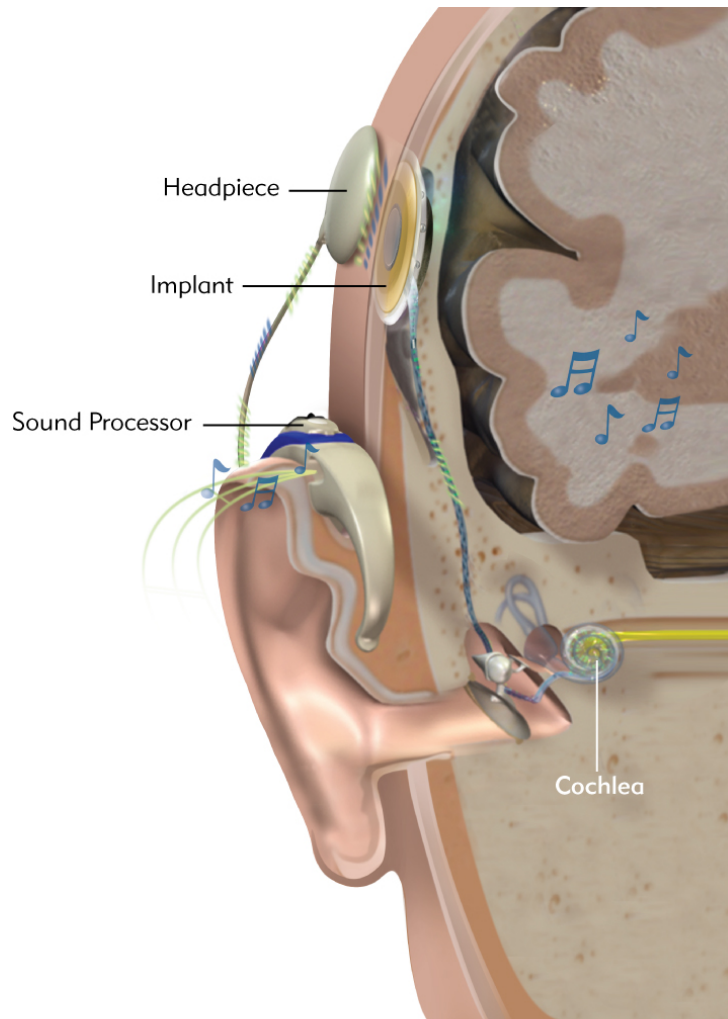
図 2.2: 電気刺激による感覚代行

というアナログ情報が神経パルスの発火頻度というデジタル情報へと変換される。神経節細胞の軸索は視床の中継核（外側膝状体、図 2.5 Lateral geniculate nucleus）を經由して大脳皮質に至る。

失明の主要原因である加齢黄斑変性および網膜色素変性症については、感覚受容細胞である視細胞が消失し失明に至ることが知られている。一方でこれらの病気で長期間にわたり失明していた患者の死後の網膜組織を観察したところ、視細胞が情報を伝達する双極細胞、さらに双極細胞の情報伝達先である神経節細胞の両方ともある程度残存していることが明らかにされた [5, 16]。この発見を契機に、消失した視細胞の機能を人工物で代替し、残存する双極細胞ないし神経節細胞を電気刺激することで情報を伝達する人工視覚システムの実現が現実視され多くの研究者の注目を集めた。

一方で、やはり失明の主原因である糖尿病性網膜症では神経節細胞および神経節細胞と視床の中継核を接続する視神経が障害される。このため神経節細胞や視神経に電気刺激を与えても情報を伝達することができない。このためより中枢に近い部位、たとえば外側膝状体や大脳皮質に電気刺激を与える方式についても研究が進められている。これら諸方式の詳細については次節で伸べる。

人工視覚における電気刺激は一般に、直径数十～数百ミクロンの刺激電極を対象となる



Components of the Cochlear Implant System

図 2.3: 人工内耳の構成 (www.bionicear.com より引用)

神経近傍に留置し通電することで行われる。このような電気刺激がどのような知覚を引き起こすか予想することはきわめて困難である。なぜならば刺激電極の大きさは対象となる神経細胞よりはるかに大きく、また電極と細胞間に距離があることで電流が組織内に拡散するため、1回の電気刺激で興奮する細胞の数はきわめて多いと考えられるからである。網膜神経節細胞は色や受容野形状、持続応答と一過性応答、ON/OFF など様々な種類があり、正常な光刺激ではその刺激に適応する受容野特性をもった神経節細胞が主に興奮すると考えられている。ところが電気刺激では特定の細胞、あるいは特定の受容野特性を有する細胞群を刺激することはできず、さまざまな種類の細胞を一度に、しかも時間的に同時に刺激することになる。(近年、パルスパラメータの適当な調整により特定の細胞種を

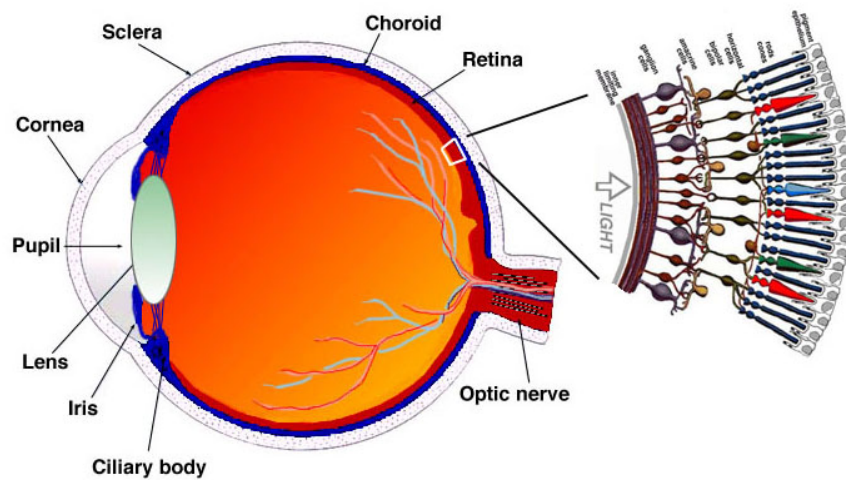


Fig. 1.1. A drawing of a section through the human eye with a schematic enlargement of the retina.

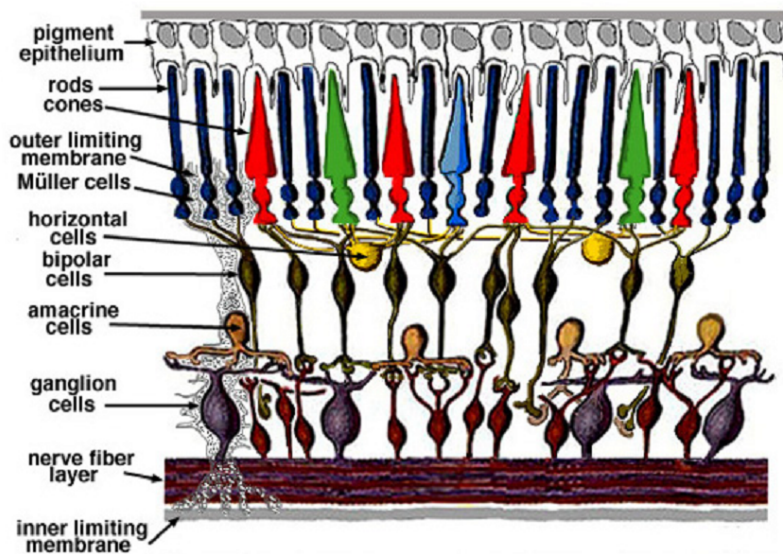


図 2.4: 眼球および網膜の断面 (上) および網膜部拡大 (下)。webvision.med.utah.edu より引用。

選択的に刺激する試みも報告されている [17])。このため電気刺激は、正常な視覚情報処理と大きく異なる情報を中枢へ送られるものと考えられる。また網膜の構造上、神経節細胞の近傍を、別の神経節細胞から延びてきた視神経が通過している。従ってある神経節細胞を電気刺激する際に、その上の視神経も同時に刺激してしまう恐れがある。これが実際に起こったことを示唆する実験結果も報告されている [18]。さらに、双極細胞はパルス発

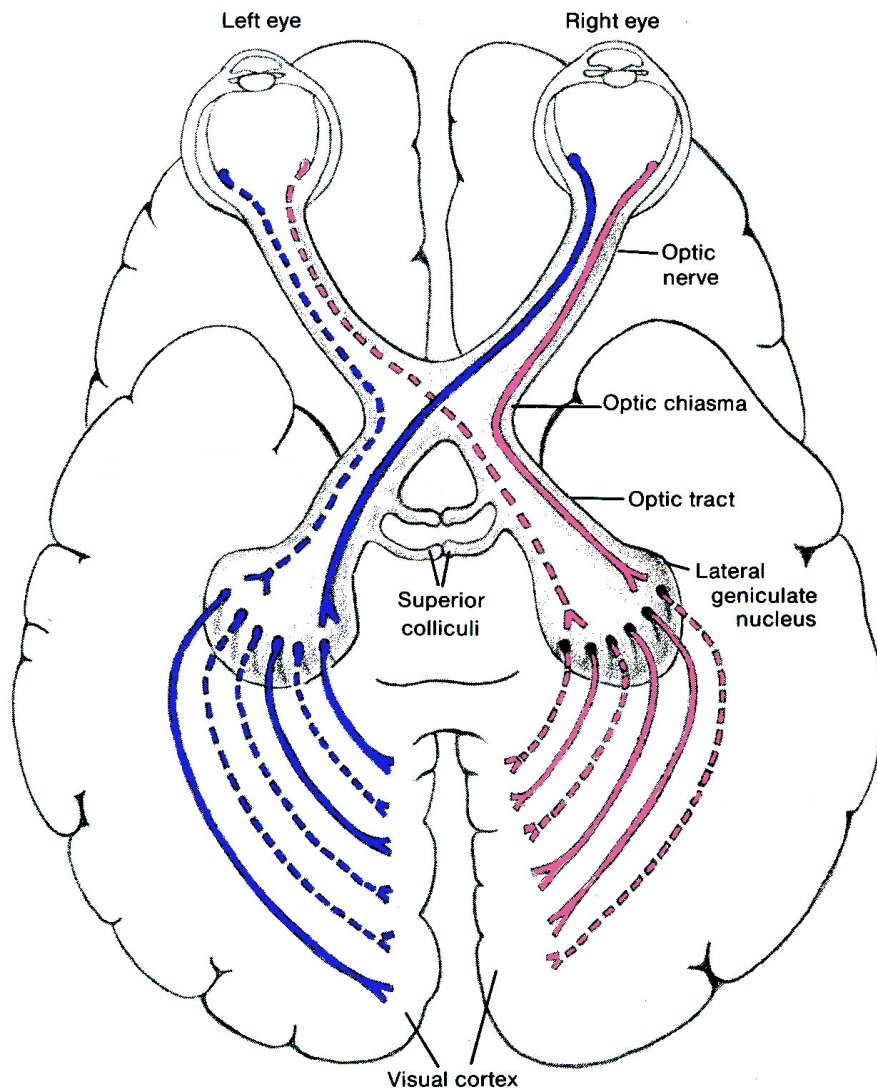


図 2.5: 網膜から大脳皮質までの投射経路。 www.skidmore.edu/~hfoley/perception.htm より引用。

火せず神経伝達物質の放出量でアナログ的に情報伝達するのに対し網膜神経節細胞はパルス頻度といういわばデジタル情報に情報を変換した上で中枢に情報伝達することが知られている。電気刺激では双極細胞、神経節細胞の区別なく、すべての細胞を同じように興奮させる。1個の刺激電極からの刺激は1個の光点を作り出す、と一般に言われるが、これはこれまでの議論が示す通り、必ずしも自明ではない。

しかしながら、南カルフォルニア大学の急性および慢性の臨床研究は、1個の刺激電極からの通電が視野内に1個の光点を作り出すことを示した [6,19]。のみならずこの報告で

は、複数の光点が知覚される位置関係が、対応する刺激電極の位置に概ね対応していることを報告している。その後わが国およびドイツで行われた臨床試験でも同様の結果が確認された。これらは人工視覚システムの実現が可能であることを示す重要な知見といえる。

以上のように、失明者に残存する視覚系神経への電気刺激によって再現性ある多様な光覚を誘発できることがこれまでにさまざまな形で実証されている。この現象を利用して失明者に視覚情報を伝達するのが人工視覚システムである。

2.2 方式

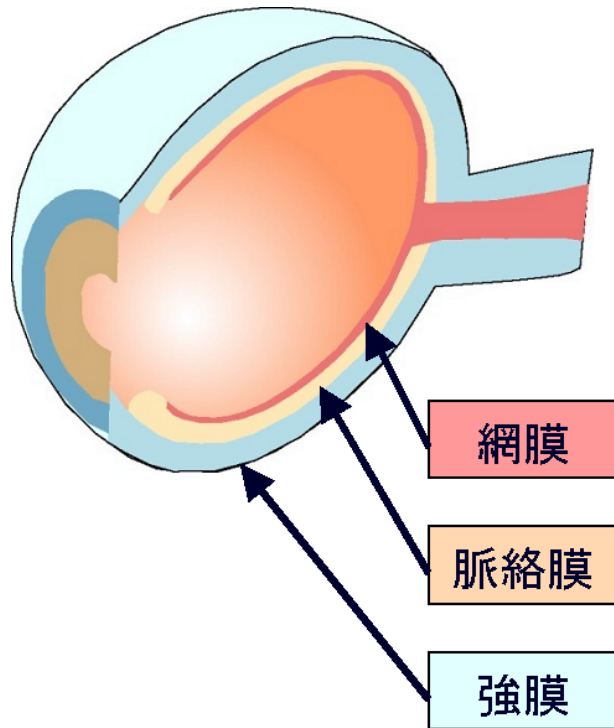
人工視覚システムは、体外あるいは体内の撮像素子、及び体内に埋め込まれた神経刺激用の電極アレイから構成される。撮像素子を通じて取得された外界の視覚情報は電気信号に変換され、刺激用電極アレイを経て脳へ伝えられる。視覚系神経のどの部位を刺激するかにより、人工視覚システムは網膜下刺激型、網膜上刺激型、脈絡膜上経網膜刺激型、視神経刺激型、脳刺激型に大別され、それぞれ精力的に研究が進められている。開発されている諸方式にはそれぞれ長所と短所がある。以下に方式毎の特徴を概説する。

2.2.1 網膜下刺激型

網膜の視細胞層直下に電極アレイを設置する方式である(図 2.6(b))。網膜刺激型の人工視覚システムとしては最も初期に考案された。刺激電極と刺激対象である双極細胞が比較的近距离に位置するため、刺激閾値が低いという利点がある。また双極細胞は、視細胞が消滅した網膜においては最も末端の視覚系神経であり、残存する視覚系の情報処理機能を最大限利用できるという特徴を有する。刺激電極は組織に挟まれた状態となるため、後述する網膜上刺激型と比較して電極の固定に起因する問題が生じにくいのも利点である。

開発当初は、半導体製造技術を応用して製造されたマイクロフォトダイオードアレイ(以下 MPDA(Micro PhotoDiode array) と略称)を留置することが想定されていた。これは MPDA に入射した光の光起電力を電気刺激に用いるもので、外部から電力や信号を供給する必要がなく非常にシンプルなシステムが実現できる。さらに撮像素子を網膜と同じ部位に置くため、他方式で懸念される眼球運動の問題がない^{*1}。しかしながら環境光

^{*1} (注) 正常な視覚系においては、眼球は頻繁かつ不連続に動いており、眼球がどのように運動しているかという情報と網膜からの画像情報が統合されて、連続的に安定した認知が行われると考えられている。網膜下に撮像素子が置かれる場合、素子からの出力は眼球が運動すれば変化する。一方体外に撮像素子が置かれた場合、眼球が動いても画像は変化しない。後者の場合、眼球運動の情報と網膜からの画像情報に不



(a) Epi-retinal

(b) Sub-retinal

(c) STS

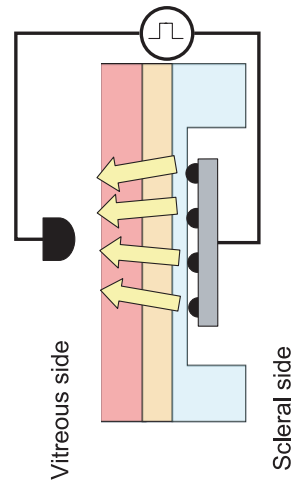
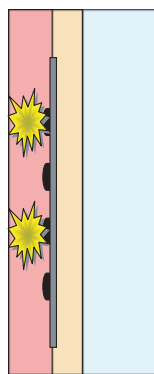
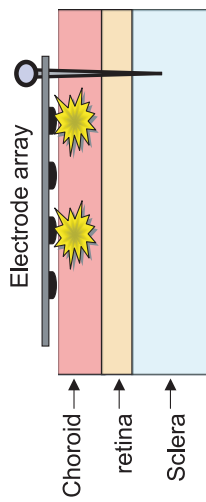


図 2.6: 網膜刺激方式の比較

による光起電力だけでは不十分で、外部からの電力供給が必要であることが明らかになってきており、電力供給手段の検討が行われているのが現状である [21]。

またいわゆる MPDA は、現状では生体内で劣化し長期的には使用できないことが、長期の埋植評価試験から示唆された [22]。これらの問題に対処すべく、ポリイミド上に形成された刺激電極と LSI を組み合わせた新しいデバイスが開発され、臨床試験が実施されている [23]。また最近、複数個のフォトダイオードを直列接続することで、従来のデバイスの問題であった光起電力を補い、さらに外部からの投光システムを組み合わせることで情報とエネルギー伝送を行う方式も提案され注目を集めている [24]。

2.2.2 網膜上刺激型

刺激電極を、網膜の視神経側に設置する方式である (図 2.6(a))。刺激の対象としては双極細胞および神経節細胞が考えられている。網膜下刺激型と比較して電極の大きさに制約が少なく、比較的大きな電極を使用できる利点がある。南カリフォルニア大学の長期臨床試験 [19,25] はこの方式で行なわれており、人工視覚として最も実績のある方式といえる。またドイツでも同方式の開発が進められ臨床試験が進められている [26]。開発初期は、刺激電極だけでなく刺激装置、コイル等をすべて眼内に入れる方式のものが主流であった。しかしながらこの方式は眼内に大きなものを入れることが困難であり、またコイル径などに制限が大きいため電極のみを眼内に設置し、他の部分を眼球表面に置く形態へと転向したグループが多い。一方ドイツでは従来通り眼内にすべて入れる方式での開発も進められ、臨床試験も実施されている [27]。

本方式の難点は、刺激電極の固定が困難なところである。現在利用されている固定方法は網膜タックと呼ばれる釘状の固定具を用いて、電極アレイを網膜にピン止めするものである。この方法は確実ではあるが、タック近傍が強固に固定される反面、タックから離れた部位は固定が弱く、網膜と電極の間に隙間が生じ、閾値が増大するといった問題点が指摘されている。また電流が視神経線維層を通過して網膜神経節細胞に至ることから、狙っていない視神経線維を刺激してしまう可能性も懸念されている。ただしこれについてはパルスパラメータを適切に選択することで回避できるものと考えられている [28]。

また近年、電気刺激ではなく神経伝達物質の放出で神経を興奮させる試み [29]、あるいは網膜神経節細胞に光感受性をもたせ外部からの照明で神経を興奮させる手法 [30] など、従来の電気刺激とは異なるさまざまなアプローチが試みられている。これらは実用に至る

一致が置こり混乱が起こることが懸念されている。シミュレーションにより不一致の有無が読字能力に与える影響を調べた研究では、不一致の影響は限定的との報告がなされている [20]。

にはまだ時間が必要とみられるが、将来の技術として注目を集めている。

2.2.3 脈絡膜上経網膜刺激型

刺激電極を脈絡膜より強膜側に留置する方式であり、大阪大学を中心とするわが国の研究グループで考案された [12, 13, 31]。図 2.6(c) に示すように刺激電極が眼球外に置かれるため、網膜下や網膜上型と比較して侵襲度が低く安全であるという利点がある。原理的に刺激電極と刺激対象である網膜神経節細胞や双極細胞との間に距離があることから解像度が低くなる問題が懸念されたが、これまでに行われた動物を用いた電気生理実験の結果は、他方式と比較して遜色のない解像度が実現できることを示唆している [12]。また眼球外に電極を留置することから、比較的大きな電極でも埋植可能であり、広い視野を実現可能である点が他と比較して優位と考えられている。加えて大阪大学の方式では強膜フラップと呼ばれる袋状の構造を強膜に形成し電極を刺入するため、刺激電極はフラップにより安定的に固定されるという利点がある。一方、刺激電極と網膜との間が離れていることから閾値が高いことが現時点での課題である。日本のほかにオーストラリア [32]、韓国 [33] がそれぞれ脈絡膜上に電極を留置する方式の開発を行っている。

なお脈絡膜よりも強膜側に、剣山状の電極を留置して電極に網膜を貫通させる方式の研究も行われている [34]。この方式では刺激電極と網膜神経節細胞の間の距離を小さくでき、従って閾値も低減できることが期待される。一方で貫通電極の侵襲度が許容できるか否か、電極は安定して固定され続けるのかなどが懸念され、今後の報告が待たれている。

2.2.4 視神経刺激型

本章の冒頭でも述べた通り、正常な視覚系では網膜の神経節細胞で電気パルスに変換された視覚情報が視床の中継核を経て大脳の視覚野へと伝達される。この視神経を電気刺激するアプローチが視神経刺激型である。図 2.7 に電極の位置を模式的に示す。

視神経にカフ電極と呼ばれる円筒状の電極を巻き付け、この電極から視神経線維を刺激する方式である。この方式の利点は、網膜全体から伸びる視神経線維すべてに刺激を与えるため、他方式では困難な広い視野が実現可能な点である。視神経は眼球と比較して動きが少なく、電極の固定が容易である点も長所と言える。一方で、100 万本といわれる神経線維の数に対して刺激電極はたかだか数個であり、他方式と比較して一度の刺激で興奮する神経線維の数が多く、特定の神経線維のみを狙って刺激することが困難な点が短所と考えられた。一度の刺激で視神経の大半が刺激され、視覚情報としては粗すぎる情報しか伝

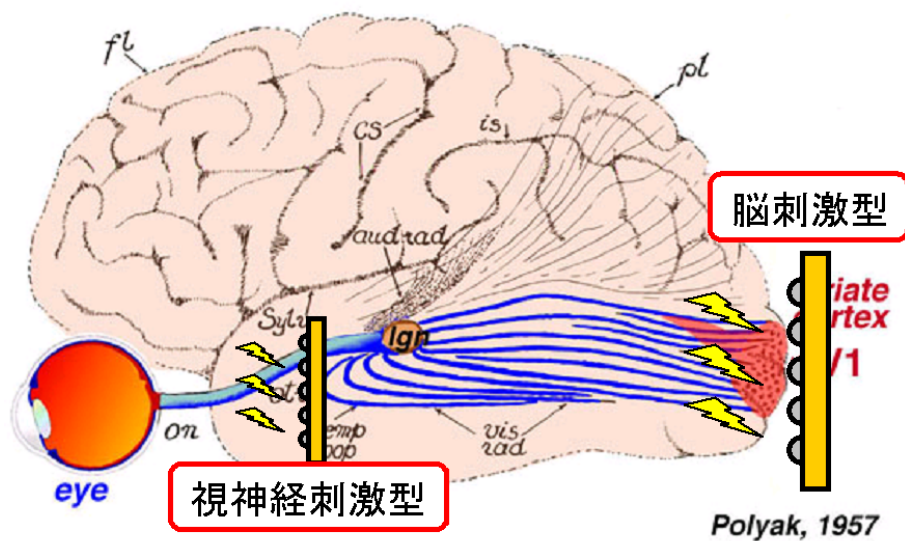


図 2.7: 視神経刺激型と脳刺激型。図中の青い線は視覚系神経の投射経路を示す。webvision.med.utah.edu より引用改変

達できないと懸念されたためである。しかしながらベルギーの Verrart らの報告によれば、カフ電極からの刺激は、刺激パルスのパラメータにより形状や明るさなどが異なる多様な、空間的にある程度限局された知覚を誘発する [4, 35]。しかもこれらの知覚には再現性があったという。従ってこの方式では、パルスパラメータを適切に選択することにより電極数よりはるかに多数個の光覚を誘発することができるという点で、今後の発展の可能性を有していると考えられる。

このベルギーでの研究にヒントを得て日本 [36] および中国 [37] でも視神経刺激型の人工視覚について研究が進められている。

2.2.5 脳刺激型

大脳皮質上刺激電極を設置する方式で、人工視覚として最も早くから研究が行なわれた方式である。図 2.7 に刺激電極の設置位置を示す。Brindley らは 1968 年に失明患者の脳に表面電極を留置し (図 2.8)、電気刺激によって光覚が生じることを報告している [38]。また Dobelle も 1970 年代に同様の電極を失明患者に埋植し、これに電気刺激を与えて視覚情報が伝達できたと報告している [39]。大脳皮質上の位置と網膜上の位置は対応関係のあることが知られているが、大脳皮質の視覚野は面積で網膜よりはるかに広い。このため網膜刺激型のような高密度、高電荷注入能力の刺激電極は必ずしも必要ではなく技術的制

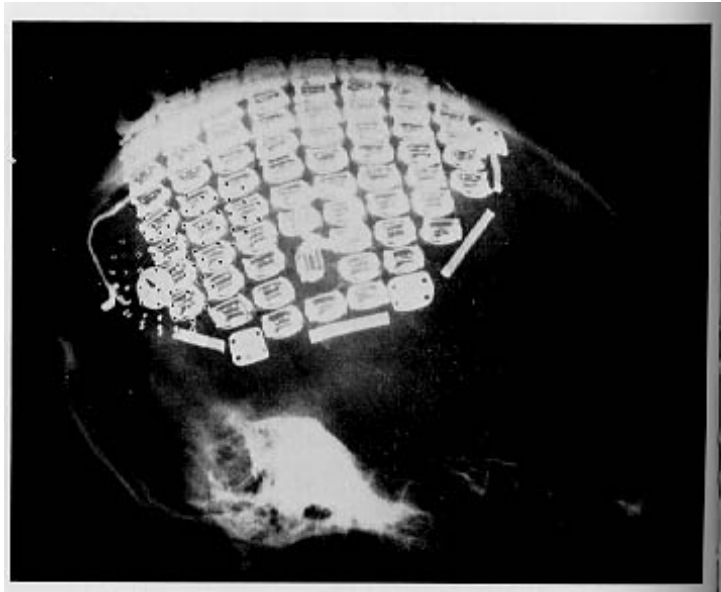


図 2.8: 52 歳の患者の脳に埋め込まれた 80 極刺激システム。文献 [38] より引用。

約が少ないのが能刺激型の長所である。さらに中心視野は拡大されて大脳に投射されるため、最も重要な中心視野に高い解像度で情報を送ることが原理的に可能である。一方で、埋植部位が脳であり万一感染や不具合があると生命に関わる恐れがあるというリスクを伴う方式であることが難点である。またサルと異なりヒトの場合は第一次視覚野の大半が鳥距溝と呼ばれる溝の内側に存在しているため、刺激電極の設置が困難である。さらに網膜下刺激型等と比較して、網膜や外側膝状体での情報処理を経由せず視覚系神経の高次領域を刺激するため、電気刺激がどのような知覚を誘発するか不明な点も多い。また他方式では実証実験として小型ないし中型動物に電気刺激を与え第一次視覚野からの誘発電位を記録する実験が多く行なわれている。しかし脳刺激型では視覚野に刺激を与えるためこのような実験を行うことができない。このためサルを訓練し、光覚が生じたらそれを報告させる実験が行われている [40]。このような実験は倫理的、時間的、費用的に実施が容易ではない。このような制約も脳刺激型の開発における課題と言える。

表 2.1 および表 2.2 に、各方式の比較および主要研究グループをそれぞれまとめる。

表 2.1: 各方式の比較

	手術の安全性	分解能	視野の大きさ	開発難易度
網膜下刺激型	○	◎	△	△
網膜上刺激型	○	○	◎	○
脈絡膜上経網膜刺激型	◎	○	◎	○
視神経刺激型	○	△	◎	○
脳刺激型	×	◎	◎	△

表 2.2: 主要研究グループ一覧

国	組織	方式
米国	Univ. of California & Second Sight LLC	網膜上刺激型
米国	Harvard Univ. & MIT	網膜下刺激型
米国	Illinois Institute and Technology	脳刺激型
ドイツ	University of Tübingen	網膜下刺激型
ドイツ	Retina Implant AG	網膜上刺激型
ドイツ	RWTH Aachen University	網膜上刺激型
日本	大阪大学 & 奈良先端大 & (株)ニデック	脈絡膜上経網膜刺激型
ベルギー	Universite cathlique de Louvain	視神経刺激型
オーストラリア	Prince of Wales Hospital	脈絡膜上刺激型
韓国	Seoul National University	網膜上刺激型 & 網膜下刺激型

第3章

心理物理計測に基づく人工視覚システム仕様の検討

3.1 はじめに

人工視覚システムにおいて、どれだけの刺激電極が必要なのか、どれだけ明るさの階調数を識別できれば日常生活に有用な視力が得られるのか、といったことを明らかにすることはきわめて重要である。これらの情報が、開発上の仕様を決める上で不可欠である。しかしながら、上記の質問には、最終的にはヒトにデバイスを埋植し電気刺激を行わない限り答えはわからない。そこでこの質問の答えを間接的に推定するために、本章では人工視覚のシミュレーションを行い、仮想的に再現した人工視覚を健常者に提示する手法を用いて人工視覚システムに必要な仕様を明らかにすることを試みた。

1つの電極で刺激することは、非常に単純化すると、視野内に1画素分の視覚情報を提示することと等価であり、電光掲示板でいえば1つの光点を点灯することに相当すると考えられる。本章ではこの領域のことを「ピクセル」と定義する。また刺激パルスが届かない場所、例えば電極間距離が十分に大きいときの、二つの電極にはさまれた領域に位置する細胞(図3.1)は興奮することがない。これは患者の視野内には何も知覚されない暗い領域が存在することを意味する。これを以後「グリッド」と呼ぶ。すなわち人工眼で再現される視覚はピクセルとグリッドで構成されると考えられる。また、ヒトの網膜や視神経あるいは視覚皮質などの視覚系神経に対する電気刺激が「暗闇に光点が明滅する知覚」を生みだすことが報告されている[6, 39, 41, 42]。この実験で、電極が1つの時は1つの光点を、電極が複数の時は複数の光点を被験者は感じる事ができた。これらの実験からも、人工眼視覚がピクセルとグリッドから構成されることが示唆される。このように人工眼で

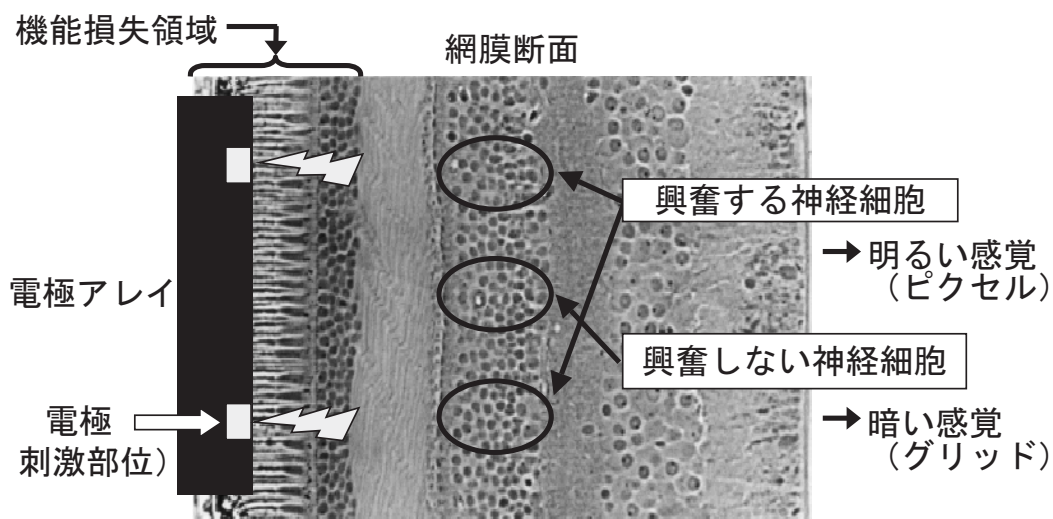


図 3.1: 網膜下に移植された電極からの電気刺激の模式図

実現される視覚は正常な視覚とは大きく異なるため、これが有用となり得るかどうかを知ることが人工眼開発に不可欠である。そこで人工眼による視覚をシミュレートして被験者に提示し、被験者の反応を心理物理学的に測定する研究がいくつか試みられている。

例えば、多数の穴の空いたフィルタを被験者の目の前に置き、小さな穴を通して見る視覚情報だけから、提示される情報を被験者がどの程度理解できるのかを測定する実験が試みられている [43–45]。ここで、フィルタの穴は前述のピクセルに相当する。この実験から、単位視角あたりの穴の数、すなわちピクセル密度 [43] が視力や読書能力に大きく影響することが明らかになった。この手法では、穴の内部の明るさを一様に被験者に知覚させるために、フィルタの穴の大きさが固定されている。そのため穴の大きさを変化させた場合、すなわちピクセルの大きさを変化させた場合を調べることができない。また穴以外の視覚情報は完全に失われてしまうという問題がある。一方で、画像処理を用いた人工眼視覚のシミュレーションが近年試みられている [46–48]。画像処理を用いる利点は、ピクセルサイズなど様々なパラメータを自由に変化させることができることである。これらのシミュレーションでは、人の顔写真などの静止画像がピクセルの集合に変換されて被験者へ提示される。当面の人工眼で実現できる視野角は5度程度と狭いため、実験では、被験者は提示画像の一部しか見ることができない。そこで他の部分が見えるように被験者が注視の方向を変えることができる工夫がされている。しかし実際に人間が人工眼を装着したとき、身体や顔の動きに伴って人工眼に付随する撮像素子が揺れることや、周囲の明るさが変化することは避けられない。これは、同じものを注視し続けようとしても画像はつね

に変動することを意味する。従来の画像処理を用いたシミュレーションではこの点が考慮されていない。

そこで本研究では、被験者の動きに応じて変動する画像を実時間で処理し、フェイスマウンテッドディスプレイを介して被験者へ提示した。このようにして、パラメータ変更の自由度、および被験者の動きの反映を両立したシミュレーションを試みた。

ところで、人工眼に最も必要とされる機能とはどのようなものであろうか。例えば、後天的に視力を喪失した視覚障害者の社会適応訓練は、「コミュニケーション」「移動」および「日常生活動作」の3つに大別される [49, 50]。この3つを円滑に行える視覚機能が、人工眼に求められる機能であると考えられる。今回は「コミュニケーション」において最も重要な能力の一つである「読書」に着目した。そして人工眼シミュレータにより仮想的に再現された人工眼視覚のもとでの読書能力を、後述する MNREAD を用いて測定した。その結果をもとに、読書を支障なく実行するために必要な人工眼の機能について考察した。

3.2 計測方法

3.2.1 評価系の構成

人工眼シミュレータは、ピンホールレンズを有した CMOS カメラ、画像処理装置、及びフェイスマウンテッドディスプレイからなる (図 3.2)。ここでカメラの画角は $56^{\circ} \times 48^{\circ}$ であり、画素数は 510×492 画素である。画像処理装置には LinX 社の Fusion-U を用いた。またフェイスマウンテッドディスプレイはオリンパス社製 Eye-Trek FMD-700 を使用した。これを以後 FMD と略す。FMD の画角は $30^{\circ} \times 23^{\circ}$ であった。

カメラで撮像された濃淡画像は NTSC 信号にて画像処理装置へ送信される。画像処理装置は、ピクセルとグリッドから成る画像を入力画像から実時間生成する。生成された画像はリフレッシュレート 60Hz の RGB 信号として FMD へ送られ、被験者の両眼へ左右同一の画像が提示される。なお CMOS カメラは FMD に固定されており、FMD に表示される画像は被験者の頭部や体の動きに対応して動く。

画像処理装置では以下の処理が行われる (図 3.3)。まず撮像された入力画像を $n \times n$ の小領域に分割する。たとえば図 3.3 では 2×3 の小領域に分割している。それぞれの領域において濃淡値の平均を求め、これと同じ濃淡値をもつ正方形、すなわちピクセルを出力画像の対応部分である図 3.3 の A'-F' に描き込む。このピクセル一つ一つの大きさを決めるのが、ピクセルを囲む黒い枠、すなわちグリッドである。ここでピクセルの大きさを

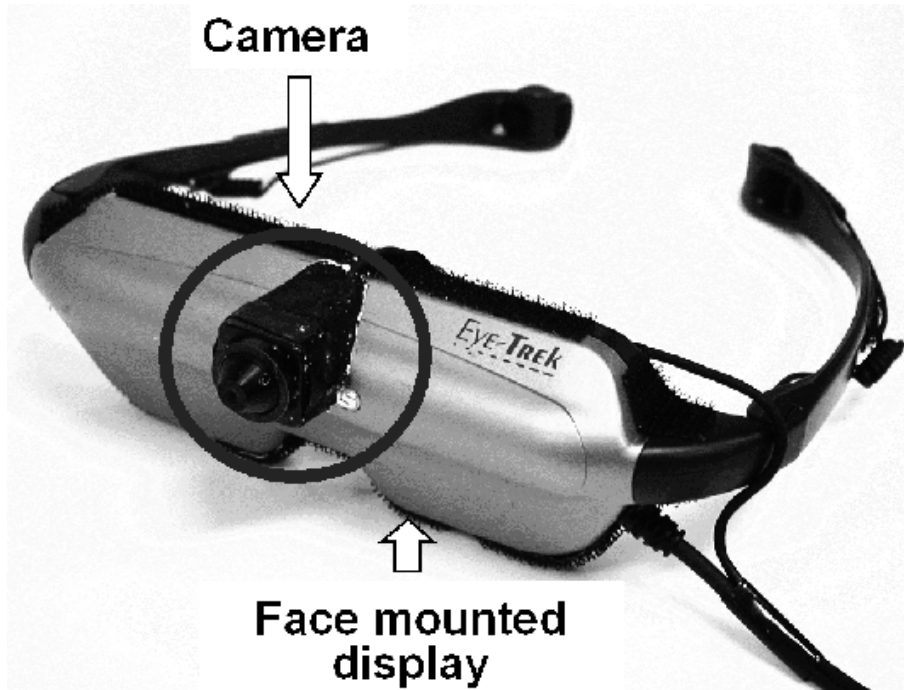


図 3.2: カメラを装着したフェイスマウンテッドディスプレイ

「ピクセル/グリッド比 (P/G 比)」と定義する。P/G 比は、分割した小領域、たとえば図 3.3 の $P + G$ を 1 辺とする正方形に占めるピクセル辺 P の割合 $P/(P + G)$ として計算される。ピクセルの大きさは、1 つの刺激電極への通電によって同時に興奮する神経細胞の数に対応し、この細胞数は電極上の電荷密度と電極の面積、すなわち電荷量に大きく依存すると考えられる。この意味で、P/G 比は人工眼の「電気刺激で注入される電荷量」に対応する。

またピクセルの濃淡値の階調数を「グレーレベル」と定義する。例えば白黒の 2 値画像であればグレーレベルは 2 である。2 値化、あるいはグレーレベルが 3 以上の「多値化」における閾値は、画素値の最大値、すなわち 255 をグレーレベルで割ることで決定される。ここで、ヒトの網膜への電気刺激実験において、刺激パルスの周波数が変化すると被験者の知覚する光点の明るさが変化することが報告されている [41]。このことから、グレーレベルは「人工眼使用者が異なる明るさとして知覚できる刺激周波数の段階数」に対応すると考えられる。このように P/G 比とグレーレベルは、人工眼の機能の特徴付ける重要なパラメータであり、適切な値を求めることが人工眼開発に不可欠である。図 3.4 に画像処理前の画像 (a)、および処理後の例 (b)-(e) を示す。左側の (b) と (d) はグレーレベルを変化させた場合、右側の (c) と (e) は P/G 比を変化させた場合にそれぞれ対応する。

後述する MNREAD を用いた測定では、被験者へ提示される文字サイズが変化するた

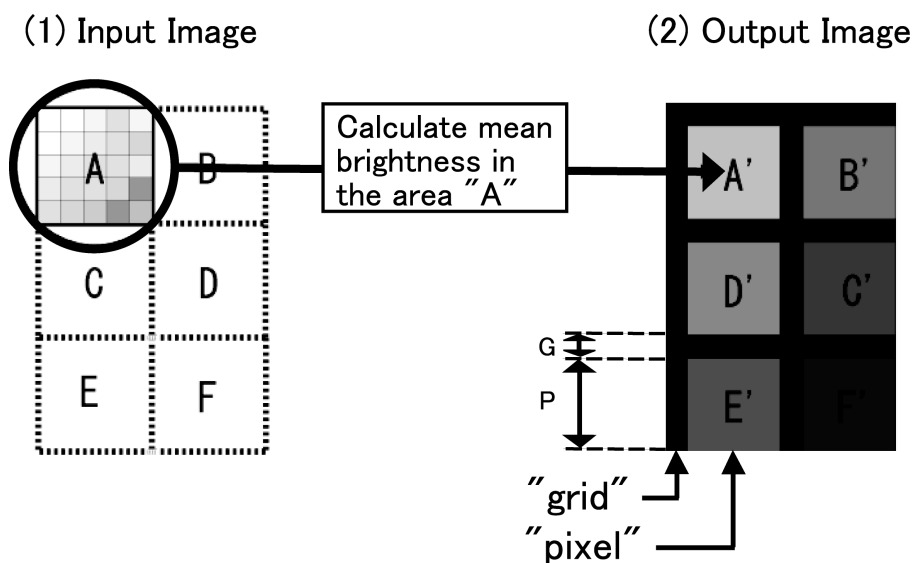


図 3.3: 画像処理の概要

め、前述のピクセル密度 [43] を変化させることと同等の効果が得られると考えられる。そこで入力画像を 48×48 ピクセルに分割し、分割数を固定して測定を行った。なお提示画像全体の張る視野角は $23^\circ \times 23^\circ$ である。従って隣接するピクセル同士の間隔距離、すなわち図 3.3 の $(P + G)$ は 0.48° に固定されている。

3.2.2 読字能力の定量評価

本研究で使用した読書能力の測定方法は、ロービジョンの患者および晴眼者の読書能力を客観的に評価するために開発された「MNREAD」 [51, 52] に準じた。ここでロービジョンとは、WHO の定義によると「両眼の矯正視力 0.05 以上 0.3 未満の状態」であるが、一般には「視力または視野が健常者と比べ低下しているが残存視力が利用できる可能性のある状態」を意味する。

MNREAD を用いた測定により、読書能力について以下の 3 つの指標を得ることができる。

1. 読書視力 (RA) : 速度にかかわらず、可読な最小の文字サイズ
2. 臨界文字サイズ (CPS) : 最大速度で読むことができる最小の文字サイズ
3. 最大読書速度 (MRS) : CPS より大きな文字を読むときの最も速い読書速度

以下に測定の手順を説明する。被験者は、液晶ディスプレイに表示された文字列を可能な限り速く音読し、終了次第ボタンを押すよう指示されている。ここで液晶ディスプ

レイについては、シャープ社製 MN-830-H23 を用いた。以後 LCD と略す。実験者は音読に要した時間、および誤って読まれた単語数を記録する。試行毎に、前回より 0.1 logMAR だけ小さな文字が LCD に表示される。ここで MAR とは Minimum Angular Resolution の略で、 $\log\text{MAR} = -\log(\text{小数視力})$ の関係が成立する。そして被験者が全く読めない文字サイズになるまで測定を繰り返す。この際、測定の繰り返しにより被験者が文章を覚えてしまうことを避けるために、64 種類の文章をランダムな順番で提示した。この測定を人工眼シミュレータを装着した状態、および非装着状態の両方で行った。なお被験者の母国語は日本語であるが、提示される英語文字列の難易度が被験者の理解力を上まわらないよう留意した。被験者は 4 名の晴眼者で年齢は 24~27 歳である。メガネ等の矯正具を普段利用している者については、矯正具を装着した状態で測定を行った。また被験者の頭部を顎乗せ台で固定することで、カメラと LCD の距離を測定中つねに一定に保ちつつ、被験者が頭部を回転させてカメラの方向を変えることができるよう配慮した。

ところで LCD 画面に小さな文字を表示する場合、CRT にくらべて品質が劣化したように見えることがある。しかし今回の実験では、画像処理の段階で文字の細かな部分の情報が失われてしまうことから、LCD を用いても問題がないと考え実験を行った。

なお、通常 CRT に表示された画像をカメラで撮影すると縞模様が観察されたり画面がちらついたりすることがある。これはカメラのシャッタースピードが CRT の走査周波数に同期していないことに起因する。一方、LCD の場合、CRT のような走査は行われていないのでカメラで LCD 画面を撮影しても縞模様は観察されないが、バックライトの点滅周波数の影響でちらつきが観察されることがある。今回 LCD 画面をカメラで撮影して FMD 上で観察したところ、たしかにわずかなちらつきが生じた。ここで試しにカメラを本来使用すべき位置から光軸まわりに 90 度回転させて、LCD の再描画と撮像素子の画素読み出し方向を直交させた。するとちらつきが消滅したので、この位置でカメラを使用することにした。なおこの場合、撮像される画像も 90° 回転したものになってしまうため、画像処理の前段階で画像を -90° 回転する処理を行った。

3.3 計測結果および考察

3.3.1 P/G 比

図 3.5 は、グレーレベルをそれぞれ 2、4、8、32、128 に固定したときの、被験者 4 名の読書能力と P/G 比の関係を示した実験結果である。3 つのグラフはそれぞれ RA(図 3.5-a)、CPS(図 3.5-b)、MRS(図 3.5-c) に対応する。どのグラフも、縦軸の上方向がより

良い成績を表している。また個人差を表すエラーバーが重なり見にくくなることを避けるため、各グレーレベルのデータを 2% ずつ横にずらして図示してある。RA、CPS、MRS のいずれについても、P/G 比が向上するにつれて成績も向上していることがわかる。これは、1 文字あたりのピクセルの数、すなわちピクセル密度が同じであっても、ピクセルの大きさによって成績が変化することを意味する。

その理由としてまず第一に、P/G 比が増加することで個々のピクセルを検出しやすくなり、成績が向上したことが考えられる。P/G 比の大小は個々のピクセルの大小、すなわちピクセル 1 個の張る視角の大小そのものにほかならない。視角が大きければ、ピクセルの光量も増加し、視認性が上がる。従って、大きなピクセルの集合で構成される画像は、小さなピクセルからなる画像より見やすくなると考えられる。第二に、P/G 比の増加が画像全体の低周波成分の認識を容易にしたと考えられる。Harmon の「Lincoln」[53] で知られるように、モザイク画像から低周波成分だけを選択的に抽出して作成した画像は、もとのモザイク画像よりも認識が容易である。P/G 比を変化させることは画像の空間周波数特性を変化させることと等しく、P/G 比が高い画像ほど低周波成分が多く含まれている。したがって P/G 比が高い画像ほど低周波成分の抽出が容易となり、それが読書能力の差として現れたと考えられる。第三に、P/G 比の増加によってピクセルの「群化」が容易となった可能性がある。ゲシュタルト心理学における近接要因、あるいは Watt が提案した群化のモデル [54] では、小さな点の集合より大きな点の集合のほうが群化が起こりやすいことが示されている。群化現象の詳細な機構ははまだ解明されていないが、P/G 比が低い場合の成績が低かった原因として、群化の影響が示唆される。

Cha らはピクセル密度の増加と視力の向上が線形関係にあると主張した [43]。しかし今回の実験では、ピクセル密度を一定に保ってピクセルを大きくするだけでも読書視力が非線形に向上することが示唆された。すなわち、視力の向上にはピクセル密度だけでなく P/G 比が関係していると考えられる。

3.3.2 グレーレベル

図 3.6 は、図 3.5 と同じ実験データを、横軸をグレーレベルとして図示したものである。図中の 4 本の線はそれぞれ P/G 比が 10%、40%、70%、100% の場合に対応する。図 3.5 と同様、縦軸の上方向が良い成績を表すよう図示されている。同じグレーレベルをもつデータ点については、片対数表示であるため横に 0.1 倍ずつずらして図示してある。同図より、グレーレベルが増加するにつれて成績が向上していることがわかるが、その増加の度合いは図 3.5 よりも顕著である。例えば図 3.5 と図 3.6 の RA のグラフを比較して

表 3.1: シミュレータ非装着時の被験者 4 名の矯正視力と読書能力

被験者名	小数視力 (左)	小数視力 (右)	RA (logMAR)	CPS (logMAR)	MRS (word/min)
Y.I	1.2	1.2	-0.17	0.1	94.1
H.K	1.2	1.5	-0.15	0.1	117.6
Y.T	0.6	0.2	0.01	0.2	84.5
S.S	0.6	0.7	-0.23	0.0	117.5

みる。前者における 5 本の横線が互いに離れているのに対し、後者では 4 本の横線が比較的近接している。つまり RA や CPS など成績は、P/G 比の変化に対して比較的ゆるやかに変化している。一方グレーレベルの変化は成績に大きく影響し、特に低いグレーレベル (2~4) においてこの傾向が顕著である。これらのことから、読書視力に与えるグレーレベルの影響は P/G 比の変化による影響より大きいといえる。

なお図 3.6-a において、グレーレベルの増加に対して RA が非線形に増加するが、これには「図と地の認識」が関係していると思われる。一般に、対象物がピクセル密度に対して大きければ、または対象物の大きさに対してピクセル密度が十分に高ければ、図と地の区別は容易である。しかし今回用いた文字画像のように、地に対して図が小さい画像では、グレーレベルが低いと図と地の境界部分において図の情報が欠落してしまう場合がある。図 3.4(b) の”y”の右半分はその例である。これはグレーレベルをわずかに大きくするだけで改善される (図 3.4(d))。ところがさらにグレーレベルを増加させても、文字輪郭部分の明るさがより明確にわかるようになるだけで、文字情報の場合、認識には大きく影響しない。これが成績向上の非線形性の理由と考えられる。

3.3.3 シミュレータ非装着時との比較

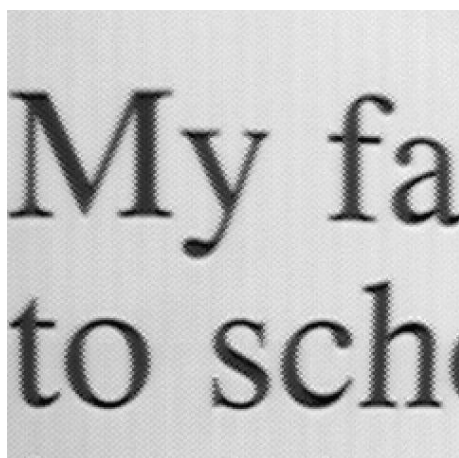
今回の実験において最も良い成績が得られるのは、グレーレベル 128、P/G 比 100% のときであるが、このとき RA の平均は 1.17 である。この値をシミュレータを装着していない場合の測定結果 (表 3.1) と比較すると、約 1.1 logMAR の差がある。これは文字の大きさでは 13 倍程度の違いに相当する。一方、MRS についての同様の比較では、非装着時のおよそ 60% の読書速度が達成できている。

これは、単純に画像を 13 倍拡大すれば非装着時の読書視力が得られる、ということの意味するものではない。仮にそのような拡大を行ったとすると、視野の大きさは変化しな

いため、文字から文字、あるいは行間の注視点移動が困難になり、読書能力は低下すると考えられる。またこの拡大率は、文字を読むのには適していても、他の日常動作には必ずしも適していない。このため実際の人工眼では、読書や歩行などの場面に応じて画面の拡大率やグレーレベル、P/G比を適切に変更できるような調節機能が必要となると考えられる。

3.4 まとめ

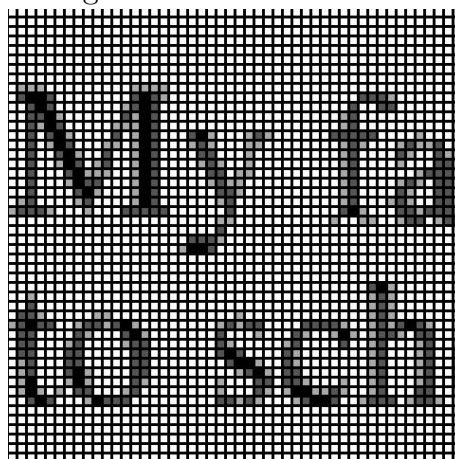
人工眼を仮想体験できるシミュレータを開発し、これを用いて読書能力の定量評価を行った。実験の結果、グレーレベルは4~8段階程度が適切であり、また最高で正常視力時の約60%の読書速度が達成できることが明らかになった。グレーレベルが4段階未満では十分な視覚機能が得られず、逆に8段階より大きな段階数を用いても視覚機能の向上は見られないことが判明した。一方、P/G比はピクセルの大きさを決めるパラメータであり、電極の大きさや与える電気刺激の電荷量と関係が深い。今回の実験においてはP/G比も読書能力に影響を与えるが、その影響は小さいことが明らかとなった。これより、P/G比が低くても、すなわち電気刺激における電荷量が知覚閾をわずかに上まわる程度であっても、有用な視覚機能を実現できると考えられる。もし電荷量を低く押さえることができれば、神経系への電気刺激の安全性向上、あるいは電極アレイ上の消費電力や発熱量の低減が可能になると考えられる。今後は人工眼シミュレータを用いて、手による対象物操作、および歩行についての検討を行い、人工眼の視覚でどの程度の社会生活を送ることができるかを明らかにしていく。



(a) original image

My father
goes to school

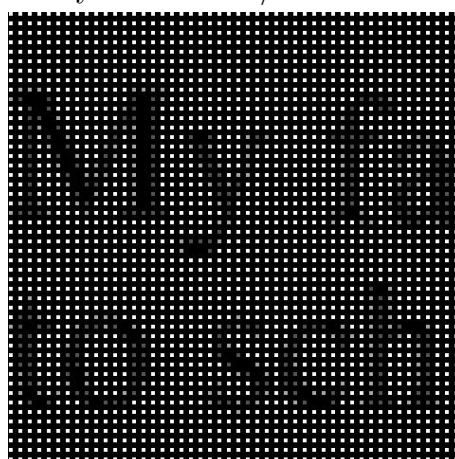
Gray level 2 & P/G ratio 100%



Gray level 4 & P/G ratio 70%

My father
goes to school

Gray level 4 & P/G ratio 100%

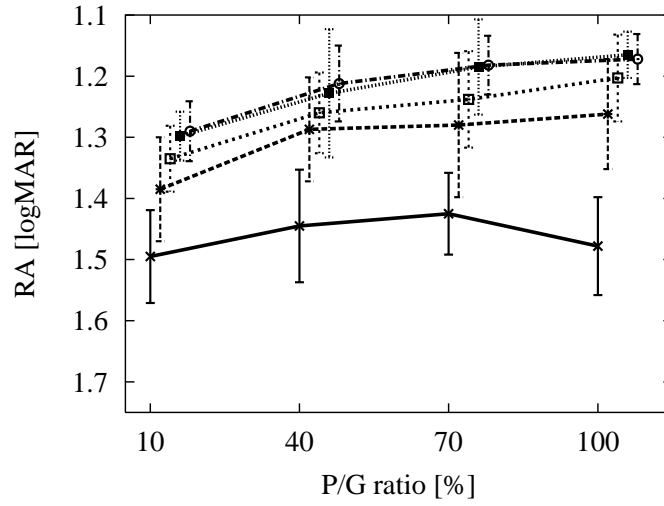


Gray level 4 & P/G ratio 40%

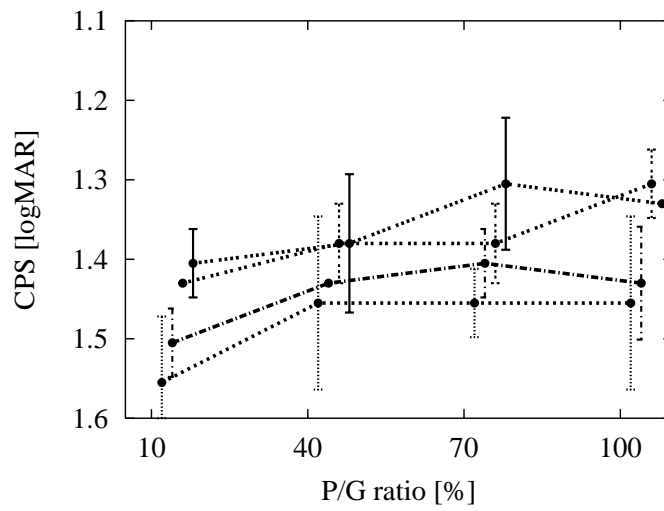
図 3.4: 被験者に提示される画像の例

Gray Level 2 —*— 4 -·-· 8 ···· 32 -■-· 128 -○-·

a



b



c

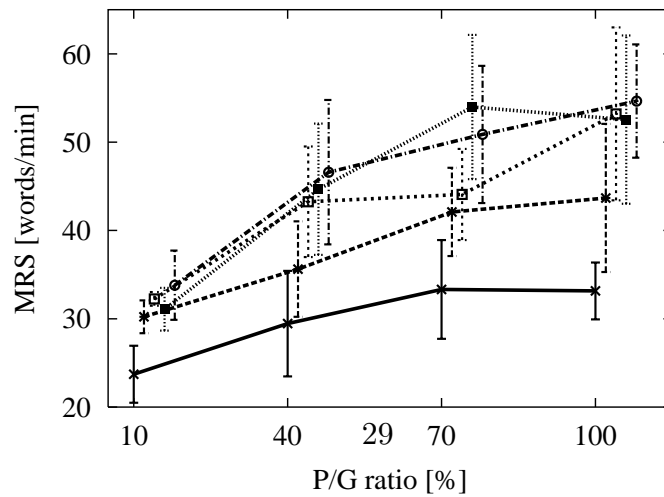


図 3.5: P/G 比と読書能力の関係

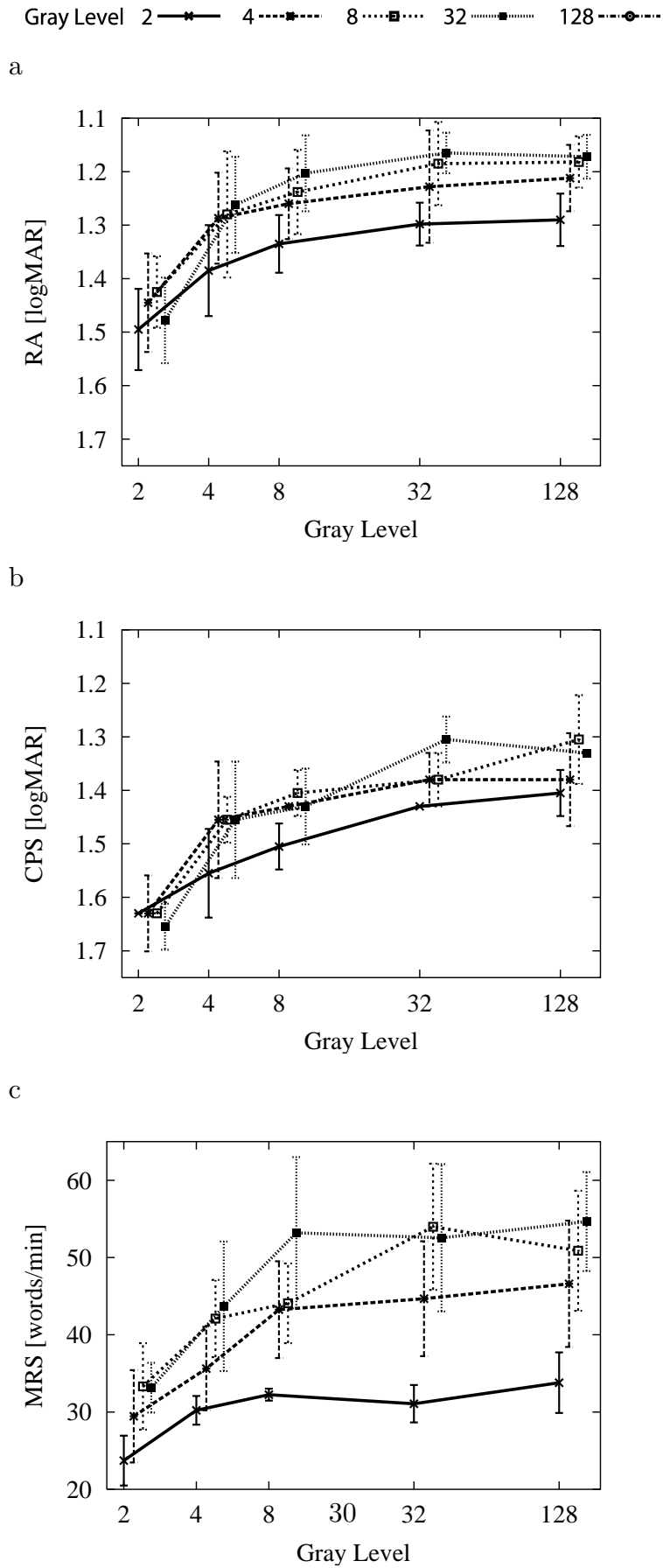


図 3.6: グレーレベルと読書能力の関係

第4章

脈絡膜上経網膜刺激方式用刺激電極

4.1 はじめに

既存の埋め込み型刺激装置と人工視覚システムの最も大きく異なる点は、刺激電極に対する要求の違いである。心臓ペースメーカーや人工内耳と比較して人工視覚システムでは刺激電極の設置スペースが制限される一方、刺激電極の数は多い。さらに個々の電極は光覚を誘発するのに必要十分な電荷を安全に注入できる必要がある。以上の理由から人工視覚システムにおける刺激電極アレイの設計にはこれらの事項をバランス良く織り込むことが要求される。本章では脈絡膜上経網膜刺激方式用における刺激電極の要求仕様とそれを満たす刺激電極の実現について論じる。

4.2 要求される機能

本研究で開発する刺激電極は、以下の2つの制約を満たす必要がある。まず第一に、刺激電極は強膜フラップに挿入可能な大きさでなければならない。脈絡膜上経網膜刺激方式では刺激電極を、強膜フラップと呼ばれる、眼球の強膜上に作成した袋状の構造の中に挿入するが、このフラップの大きさは眼球の大きさや血管の配置などにより制約される。刺激電極はこのフラップに挿入可能な寸法である必要がある。第二に、刺激電極は神経応答を誘発するのに必要十分な電荷を安全に注入する能力を有していなければならない。共同研究先である大阪大学で行われた動物実験では、凸形状の刺激電極の方が従来の平坦な電極より有効であることが示されている(未発表)。凸形状の電極形成は、従来の平坦電極 [18, 55] と比較して製作上の難易度が高いが、上記動物実験からはその形状の必要性が強く示唆された。同じく動物実験において、カソードリックファースト (Cathodic-First:

以下 CF と略称)、パルス強度 $100 \mu\text{A}$ 、パルス長さ $500 \mu\text{s}$ の脈絡膜上経網膜刺激により、大脳皮質における誘発電位を引き起こすことができたことが報告されている [12, 13]。本研究では安全係数として 2 を想定し、刺激パルスとして $200 \mu\text{A}$ 、 $500 \mu\text{s}$ を安全に注入できることが刺激電極に必要な条件であると想定した。一方文献によると白金の電荷注入能力 (Charge Delivery Capacity: CDC 以下単に CDC と略記) は $300 \text{ real } \mu\text{C}/\text{cm}^2$ ^{*1} から $350 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ と報告されている [56]。ここで白金の CF パルスにおける電荷注入能力を $350 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ と仮定すると、 $200 \mu\text{A}$ $500 \mu\text{s}$ のパルスを安全に注入するためには、直径 $191 \mu\text{m}$ の電極が必要となる。これが、本研究において刺激電極の直径を $200 \mu\text{m}$ と定めた理由である。直径 $200 \mu\text{m}$ の電極に上記パルスを通電した場合の電荷密度は $318 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ と計算される。なおこのような電極面積の見積りについて、単に文献値から推定するだけでは不十分である。なぜなら電荷注入能力の測定値は測定パルスのパルス長さに依存して変化することが知られているが、が使用しているパルス長さ $0.5 \mu\text{s}$ は文献と異なるためである。そこでまず実際に簡易な電極を製作して予備検討を行い、その結果も勘案した上で本作の仕様を定めた。

本章では凸形状を有する刺激電極の作成プロセスおよび電荷注入能力の評価について述べ、開発した電極が実際に想定するパルスを安全に注入できたか否かについて考察する。

4.3 安全性の定義

前節において刺激電極に要求される機能として所定の電荷を安全に注入できることを挙げたが、そもそも安全な電荷注入とは何であろうか。実際には電荷注入における安全性にも様々な観点があり一義的に決めることは困難である。これに関しては付録 A にて詳細に論じる。

安全性のうち、生体組織に損傷を与えるか否かという観点での評価は、電極がどのような部位にどのように埋め込まれるか、どれだけの期間通電するか、といった要素が大きく影響するため刺激電極単体の評価として適当とは言い難い。そこで本章においては安全性の定義を「電荷注入において不可逆反応が起こらないこと」に限定し、作成した電極がこの条件を満たすか否かを評価した。

^{*1} real cm^2 は実表面積を意味する。通常電極の表面は完全な平面ではなく凹凸のある 3 次元形状であり、従って完全な平面より大きな表面積を有する。一般に表面積とはこの凹凸を考慮しない「みかけ」の表面積を表わすが、これに対して完全な平面を想定した表面積を実表面積と表現する。完全な平面を有する標準試料の単位面積あたりの水素分子の単原子吸着現象における電荷量を測定し、この値を測定試料のそれと比較することにより実表面積を求める。なおこれに対して「みかけ」表面積であることを強調して geom cm^2 (geometric cm^2) と表現することがある。詳しくは文献 [56] 参照。

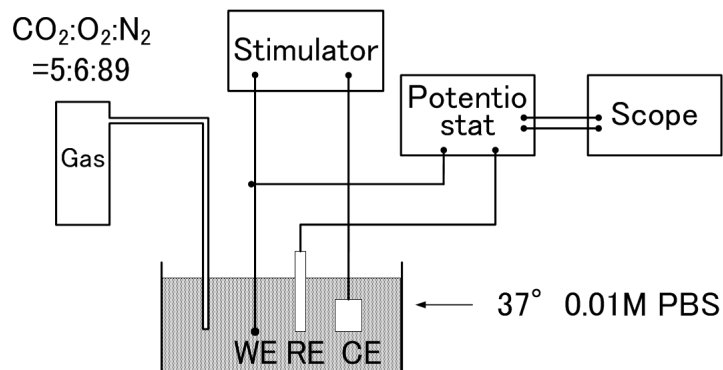


図 4.1: 電荷注入能力評価実験系

4.3.1 電荷注入能力の評価方法

CDC の測定には自作した刺激装置を使用した。CDC は、いわゆる電位窓を逸脱せずに注入することのできる最大の電荷量として定義される。測定方法の詳細は文献 [57] に詳しい。また付録 B にて、電気化学的な観点から評価方法を詳しく解説する。以下では本研究で用いた評価系について具体的に説明する。

図 4.1 に示す実験系を用いて電荷注入能力の評価を行った。パルス長さ 0.5ms、繰り返し周波数 50Hz の双極パルスを Pt バンプ電極および Pt の大きな ($> 2\text{cm}^2$) 板状の電極との間に印加し、その間の電極電位の時間変化を記録した。刺激電極には直流阻止用の $1\mu\text{F}$ のコンデンサおよび電流測定用の 100Ω の抵抗をそれぞれ直列に接続した。刺激装置の出力端子両端をパルス出力終了後 $50\mu\text{s}$ 経過後より $50\mu\text{s}$ の間短絡した。これは仮に印加する双極パルスに非対称性があった場合、その非対称に相当する分の電荷は上記コンデンサに蓄積されることから、これを放電させて電極における電荷バランスを厳密にゼロに保つためである。パルスを印加する間の刺激電極の電極電位を記録し、その値がいわゆる電位窓を越えない範囲で印加可能な最大の電流値を測定した。なお IR 降下 (電流パルス開始時の瞬間的な電圧変化、(付録 B で詳述) については、測定された電極電位より IR 降下相当分の電圧値を差し引くことによりその場で補正した。IR 降下の計算では、オシロスコープの計算機能を用いてセル定数と測定された電流値の積を求めた。128 回の電極電位波形を記録し平均化したものを記録した。生理食塩水の温度は 37°C であり、生理食塩水には生体内環境を模倣した混合ガス (混合比 $\text{O}_2 : \text{CO}_2 : \text{N}_2 = 6 : 5 : 89\%$) を連続的に通気した。本研究では 2 極を有する刺激電極 3 個について測定を行った。

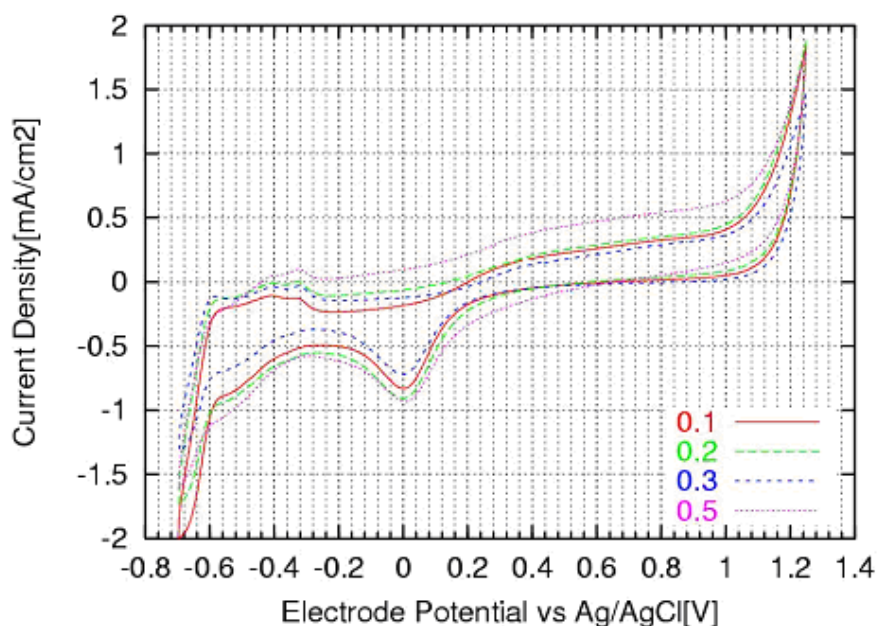


図 4.2: 白金ワイヤ電極を用いたサイクリックボルタモグラム。凡例中の数字は白金線の直径 (単位 μm) を表す。

4.4 ワイヤ電極を用いた電極面積の予備評価

前節で述べた通り、本研究で用いている長さ $0.5\mu\text{s}$ のパルスに対する電荷注入能力を評価し開発する電極の仕様を確定させるために、まず簡易に作製可能な電極を用いて評価を行った。

4.4.1 ワイヤ電極の作成

直径 0.1, 0.2, 0.3 および 0.5mm の白金線をパイレックスガラス毛细管に通した後加熱して封止した。次に紙やすり 1000 番、2000, 4000, 10000 を順次用いて表面を研磨した。ダイヤモンド研磨およびアルミナ研磨で鏡面にした後純水、王水、純水の順で洗浄した。

4.4.2 評価結果

まず最初に PBS 中でのサイクリックボルタンメトリーを行い電位窓を計測した。期待された通り電極径を変えても波形は同じであった。図 4.2 より、電位窓を -0.56V から $+0.96\text{V}$ までの範囲と定めた。

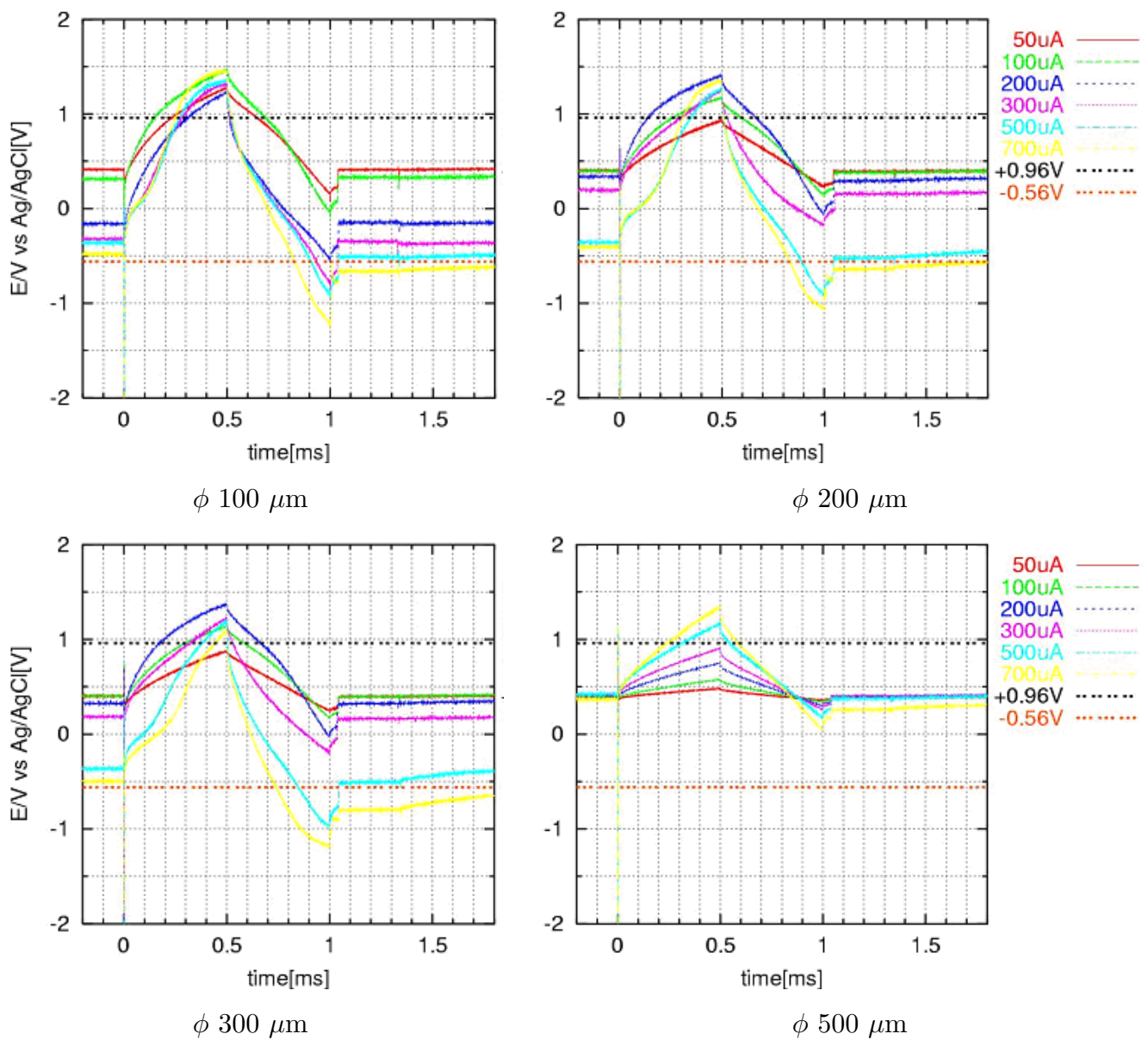


図 4.3: ワイヤ電極に AF パルスを印加して得られた電極電位波形。凡例の +0.96V および -0.56V はそれぞれ電位窓の上限値、下限値を示す。

次に電荷注入能力の評価を行った。アノードックファースト (Anodic-First:以下 AF と略記)、カソードックファーストそれぞれのパルス極性について、各種直径の刺激電極を用いて、パルス強度を 50 μ A から 700 μ A まで変化させたときの電極電位波形を記録した。その結果を図 4.3 および図 4.4 に示す。なおすべてのグラフにおいて、IR 降下は補正してある。

電流値が 50 μ A のような低い場合とより高い値の場合 (たとえば図 4.4 左上、500 μ

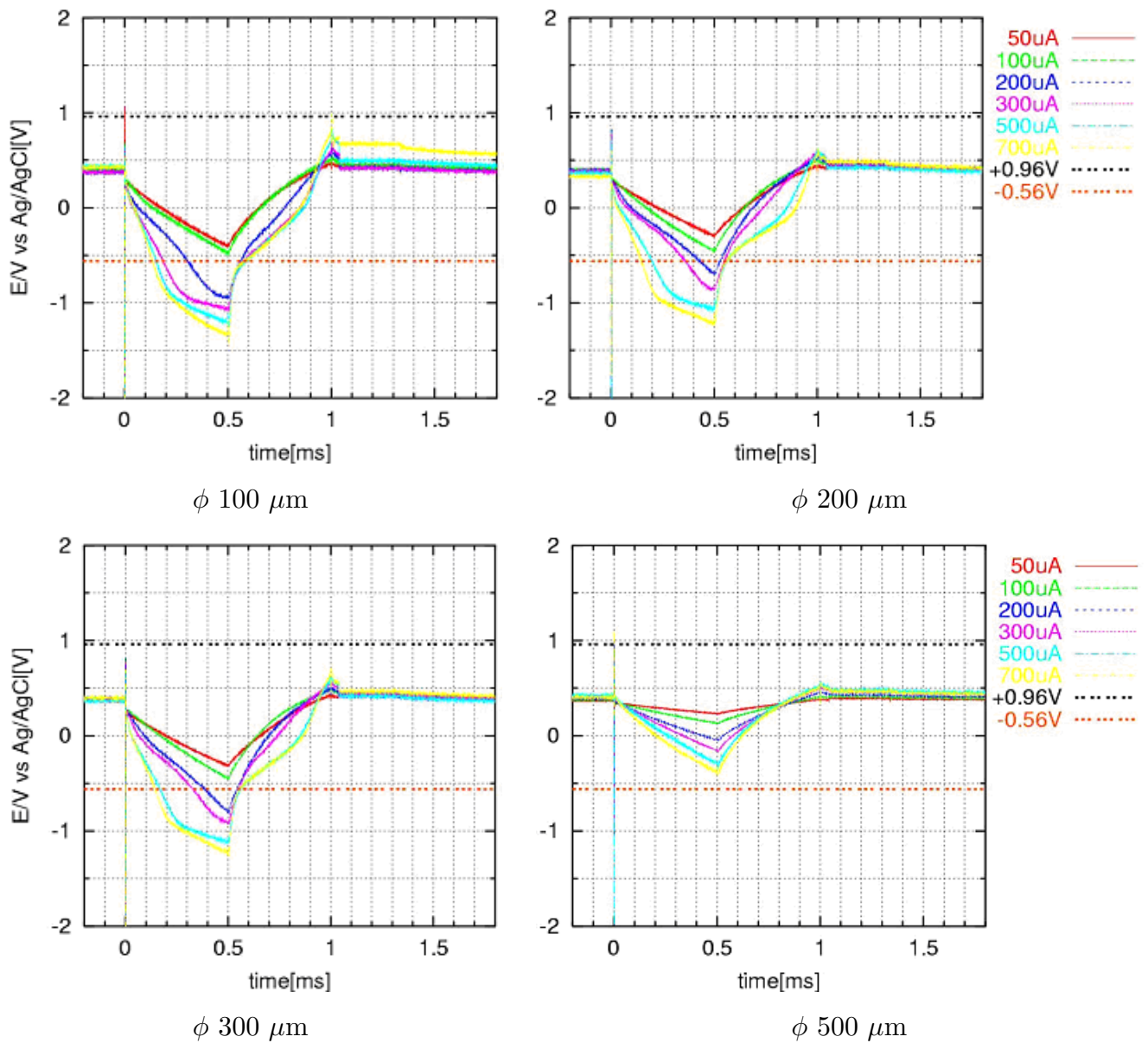


図 4.4: ワイヤ電極に CF パルスを印加して得られた電極電位波形。凡例の +0.96V および -0.56V はそれぞれ電位窓の上限値、下限値を示す。

A の場合) を比較すると、電位波形の最大値および最小値だけでなく波形そのものが変化しており、電流値が高い場合の方が複雑に折れ曲ったような形状をしている。これは低い電流値では電気 2 重層への充放電のみで電荷注入がなされるのに対し、高い電流値では 2 重層の充放電に加えて酸化膜形成や酸素発生等の電気化学反応を伴う電荷注入になるためと考えられる。また上記の結果から、AF と CF では、パルス間電位 (Inter Pulse Potential:以下 IPP と略す) すなわち刺激パルスを流す直前の電極電位の挙動が異なって

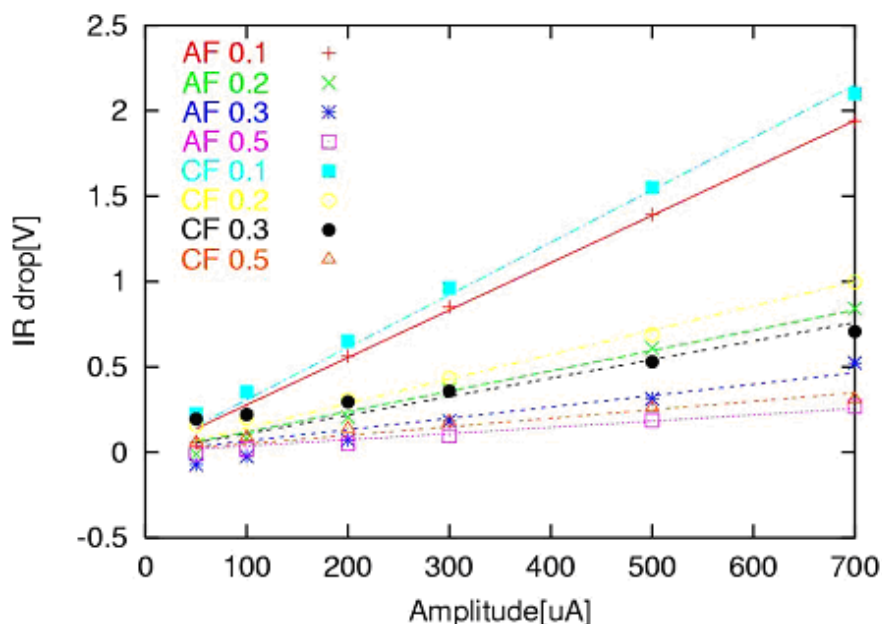


図 4.5: IR 降下の実測値とパルス強度の関係。凡例中の数字は白金線の直径 (単位 mm) を表す。

いることがわかる。CF ではほぼ +0.4V のままであるのに対して、AF では広い範囲にばらついている。

上記の電極電位波形を得るために行った IR 補正の値と印加電流の関係を図 4.5 に示す。この図における直線の傾きはいわゆるセル定数と呼ばれる値である。セル定数について CF のほうが AF より傾きが大きい傾向がみられたが、原因は現在のところ明らかではない。

図 4.3 および図 4.4 において、電極電位波形と電位窓の上下限が交差する時間を求め、それに電流値を積算し電極面積で割ることで、電荷注入能力を求めた。電荷注入能力を計算した結果を図 4.6 および図 4.7 に示す。

図 4.6 および図 4.7 より、以下のことがわかる。

- 電荷注入能力は、電極径に依存して変化する。電極径が小さいほど、単位面積あたりの電荷注入能力は大きい。単位面積あたりの値であることに注意。電流で考えると、当然、電極が大きい方が多く流せる。
- 電荷注入能力は、電流値に依存して変化する。この傾向は、AF で顕著であり、逆に CF ではあまり電流値依存性はみられない。
- 同一電極径、同一電流値で AF,CF を比較すると、AF のほうが電荷注入能力が若

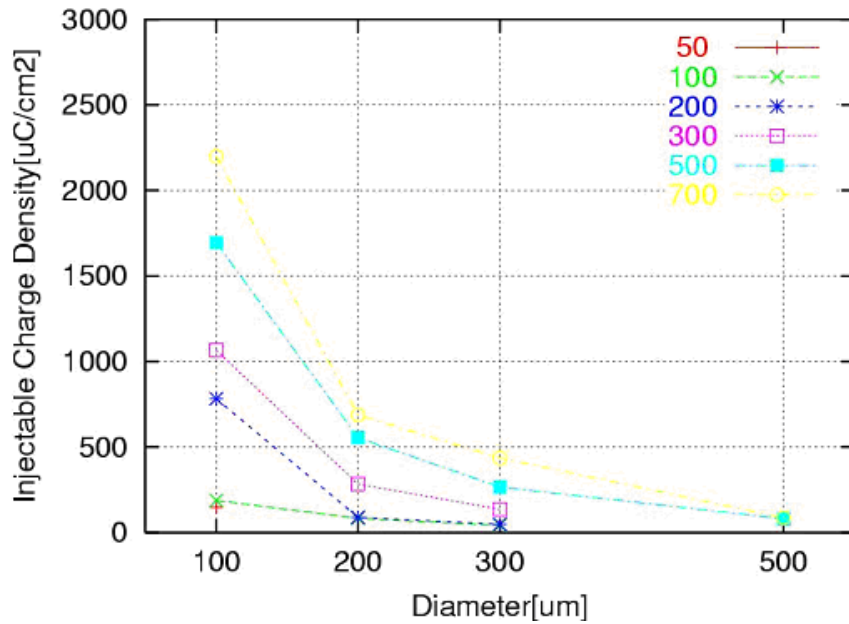


図 4.6: AF パルスで測定した電荷注入能力と電極径およびパルス強度の関係。凡例中の数字はパルス強度 (単位 μA) を表す。

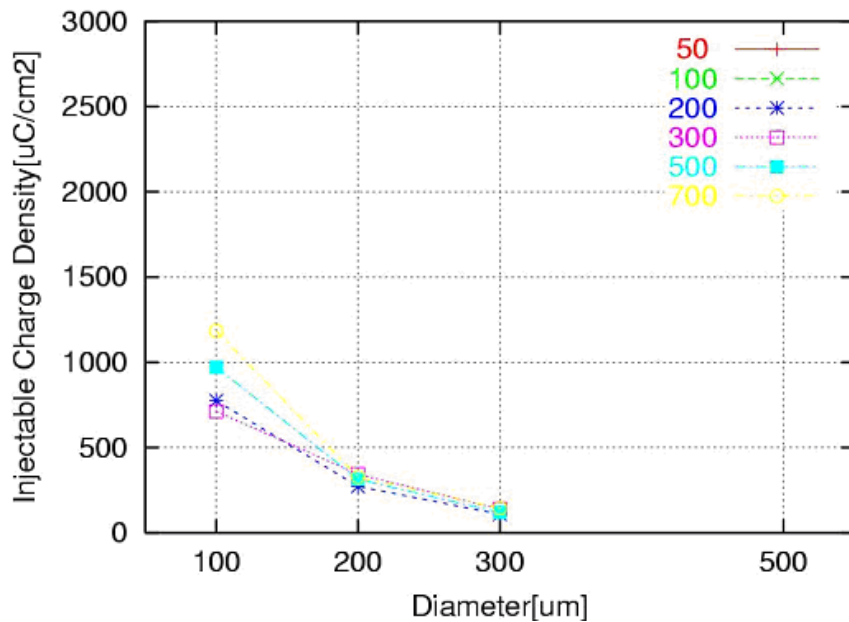


図 4.7: CF パルスで測定した電荷注入能力と電極径およびパルス強度の関係。凡例中の数字はパルス強度 (単位 μA) を表す。

干大きい。

しばしば白金の電荷注入能力として、 $400\mu\text{C}/\text{cm}^2$ などの値が引用される。これは暗黙の了解として、たとえば電極面積（または刺激電流値）が異なっても、面積（または注入電荷）で割って正規化すれば、電荷注入能力は同じであり、電極材料に固有の値であるという考えがあるように見受けられる。この前提が正しければ、図 4.6 および図 4.7 においてすべてのデータは x 軸に平行な 1 本の直線上に重なるはずである。しかし実験結果はこれとはまったく異なっている。

4.4.3 予備評価結果の考察

電荷注入能力の電極径依存性

一般に電気化学実験用の電極は、通常の実験に用いる mm オーダーの電極と、「微小電極」と呼ばれる数十 μm のオーダーの電極に区分される。微小電極では反応物質の拡散が 3 次元的に起こり（大きい電極では 2 次元）、測定に望ましいさまざまな特性が発揮される。電気刺激時に電流を流すと最初に起こる現象は電気 2 重層の充電である。このとき溶液中では Na, Cl, Ca, K 等のイオンの移動が起こるが、この移動速度は拡散律速である（電極反応が起こっていないため）。従って、大きな電極より拡散が起こりやすい微小電極を用いた場合、より容易に 2 重層の充電が起こる。これが、単位面積あたりの 2 重層容量の差として観測されたのが今回の実験結果と考えられる。今回の実験で用いた電極のうち、 $\phi 500\mu\text{m}$ のものは比較的大きな「普通の」電極であるが、 $\phi 100\mu\text{m}$ の電極は微小電極と通常の電極の境界領域とでも言うべき大きさである（一般には、拡散層の大きさと電極径の大きさが近ければ微小電極と呼ばれる。着目している現象によって、同じ大きさの電極でも微小電極と読んだり呼ばなかったりする）。今回の実験では、大きな電極から微小電極へと性質が変わっていく中間領域で実験を行っており、これが結果の解釈を困難にさせているものと考えられる。

電荷注入能力のパルス強度依存性

電流値が大きくなると、電極電位の振れ幅も大きくなる。一方 IPP には、パルス繰り返し周波数を小さくするにつれて 0.4V 付近に収束する傾向がみられた [未発表]。大きな電流を流した直後は電極電位が 0.4V から大きく離れている。電荷バランスのための電極が終わった後もこの電極電位は残り、ゆっくりと 0.4V に近づいていく。しかし 0.4V に到達するはるか以前に次のパルスが始まるため、結果として測定される IPP も 0.4V と大

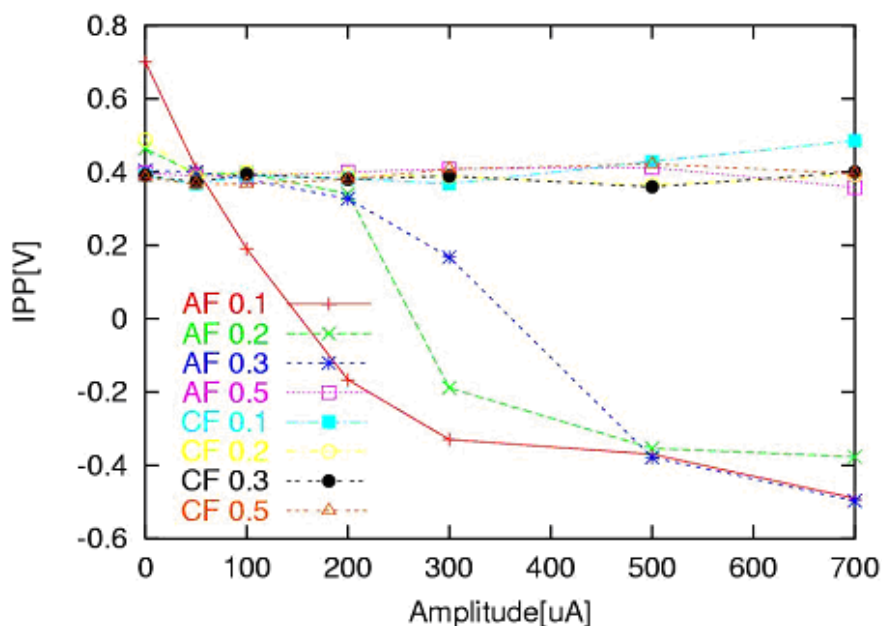


図 4.8: パルス間電位とパルス強度の関係。凡例中の数字は白金線の直径 (単位 mm) を表す。

大きく異なる値になる。直径が小さく電流が大きいほど電極電位の変動も大きいため、この傾向が強い (図 4.8)。ただしこの議論は AF パルスにのみあてはまるようである。CF パルスの場合は 図 4.8 にみられるように、IPP が電極径やパルス強度によらずほぼ一定である。これは 図 4.4 に示されているように、パルス終了時の電極電位が 0.4V にきわめて近い値で終わるためと思われる。AF パルスと CF パルスでなぜこのような差異が生じるかについては不明であるが、AF パルスにおける酸化皮膜の形成時間が鍵となっている可能性が高い。CV (図 4.2) から、水素の吸着、脱離がグラフ上で上下対称であるのに対し、酸化皮膜の形成 / 還元に対応するピークは電位の掃引方向によって大きく位置がずれており、これは反応速度が水素の吸着にくらべて遅いことを意味する。AF パルスの前半で形成された酸化皮膜が、後半になって電流方向が逆転しても還元反応が間に合わず別の反応 (2重層、水素吸着) が先に起こってしまい、その結果通電が終わっても酸化皮膜が一部残留する。この場合、パルス後半が終了しても、吸着した水素を離脱されるべき電荷がすみやかに供給されず、結果として電極電位が低いままにとどまることが考えられる。吸着した水素と酸化皮膜部分の電荷がキャンセルされればもとの状態 (0.4V) に戻ることができるが、その前に次のパルスが始まってしまう。図 4.3 において、電流が小さく波形がなめらか (2重層の充放電のみ) な場合は、IPP が 0.4 付近にあることが多く、波形がゆがむと IPP も急激に低下する傾向がみられる。波形がゆがむことは酸化皮膜の形成に対

応しており、この現象は上記の議論を支持するものと考えられる。一方図 4.4 では、パルス通電中に電極電位が IPP(=0.4V) をほとんど超えない。すなわち、前半に注入された電荷が、後半に、同じ反応によって抜き出され、元の状態に戻っていると考えられる。

既存文献との比較

一般に参照される「白金電極の電荷注入能力」は $350\text{-}400\mu\text{C}/\text{cm}^2$ である。この値は Brummer らや Robblee らが 20 年以上前に出した値であり [56,58]、その実験方法は今回採用したものとは異なっている。また、電極径が大きく、duration が長く (10ms)、AF パルス、バッファの濃度が高い (0.1M PBS 通常の生体内環境より高い緩衝能力と考えられる) などの点で今回の実験と状況が異なっている点には留意が必要である。

本章の冒頭で述べた通り、開発目標は $0.2\text{mA}, 0.5\mu\text{s}$ の CF パルスを安定に注入できる電極であり、直径 $200\mu\text{m}$ の電極に上記パルスを印加するためには、電荷注入能力 $318\mu\text{C}/\text{cm}^2$ が必要であった。一方今回の結果では、図 4.7 より、直径 $200\mu\text{m}$ の電極における CF パルスの電荷注入能力は $318\mu\text{C}/\text{cm}^2$ と同等またはそれ以上であり、従って直径 $200\mu\text{m}$ の電極を開発すれば必要な性能を実現できることが期待される。

予備評価のまとめ

ワイヤ電極を用いて種々の条件で白金の電荷注入能力を評価した。直径 $200\mu\text{m}$ の電極を開発すれば開発目標である $0.2\text{mA}, 0.5\mu\text{s}$ の CF パルスを注入可能な電極を実現できることが示唆された。

4.5 白金バンプ電極の作成プロセス

刺激電極形成のプロセスを図 4.9 に示す。まずポリイミドワニスにステンレス板の上に塗布する。ステンレス板は犠牲層として利用される。次に、厚さ $20/1000\text{nm}$ の Ti/Au 層をスパッタで形成し、さらにフォトリソグラフィーにて配線および電極パターンの形成を行う。刺激電極を形成する部位に、 $219\mu\text{m}$ のランドを形成する。刺激電極の中心間距離は $400\mu\text{m}$ である。隣接する刺激電極 2 個の間を通過する配線数は最大 9 本であることを考慮して、最小の線幅/線間 (以下 L/S:Line/Space と略記) を $9\mu\text{m}/10\mu\text{m}$ とした。次に電極形成部位である 10×10 の配列状の部位を除く基板面全体を厚膜レジストで保護した上で、厚さ $24\mu\text{m}$ の金バンプをメッキにより形成した。続いて金バンプの上に厚さ $1\mu\text{m}$ の白金を同じく

メッキで成膜した。なお本研究では微細加工プロセスとの親和性の観点からメッキを選

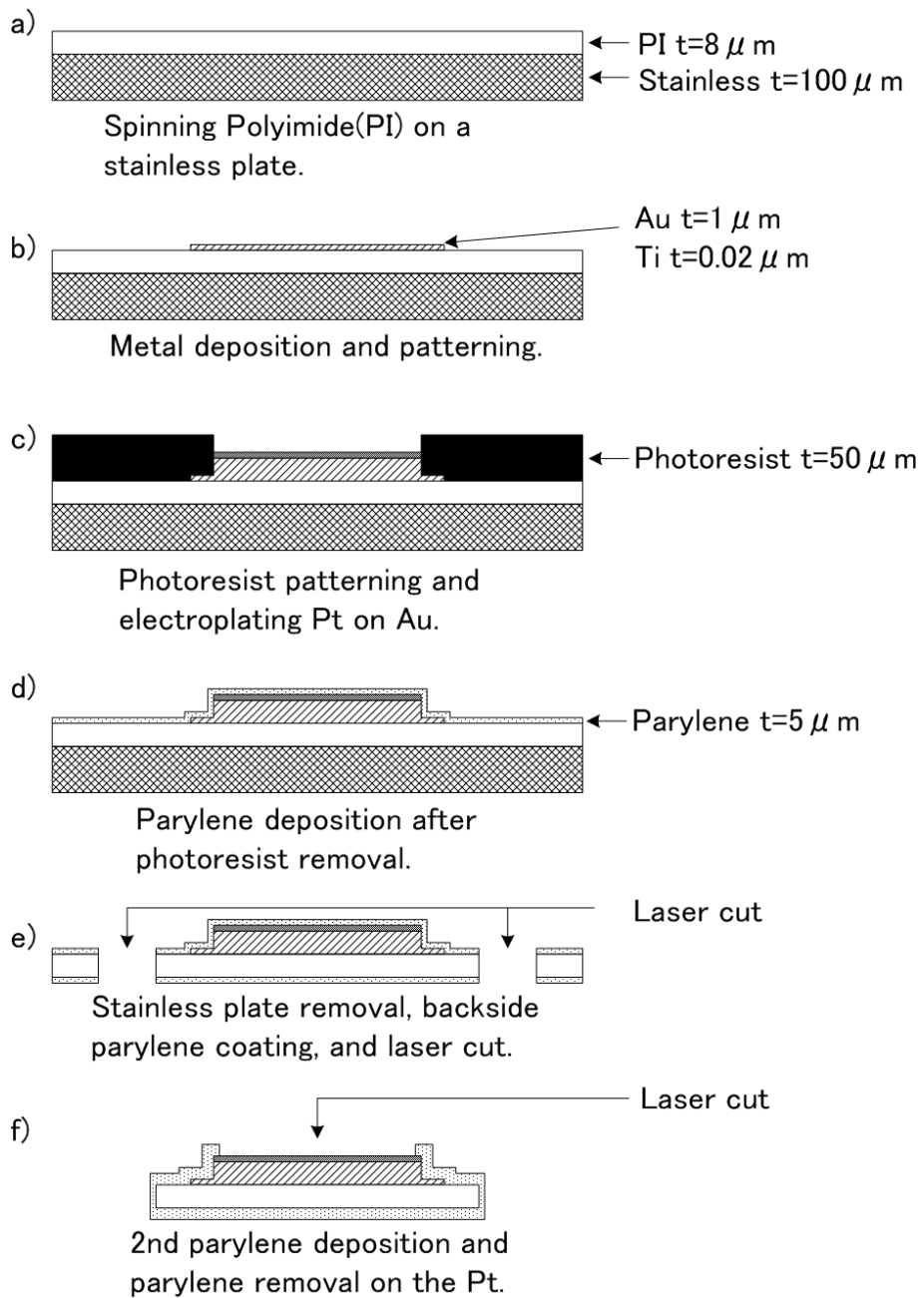


図 4.9: 電極の作成プロセス

扱したが、スタッドバンプを用いて同様の凸型電極を形成する技術も報告されている [59]。電極アレイの外形幅は最大 4.2mm である。フォトリソを除去したのち、電極アレイ表面を厚さ $5\mu\text{m}$ の poly-monochloro-para-xylylene (パリレン C、以下単にパリレンと呼ぶ) で被覆した。パリレンを選んだ理由は、成膜プロセスの特徴として薄い膜厚でも対象物を均一に覆う特性を有し、かつ水蒸気透過率が低いためである [60,61]。このパリレン層は絶縁層としても機能する。加えてパリレンには生体適合性、常温で成膜可能、レーザーやドライエッチングで容易に除去可能といった特徴がある。パリレン成膜後にステンレス板を溶解除去して電極アレイをステンレス板から分離し、さらに電極アレイ裏面に厚さ $5\mu\text{m}$ のパリレンを成膜した。最後に電極アレイ外形を切り出し、個々の電極の上面の直径 $500\mu\text{m}$ の領域をパリレンをエキシマレーザーを用いて除去した。なお 10×10 配列多極電極の製作と平行して、電荷注入能力を測定するために、同一の手法にて 2 極電極を形成した。これは、 10×10 配列の電極はマルチプレクサの IC を実装するよう設計されており、個々の電極に電氣的に接触することが困難なためである。個々の電極の寸法及び形状について、2 極電極と 10×10 極電極は同一である。従って 2 極電極を用いて測定される電荷注入能力の値は、 10×10 電極のそれと同等である。

4.5.1 評価結果

刺激電極の製作

Ti/Au のパターニングにはウェットエッチングを用い問題なく終了した。また凸形状の刺激電極を、めっきを用いて形成することも可能であった。実際に作成した電極の形状を 3 次元形状測定装置を用いて測定したところ、バンプの高さや直径がほぼ設計値通りであることが確認できた (図 4.10)。

エキシマレーザーを用いてパリレンを除去することは可能であった。ただし照射エネルギーが 1mJ/pulse を超えた場合、電極表面にひびが発生する場合があった。またさらに大きな照射エネルギーを用いると、電極表面が一瞬沸騰しそのまま固化したと思われる複雑な形状が得られた (図 4.11 右)。これは表面処理の手法として興味深いだが、起伏の大きさが白金層の厚さ $1\mu\text{m}$ を超えており最表面にどの材料が露出しているか定かではなく、今回の電極のパリレン除去加工としては不相当と思われた。一方照射エネルギーが過少な条件では、図 4.11 左のように、レーザーエネルギーの空間的な偏りがそのまま加工結果に表われ、一部のパリレンだけが除去されるという結果が得られた。これに対しては、小さな加工マスクをスキャンするなどの対処を試みたが、レーザーエネルギーの空間分布の偏りが少ない加工機を用いることで最も良い結果が得られたため、本作ではこれを採用

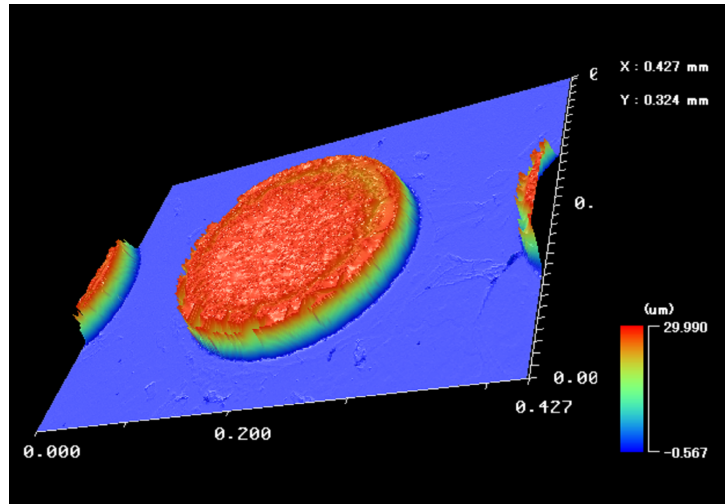


図 4.10: バンプ電極の 3 次元形状測定結果

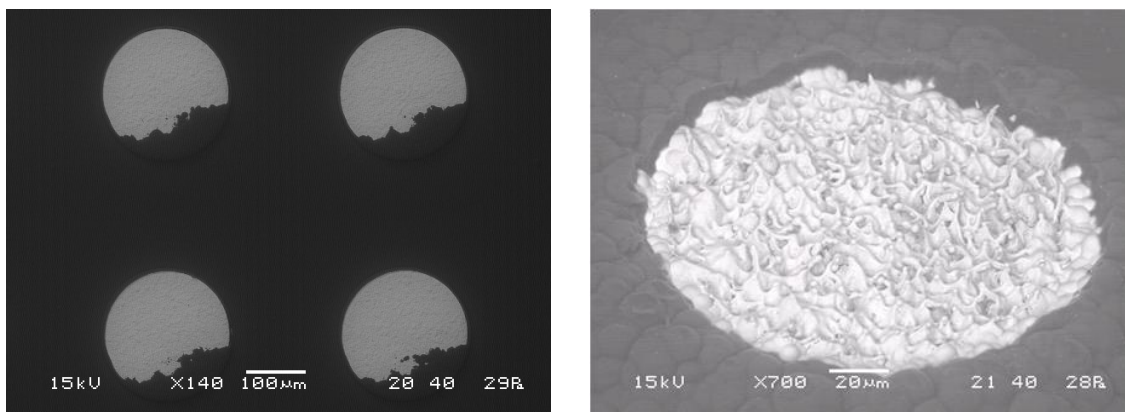


図 4.11: パリレン除去加工の最適化。エネルギーが不足し部分的にだけパリレンが除去された場合（左）および過剰なエネルギー投入により表面形状が著しく変化した場合（右）。

した。

またレーザー照射後には黒い焦げが電極表面に残った。アシストガスとしてヘリウムガスを吹き付けながら加工しても、焦げの発生を抑制することはできなかった。しかしレーザー加工後にアルゴンプラズマで表面処理することでこの焦げを取り除くことが可能であった。図 4.12 にプラズマ処理前後の写真を示す。しかしながらこの処理の際、パリレンとポリイミド間の剥離がしばしば観察された。

CDC の測定

測定された CDC の値を表 4.1 に示す。AF パルスで測定された CDC の平均値は $62.1\mu\text{C}/\text{cm}^2$ 、CF では平均 $307\mu\text{C}/\text{cm}^2$ であった。測定時のケーブル断線のため、電極

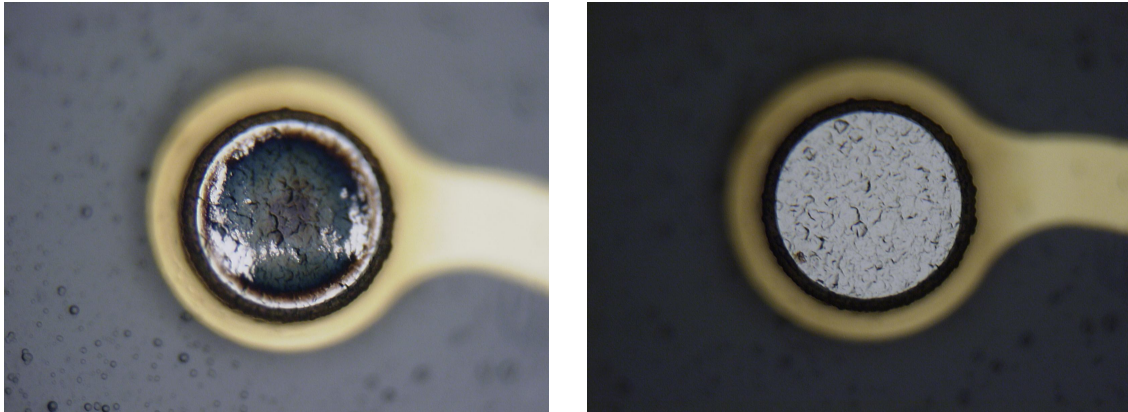


図 4.12: パリレン除去加工後の焦げ（左）およびプラズマ処理後（右）

表 4.1: 電荷注入能力の評価結果

Electrode No.	Channel No.	AF/CF	CDC[$\mu\text{C}/\text{cm}^2$]
1	1	AF	76.3
1	1	CF	324
1	2	AF	31
1	2	CF	243
2	1	AF	46.4
2	1	CF	324
3	1	AF	73.1
3	1	CF	320
3	2	AF	82.7
3	2	CF	326

No.2 のチャンネル 2 についてはデータを得ることができなかった。電極電位の時間変化波形の例を図 4.13(a) および (b) に示す。なお第 1 相および第 2 相の開始時に観測されるスイッチングノイズを無視して CDC 計測を行った。

4.6 考察

白金電極の CDC がパルス長さや極性、対称性といったパラメータによって異なることが知られている [62]。このため異なった実験で得られた CDC の計測値を比較することは容易ではない。今後人工視覚システムにおいて使用していく予定のパルス長さは 0.5ms であることから本論文でもそのパラメータを用いた。Brummer らは、パル

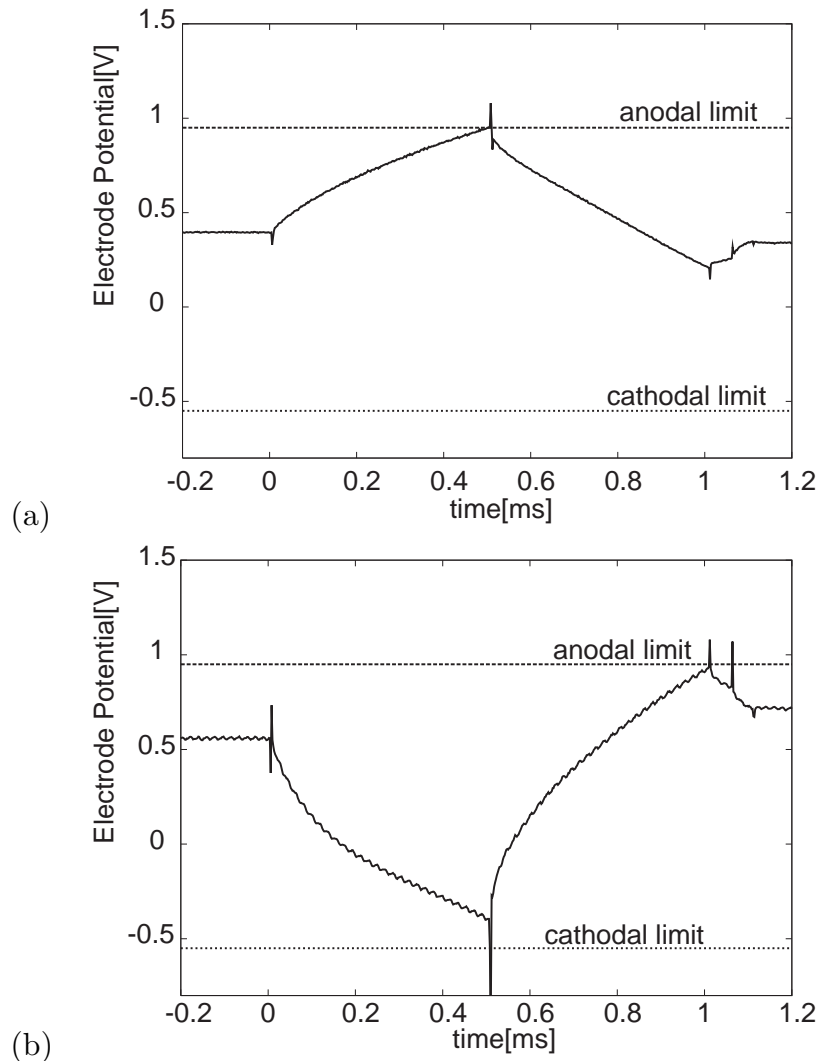


図 4.13: Anodic-First(AF) パルス印加時の電極電位波形 (a) および Cathodic-First(CF) パルス印加時の電極電位波形 (b)

ス長さ 10ms の AF および CF パルスの CDC としてそれぞれ、 $300\mu\text{C}/\text{real}\cdot\text{cm}^2$ および $350\mu\text{C}/\text{real}\cdot\text{cm}^2$ という値を報告している [56]。電極の表面粗さを 1.4 と仮定すると [62]、これらの値はそれぞれ AF パルスで $420\mu\text{C}/\text{cm}^2$ 、CF パルスで $490\mu\text{C}/\text{cm}^2$ に相当する。他方、Rose は 0.2ms のパルスの CDC として、AF パルスで $50 - 100\mu\text{C}/\text{cm}^2$ 、CF パルスで $100 - 150\mu\text{C}/\text{cm}^2$ と報告している [63]。本研究で用いたパルス長さは文献 [56] および文献 [63] の中間であり、得られた CDC もこれら文献の値の中間であることから、本研究で得られた値は過去の文献と整合性があると言える。

本研究における開発目標は、パルス長さ $500\mu\text{s}$ 、パルス高さ $200\mu\text{A}$ のパルスを繰り返し周波数 50Hz で安全に注入する能力を有する刺激電極を開発することである。本研究

では、80%(4/5)の電極がこの目標を達成した(表 4.1)。上記の開発目標は、正常な動物および網膜障害のモデル動物を用いた電気生理学的実験の結果に基づいて定めたものである。今回開発した刺激電極はこの目標を達成しており、従って将来失明患者にフォスフェンを誘発するのに十分な電荷を安全に注入することができると考えられる。

電極電位が電位窓の中に収まることを確認する CDC 評価の方法は電気化学観点から見て非常に控えめな評価方法である [56]。すなわちこの手法で得られる CDC は安全側に十分に余裕を見込んだ値であり、実際には得られた CDC を若干超えた電荷であっても安全に注入することが可能であると期待される。しかしながら将来的には、CDC を大きくしてゆくことが必要になると予想される。その理由は 2 つであり、一つには今回得られた CDC が目標値に非常に近く安全側に余裕が少ないためである。2 番目の理由は、1 個の電極の CDC が開発目標を下回ったためである(電極 No.1 チャンネル 2、表 4.1 参照)。CDC を高める手法としては、刺激パルスに DC バイアスを重畳する手法が報告されている [64]。しかしながらこの手法は多極電極を駆動する回路構成を複雑にすることから必ずしも有効な手法とは言えない。CDC を高める別の手法は、電極表面に CDC の高い材料をコーティングすることである [64–67]。これらの手法は今後有望であるが、コーティングの長期にわたる安全性および耐久性に関しては現時点で必ずしも明確ではなく、この点でのさらなる研究が望まれる。

今回得られた CF パルスの CDC は、AF パルスのそれに対して約 3 倍大きかった。これは AF パルス印加時の電極電位の変動が 0.1V と 0.9V の間に留まっていること(図 4.13(a))に起因するものと考えられる。すなわち、電極電位が負の領域で起こる水素原子の吸着および脱離反応のような可逆反応の一部が AF パルスでは利用されず、結果として低い CDC が得られたものと考えられる。

表 4.1 が示すように得られた CDC にはばらつきが見られた。これに対する説明としては、個々の刺激電極表面に自然に形成された酸化皮膜の厚さがサンプル毎に異なっていたことが考えられる。酸化皮膜の厚さはパルス間電位(電流パルスを印加する直前の電極電位、図 4.13 参照)に影響を与えるため、得られる電極電位にばらつきが生じたことが考えられる。別の説明としては、個々の刺激電極の、表面粗さを加味した実表面積にばらつきがあったことを挙げることができる。めっきにより形成された電極表面は平坦ではなくその形状は電極毎に異なっている。これが CDC に影響を与えたことが考えられる。

4.7 まとめ

バンプ形状を有する 10x10 配列の電極アレイをフレキシブル基板上に形成することに成功した。電極の CDC 計測を行い、80%(4/5) の電極が開発目標である $318\mu\text{C}/\text{cm}^2$ を上まわった。得られた CDC と目標値に大きな差がなかったことから、将来的には CDC を増大させる必要があることが示唆された。

第5章

脈絡膜上経網膜刺激方式人工視覚システム

5.1 はじめに

これまでの研究で人工視覚システムの仕様検討を行い、さらにキーデバイスである刺激電極の開発を進めてきた。最終的な目標である実用化に至るためには、この刺激電極と電子回路およびパッケージ、体外装置からなるシステムを完成させることが必要である。本章ではこのシステム化に関する研究について論じる。

ところで人工内耳と人工視覚では、たとえば電力伝送や通信など技術的に共通する部分が多い。このためシステム化を早期に実現するには、人工内耳をベースに開発するメリットは非常に大きい。実際 Humayun らは 16 個の電極を有する、人工内耳を改造したシステムをヒトに埋植して慢性刺激を行い、結果について数多くの報告を行っている [19, 25, 68, 69]。このような限定された電極数をもつシステムは人工内耳技術の延長線上で実現可能であろう。人工内耳と同様に耳の後ろに刺激装置本体を設置することで、眼球に対する侵襲度を低く抑えることが可能になるとともに、耳の後ろの空間を利用して比較的大きな本体部を埋植することができる。しかしながら耳の後ろから眼球内の刺激電極までの長距離を、眼球運動により断線することなく電気的に接続し続けなければならないという技術的課題があり、電極数が多くなるほど実現が困難になるという困難を抱えている。一方、人工視覚のシミュレーション研究は、日常生活や顔の識別、歩行といった作業を行うため 100 個以上の電極が必要であることを示唆している [20, 70–75]。この問題を解決する手法として、一つには刺激電極と集積回路を一体化する手法が提案されている [76–78]。別の方法としては、マルチプレクサを用いて、刺激電極近傍までを少数の配

線で接続する方法が考えられる [79]。本稿では人工内耳型の利点を生かしつつ多数個の刺激電極を実現する手段として、本体部のハーメチックシール外にマルチプレクサを配置した構造の人工視覚システムを提案する。さらに実際に生体へ埋植可能な無線給電と通信機能を備えたデバイスを製作し、評価試験の結果および今後の方向性について論じる。

5.2 システムの構成

人工視覚システムは体外装置と体内装置から構成される。図 5.1 に体内装置の模式図を示す。体内装置は 2 次コイル、気密ケース内の電子回路、マルチプレクサおよび刺激/帰還電極から構成される。体内装置本体部は人工内耳同様に、耳の後ろに配置される。一方刺激電極とマルチプレクサは眼球強膜上に設置される。

刺激出力回路とマルチプレクサは 6 芯ケーブルで接続されている。6 つの芯線はそれぞれマルチプレクサ用の電源、電極選択信号および刺激パルスの伝送路となる。芯線にはテフロン絶縁されたステンレス 7 本撚り線を使用した。この 6 つの芯線はマルチプレクサの入力端子に接続される。マルチプレクサの 100 個の出力端子は刺激電極と 1:1 で接続されている。なおマルチプレクサは眼球表面に設置可能な寸法形状を有し、かつ電気刺激に必要な出力電圧の範囲で正常動作する必要がある。この仕様を満たすカスタム IC を新たに設計製作し、これを金バンプを介して刺激電極基板に直接フリップチップ実装した。なお上記 IC の寸法は $4.9 \times 3.2 \times t0.57\text{mm}$ であり、2poly-2metal High-Voltage CMOS プロセスを用いて作製した。刺激電極部とケーブルを除く体内装置全体はパリレン N $1\mu\text{m}$ の上にパリレン C $5\mu\text{m}$ が成膜された 2 層コーティングがなされている。ここでパリレン N はポリパラキシレンであり、パリレン C はパリレン N のベンゼン環の水素ひとつを塩素で置き換えた構造のポリマーである。パリレン N は隙間浸透性に優れるため、これを第一層のコーティングに用いた。またガスバリア特性に優れるパリレン C を 2 層目の材料として用いた。マルチプレクサはさらにシリコーンに覆われているが、このシリコーンは眼球と同等の局面を有するようにモールドされている。刺激電極はポリイミド基板上に形成された金と白金の 2 層からなる、直径 $200\mu\text{m}$ 、高さ $30\mu\text{m}$ バンプ形状を有する電極であり 10×10 のアレイ状に配列されている。電極アレイの最表面はパリレン C でコーティングされ、刺激部位のみが露出された構造である。電極の詳細については他の文書で詳述されている [80]。電子回路を内蔵するケースはチタンで製作され、電子ビーム溶接によって気密封止されている。

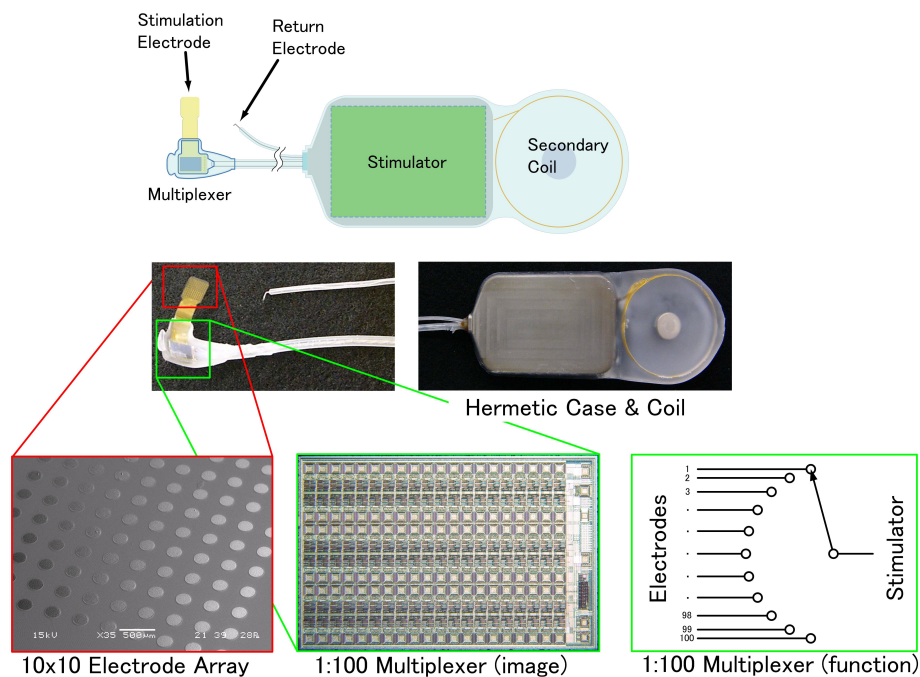


図 5.1: インプラントの概要

5.3 システムの動作

カメラから体外装置に取り込まれた画像情報は電力とともに体内装置へ送信される。通信は AM 変調された搬送周波数 16.64MHz のキャリアを用いて無線で行われる。また負荷変調によるバックテレメトリにより体内装置の内部電圧が定期的にモニタされている。体内装置は受診した信号に基づいて適切な刺激電流パルスを生成し、マルチプレクサを経由して刺激電極に送る。電流源回路は最大 10V の電圧を負荷に印加することができる。マルチプレクサは体内装置からの指示に基づいて 100 個中 1 個の電極を選択し、これと電流源を接続する。

5.4 刺激電極の作成と各種評価

5.4.1 刺激電極の作製

刺激電極の構造は第 4 章で記述したものと同一である。ただし第 4 章で作製したのが 2 極電極であったのに対し、今回は 10x10 の大規模電極アレイを作成した点が異なっている。これに伴い配線を微細化する必要が生じた。集積回路では線幅 $1\mu\text{m}$ をはるかに下

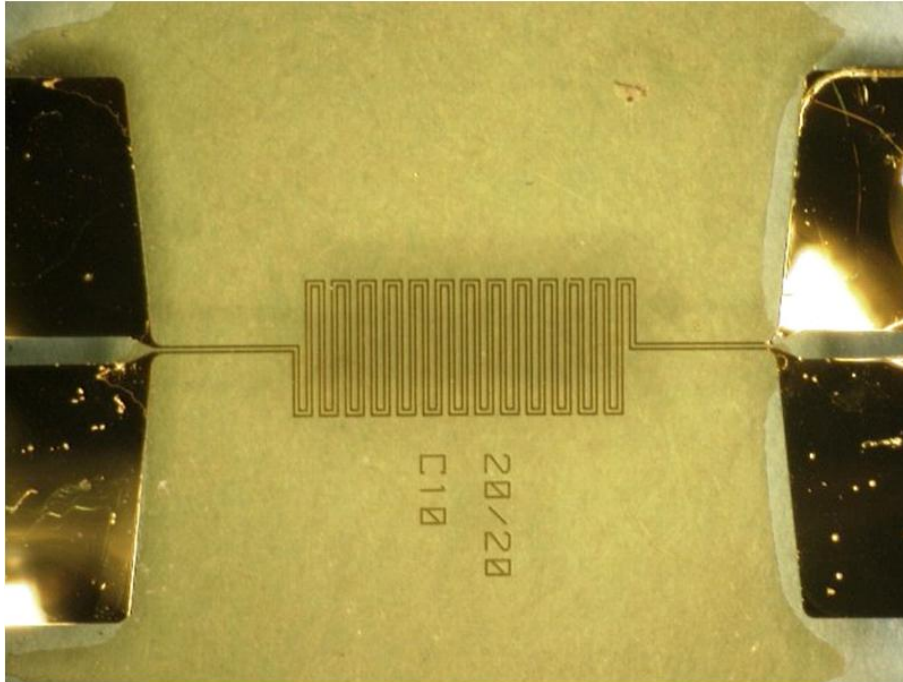


図 5.2: ポリイミド上に形成したテストパターン

回る微細なパターンを現在の工業技術で実現可能であるが、フレキシブル基板上の配線パターンは、一般的な量産レベルでは、導体厚さにもよるが通常は線幅数十 μm が最も微細なものである。今回作成する電極アレイではこれより微細なパターニングが必要と見込まれたため、まずどれだけ微細なパターニングが実現可能か評価試験を行った。パターン形成については第 4 章と同じく、スパッタリングによって Ti および Au をそれぞれ $0.02\mu\text{m}$, $1\mu\text{m}$ 成膜したのちフォトレジストをパターニングし、これをマスクとして KI/I₂ 溶液で Au を、 $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HF}$ 混合液で Ti をそれぞれウェットエッチした。フォトレジストを剥離液で除去することでパターンを形成した。作成したテストパターンの例を図 5.2 に示す。

線幅/線間 (Line/Space:以下 L/S と略記) を変えて試作したところ、L/S $10\mu\text{m}/10\mu\text{m}$ 以上では歩留まり 100% であったのに対し、L/S $8\mu\text{m}/8\mu\text{m}$ および L/S $6\mu\text{m}/6\mu\text{m}$ で歩留まりはそれぞれ 75%, 38% であった。以上より L/S $8\mu\text{m}/8\mu\text{m}$ を下限として電極アレイの配線パターンを設計した。

この予備評価および外形幅の制約のもとに、線幅および線間をそれぞれ $9\mu\text{m}$ および $10\mu\text{m}$ とした。上記の通りこれは樹脂基板上に形成する配線としては比較的微細であるが、2 極電極と同じウェットエッチングを用いることで問題なく形成することが可能であった。図 5.3 に形成したパターンの例を示す。また 10×10 のバンプ電極をめっきで一

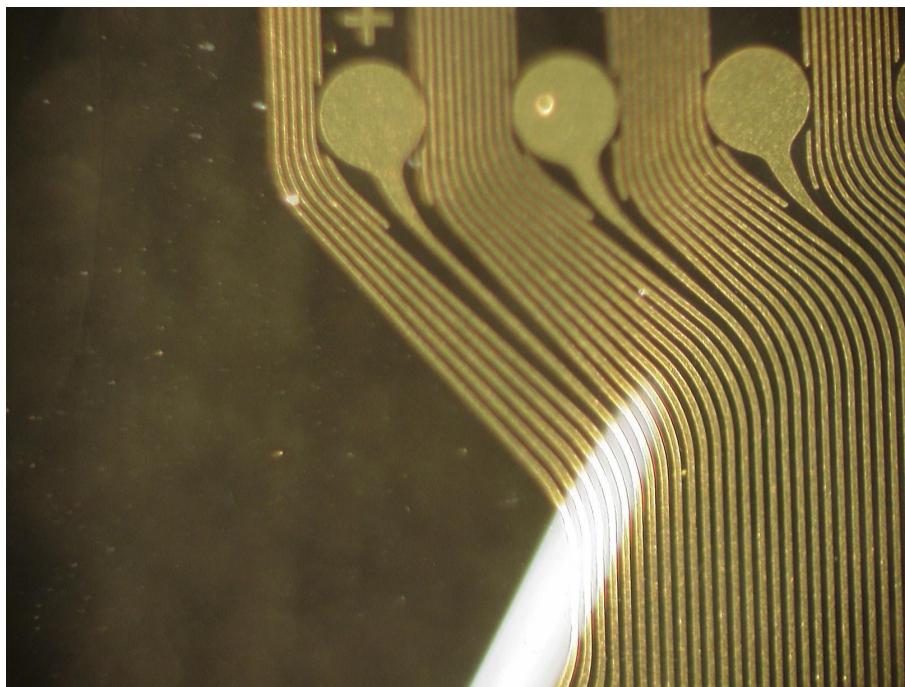


図 5.3: Ti/Au 配線パターン

一括形成するプロセスについて、めっきレジスト剥離プロセスにおいてバンプ電極および配線パターンがポリイミド基板から剥離してしまう場合があった(図 5.4)。コンタクトメタルとしての Ti 層の厚みを最適化し、またレジスト剥離プロセスの時間を最低限にすることによってこの問題を回避し、最終的に電極アレイを一括形成することができた 5.5。

10x10 電極アレイが正常に完成しているか、内部に欠陥がないかを調べるために蛍光探傷法を用いて評価を行った。刺激電極を蛍光性の色素(栄進化学 F-4A/1)に浸漬したのち洗浄し、これを傾向色素の励起波長で照明すると、微細な欠陥内に毛細管現象で浸透した色素が蛍光を発するため、欠陥の有無を判定できる。製造直後のサンプル及び製造後 80 °C の PBS 中に 2 時間浸漬し加速劣化させたサンプルをそれぞれ観察した。観察結果の例を図 5.6 に示す。この例では製造直後の電極を用いている。10x10 アレイのうち、この例では 3 個の電極について蛍光色素が電極周辺まで浸透していた。不良部位は電極アレイ周辺部に偏っていることから、電極アレイの取り扱い時に不用意に機械的負荷を与えたことが不良発生の原因と考えられた。ただし蛍光色素の浸透部位は電極周辺のみ限定されていた。電極と電極をまたがる形で水分侵入が起こると、刺激電流が隣接する電極へ漏れ出すため刺激電極としての性能が著しく低下してしまう。しかし今回このような形での蛍光色素の侵入は見られなかった。

続いてマルチプレクサを電極アレイに実装した。実装にはフリップチップ接合技術を用

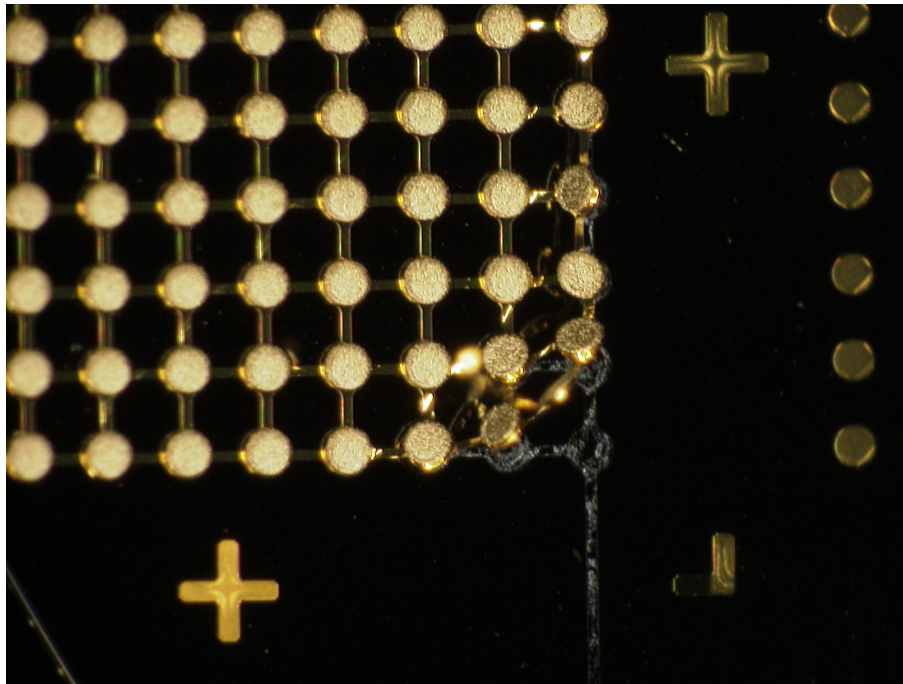


図 5.4: レジスト剥離プロセス中に電極と配線が基板から剥離した例

いた。なお従来はシリコンウェハを土台としてこの上に電極基板を形成し、完成したものを物理的に引張り剥離することで電極アレイを作成していた。しかしマルチプレクサ IC を実装後の電極基板については、この方法ではウェハから剥離する際に基板が破損してしまうという問題が生じることが明らかになった。そこでシリコンウェハをステンレス板に置き換え、IC 実装後にステンレス板を溶解除去するプロセスを新規に開発した。このプロセスを用いることで、電極部を破損することなくステンレス板から剥離することが可能となった。作成した電極アレイを図 5.7 に示す。実装部位の断面サンプルを作成することにより接合状態を確認し、正常に実装が行われていることを確認した (図 5.8)。

5.4.2 電氣的接続評価

まず指定した電極から指定した電流が出力されることを確認するため、刺激電極 1 個 1 個にプローブを直接接触させた。実体顕微鏡下で X Y Z ステージを制御することにより、すべての電極を順次自動的にプロービングした。この手法により、体外装置で選択した刺激電極から設定された刺激電流が出力されることを確認した。ただしプローブが白金電極の表面に接触するときに電極の表面にひびが生じる場合があった。対策としてプローブ材料を柔らかいものにする、または液体を用いることが有効と思われる今後の課題である。

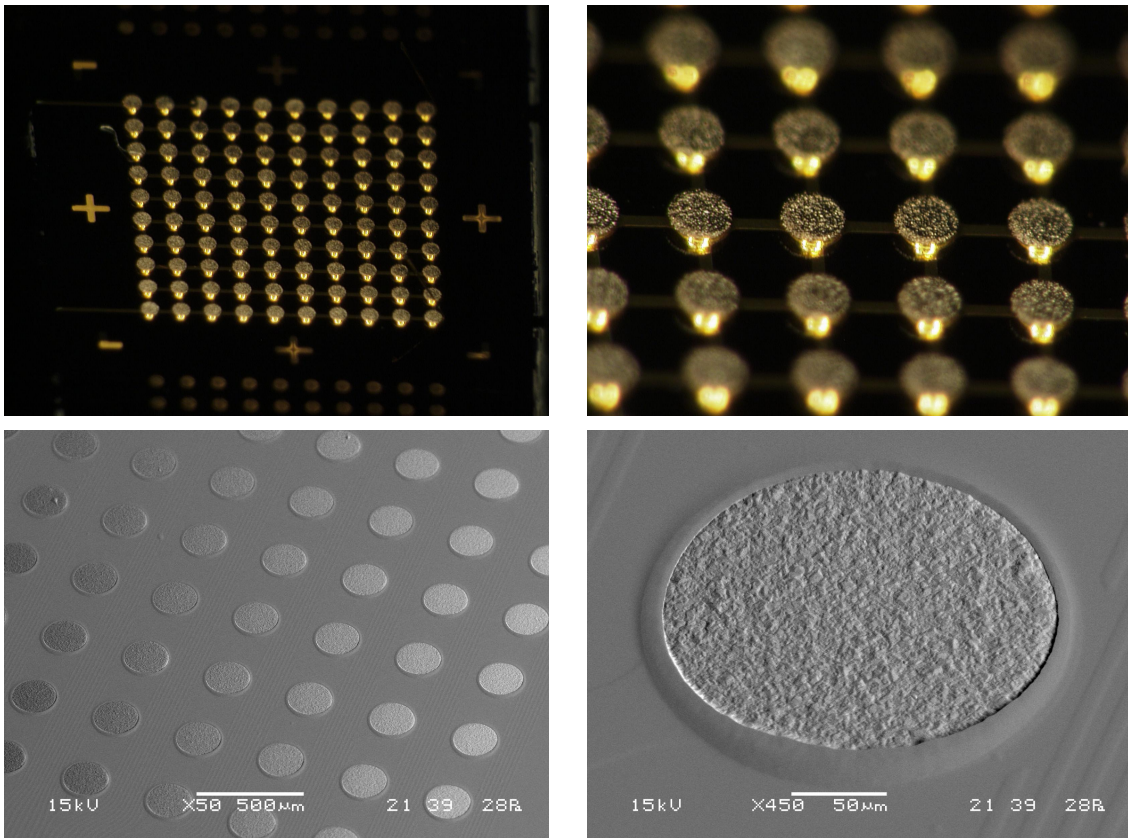


図 5.5: 10x10 電極アレイ。上段は試験的に 10x10 配列のバンプのみ形成したサンプルの光学顕微鏡観察 (左上) およびその一部拡大 (右上)。下段は配線パターンおよび絶縁層形成、電極のレーザー開口まで終了したサンプルの電子顕微鏡観察 (左下) およびその一部拡大 (右下)。

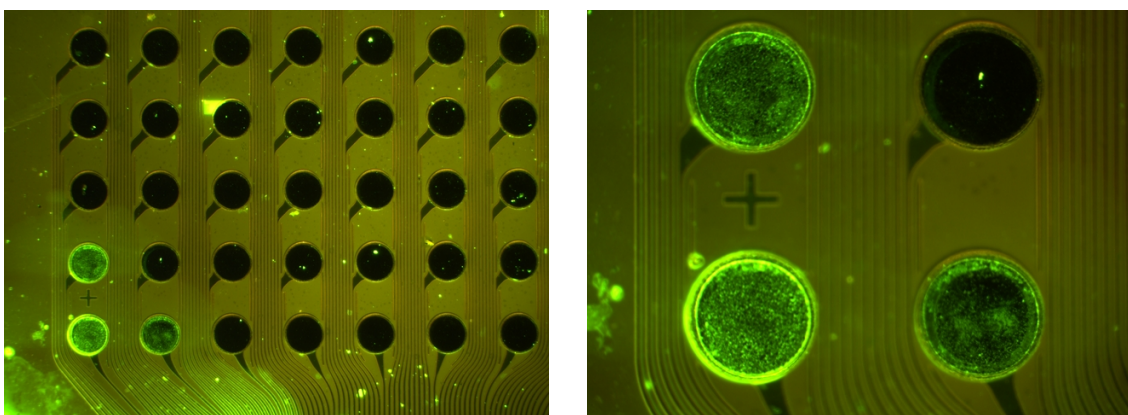


図 5.6: 蛍光探傷法による欠陥観察。全体像 (左) および欠陥部位拡大 (右)。

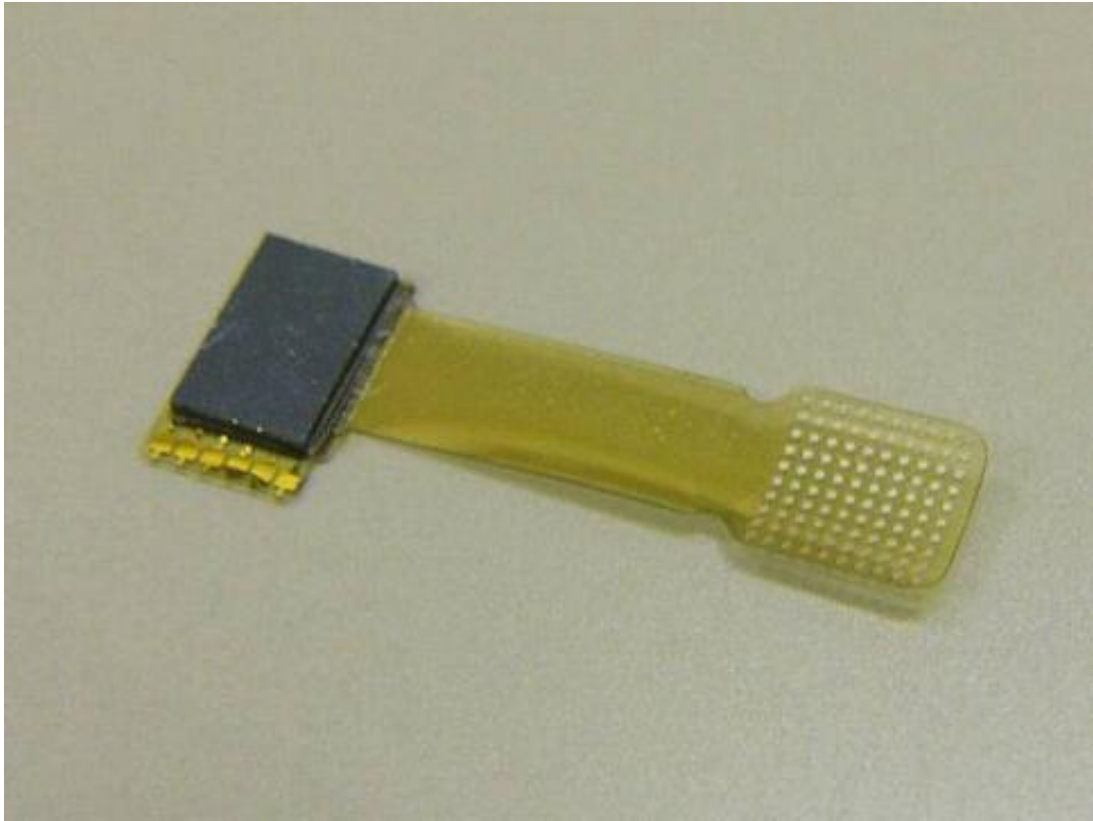


図 5.7: ステンレス板から剥離した電極アレイ

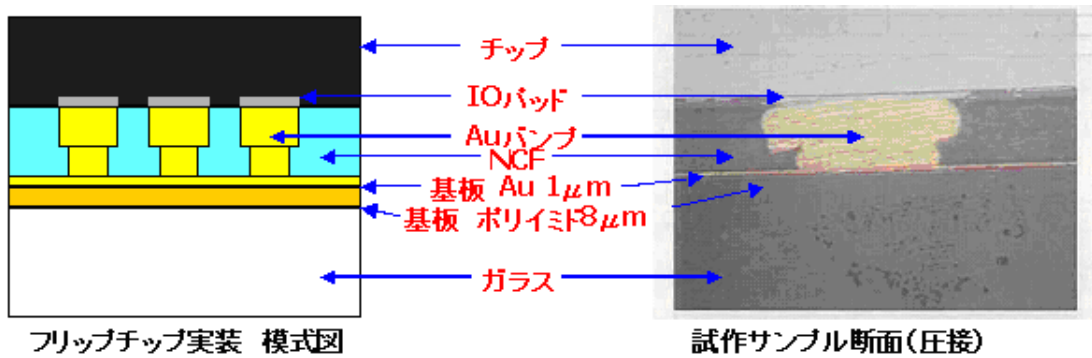


図 5.8: マルチプレクサと刺激電極の接合部断面

5.4.3 無線電力伝送および通信性能評価

無線での電力伝送が、1次コイルと2次コイルの間の距離にどれだけ影響を受けるかを評価するために以下の実験を行った。1次コイルと2次コイル間に肉片をはさみ、その厚さと体内装置に発生する電圧の関係を、バックテレメトリ機能を用いて測定した。図 5.10

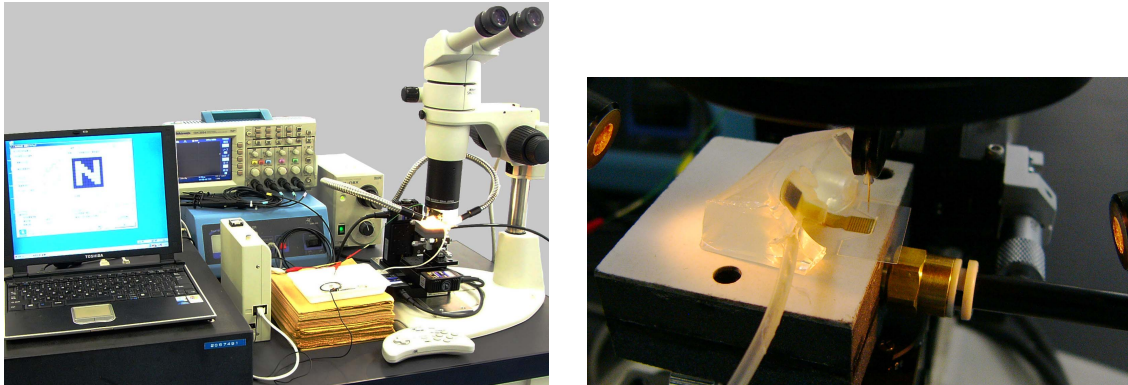


図 5.9: プロービングシステム全体 (左) およびその一部拡大 (右)

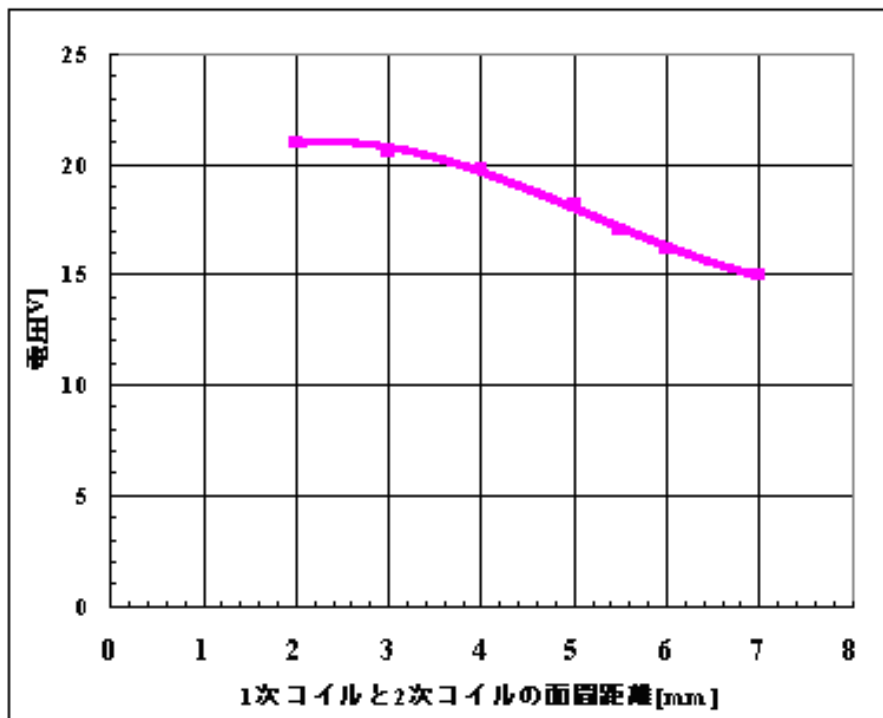


図 5.10: コイル間距離と内部電圧の関係

に結果を示す。体内装置の設計上の動作下限電圧である 10V に対して十分な電圧が得られており、安定に体内装置を駆動可能であることを検証した。

本システムでの体外装置から体内装置への通信は、電力伝送用に用いている 13.56MHz の交番磁界を ASK 変調することにより行っている。動作試験の結果、通信速度 100kbps で信号の変調および復調が正常に行えることが確認できた (図 5.11)。

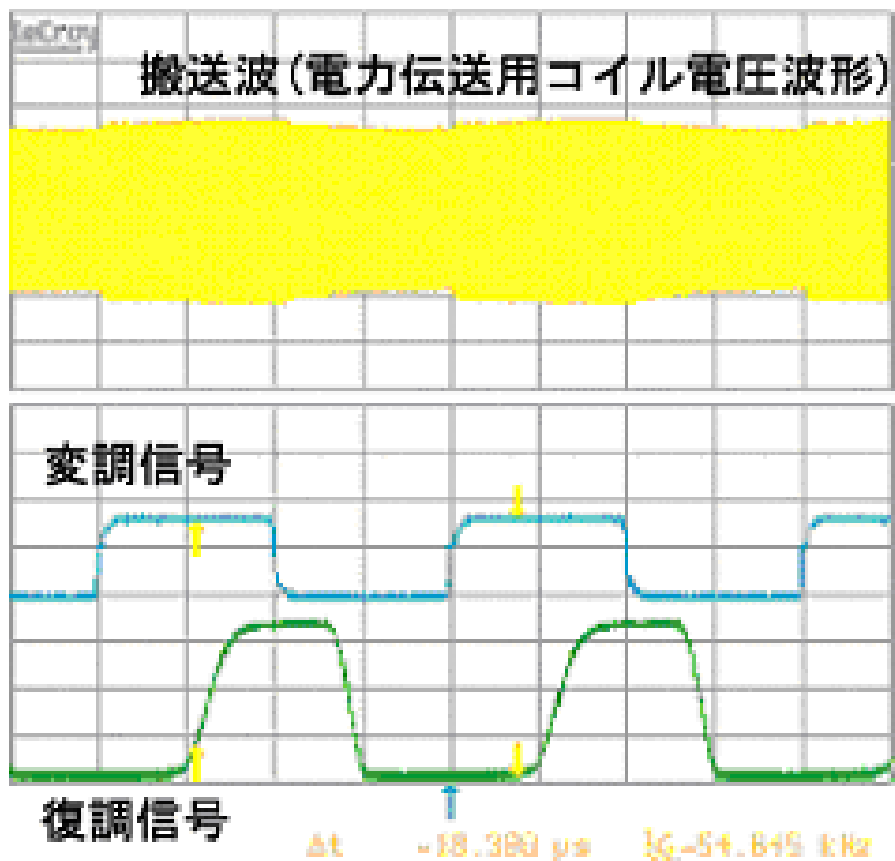


図 5.11: 無線通信における変調信号と復調信号

5.4.4 温度評価

続いて、体内装置が使用中にどれだけ温度上昇するか、および周辺温度がシステムの動作に影響を与えるか否かをそれぞれ調べた。まず体内装置の温度上昇について、空気中で動作させた場合の温度分布をサーモグラフィーを用いて計測したところ、図 5.12 のように概ね一様な温度分布であることがわかった。次に擬似体内環境中での温度上昇を計測した。擬似体内環境である生理食塩水中では、非接触で温度計測することが困難である。そこで、空気中での温度分布の測定結果から最も温度の高い箇所を推定し、その部位に熱電対を接触させて温度上昇を計測することにした。擬似体内環境内で体内装置本体のチタンケース上に熱電対を設置して周辺温度に対する温度上昇を評価したところ、0.5 程度に収まることがわかった。

続いて、体外装置および体内装置の環境温度が変化することでシステムの動作に影響が

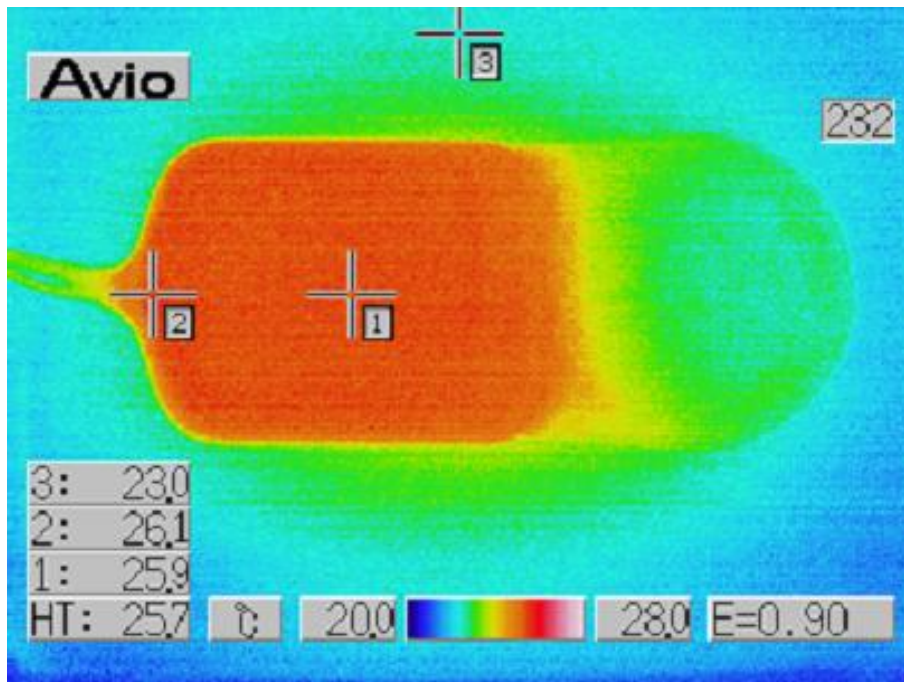


図 5.12: 空気中で体内装置を動作させた場合の温度分布

あるか否かを評価した。図 5.13 左に示すように、体外装置周囲の温度、体内装置周囲の温度をそれぞれ変化させ、体内装置の内部電圧を測定した。体内装置の内部電圧は、体外装置側から電磁波として送信された電力をもとに体内装置側の電源回路が生成する直流電源の電圧であり、この値が正常であることが正常動作に不可欠である。測定の結果、体外装置周囲の温度を 5°C から 40°C 、体内装置の周辺温度を 30°C から 40°C の範囲でそれぞれ変化させても、内部電圧は正常な範囲に留まることが確認された。

5.4.5 擬似生体環境での通電評価

試作したシステムについて、PBS 中での動作試験を実施した。図 5.14 に実験系の写真を示す。3 個のデバイスを 23°C の PBS に浸漬し、72 時間連続して通電した。パルスパラメータは $CF\ 100\mu\text{s}$ の双極パルスとし、 $600\mu\text{A}\ 100\text{Hz}$ を用いた。また体外装置のカメラを接続し、入力画像の変化に対応して出力電流が変化することをオシロスコープおよび電流プローブを用いて確認した。図 5.14 左に実験系を、右に得られた出力電流波形をそれぞれ示す。試験した 3 個のデバイスについて、2 個は電流値、タイミングともに設定通り動作していた。3 個中 1 個のデバイスは、正常に刺激出力する場合と全く刺激出力しない場合があり故障が疑われた。マルチプレクサ接合部の接続不良の可能性が高く、接合部

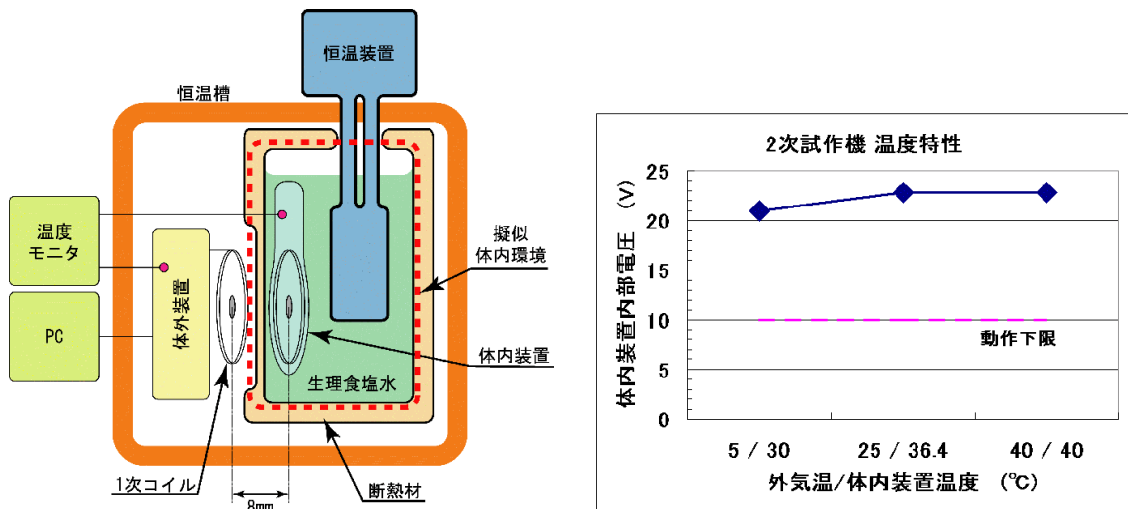


図 5.13: 電気回路の温度特性評価系 (左) および、測定結果 (右)。

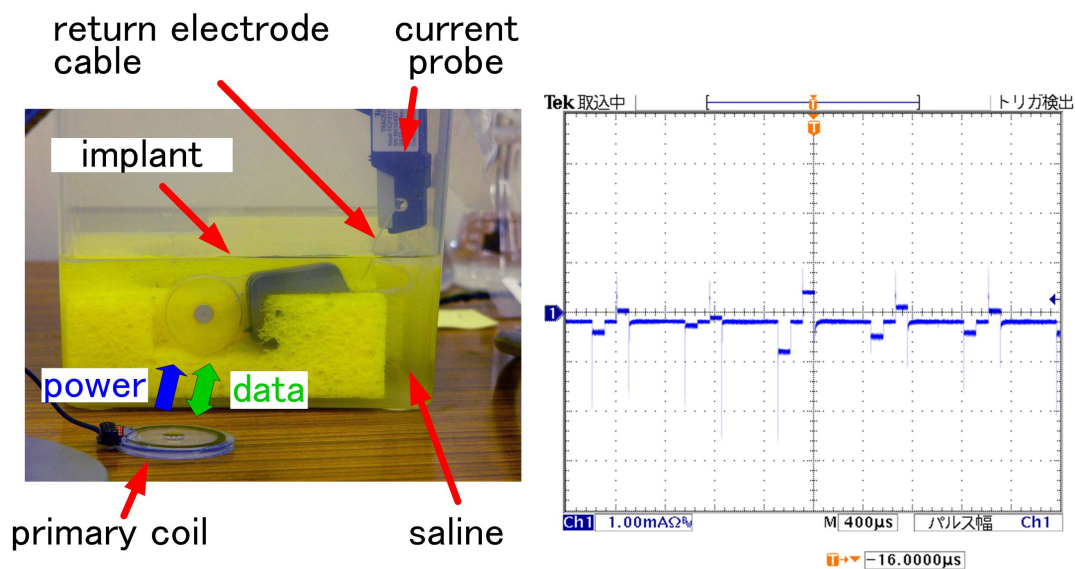


図 5.14: 擬似生体環境での通電評価

の信頼性向上が今後の課題である。

5.4.6 生体環境での耐久性評価

生体内での動作確認試験を実施した。図 5.15 左に実験系の写真を示す。ウサギ (日本白色種) 1羽に対しケタミン/キシラジン混合液の筋肉注射による麻酔を行い、ウサギの背部を切開し皮下にポケットを作成した。これに EOG 滅菌された体内装置を挿入し縫合した。手術前、および手術後 7 日間にわたって定期的に体外装置から無線による電力供給

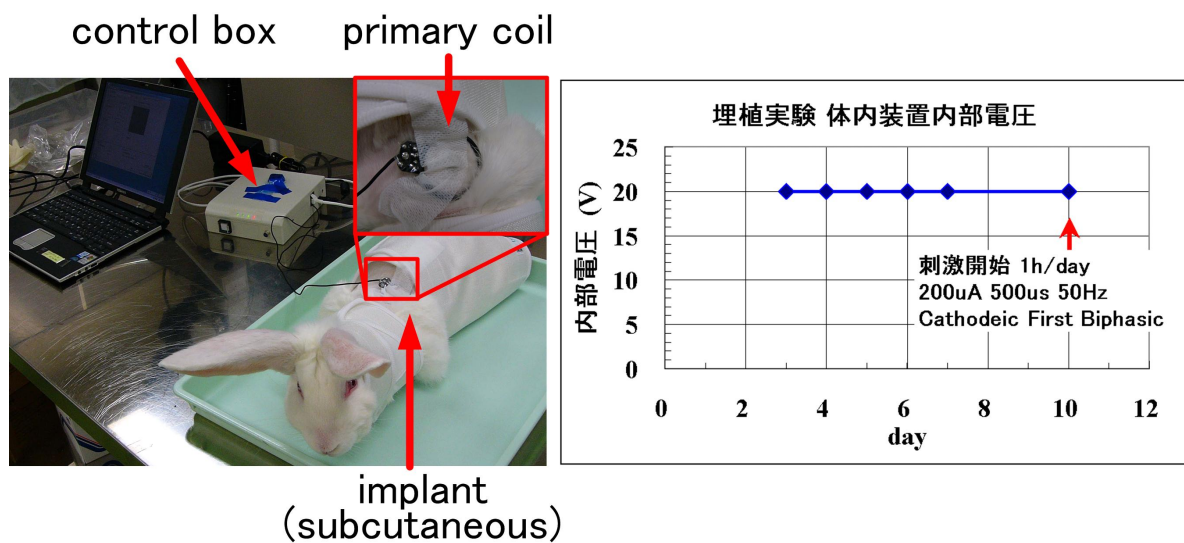


図 5.15: 生体環境での耐久性評価

を行い、体内装置内部で生成される内部電源電圧をバックテレメトリを用いて測定した。このようにして得られた体内装置の内部電圧の時間変化を図 5.15 に示す。埋植後 10 日目まで、内部電圧が正常値を保っており、従って体内装置が正常動作していると考えられた。なお動物実験にかかわるすべての処置は ARVO statement に準じて行われた。

5.5 考察

本研究では多極電極を接続するためにマルチプレクサを採用したが、近年発展が目覚ましい半導体製造技術を応用した微細配線を用いれば、狭いスペースに多数個の配線を形成すること自体は困難ではない。たとえば Steiglitz らはわずか 2 mm 幅のポリイミド上に 36 本の白金配線を形成することに成功しており [55]、さらに微細な配線を実現することも可能であろう。同様にパリレン基板上に微細配線を形成することも可能となっている [81]。しかしながらこれらの配線は貴金属の薄膜を利用しており、断面積が小さく電気抵抗が高い。たとえば幅 $20\mu\text{m}$ 、厚さ $0.1\mu\text{m}$ の白金薄膜配線を耳から目まで約 200mm 形成した場合。電気抵抗値は $10.6\text{ k}\Omega$ と見積もられる。これは生体そのもののインピーダンスと同程度の値であり、配線抵抗によって駆動回路に高い電源電圧が要求され、消費電力も高まることを意味する。また薄膜の体積抵抗率はバルクのそれより高いことが知られており、実際の抵抗はさらに高いものになると考えられる。これを避けるためにはワイヤ等断面積の十分大きな電線を用いればよいが、たとえば 100 本のワイヤで配線すると堅く重い上に太くなってしまい実現は極めて困難である。従って、人工内耳型の構成で多極

電極を実現するためには、本研究で提案したマルチプレクサを有したシステムが不可欠であると考えられる。今回作成したデバイスでは、マルチプレクサ以外の電子回路は気密封止されたパッケージに格納されている。一方マルチプレクサはパリレンおよびシリコーンに包埋されているが、より長期間の信頼性を確保するためにはマルチプレクサも気密封止された容器内に収めることが望ましい。眼球表面に設置可能な微小気密パッケージを実現することは技術的に困難であるが、これを完成させることが今後の課題である。

5.6 まとめ

100 電極を有する人工視覚システムのアーキテクチャを提案した。また無線にて電力送信と通信が可能なシステムの制作に成功した。デバイスは生理食塩水中および生体内で一定期間正常動作した。

今回開発したデバイスの目的は、マルチプレクサを含む新しいシステム構成の提案と、その実機開発や実機の動作試験を通じた課題の抽出であった。その目的は達成できたと考えられる。一方で最終目標である長期の耐久性を確保するためには、マルチプレクサを樹脂包埋したり気密ケースのリード出口をエポキシ樹脂でするだけでは不十分であり、電子回路を完全に気密封止することが不可欠と考えられる。今後はさらなる多極化を目指すとともに、電子回路を完全に気密封止し長期埋植可能なデバイスの実現に向け進んでゆく。

第6章

刺激電極アレイの高性能化

6.1 はじめに

第4章では凸型形状を有する刺激電極の開発とその評価について論じた。本章ではこの刺激電極のさらなる高信頼性化の戦略と実際に製作した新規構造電極の評価結果について論じる。

6.2 従来構造の電極における問題

海外の多くの研究グループは、刺激電極を薄膜で形成している。これは、人工視覚システムに求められる高密度電極を実現するために、半導体製造技術を応用することが有用であり、半導体製造技術においては金属膜は $0.2\mu\text{m}$ 程度の薄膜が一般的であるためである。しかしながら刺激電極としては、薄膜の耐久性は必ずしも十分ではないと考えられている。

たとえば Rodger らはパリレン基板に微細な刺激電極を形成する技術について多くの報告を行っているが、白金薄膜の刺激電極では耐久性に問題があることを指摘している [82]。また通電による白金電極の溶出量を調べた研究では、電荷注入能力の範囲内のごく弱い通電であっても、溶出量がゼロではないことが示唆されている [58, 83]。加えて、筆者が実施した予備的な評価試験によれば、図 6.1 に示すように樹脂と樹脂の接合界面が剥離し水分が侵入するという故障がしばしば観察された。水分が侵入すると刺激電流が刺激電極以外の部分から漏れてしまい、正常な電気刺激を行うことができなくなる。

第4章にて論じた凸型形状を有する刺激電極は電荷注入能力に関する要求仕様を満たすことができたが、電極表面は白金 $1\mu\text{m}$ の薄膜であり、信頼性面で必ずしも十分な性能を

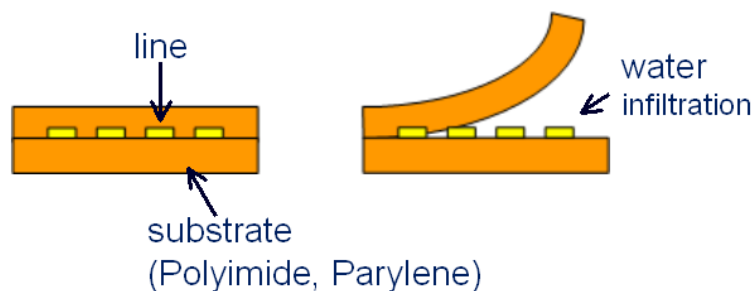


図 6.1: 樹脂-樹脂界面の剥離と水分侵入

有していないことが懸念された。加えて、共同研究を行っている大阪大学で実施された網膜色素変性症患者に対する急性臨床試験において、たとえばパルス強度 0.4mA、パルス長 1.0ms の双極電流パルスが光覚を誘発することが示された [84]。これは電荷量 $0.4\mu\text{C}$ に相当し、第 4 章で想定していた $0.1\mu\text{C}$ ($=0.2\text{mA} \times 0.5\text{ms}$) を大きく上回っている。これらの理由から、急性臨床試験で使用した程度の電荷を安全に注入可能であり、かつ耐久性に優れた刺激電極を新たに開発することが必要であることが示唆された。そこで今回新たに、 $0.5\mu\text{C}$ ($=1.0\text{mA} \times 0.5\text{ms}$) の電荷を安全に注入可能な刺激電極の実現を目標に定め、この実現方法を検討した。

6.3 電極性能向上の方法

6.3.1 電荷注入能力の向上

電荷注入能力を向上させる手法としては、表面積を増大させる方法と、より高性能な電極材料を選択する方法がある。

刺激電極を単純に大きくすれば表面積は増大し電荷注入能力も向上する。しかしながら人工視覚では限られた空間内に多数個の刺激電極を配置することが求められるため、刺激

電極の大きさはできるだけ小さく、電荷注入能力はできるだけ高く、という相反する要求を満たす必要が生じる。電極径を維持しつつ表面積だけを増大させる方法としては、白金黒めっきが良く知られている。この処理によって表面積を数百倍から数千倍に向上させることが可能となる。しかしながら白金黒は内部に残留する鉛に起因する毒性が示唆されている [85]。また白金黒は脆く、その性能を手術時の負荷や埋植後の長期間にわたり維持することが困難であることから、生体への長期埋植の分野ではあまり採用されていない。なお近年、大表面積と耐久性を両立する新しい表面処理手法も開示され注目を集めている [86]。

表面積を増大させる別の方法は、刺激電極の形状を従来の平面形状から 3 次元形状に変更することである。第 4 章に記載した刺激電極は凸形状を有しており全体としては 3 次元形状と言えるが、絶縁被覆が露出している金属部分は平面である。電極自体を 3 次元化した例として、たとえば Bauerdick ら [87] は反応性イオンエッチングを用いてポリイミド表面に微細な柱状の構造を作り、その表面に白金を成膜することで表面積を増大させた刺激電極を提案している。また体内埋め込み型の機能的電気刺激装置として実用化されている BIONTM ではタンタル粉末を焼結させ空隙を多く有する構造の大表面電極が利用されている [88]。

またスパッタリングのような薄膜形成技術を応用して表面積を増大させる手法も報告されている。例えば窒化チタン (Titanium Nitride: 以下 TiN と略称) を用いて、白金電極の 2 倍以上の電荷注入能力を有する刺激電極を実現可能であることが示唆されている [65]。刺激電極表面に TiN を、意図的に粗い面状態になるように高圧力下、ときには基板を傾けてスパッタリングすることにより、大きな表面積を有する刺激電極を形成することが可能である。表面積が増大したことにより電気 2 重層容量が増大するため結果として高い電荷注入能力を有する電極が実現される。TiN は工具表面へのコーティングに使用されていることからわかるように耐久性に優れた材料であり有望視されている。

一方で冒頭で述べたように、電荷注入能力を向上させるために材料面からアプローチする考え方もある。例えば酸化イリジウム (Iridium Oxide: 以下 IrOx と略称) の場合、電荷注入を行うと電極表面でプロトンの放出または取り込みという電気化学反応が起こるが、これは可逆な電気化学反応である。すなわち正負が同じ電荷量の双極パルスを印加すると、通電中に变化した電極の表面状態は、通電終了後には通電前と同じ状態に戻っている。このように、可逆な電気化学反応を介して電荷注入可能な材料は電荷注入能力が高い。なお古典的材料と言える白金においても、酸化膜の形成および還元、水素原子の吸着および脱離といった電気化学反応は可逆反応と考えられており、このため単純な電気 2 重層容量から見積もられるより多くの電荷を注入可能である。表 6.1 に、現在実際にインプ

表 6.1: 既存インプラント機器に使用されている電極材料

材料名	使用している機器	一般に使用されるパルスパラメータ
白金	人工内耳	2 - 425 μ s 0-1.2mA
	聴性脳幹インプラント	2 - 425 μ s 0-1.2mA
白金イリジウム	心臓ペースメーカー	300-2000 μ s 0.1-10V
	脳深部刺激	90-130 μ s 3-5V
酸化イリジウム	心臓ペースメーカー	300-2000 μ s 0.1-10V
窒化チタン	心臓ペースメーカー	300-2000 μ s 0.1-10V
ステンレス (SUS316L)	機能的電気刺激	2-500 μ s 0.2-30mA
酸化タンタル	機能的電気刺激	2-500 μ s 0.2-30mA

ラント製品として実用化されている主要な電極材料と使用機器名、一般的な使用条件をまとめた。

6.4 バルク材料を用いた弾丸型電極の形成

本研究では材料として白金のバルク材を選定した。その第一の理由は、筆者の予備的な評価試験においては薄膜系の材料では十分な耐久性を確認できなかった為である。図 6.2 にその例を示す。この評価試験ではパリレン樹脂基板上に直径 0.5mm、厚さ 0.2 μ m の白金電極を形成しパルス強度 0.6mA、パルス長さ 0.5ms の CF パルスを 50Hz にて通電したところ、わずか一週間の通電で図のように電極が溶出してしまった。

文献からは、たとえ電荷密度が電荷注入能力と比較して非常に低い値であったとしても、溶出それ自体は不可避でありゼロにはならないことが示唆されている [58, 83]。このことから薄膜系の材料で、10 年といった極めて長期の耐久性を有する刺激電極を実現することは困難と考えられた。前節に記載した TiN や IrO_x はいずれも薄膜系の材料であり、実際に過剰な電流を印加すると薄膜が部分的に剥離する例も報告されている。また実用化の観点からは、白金電極は最も広く用いられている慢性刺激用電極材料であり実績という点で他の材料とは一線を画している。以上の理由から本研究では白金のバルク材料を選定した。

まず最初に、バルク材料として白金箔を電極として利用することを検討した。検討のため図 6.3 に示すような評価用電極を作成した。ここでは厚さ 10 μ m の白金箔を切断加工してパリレンの絶縁膜を成膜したのちに、電極として直径 0.5mm の開口部を作成した。

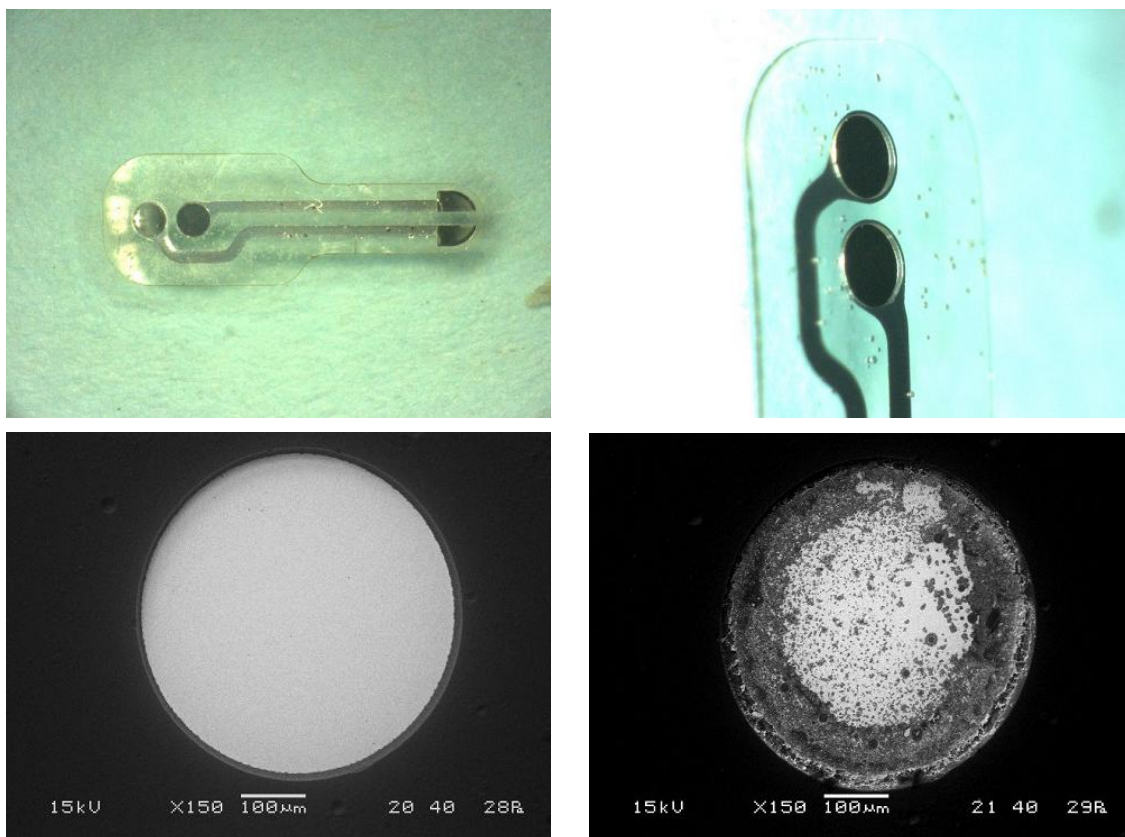


図 6.2: 白金薄膜電極の溶出例。作成した厚さ $0.2\mu\text{m}$ 、直径 0.5mm の白金薄膜電極 (上左および上右)。PBS 中で一週間連続通電する前 (下左) および後 (下右)。

なお一般的な白金めっきプロセスでは膜厚を厚くすると膜に残留する応力による割れが発生するため、厚さ $1\mu\text{m}$ 程度が限界である。これに対して厚さ $10\mu\text{m}$ 超の白金電極を利用できることが、バルク材料を用いる最大の利点である。作成した電極が安定して利用可能か否かを評価するために、上記の薄膜電極同様に生理食塩水中にて 3 個の評価用電極に 0.5mA 、 0.5ms の AF パルス、3 個の電極に CF パルスをそれぞれ 1 週間連続して印加し、通電前後での形態観察を行うとともに電荷注入能力の経時変化について調べた。

通電後の形態観察では薄膜電極のような顕著な劣化は観察されなかった。しかし電荷注入能力の評価結果については、ばらつきが大きいものの概ね I_{max} が $0.5\text{--}0.9\text{mA}$ 、すなわち 1 パルスあたりの電荷量 $0.25\text{--}0.45\mu\text{C}$ が注入可能な最大の電荷量であり、冒頭で述べた目標値 $0.5\mu\text{C}$ には至っていない。電極径をさらに大きくすれば $0.5\mu\text{C}$ を注入可能になると思われるが、電極アレイの大きさには制約がありこれ以上径を大きくすることは困難である。このため、電極径を現状の 0.5mm に保ったまま表面積を増大させる新たな手段を検討することが必要であることが示された。なお電荷注入能力の評価結果がサンプル間

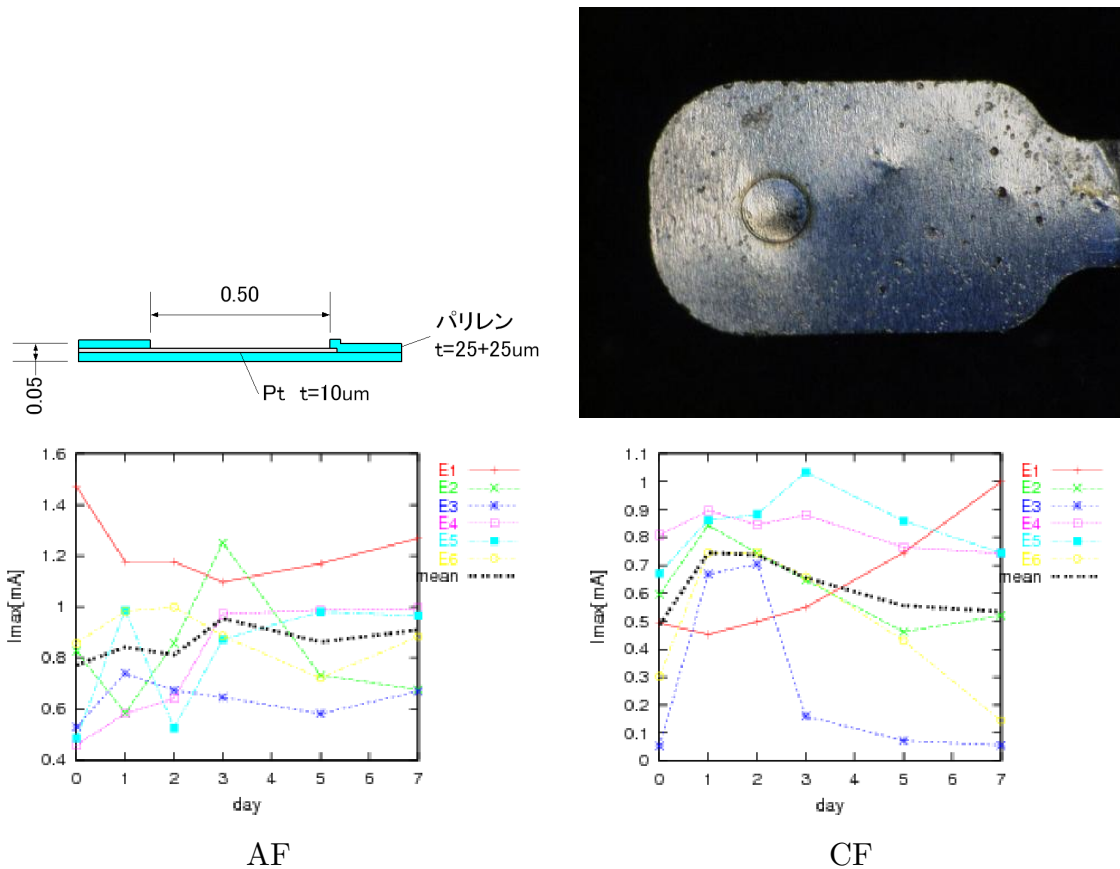


図 6.3: 白金箔材料で形成した刺激電極。左上の断面図は電極の構造を示す。光学顕微鏡写真 (右上) および電荷注入能力の経時変化 (下)。左下図は AF パルス通電時の電荷注入能力の経時変化であり、横軸は経過日数、縦軸は 0.5ms のパルス長さで電位窓を逸脱せずに印加可能な最大のパルス強度を表す。右下図は同じく CF パルス印加時の経時変化を表す。

ではらついている理由は、電極の実効的な表面積がばらついていたためと考えられる。光学顕微鏡で観察する限り電極径にサンプル間の差異はほとんど見られなかったが、レーザーで開口した部位から生理食塩水が侵入し、白金箔とパリレンの間にわずかに浸透して実効的な電極面積を広げたことが考えられる。なお電極 E3 については CF パルスで測定した際の CDC が極端に低く、何らかの異常が生じたものと考えられるが原因は特定できていない。

バルク材料として白金箔を用いた電極を用いると、薄膜電極とは異なり少なくとも 1 週間は連続通電しても形態観察上劣化が認められなかった。しかしながらその電荷注入能力は目標値に達しなかった。電極径 0.5mm を堅持しつつ 0.5 μ C を注入するためには、電極に 3 次元形状を持たせ表面積を増大させることが必要と考えられた。

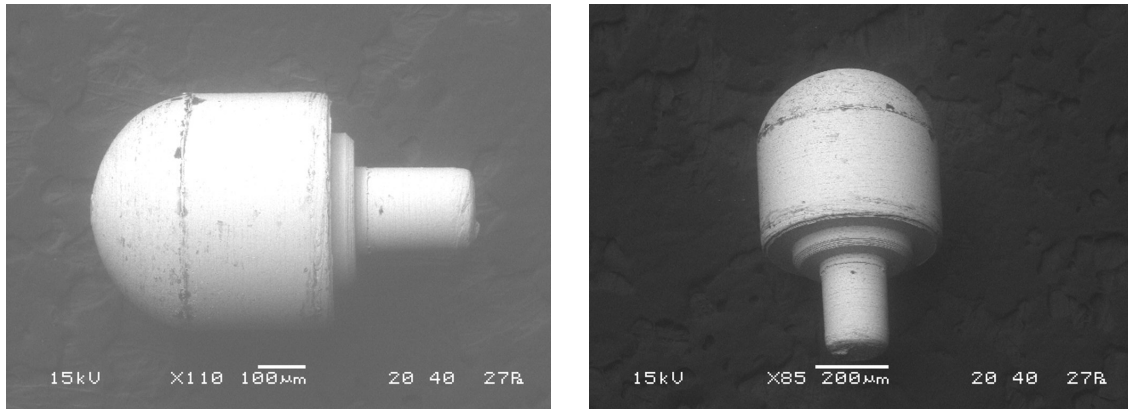


図 6.4: 切削加工で作成した弾丸形状電極の側面 (左) および斜め後方 (右) からの観察

上記の要求を満たす電極形状を実現するために、バルク材料として白金箔の代わりに白金の棒材を用い、これを切削加工して電極を形成する方法を検討した。切削加工には旋盤を用い、直径 1.0mm の白金棒から電極を削り出すことを試みた。白金は必ずしも加工の容易な材料ではないが、加工条件および工具材料を適切に設定することで任意形状の電極を形成できることが確認できた。この手法を用いて、図 6.4 のような弾丸形状を有する刺激電極を制作した。

6.5 電極アレイ作成プロセス

本研究では生体適合性、耐薬品性に優れるポリレンを基板材料として使用した。ポリレンはその生体適合性ととも、数 μm といった非常に薄い膜厚でピンホールフリーの膜が一樣に形成できる点が注目されている。しかしながらこの膜の一樣性ゆえに、刺激電極作成にポリレンを応用する場合、刺激電極だけにポリレンをつけず周囲をポリレンで覆うといった部分的な成膜は困難である。第 4 章では全体をポリレンで覆ったのち最後にエキシマレーザーでポリレンを除去するというプロセスを採用したが、上記弾丸形状の電極の場合はレーザーで電極上面の被覆は除去できても側面の加工は困難である。そこで今回新たに、アクリル治具を製作し、これを犠牲型として用いるプロセスを考案した。

前節で作成した弾丸形状電極を用いた電極アレイの作成プロセスを図 6.5 に示す。まず刺激電極に、絶縁被覆済みの白金イリジウム線を溶接する。ワッシャを電極後部にはめこみ、かしめることでワイヤを強固に固定する。これをアクリル製の治具に固定し、ポリレンコーティングすることで基板を形成する。ポリレンは刺激電極を機械的に固定する役割も果たす。続いてレーザーにより外形を切り出し、最後に有機溶媒でアクリル治具を溶解

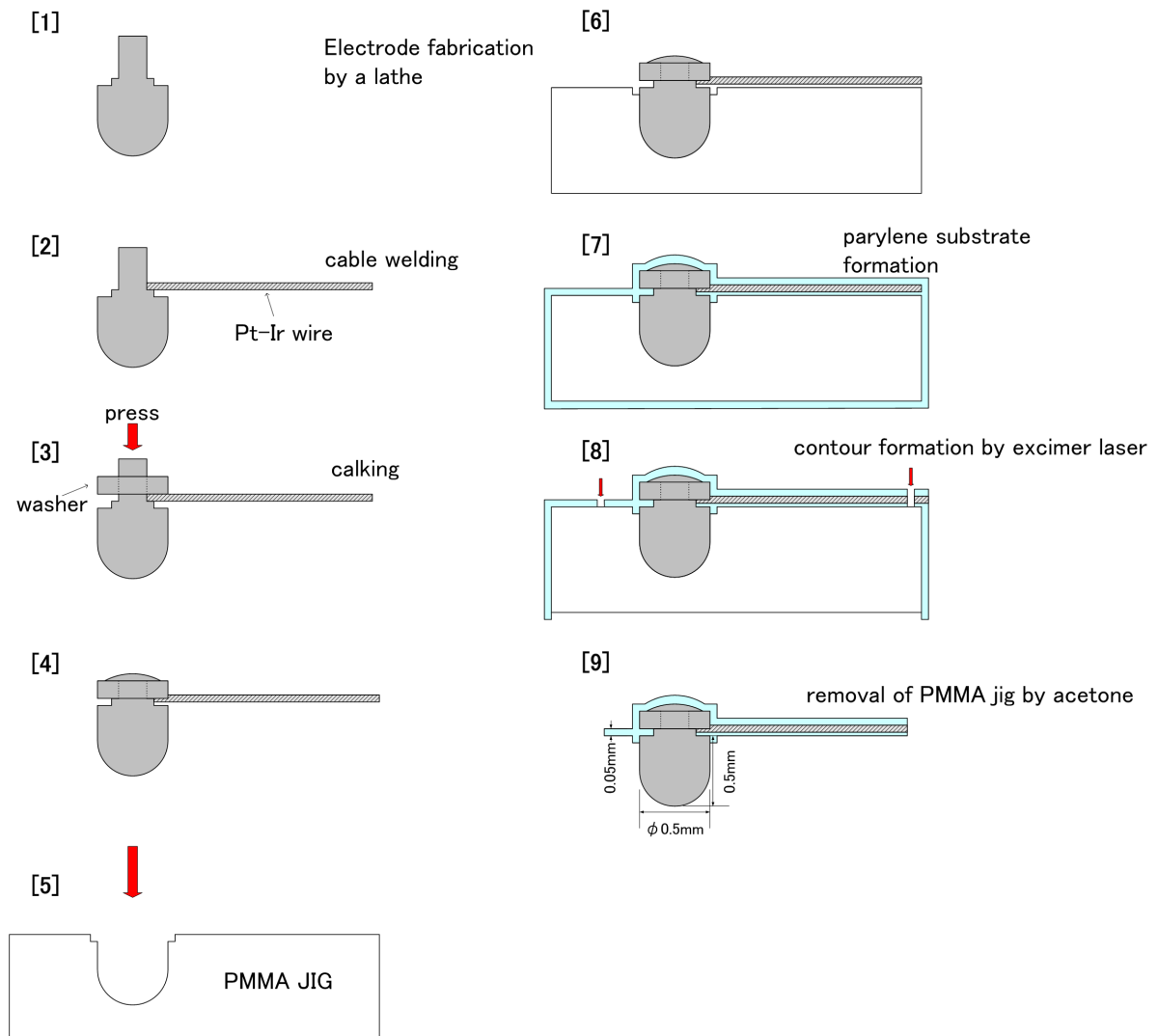


図 6.5: 電極アレイ作成プロセス

除去することにより電極アレイを離型する。なお最終的に露出する部分は、図 6.5 記載の通り、直径 0.5mm の半球と高さ 0.2mm の円柱が接続された構造となっている。

6.6 弾丸型電極の評価

6.6.1 光学顕微鏡観察

完成した電極アレイを光学顕微鏡で観察した結果を図 6.6 に示す。隣接する電極と電極のスペースは 0.2mm であり、電極基板の外形幅は約 5.6mm である。全体の大きさがわかるように、指を背景として撮影した写真を図 6.7 に示す。刺激電極が整然と配列してお

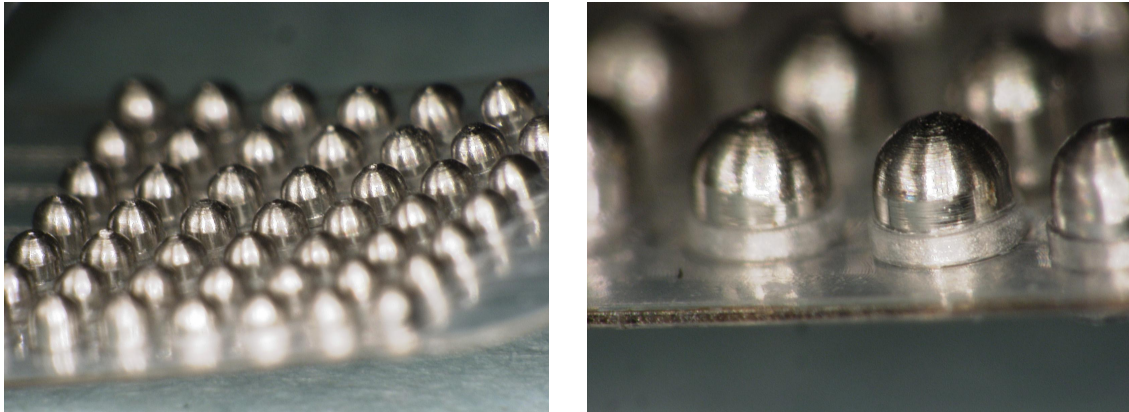


図 6.6: 7x7 電極アレイ (左) および一部拡大 (右)

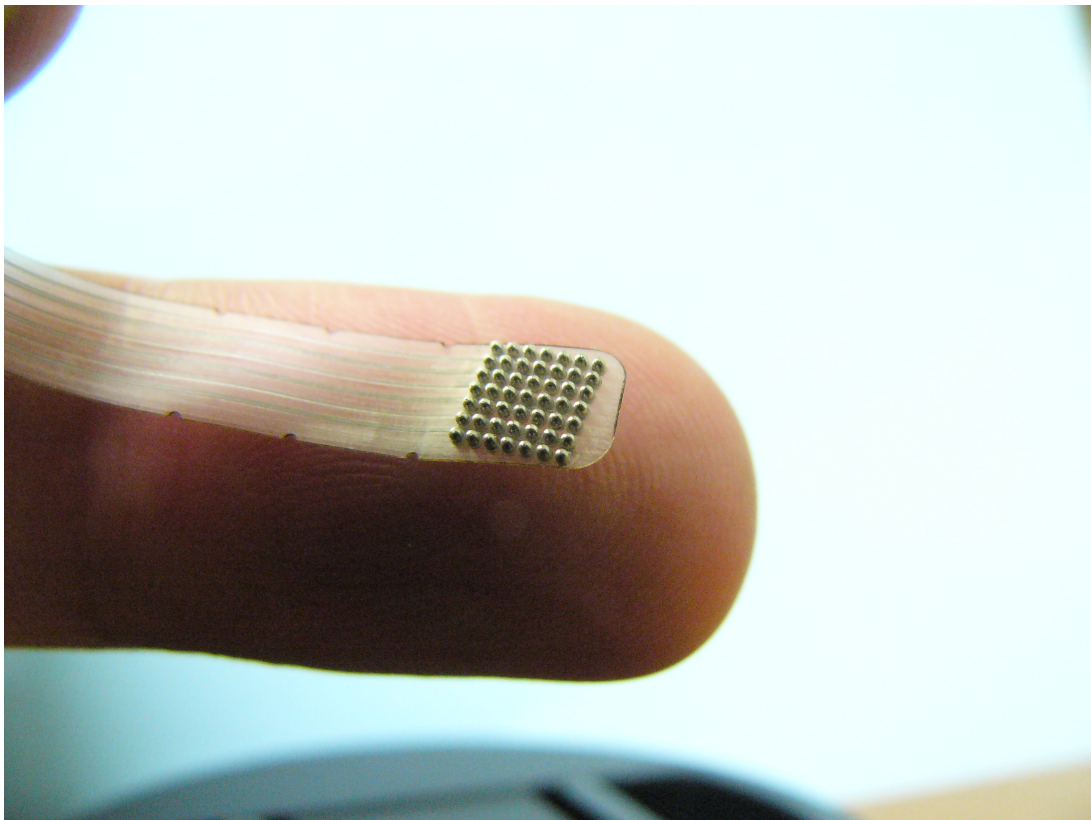


図 6.7: 指を背景に撮影した 7x7 電極アレイ

り、かつ必要な部分のみ白金が露出した状態となっていることがわかる。なおこの試作電極においては、7x7 配列中の 9 個の電極のみが配線である白金イリジウム撚り線に接続されている。

表 6.2: 弾丸電極の電荷注入能力測定結果

	Charge Delivery Capacity [$\mu\text{C}/\text{cm}^2$]	Maximum Injectable Charge [$\mu\text{C}/\text{Phase}$]
Cathodic-First	88.9 \pm 13.0	0.63 \pm 0.09
Anodic-First	112.9 \pm 14.1	0.80 \pm 0.10

6.6.2 電荷注入能力の評価

作成した刺激電極について、第 4 章と同一の評価方法で電荷注入能力の測定を行った。PBS 中に浸漬した弾丸電極と十分大きい白金またはタンタル板の間でパルス長さ 0.5ms の双極パルスを 20Hz にて通電し、電極電位が電位窓を逸脱しない最大の電流値を求め、これより CDC を計算した。測定結果を表 6.2 に示す。10 個の弾丸電極を測定したデータであり、 \pm の後の値は標準偏差である。

6.6.3 生理食塩水中での慢性通電

次に電極の耐久性を評価するため、長期間の連続通電を行い通電前後による劣化の有無を調べた。2 個の電極について、パルス長さ 0.5ms、パルス強度 1mA、Cathodic-first の双極パルスを繰り返し周波数 20Hz にて一日 24 時間、6 ヶ月にわたり連続通電を行い、定期的に形状観察および電荷注入能力の測定を行った。通電は 25° の PBS 中で行った。未通電の状態、および 6 ヶ月の連続通電終了後に電極を電子顕微鏡で観察した結果を図 6.8 に示す。形態観察からは、とくに通電前後での変化は認められなかった。

図 6.9 は一ヶ月毎の電荷注入能力の変化をプロットしたものである。測定値は概ね 70-200 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ の間の範囲であった。

6.6.4 *in vivo* 急性試験による誘発電位計測

電極の性能評価として、実際に動物の眼を電気刺激して神経応答が誘発できるか否か評価を行った。家兎 (Dutch 種) の眼に強膜フラップを形成して刺激電極を、角膜縁に硝子体電極をそれぞれ埋植した。また脳における視覚野直上の部位およびそれから十分離れた部位に対応する頭蓋骨にそれぞれ穿孔してねじ電極を挿入した。前者を記録電極、後者を参照電極として用いた。眼球側の刺激電極から電気刺激を与え、頭蓋側のねじ電極から脳波を記録を行った。計測は 100 回繰り返して行い結果を平均した。電気刺激にはアノー

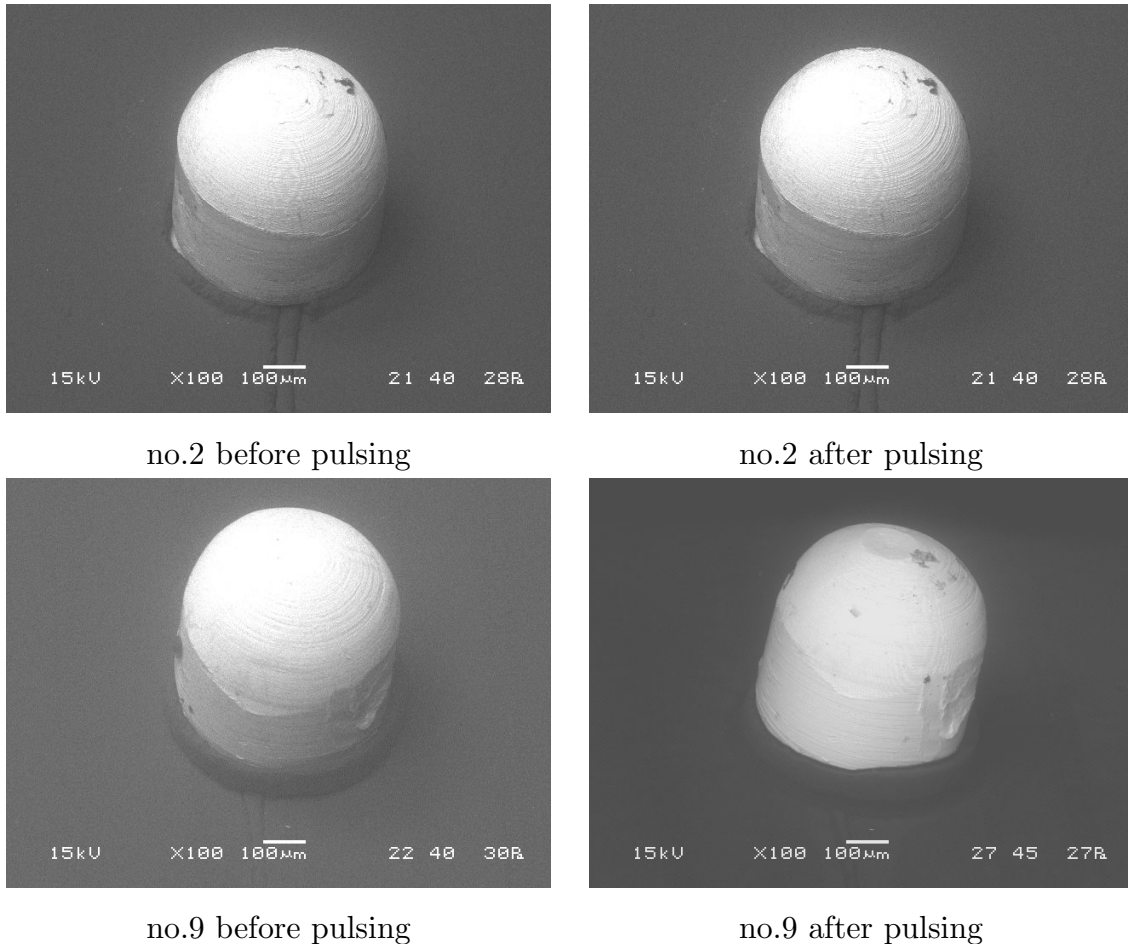


図 6.8: PBS 中で 6 ヶ月慢性通電する前 (左) および通電後 (右) の電極

ディックファーストまたはカソーディックファースト、パルス長さ 0.5ms の双極パルスを用いた。図 6.10 に計測結果を示す。パルス強度 $200\mu\text{A}$ 以上では明瞭な誘発電位が観測されており、今回開発した刺激電極を用いて視覚誘発電位を誘発できることが示された。

6.6.5 *in vivo* 慢性通電評価

長期間生体内で電極を連続使用しての評価を行うため、家兔の眼に刺激電極を留置し、有線で慢性刺激する評価系を構築した (図 6.11)。ケージ外部に設置されている刺激装置からのケーブルが、ケージ天井を通過して家兔の頭蓋に接続されている。ケージ天井にはスリッピングが設置されており、動物が回転しても断線しない構成となっている。頭蓋からケーブルは皮下を通過して眼窩に至り、眼球表面に固定されている。家兔の眼球に対し上で述べた 7x7 電極を埋植することは寸法的に困難であるため、本試験専用に、7x7 電極と

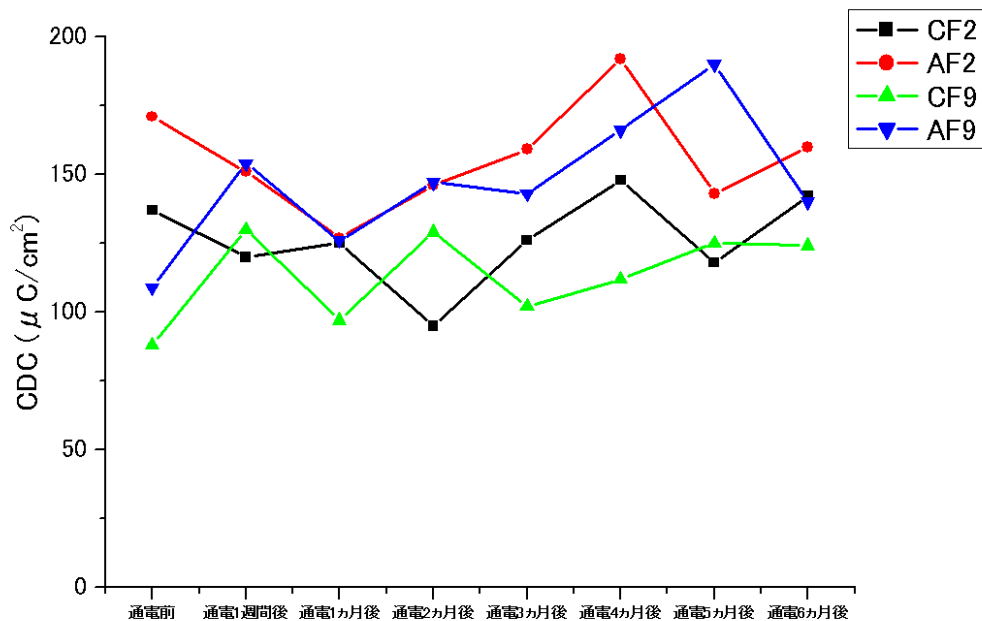
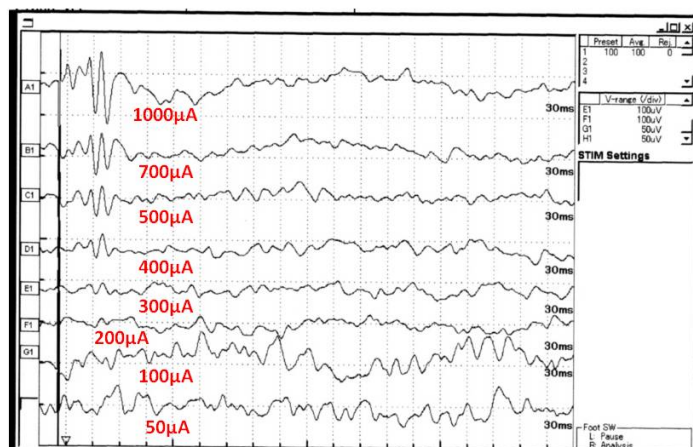


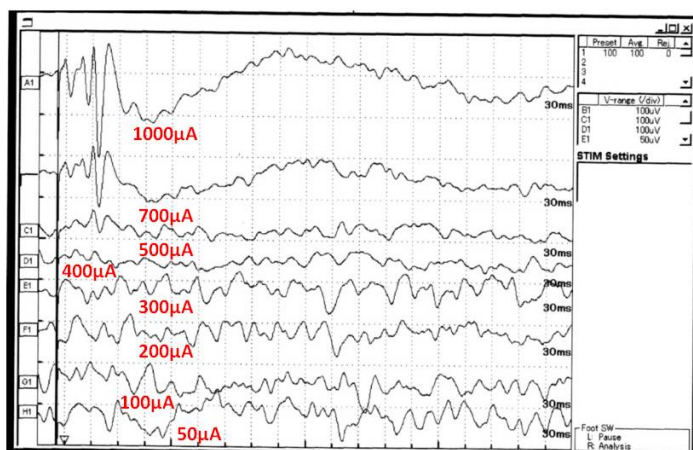
図 6.9: PBS 中で 6 ヶ月慢性通電した場合の、電荷注入能力の経時変化。凡例の”CF”は cathodic-first, ”AF” は anodic-first を、数字は電極 no. をそれぞれ表わす。

同一の電極間距離を有する 4 極電極を開発した (図 6.12)。強膜ポケットにこの 4 極電極を留置し、角膜縁に硝子体電極を刺入した。さらに頭蓋骨を一部切除し、硬膜下に白金とシリコンで構成される記録用電極 (図 6.13) を挿入した。手術後約 3 週間の回復期間において通電を開始した。

手術後の電極インピーダンスの経時変化を図 6.14 に示す。インピーダンス計測は 1kHz, 10mVrms の正弦波を印加することにより測定した。図より明らかなように、no.14 のうさぎについては手術後 10 日目より極端に大きなインピーダンスの変動が見られた。後に摘出し確認した結果、硝子体電極とケーブルの接合部分が断線していることが明らかとなった。また no.13 のうさぎについては、インピーダンスに異常はなく電極は正常であったが、手術直後より網膜が剥離した状態となり観察不可能であった (図 6.15)。一方 no.14 では、手術直後は角膜に混濁が見られ眼底観察が困難であったが徐々に回復し、手術後 1 ヶ月時点では眼底から電極が確認可能となった (図 6.15)。また回復期間を終えて通電を行ったところ、硬膜下電極から誘発電位を記録することが可能であった。アノディックファースト、パルス長さ 500 μ s、パルス強度 500 μ A の刺激を与えた時に得られた誘発電位波形の例を図 6.16 に示す。潜時 12-14ms で誘発電位の特徴的な波形が認めら



Horizontal axis 30ms/div



Horizontal axis 30ms/div

図 6.10: 家兎眼への電気刺激により視覚野に誘発された誘発電位。アノードィックファーストで刺激した場合 (上) およびカソードィックファーストで刺激した場合 (下)。大阪大学 西田健太郎先生の実験結果 [未発表] を許可を得て引用。



図 6.11: 慢性通電評価系

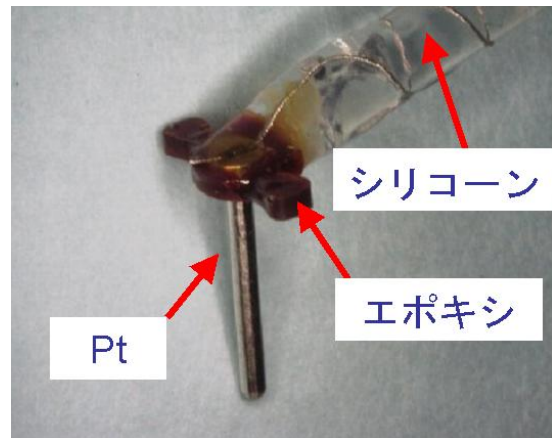
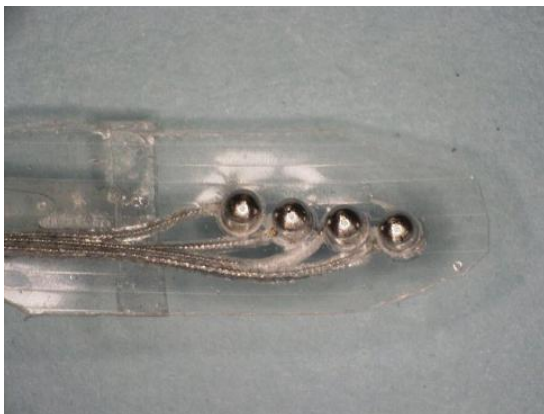


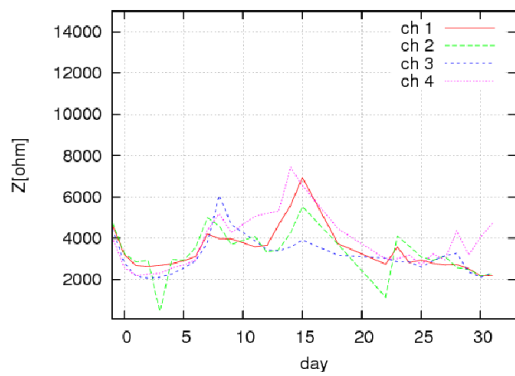
図 6.12: 4 極刺激電極 (左) と硝子体電極 (右)

れる。記録電極の位置により波形に若干の違いはあるが、ほぼすべての記録電極から誘発電位波形が観察された。

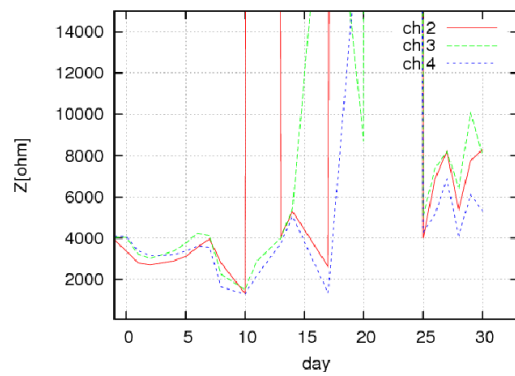
No.14 の兎のケーブルは手術後約 10 日で断線してしまったが、このときケーブルが一部眼窩から飛び出した状態になっていた。通常はケーブルが結膜に覆われ外から見えないが、何らかの原因でケーブルの固定が失われ眼窩から飛び出し、これに動物の爪などが引っ掛かって断線に至ったことが示唆された。眼窩から飛び出さなかった No.13 では断線は起こっておらず、従って正常な留置状態においては少なくとも 1 ヶ月以上の耐久性を有するものと考えられた。なお通電試験終了後に摘出した電極を観察したところ、ケーブル部についてはカプセル化が顕著で多くの組織が結合していた。一方強膜フラップ内の刺



図 6.13: 硬膜下電極

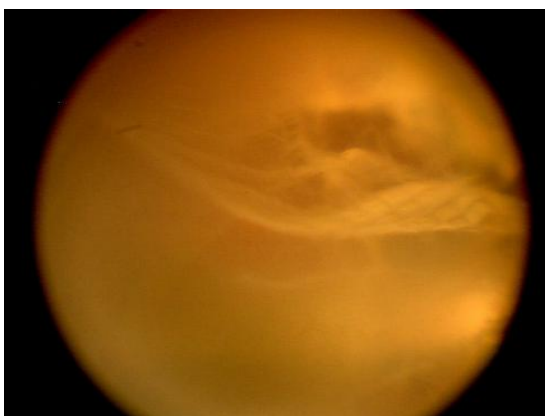


rabbit no.13

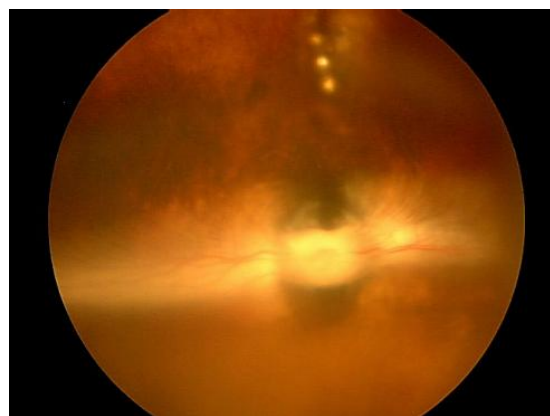


rabbit no.14

図 6.14: 電極インピーダンス (1kHz) の経時変化



rabbit no.13



rabbit no.14

図 6.15: 手術後 1 ヶ月経過時点での眼底観察

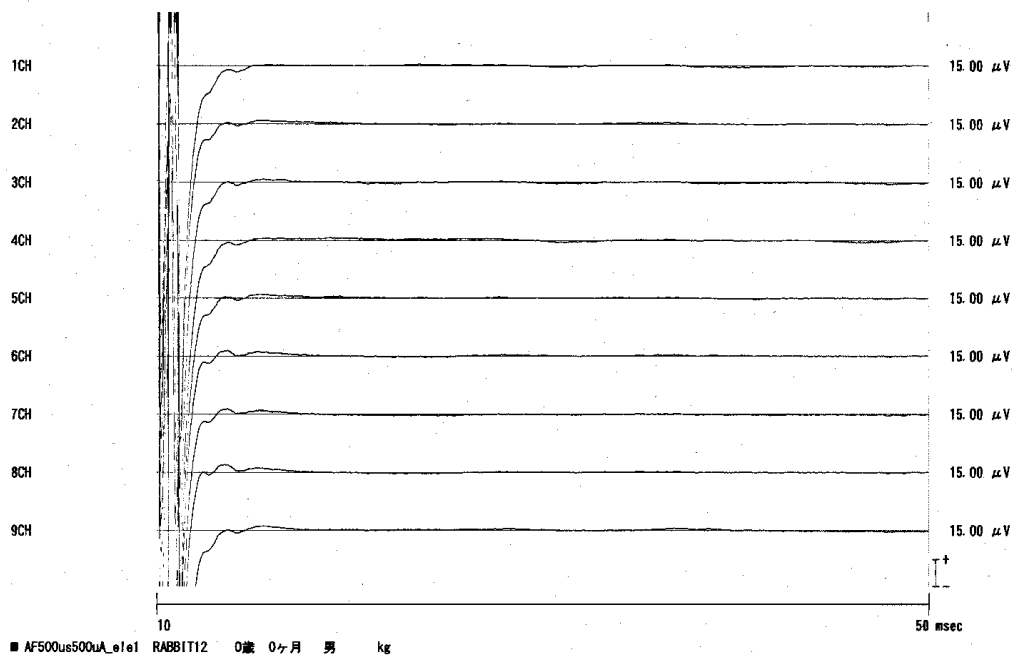


図 6.16: 硬膜下電極より記録した誘発電位波形の例

刺激電極やパリレン基板に対しては明瞭なカプセル化を認めなかった。仮に電極部までがカプセル化されると電極インピーダンスが上昇することが予想されるが、図 6.14 に示すようにそのような傾向は観察されなかった。脳組織などへの電極留置で頻繁に観察されるカプセル化現象がなぜ強膜で観察されないかは現時点で明らかではない。

6.7 電極配線の微細化

今回作成した刺激電極では 49 極中 9 極に白金イリジウム燃り線が溶接されている。同じ技術の延長線上でより多数の電極に配線を接続する方法も可能であるが、数十極程度が限界と見込まれる。将来さらに電極数を増加させる必要が生じることが考えられるため、配線についてもさらなる微細化の技術を確立しておくことが望ましい。

今回作成した 49 極電極では、白金イリジウム線は電極基底部の細い円柱部分 (図 6.4 右図の下側) に接続されている。円柱部分の直径は 0.18mm である。電極の中心間距離は 0.7mm であるから、配線接続部における隣接電極との距離は 0.52mm である。49 極電極のすべてに配線する場合はこの 0.52mm の領域に 6 本の配線を通す必要がある。従って、線幅/線間は、線幅と線間が同じならば $40\mu\text{m}$ と計算される。電極数がさらに増えれ

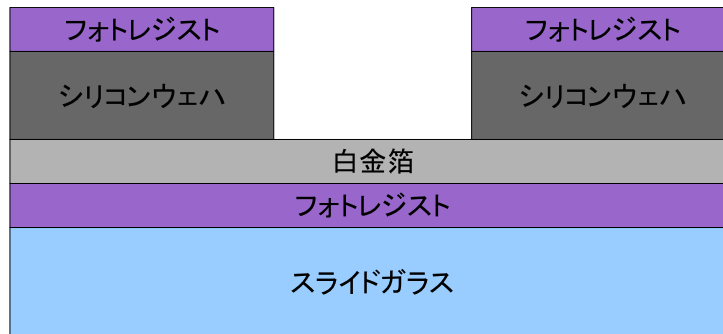


図 6.17: 白金箔スパッタエッチング 試料構造

ばより細かい配線が必要となる。この程度の大きさの配線パターンは、通常のフォトリソグラフィで容易に実現可能である。薄膜では信頼性や配線抵抗の大きさが問題となることが懸念されるが、例えばアディティブ工法を用いためっきによる配線形成技術であれば厚さ数十 μm を有し、生体内での使用に問題の少ない金からなる配線を形成することも可能であろう。しかしながらこの場合、上記のように切削加工にて形成した弾丸形状電極をフォトリソグラフィのプロセスに取り込み、電気的、機械的に確実に接続することは困難と考えられる。また本章冒頭で指摘したように、フォトリソグラフィを用いる電極作成プロセスには必ず図 6.1 のような樹脂-樹脂界面が伴い、信頼性面で不安要素が残る構造となる。そこで本研究では、電極同様にバルク材料である白金箔を微細加工することで配線を形成する方法を検討した。

加工方法として、アルゴンプラズマを用いて白金箔をスパッタエッチングする方法とレーザー加工を検討した。レーザーについてはさらに YAG、エキシマおよびフェムト秒レーザーをそれぞれ比較検討した。

まず白金箔上にマスクを形成してスパッタエッチングする手法を検討した。一般的なエッチングと異なり被加工物である白金の厚さが厚く、高い選択比を有する適当なマスク材料がないことが本プロセスの難点であった。そこで白金箔の上に厚さ $0.1\mu\text{m}$ のシリコンウェハを貼り付け、これを Deep RIE にてエッチングしたものをマスクとするプロセスを検討した。図 6.17 にサンプルの構造を示す。

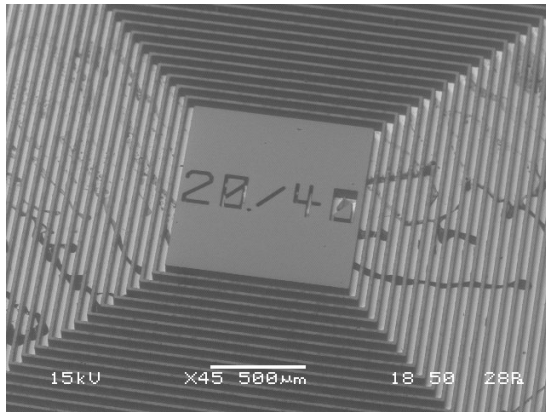
まずスライドガラスにフォトレジストを塗布し、その上に白金箔を貼りつけた。白金箔は厚さ $10\mu\text{m}$ のものを用いた。この上に再度フォトレジストを塗布したのち厚さ $0.1\mu\text{m}$ のシリコンウェハを貼り付けた。シリコンウェハの上にフォトレジストでパターンを形成した後に Deep RIE によりシリコンを垂直にエッチングしマスクを形成した。図 6.18 上に、シリコンウェハエッチング終了後のサンプル写真を示す。さらにその後アルゴンプラズマにて白金箔のスパッタエッチングを行なう。スパッタエッチング終了後、マスクであ

るシリコンウェハを除去した状態が図 6.18 下の写真である。この例ではシリコンウェハで線幅 $20\mu\text{m}$ のマスクを形成しているが、エッチング後の拡大画像から明らかなように最終的に形成された配線の線幅は約 $40\mu\text{m}$ となっている。これは白金箔のエッチングが垂直ではなく斜めに行われたためである。一般の反応性イオンエッチングでは、チャンバー内の圧力を低くすることで加工断面を垂直に近づけることが可能である。しかしながら今回は圧力を変化させても垂直な加工断面を得ることはできなかった。これは加工面が高いアスペクト比を有する Si マスクの底にありアルゴンプラズマが届きにくいことに加え、エッチングされた白金が再付着して加工マスクのようにはたらいいたことが原因と考えられた。このため白金箔をスパッタエッチングするプロセスでは、 $40\mu\text{m}$ 程度の配線は形成可能だがより細かな配線形成は困難であり、とくに白金箔をより厚くした場合に問題が顕著になることが明らかになった。

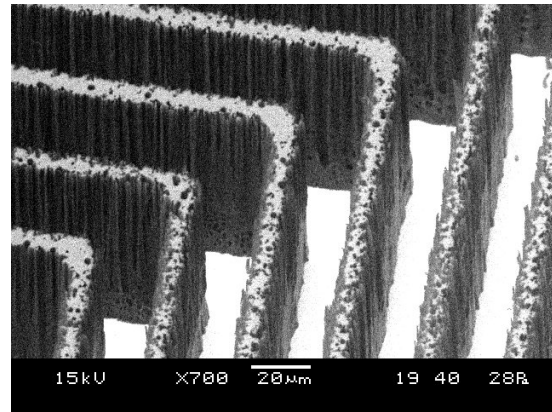
続いて白金箔をレーザーで切断加工する方法を検討した。まず一般的な金属切断加工によく用いられる YAG レーザーで白金箔を切断したところ、切断は可能であったが、加工端面の形状が悪く、端面に白金の塊が溶着する場合があった (図 6.19 左上)。YAG レーザー加工では通常は加工しながら多量のエアを送り溶解した金属を吹き飛ばす必要があるが、あまり強い風を当てると白金箔が飛ばされてしまうためできるだけエアーを弱めて加工した。このことが加工品質を低下させた原因と考えられた。次にエキシマレーザーで同様に切断加工を行ったところ、YAG のような目立った不良はないがやはり加工端面近傍には白金箔の再付着が観察された (図 6.19 右下)。またエキシマレーザーでは、線幅/線間が $30\mu\text{m}$ 程度までは問題なく加工できるが、それ以下のパターン形成は困難であった。加えて金属加工のレートが低く、複雑な配線パターンを切り出すと、たとえば 1 週間といった極めて長い加工時間が必要となるといった問題点が明らかになった。

そこで次にフェムト秒レーザーによる加工を試みた。他のレーザーによる加工とは顕著に異なり、レーザー照射部位だけ選択的に白金を除去可能であり周囲に損傷を与えずに加工することが可能であった。さらに加工端面も垂直に近い形状が得られることが明らかとなった (図 6.20)。厚さ $30\mu\text{m}$ の白金箔でも微細な配線を形成可能であった。さらに厚さ $10\mu\text{m}$ の白金箔に対し複雑な配線パターンを実際に作成したところ、数時間を要するものの現実的な加工時間で多極電極の配線パターンを形成可能であった (図 6.20 下の写真)。

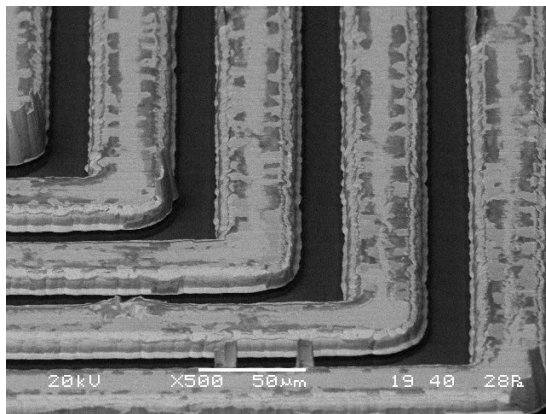
以上の検討より、配線を微細化する手法としてはフェムト秒レーザーによる白金箔の加工が最も有望であることが示唆された。



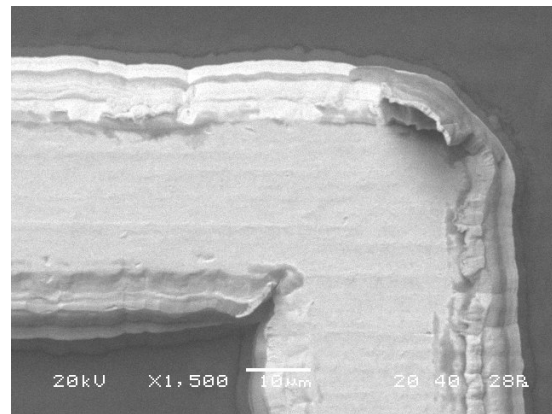
Pt エッチング前 全体



Pt エッチング前 拡大



Pt エッチング後 全体

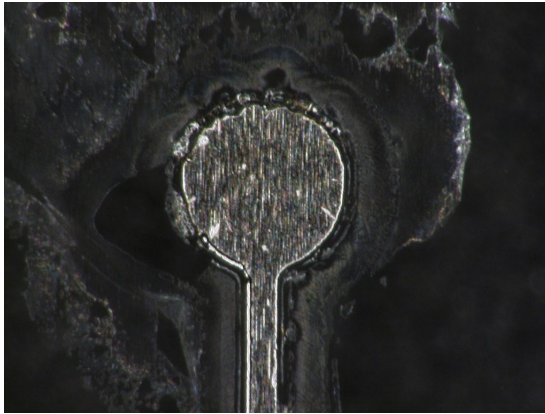


Pt エッチング後 拡大

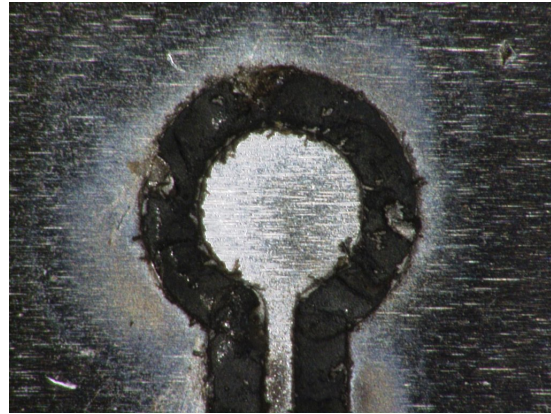
図 6.18: スパッタエッチングによる白金箔微細加工。上の写真は白金箔上のシリコンを Deep RIE によりエッチングした状態で、その下の白くなっている部分が白金箔である。下の写真は白金箔をエッチングした後、マスクであるシリコンを等方性エッチングにより除去したものの。

6.8 生体内長期評価系の構築

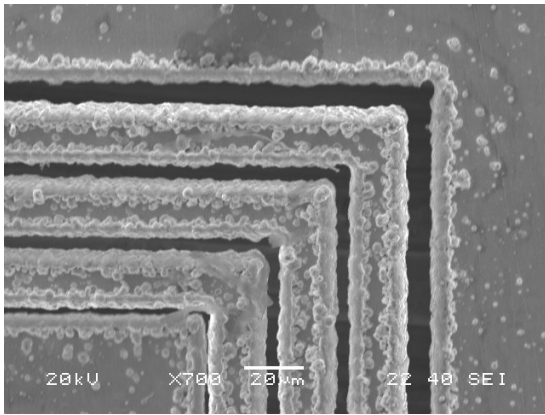
刺激電極の開発においては、制作技術だけではなくその評価技術も重要である。開発した電極が生体内で長期間正常に機能性していることを示すためには、視覚系神経を電気刺激により興奮させていることを長期間にわたり確認可能な実験系が必要である。従来記録電極としては頭蓋骨にチタンやステンレスのねじを直接埋めこみ電極として用いる手法が多用されてきた。しかしこの種の電極は短期間の記録には大変有用であるが徐々に劣化し得られる信号の質が低下するため、4 週間を超える長期の記録には向かない。また従来の



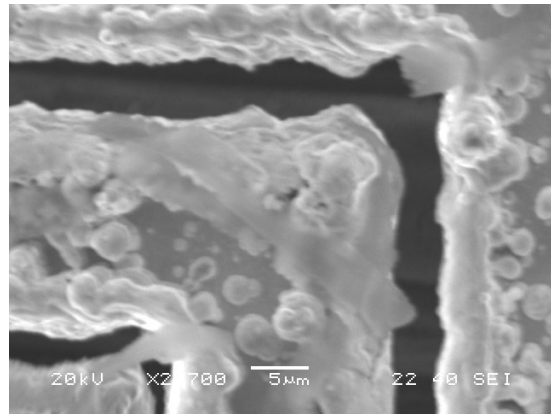
YAG レーザー



エキシマレーザー



エキシマレーザー



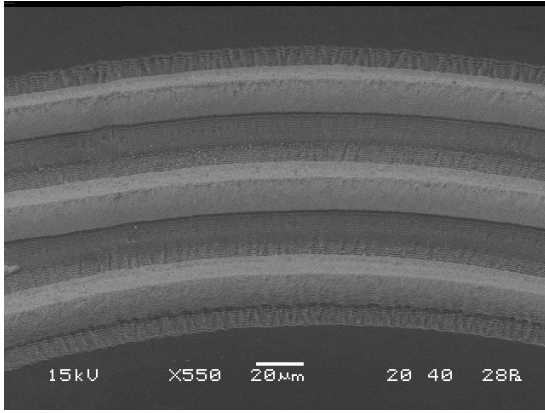
エキシマレーザー

図 6.19: YAG レーザーおよびエキシマレーザーによる白金箔微細加工

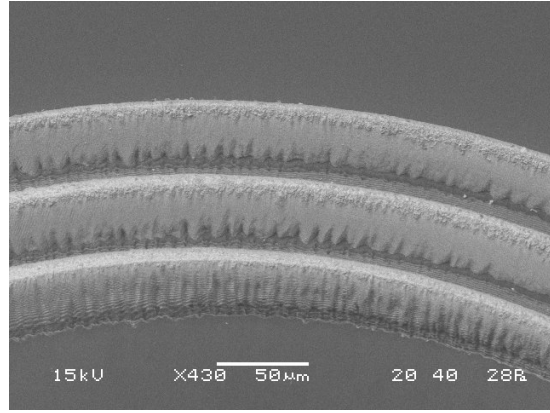
計測では麻酔薬を筋肉注射した上で測定を行うことが多いが、麻酔深度の制御が困難で再現性が良くないという問題がある。

以上の理由から我々はウサギ頭蓋に慢性留置可能なネジ型の記録電極（コルチコ電極）を開発した。この電極とガス麻酔による麻酔深度制御を組み合わせることで誘発電位の長期記録を試みた。図 6.21 にコルチコ電極の形状と家兎頭蓋上の埋植部位を示す。コルチコ電極はねじ電極と比較してより微小な記録電極を、深さ方向を調節しながら適切な位置に埋植することが可能である点が優れている。

このコルチコ電極を家兎 2 羽に埋め込み、定期的に視覚誘発電位（Visual Evoked Potentials: 以下 VEP と略す）を計測した。VEP とはフラッシュ光を視野全体に提示したときに大脳視覚野で観察される電気的活動である。我々の目標は視覚系神経を電気刺激したときに誘発される EEP すなわち Electrical Evoked Potentials を記録することであるが、VEP の記録は EEP の記録より容易であり、VEP の慢性記録系が確立すれば EEP



白金箔厚さ 10 μ m



白金箔厚さ 30 μ m

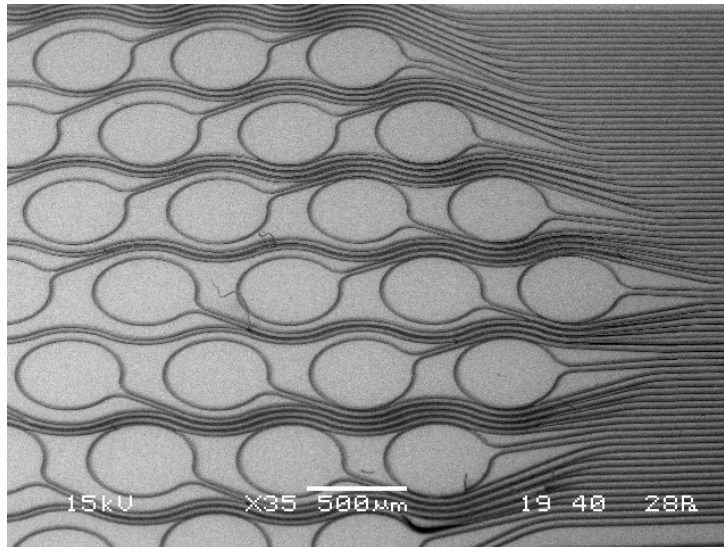


図 6.20: フェムト秒レーザーによる白金箔微細加工

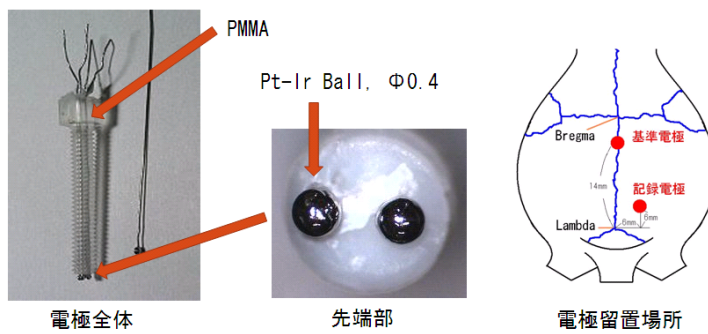
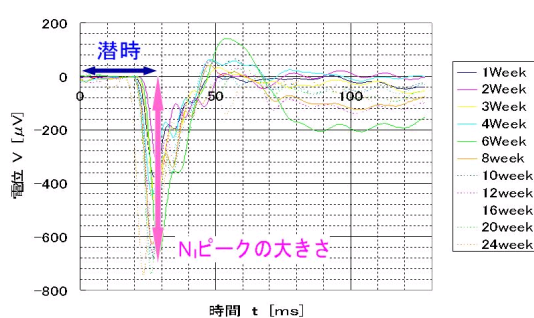
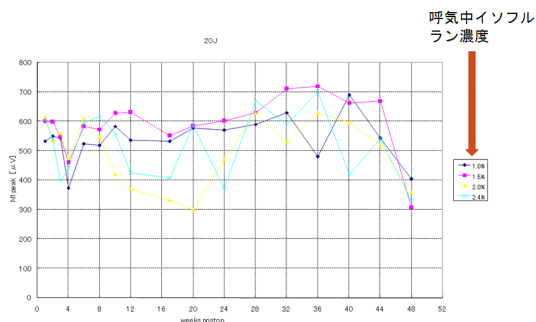


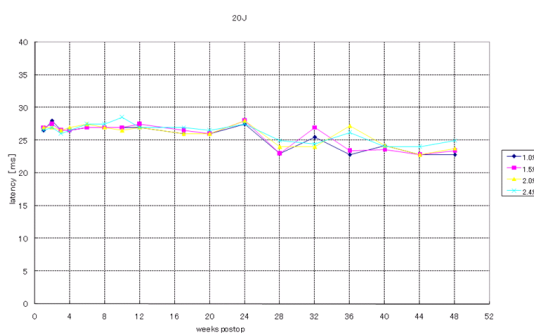
図 6.21: コルチコ電極の形状 (左) および埋植部位 (右)



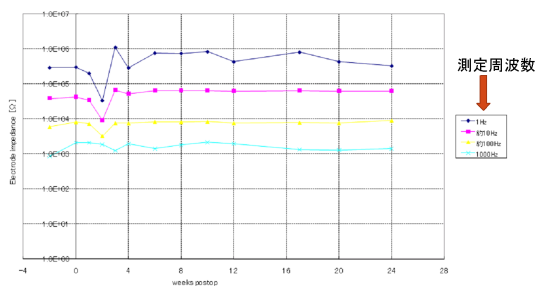
潜時および N1 ピークの定義



N1 ピーク値の経時変化



N1 潜時の経時変化



インピーダンスの経時変化

図 6.22: コルチコ電極を用いた VEP 長期計測

の慢性記録系としても利用できることから VEP の計測を行った。

コルチコ電極を用いて VEP の長期記録が可能か否か、VEP 波形における N1 ピーク値や潜時が経時的にどのように変化するかを調べた。結果を図 6.22 に示す。

N1 ピーク値は埋植直後は変動するが 1 2 週目以降は安定した値が得られている。インピーダンスも安定している。このことから得られたデータには再現性があり、電極/生体界面の状態は安定していることが示唆された。潜時も 28 週にわたりほぼ一定であった。潜時が一定であったことは麻酔深度が一定であったことを示し、従ってガス麻酔を用いることで麻酔深度を制御できていたことを裏づけるデータが得られたと考えられる。さらに 予定の VEP 記録期間を終え動物を安楽死処分する直前に網膜に電気刺激を与えたところ、コルチコ電極から明瞭な EEP 波形を記録することができた。生体に長期間留置した後のコルチコ電極で EEP が記録できたことから、VEP だけでなく EEP もコルチコ電極で慢性記録が可能であることが示唆された。

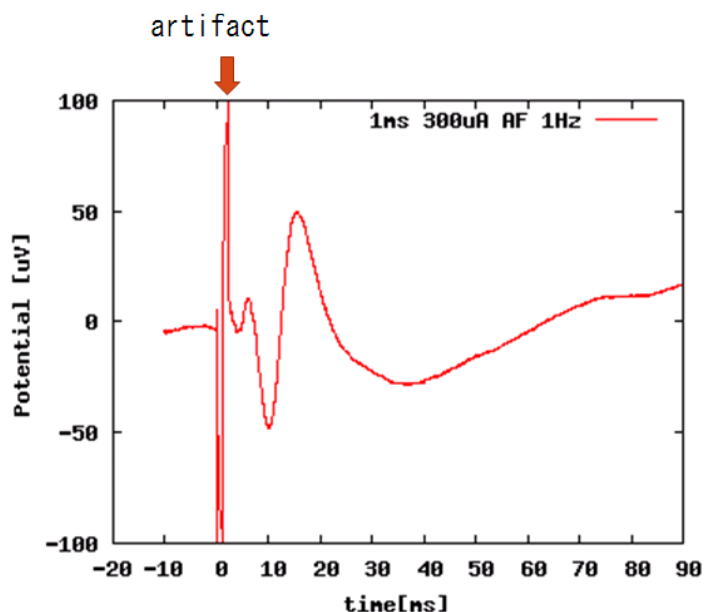


図 6.23: コルチコ電極を用いた EEP 計測

6.9 考察

今回、刺激電極の目標仕様は、 $0.5\mu\text{C}$ を安全に注入可能であることであった。表 6.2 に示した通り、本研究で用いた弾丸状電極が注入可能な最大電荷量は $0.5\mu\text{C}/\text{Phase}$ を上回っており、目標値を越える性能を実現することができた。

PBS 中で、 $0.5\mu\text{C}/\text{Phase}$ のパルスを連続通電したところ、6 ヶ月の長期にわたって通電しても外観上の変化はなく、CDC の値にも顕著な変化は認められなかった。なお第 4 章の表 4.1 では明らかに CF パルスでの CDC の値が AF パルスでのそれより大きいのに対し、今回の測定ではむしろ AF パルスでの CDC の方がわずかながら大きくなっている。同じ白金を用いながらこのように傾向が異なる理由は明らかではない。CDC の値について、時間経過に伴い増加ないし減少するといった傾向は観察されなかった。しかしながら測定値は必ずしも一定ではなくばらつく傾向が見られた。これは電極の静止電位の変動が大きいことと関係があるものと考えられる。白金電極を生理食塩水中に浸漬してその電極電位を測定すると通常 $0.2\text{V vs. Ag}/\text{AgCl}$ となることが多いが、なぜその値になるのか明確ではなく、かつその値は不安定であることが多い。そもそも電極電位は、その電極で起こっている電気化学反応で規定されるもので、たとえば代表的な参照電極である銀塩化銀電極では $\text{AgCl} + e^- \longleftrightarrow \text{Ag} + \text{Cl}^-$ なる反応が常に両方向に起こっており、この

反応に対応した電極電位が安定して得られる。ところが白金電極はもともと不活性な材料であり、生理食塩水中に単に浸漬してもどのような反応が起こるのか明確ではない。このため理論的に特定の電位をとると予測することが困難である。また仮に何らかの電気化学反応が起こったとしても、その反応量はわずかであり、容易に別の状態に変化してしまうことが考えられる。このことが静止電位の不安定性の原因と考えられる。静止電位の値は電荷注入能力の測定結果に大きく影響を及ぼすため、静止電位の不安定性が、電荷注入能力の測定結果に結びついたことが考えられる。ただし CDC の値のばらつきの理由をこの静止電位の不安定性だけに帰することは困難である。なぜなら図 6.9 から分かるように、同じ電極の、CF の CDC の変化と AF の CDC の変化には正の相関が見られるからである。すなわち、たとえば電極 No.2 の、CF の CDC が減少するとき、AF の CDC も同じく減少し、逆に CF の CDC が増加するときは AF のそれも増加する傾向があることがわかる。仮にばらつきが静止電位の変化だけで起こるならば、測定原理上、CF の CDC と AF の CDC は負の相関を示すはずである。なぜなら静止電位が正側に移動すれば、正側の電位窓は狭まり、逆に負側の電位窓は広がるからである。しかしながら実際には CF の CDC の変動と AF の CDC の変動は正の相関を示している。従ってばらつきの原因は静止電位の変動だけでは説明できない。この点についてより詳細に明らかにしてゆくことが今後の課題である。

6.10 まとめ

0.5 μ C (=1.0mA x 0.5ms) の電荷を安全に注入可能な刺激電極の実現方法を検討した。白金の切削加工により 3 次元形状を有する電極を作成することによって、電荷注入能力の要求仕様を満たし、さらに信頼性を高めた刺激電極を実現することに成功した。加えてこの電極を用いた動物実験により視覚誘発電位を誘発できることを明らかにした。またコルチコ電極を用いた生体内長期電極評価系を確立した。今後はこれらの成果を生かし生体内での長期の性能評価を行ってゆくとともに、将来の多極化を目指し弾丸形状電極と白金箔切り出し配線の接続技術についても検討を進める。

第7章

結論

7.1 本研究の成果

第3章では健常者に対して人工視覚を仮想体験させ、その状態での読字能力の測定を通じて人工視覚に求められる仕様の検討を行った。グレーレベルは4から8が適当であること、およびP/G比の読字能力に及ぼす影響は相対的に小さいことを明らかにした [70, 72]。このような、今後実現すべき人工視覚システムに望まれる性能を具体化できたことが本研究の成果である。

本研究では電極数を固定し、読字能力を測定した。一方近年海外の複数の研究グループも同様のシミュレーション研究を行っており、読字以外にも様々なタスクやパラメータを評価している。たとえば Gislin らの報告では、顔認識を行なうためには 10x10 以上の電極数が必要であることを示唆している [73]。また Sommerhalder らは読書タスク遂行にやはり多数個の電極が必要になることを報告している [74, 75]。今後実現すべき人工視覚システムに望まれる性能を具体化できたことが本研究の成果である。本研究で得られた知見に海外の研究成果を組み合わせることで、たとえば 10x10 以上の電極を有し 4 階調以上を有するシステムが実現できれば読字や顔認識といった日常生活上の課題を行うために十分有用なものとなると推論することができる。

第4章において人工視覚システム実現のうえで最も重要な部品である刺激電極について、凸形状を有する多極電極アレイの作成方法を確立するとともにその性能評価を行い、神経応答を誘発するのに必要十分な性能を有していることを示した [80]。さらに第5章においてこの電極と刺激装置、体外装置を組合せ、無線で電力供給および通信を行うシステムを完成させその評価を実施した。また第6章では電極の性能向上を目的として新しい切削加工技術を応用した白金バルク電極を提案し、そのアレイ化と性能評価を行った。

刺激電極について、三次元形状を有する構造を作成することは、生体組織との接触抵抗を低減したり、表面積を増大させて注入可能な電荷量を増やす意味で有用である。このため様々な試みがなされている。実際、たとえばシリコンの異方性エッチングで形成したピラミッド様の構造体を利用したり [89]、厚膜レジストとして有名な SU-8 で柱状ないし井戸状の構造を形成し、その表面に電極を形成する [90] といった試みがなされている。しかしながらシリコンについては、耐久性が高いと考えられる窒化物でさえも生体内で劣化することが報告されている [22]。また SU-8 は MEMS 分野で確たる地位を占める特徴ある材料であるが、生体内での長期使用が可能か否かは未知である。第 4 章で開発した刺激電極はパリレン、ポリイミド、金および白金という、生体内での使用実績のあるものだけで構成されている。このように生体内で使用可能な材料という制約を満たし、かつ 3 次元形状を有する刺激電極を実現したことが本研究の成果といえる。さらに第 6 章で提案した電極は、生体内で使用可能な材料で構成されているのは当然として、さらに大面積化するなか最大注入電荷の向上と高耐久性化を実現した。加えて *in vitro* および *in vivo* で各種評価試験を行い、新しく提案した電極が神経応答を誘発できるだけでなく耐久性にも優れていることを示した。また将来の多極化を想定し、微細配線をバルク材料からレーザー加工によって形成する技術を確立した。これらの成果は今後の実用化に大きく貢献するものと期待される。

また第 5 章について、現在では内外の多数の研究グループが様々な方式の人工視覚システムを開発しているが、本研究で実現したデバイスは STS 方式であること、及びマルチプレクサを有している点で他のシステムとは全く異なっている。この新しいデバイス形態を提案し、さらに実際に動作するシステムを製作して動作を実証できた点が本研究の成果である。

7.2 今後の展望

今後も人工視覚システムの実現に向けて研究を進めてゆく。その上で、以下の 3 点が、今後取り組むべき重要な課題であると考えている。まず第一に、生体内でより長期使用可能なデバイスを実現することが最も重要な課題である。これを実現するためには、第 5 章のシステム開発を通じて得られた経験を生かし、種々の実証試験を行ってゆくことが必要である。また単にデバイスの正常動作を確認するだけでなく、デバイスの存在自体が生体にダメージを与えないことを確認してゆく必要がある。たとえば弾丸電極を家兎網膜に埋植した試験では電極が徐々に強膜に埋没していく現象が観察されており、これが網膜に損傷を与えないか否か検証することは今後の重要な課題の一つである。

第2の課題は、刺激電極のさらなる高性能化である。人工視覚システムが従来の人工内耳等の既存機器と大きく異なる点は、必要な刺激電極数が多いことである。前節で述べた通りシミュレーション研究では刺激電極が少なくとも100個、できればそれ以上あることが望ましいことを示唆している。電極アレイ全体の大きさを変えずに電極数を増やすならば、個々の刺激電極を小さくする必要がある。しかしながら臨床研究が示すところでは、電極を小さくして電荷密度を上げて、必ずしも閾値は低下しない [69]。従って刺激電極については、現在と同程度の電荷注入可能能力を維持しつつ小型化することを求められる可能性が高い。このことからより電荷注入能力の高い刺激電極の実現が期待される。このような要求を満たす電極材料として、窒化チタン [65,67] および酸化イリジウム [64,65,91,92] が注目されている。本研究においても、第6章に述べたように、白金のバルク材料を切削加工することで3次元形状を形成することに成功しており、その評価試験を進めている。このような次世代電極の開発が、今後の人工視覚システム実用化に大きく寄与するものと考えられる。なお窒化チタンは複雑な表面形状を実現して電気2重層容量を増大させることにより電荷注入能力を向上させている。このようなアプローチは有効ではあるが、ポーラス構造の場合は拡散が律速になるなどの理由により、増加させたすべての表面積を利用できるとは限らない点に注意が必要である [93]。

最後に、電気刺激によってどのような知覚が得られるのか、刺激する方法やパルスパラメータにどのように知覚は影響されるのか、この点についてより知見が深まることが望まれる。たとえばフォスフェンの明るさが電気刺激におけるどのパラメータに相当するのか、といった基本的な部分は、一見自明なように見えて必ずしも明確ではない。刺激パルスの電流強度を高めると明るい知覚が得られることは報告されているが [69]、一方で電流強度の増大は知覚される光点の大きさを拡大するとも考えられ、電流強度が明るさに対応すると単純に結論することはできない。網膜神経節細胞は明るさをパルス頻度に符号化して情報伝達すると考えられており [94]、むしろ刺激周波数を増加させる方が明るさの情報を自然な形で伝達するとも考えられる。実際、刺激周波数の増加に伴い知覚される明るさが増大することも報告されている [41]。また刺激電極を小さくすると電流密度が上昇し閾値が下がり知覚されるフォスフェンの大きさも小さくなると従来考えられてきたが、実際に患者に長期に異なる大きさの電極を慢性埋植した研究では、このような予想が必ずしも成り立たないことが報告されている [69]。刺激電極と神経の位置関係によっては、電気刺激によって視覚系以外の神経が刺激される可能性もある。実際、健常者に対する脈絡膜上刺激によって、刺激パルスパラメータによっては痛覚が発生する場合があったという報告もなされている [95]。以上のように電気刺激と知覚の関係には今なお明らかでない部分が多い。これを明らかにするためには、中長期の臨床試験を実施することが唯一の方法と考

えられる。そのためには中長期に臨床使用可能なデバイスが不可欠であり、上でも述べた通り生体内で長期間使用可能なデバイスを実現することにより、電気刺激と誘発される光覚の特性も明らかにされてゆくものと期待される。

付録 A

電気刺激における安全性

A.1 はじめに

人工視覚システムが行う電気刺激は、当然ながら安全になされなければならない。安全な電気刺激であることは、電気刺激を行った後に生体側に何らかの損傷を惹起しないこと、と考えられる。この損傷を起こす原因は単一ではなくさまざまな原因が考えられる。本章では、安全性の観点から白金電極での電気刺激について評価を行った過去の文献をレビューし、電気刺激における安全性について議論する。

A.2 文献の分類

白金電極による電気刺激に関する文献の多くは、以下の3つの条件のいずれかを評価し、それをもとに安全性の議論を行っている。

- H_2 や O_2 発生のような不可逆反応が起こらない条件
- 電極が溶解しない条件
- 生体が損傷しない条件（長期刺激後の組織標本観察による確認）

上記条件はそれぞれ独立ではない。たとえば気体発生は電極と生体の界面で不可逆反応が起こっていることを示し、電極近傍での PH 変動を引き起こし生体への化学熱傷を誘発すると考えられる。刺激電極の溶解も、過度に溶解し高い濃度の金属イオンが存在すると生体側への損傷を誘発する恐れがある。一般に安全と考えられている白金等の貴金属であっても多量に存在すると生体に対し毒性を示す [96]。また電極が溶解して電極面積が減少した状態で面積減少前と同量の電荷を注入していると、結果として電位窓を逸脱した状

態で通電し不可逆反応を引き起こす結果につながることを考えられる。すなわち気体発生や電極溶解はいずれも生体損傷という結果に最終的につながるものと考えられる。一方で気体発生および電極溶解は生体損傷の必要十分条件ではない。生体損傷については、たとえば生体という抵抗体を電流が通過することで発生するジュール熱や、高い電界が印加されることで細胞膜が直接障害されるといった可能性も指摘されている。

安全性の評価試験としては、生体が損傷しない条件を見出すことが最終的な目的である。しかしこれを直接調べるには動物実験を実施しなければならず、試験実施に多くの時間と費用が必要である。しかも生体損傷は電極や通電条件だけでなく電極の設置場所など複雑な条件の組み合わせとなり結果の解釈も容易ではない。これに対し気体発生や電極溶解については、工業的な評価実施が可能であり、理論的な予想も行いやすい。このことから一般に、刺激電極の性能評価方法としては電荷注入能力の評価が広く用いられている。

A.3 不可逆反応が起こらない条件に関する研究

不可逆反応を伴わずに注入可能な最大の電荷量を求める方法については、付録 B に詳述する。ここでは代表的文献の結論のみを記す。

A.3.1 気体を発生させない最大の電荷密度 (duration = 10ms の場合)

刺激電流パルス印加時の電圧波形を記録した。さまざまな電極について計測を行い、これをもとに気体を発生させずに印加可能な最大の電荷密度を推定したところ以下の値が得られた [56]。

Anodic First で通電される電極の場合	$300 \pm 20 \mu\text{C}/\text{real cm}^2$
Cathodic First で通電	$350 \pm 50 \mu\text{C}/\text{real cm}^2$

A.3.2 気体を発生させない最大の電荷密度 (duration = 0.2ms の場合)

duration = 0.2ms の場合の CDC を測定し、下記の値が得られた [63]。

Anodic First で通電される電極の場合	$50\text{-}100 \mu\text{C}/\text{geom. cm}^2$
Cathodic First で通電	$100\text{-}150 \mu\text{C}/\text{geom. cm}^2$

ただし文献 [63] では、結果が geom. cm² 単位で表されていることに注意が必要である。上記の結果を得るために使った電極について、roughness factor (=実表面積/みかけの表面積) は 3 または 5 であった。従って実表面積で考えると、電荷密度は上記の値の 1/3 から 1/5 とさらに小さな値となる。

A.4 電極が溶解しない条件に関する研究

A.4.1 無機生理食塩水中で白金電極に通電したときの電極溶解

無機生理食塩水中で白金電極に通電した場合、白金電極の溶解量はトータルの注入電荷量に比例して増加した [83]。なおトータルの注入電荷量の定義は、(パルス当たりの電荷量) × (パルス周波数) × (刺激を継続した時間) である。注入電荷量あたりの溶解量はおよそ 30-300ng/C であった。ここで溶解した白金がすべて Pt(II) であると仮定する [83]。 1g の Pt を Pt(II) にするために必要な電荷量は (奪われる電子数) × (ファラデー定数) / (白金の原子量) = $2 \times 96493 / 195.09 \sim 1000[\text{C}]$

従って、白金電極が 30ng 溶解した場合、この溶解に費やされた電荷はおよそ $30\mu\text{C}$ となる。トータルで 1C を電気刺激として注入するとそのうちの $30\mu\text{C}$ が電極溶解に使われる。すなわち注入電荷量の 30-300 p.p.m が電極の溶解に使用される。

A.5 有機生理食塩水中で白金電極に通電したときの電極溶解

有機生理食塩水中で白金電極に通電した場合、無機生理食塩水の場合と比較して溶解量が顕著に少なかった [58]。

図からわかるように有機生理食塩水中では、通電開始直後と一定時間経過後で傾向が異なる。すなわち通電開始直後は比較的高い溶解率を示す ($\sim 100\text{ng}/\text{C}$) が次第に低下し、累計電荷注入量が 25C 程度となったところで溶解率は数 ng/C 程度の定常状態に落ち着く。この変化は単に生理食塩水に浸していただけでは起こらず、通電が必要であった。空気で飽和している有機生理食塩水中での、電極の溶解率は以下の通りであった。

Anodic First で通電される電極の場合 $4.5 \pm 1.8 \text{ ng}/\text{C}$

Cathodic First で通電 $2.9 \pm 0.7 \text{ ng}/\text{C}$

A.6 電気刺激による生体の損傷に関する研究

McCreery らは断面積 0.01, 0.02, 0.1, 0.5cm^2 の白金電極をネコ頭頂葉硬膜下に埋植し、電荷がバランスされた (ネットでの注入電荷がゼロとなる) AF 定電流双極パルスを用いて 7 時間、50Hz で刺激し続け、脳組織の損傷を観察した [97]。下図はその結果であり、電荷密度とフェーズ当たり電荷量はともに組織損傷の有無に影響を与えることがわかる。

人工視覚が電気刺激で用いるパルスパラメータは研究グループにより異なるが、多くの

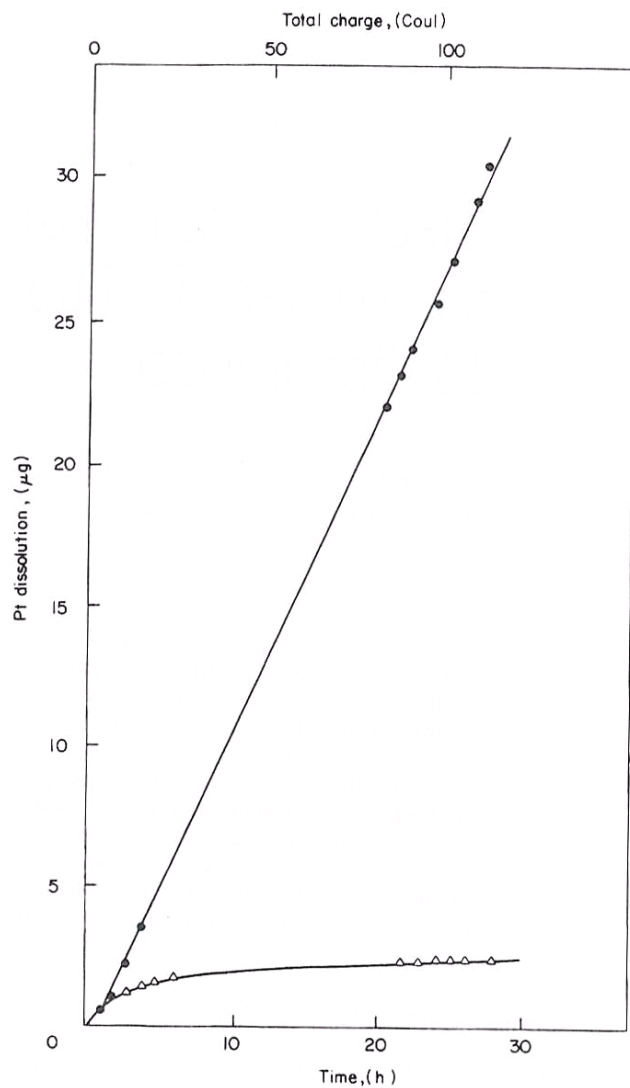


Figure 1 The effect of protein on Pt dissolution. Pt bead electrodes ($0.04\text{--}0.06\text{ cm}^2\text{ geom}$) were pulsed in PBS (●—●) or PBS containing 0.2 mg/ml HSA (△—△) with AF pulses, $\pm 400\text{ mA}$, $\pm 400\text{ }\mu\text{C cm}^{-2}\text{ geom}$. Samples were removed at intervals and analysed for Pt content as described in Materials and Methods.

図 A.1: 通電量と溶出量の関係。黒丸は蛋白質なしの PBS 中での通電、白三角は蛋白質を含有する PBS 中での通電。文献 [58] より引用。

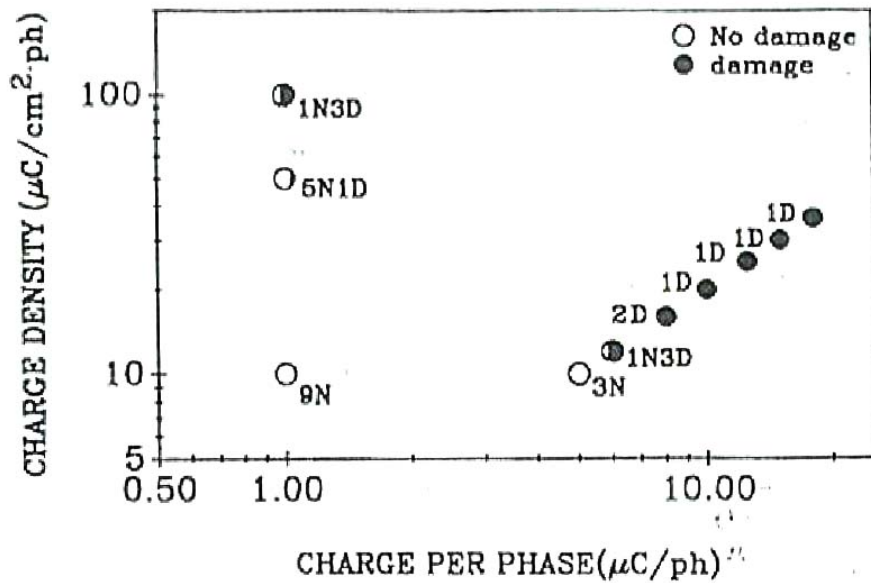


Fig. 3. Combinations of charge density and charge per phase obtained with electrodes of various sizes. Loci at which neural damage occurred are indicated by filled symbols, absence of damage by open symbols. Each dot may represent more than one electrode site. Partially filled symbols indicate that neurons beneath some of the sites were damaged. (2D1N indicates that neurons beneath two electrodes were damaged and one site was normal, 1D indicates that the dot represent one site, which was damaged, 3N indicates three undamaged sites, etc.)

図 A.2: 電荷密度およびフェーズ当たり電荷と組織損傷の関係。文献 [97] より引用。

実験において注入電荷量は数十 nC/phase が用いられている。これと比較して上図のデータは注入電荷量がかなり大きいので注意が必要である。McCreery らは $0.1\mu\text{C}/\text{phase}$ 、 $1600\mu\text{C}/\text{geom. cm}^2$ 、 50Hz なる条件でネコ大脳皮質を 7 時間刺激し続けたが生体組織に損傷はみられなかった [98]。一方 $1\mu\text{C}/\text{phase}$ 、 $100\mu\text{C}/\text{geom. cm}^2$ 、 50Hz の場合は多少損傷が見られた。人工眼における注入電荷が仮に数十 nC/phase であるとする、通電による組織損傷が起こる可能性は低いことが示唆される。ただし高頻度の刺激 ($\sim 500\text{Hz}$) の場合は $3\text{--}10\text{nC}/\text{phase}$ 程度の比較的微弱な刺激でも組織損傷が見られた。また注入電荷量を $3\text{nC}/\text{phase}$ 以下に限定して刺激を与えた場合でも神経応答の低下 (SIDNE: Stimulation-induced depression of neuronal excitability) は起こった [99]。

より小さな注入電荷量での実験結果を含む情報を表 A.1 に示す。

表の最上段のデータは電極径、注入電荷量ともに現在の人工眼における電気生理実験の条件に近いと思われる。この条件では組織損傷はみられなかった。一方 McCreery ら

表 A.1: 電気刺激と組織損傷の関係。文献 [99] より引用。

Electrode Surface area (cm ²)	No. Animals	No. Sites	$\mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{ph}$	$\mu\text{C}/\text{ph}$	Severity of Neural Damage
65×10^{-6}	3	6	800	0.05	no damage
65×10^{-6}	1	4	1600	0.1	no damage
65×10^{-6}	2	4	unpulsed		no damage
0.01	1	4	100	1.0	3 sites <u>mild to moderate</u> 1 site not damaged
0.01	1	2	unpulsed		no damage
0.02	3	6	50	1.0	5 sites not damaged 1 site <u>moderate</u> damage
0.02	3	6	(unpulsed)		no damage
0.10	5	9	10	1.0	no damage
0.10	3	5	(unpulsed)		no damage
0.5	3	3	10	5	no damage
0.5	3	3	12	6	2 sites <u>mild</u> damage 1 site no damage
0.5	2	2	16	8	<u>mild to moderate</u>
0.5	1	1	20	10	<u>mild to moderate</u>
0.5	1	1	25	12.5	<u>mild to moderate</u>
0.5	1	1	30	15	<u>moderate to severe</u>
0.5	1	1	36	18	<u>moderate to severe</u>
0.5	7	7	unpulsed		no damage

Damage code:

minimal: Slight neuronal shrinkage with or without hyperchromism.
mild: Increased neuronal shrinkage approaching a stellate profile. Thin pericellular halo.
moderate: Moderately shrunken, stellate, hyperchromic neurons. Widened perineuronal halo.
severe: Markedly shrunken, stellate, hyperchromic neurons with large perineuronal halos. Damage extending through most or all layers of the cortex.

(*) Most control (unpulsed) sites were from animals in which other electrodes were pulsed. In all, 23 animals are represented in this table.

は $\phi 75\mu\text{m}$ の酸化イリジウム電極をネコ蝸牛神経核に埋植し、電荷がバランスされた CF 定電流双極パルスを用いて 7 時間 500Hz で刺激し続け、神経組織の損傷を観察した [98]。このときは 3-10nC/Phase 以上の条件では神経組織への損傷がみられた。また電荷密度と神経組織への損傷はほとんど相関がなかった。なお 500Hz という条件は、人工内耳の電気刺激を想定して設定された実験条件である。

A.7 まとめ

安全性評価の観点から文献のレビューを行った。文献は電極の不可逆反応や溶出に着目するもの、組織標本での障害に着目するものに分類された。いずれの評価も重要な情報であり、生体への電気刺激を行うデバイスを開発するにあたりこれらの情報は不可欠である。一方で、特に通電しての安全性評価による組織損傷の有無については、使用する電極や通電条件、刺激部位など多くのパラメータが複雑に絡み合っており、自分たちに用途に合った評価試験を自分たち自身で実施することも必要である。

付録 B

電荷注入能力の評価

B.1 電荷注入能力の定義

個別の刺激電極の性能を表わす数値として、あるいは電極材料自体の性能を表す数値として「電荷注入能力」(Charge Delivery Capacity:以下 CDC と略称) が広く用いられている。本章では CDC の概念および測定方法について詳しく説明する。

B.2 電荷注入能力の概念

図 B.1 は白金電極のサイクリックボルタモグラムである。サイクリックボルタメトリーは、ポテンシostatを用いて電極電位を一定の範囲内で掃引し、各々の電極電位において流れる電流量を記録することにより、電極に関するさまざまな情報を得ることのできる基本的な電気化学計測手法である。着目する現象により掃引速度を適切に設定して測定するが、一般には非常にゆっくりとした、 0.05mV/s から 0.1mV/s といった速度を用いることが多い。図 B.1 は PBS 中に浸漬した白金電極の電位を 0.1mV/s で掃引して得られたものである。なお図の横軸は標準水素電極を基準とした電極電位の値である。CV 波形のそれぞれのピークが、酸化膜の形成や還元などの電気化学反応に対応している。ここで図中の 1.5V 近傍に記載されている O_2 あるいは 0V 近傍の H_2 はそれぞれ酸素または水素の発生が起こることを意味している。これ以外の電気化学反応、すなわち電気 2 重層の充放電、酸化被膜の形成および還元、水素原子の吸着および脱離といった反応は可逆な反応であり、これらの反応が起こった後、逆方向に電位を掃引することによって逆向きに反応が起こり電極および溶液の状態が元に戻るものと考えられている。この酸素発生および水素発生に相当する電極電位を上限および下限とする、電極電位の範囲

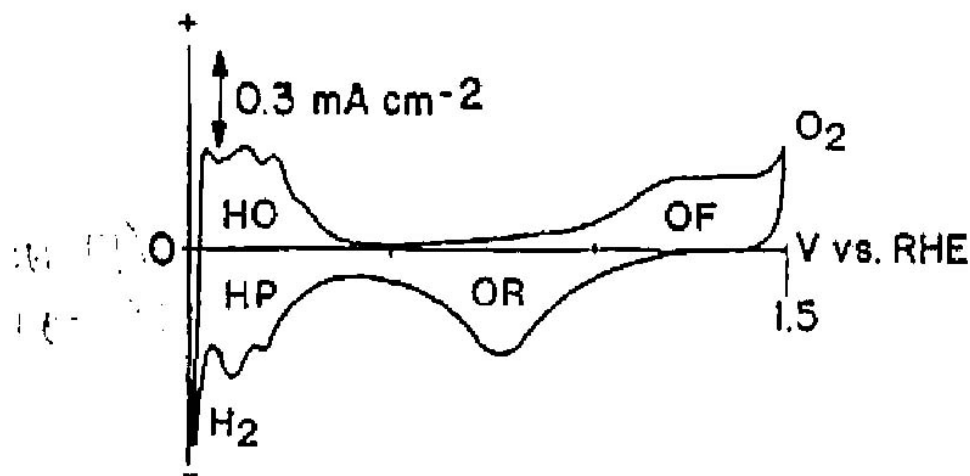


Figure 1. Cyclic voltammogram of Pt electrode. Sweep rate: 0.1 V/sec. Electrolyte: 0.1 M Phosphate-buffered saline, pH 7.2, with 0.02% protein. The relevant processes which can occur on Pt are indicated as follows: OF = monolayer oxide formation; OR = monolayer oxide reduction; HP = H-atom plating; HO = hydride oxidation; H₂ = hydrogen evolution; O₂ = oxygen evolution.

図 B.1: 白金電極のサイクリックボルタモグラム。文献 [57] より引用

を「電位窓」と呼ぶ。正負が対象な双極電流パルスを印加する場合、電極電位が電位窓を逸脱しない限りにおいては、起こり得る反応はすべて可逆な反応であり、従って長期間通電しても局所的 pH 変動といった有害な現象を引き起こさないものと考えられる。この電位窓を逸脱することなく流すことのできる最大の電荷量を最大注入電荷 (Maximum Injectible Charge)、これを電極の表面積で割った値を電荷注入能力 (Charge Delivery Capacity: CDC) と呼ぶ。CDC については慣例的に、 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ が単位として用いられることが多い。なおこの表面積について、一般的には電極の幾何学的形状から単純計算した見かけの表面積を用いる。一方で電極は、十分に拡大すると微細な凹凸を有しているのが普通であり、理想的な平面より大きな表面積を有していることが多い。これを区別する場合、見かけの表面積を geometric cm^2 や g.cm^2 、真の表面積を real cm^2 や r.cm^2 と表す場合もある。これらの区別が明示されていない場合は g.cm^2 の意味である場合が多い。

図 B.2 は白金電極に双極パルスを印加したときの電極電位の時間変化の例を示している。図における記号の意味を表 B.1 にまとめる。この例では、白金表面に吸着されていた水素原子がまず最初に脱離し、続いて電気 2 重層への充電が起こる。さらに電極電位が高まるにつれて白金電極表面に酸化皮膜が形成される。この皮膜形成は、表 B.1 記載の通り

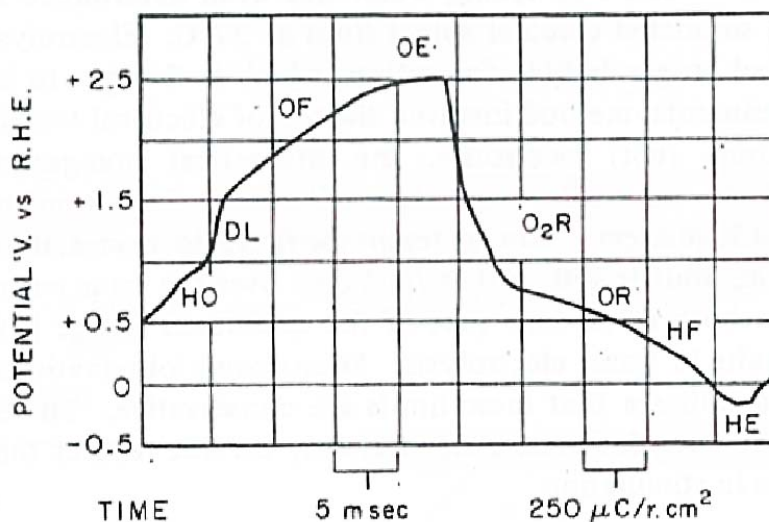


Fig. 4. Potential excursion on a Pt lead electrode pulsing with $\pm 1200 \mu\text{C}/\text{r} \cdot \text{cm}^2$ at $\pm 50 \text{ mA}/\text{r} \cdot \text{cm}^2$ (in 3B where the Cl^- was substituted by ClO_4^-).

図 B.2: 白金電極に双極電流パルスを印加したときの、電極電位の時間変化。文献 [56] より引用

プロトンを放出する反応であり、この反応だけが一方向的に進めば周囲の PH 変動といった有害な結果を引き起し得るが、後述するようにこの酸化皮膜はすぐに還元されもとの状態に戻る、すなわち可逆な電気化学反応と考えられている。さらに電流を流し続けると酸素の発生が起こる。電流の向きが反転すると、まず酸素の還元が起こる。ただし還元されるのは電極近傍に留まっているものだけであり、必ずしも生成した酸素すべてが還元されるわけではないことに注意が必要である。続いて酸化皮膜の還元、水素原子の吸着が起こり、最後には水素が発生する。基本的にサイクリックボルタモグラムの項で説明したのと同じ内容であるが、ボルタモグラムと異なり反応速度を考慮しなければならない点が重要である。

なお図 B.2 の例では、比較的長めの 25ms というパルス長さが用いられている点に留意が必要である。電気刺激で通常使用する、パルス長さ 0.5ms やそれより短いパルス長さでは、この例のように各反応が電圧波形から明瞭には識別できないことが多い。

なおしばしば誤解される事柄として、電極電位が酸素発生あるいは水素発生領域に達すると電極表面に気泡が発生し見た目にそれとわかる、と考えられている場合がある。しかしながら気泡が視認できる場合というのは水素や酸素がきわめて多量に、十分な速度で生成する場合に限られる。サイクリックボルタモグラムの波形からもわかるように、電極

表 B.1: 図 B.2 中の記号

記号	内容	化学反応	備考
HO	Hydride Oxidation	Pt-H $\text{Pt} + \text{H}^+ + \text{e}^-$	plus double layer
DL	Double Layer		
OF	Oxide Formation	$\text{Pt} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{PtO} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$	plus double layer
OE	Oxygen Evolution		
O2R	Oxygen (and oxide) Reduction		OE で発生した酸素のうち電極近傍にとどまっていたものが還元される反応
OR	Oxide (and oxide) Reduction	reverse reaction of OF	
HF	Hydride Plating	reverse reaction of HO	
HE	Hydrogen Evolution		

電位がたとえば酸素発生領域に入ると、まず微量の酸素が生成し、電極電位がさらに高まると電流量すなわち酸素発生量が指数関数的に増大する。微量の酸素が発生した時点で電流が反転した場合、視認できないと考えられる。しかし視認できなくても酸素は発生しており、パルスを繰り返すにつれ、局所的 PH 変動のような悪影響が起こることは十分に考えられる。

B.3 測定の手順

測定系については、第 4 章 図 4.1 のような系を用いる。刺激電極 (図中の "WE" に相当) と対向電極 (図中 "CE") との間で電流パルスを通し、参照電極 (図中 "RE") と刺激電極の間の電位差、すなわち電極電位を測定する。

得られた電位波形の解釈について、IR 降下と呼ばれる分の補正が必要である。刺激電極と対向電極の間の電解液が一様な導電率を有すると仮定すると、通電している間は刺激電極と対向電極の間に一定の電位勾配が生じる。刺激電極と対向電極の間に参照電極を置いた場合、参照電極からみた刺激電極の電位は、この電位勾配と、刺激電極-参照電極間の距離を乗じただけの電位差を含むものになる。この電位差は電流に比例する値になることから、IR 降下と呼ばれる。

正しい電極電位を測定するためには、IR 降下の影響を取り除く必要がある。この方法

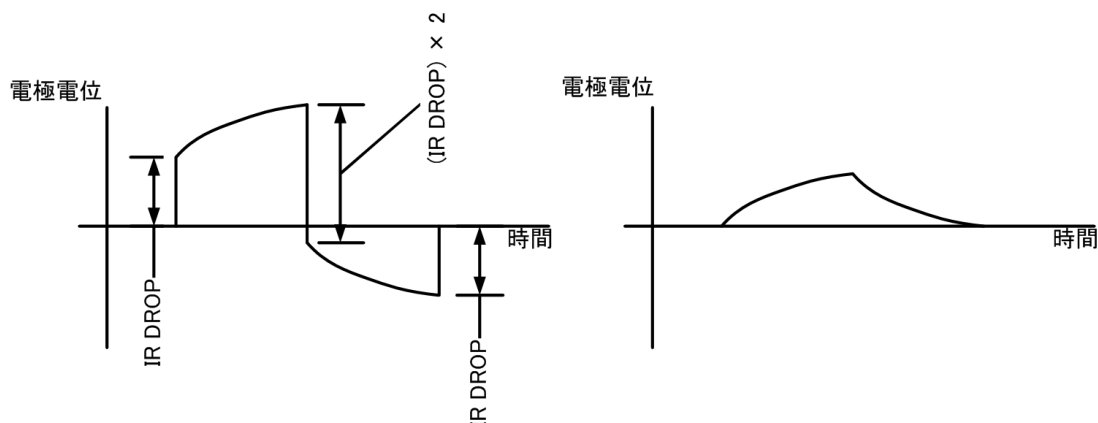


図 B.3: 電極電位の時間変化の例。IR 降下補正前 (左) および補正後 (右)

の一つは刺激電極-参照電極間の距離をできるだけゼロに近づけることである。ルギン管と呼ばれる先細の管を利用して、参照電極を刺激電極にできるだけ近づける手法が知られている。しかし参照電極と刺激電極との距離を完全にゼロにすることは不可能であり、また今回は意図的に電流を流して実験を行うため、完全に IR 降下を取り除くことは困難と考えられる。そこで別の方法として、波形データを分析することで IR 降下分の除去を行う。

まず図 B.3(左) のような波形を記録する。波形は通常、電流印加直後あるいは第 1 相と第 2 相の切り替わる時点で瞬間的に大きく変化する。これは、電解質溶液 (=近似的には純抵抗) に電流が流れたことによる電位変化と考えられる。これが IR 降下に相当することから、この電位変化分を差し引くことにより図 B.3(右) のような波形を得る。この補正後のグラフにおいて、電極電位が電位窓を逸脱しているか否かを確認する。通常、十分に弱い電流パルスから出発して、徐々に電流値を大きくしてゆきつつ補正後の電極電位が電位窓に到達しているか否かを確認する。補正後の電極電位の最大値または最小値が電位窓の上限あるいは下限に到達した時点で注入していたパルスの電荷量が最大注入電荷である。なお通常、電流値を変更した直後は電位波形が不安定となる場合があるため、電流値変更後 5 分ないし 10 分待ち、波形が安定したことを確認した上でデータを取得するが多い。

B.4 注意すべき点

上記手法で得られた最大注入電荷は、非常に控えめな見積もりと考えるべきである。電位窓を用いた最大注入電荷の見積もりは、電気化学的に不可逆反応が生じえない電荷量を見積もることになる。しかしながら実際には、電位窓をわずかでも超えればデジタル的に

水素や酸素が多量に生じるわけではなく、多少電位窓を逸脱したとしても逸脱の程度によっては、実際に生じる不可逆反応は量的に無視可能であることは十分考えられる。ただしこの議論は定量化が困難で、どれだけ控え目に見積もっているのが正確なところが答えられないという難点がある。電荷注入能力については、全く別の評価方法として、密閉された容器内で通電を行い、容器内の気体を成分分析することにより、不可逆反応の有無を定量的に調べる、といった試みも行われている。

反応速度も考慮すべき点である。通常、パルス長さが異なると、得られる最大注入電荷も異なる。その理由は、きわめて短いパルスの場合は電気化学反応の速度が追い付かない場合があるためと考えられている。実際白金電極においても 10ms のパルスで測定した CDC の値より、0.2ms のパルスで測定した CDC の値の方が小さかったことが報告されている [66]。長いパルスの場合には、アノード側では酸化被膜の生成反応が起こり終わって次の反応すなわち酸素発生が始まるのに対し、短いパルスでは酸化被膜の生成速度が追い付かず、酸化被膜生成が終わらないうちに酸素発生が始まってしまうためと考えられている。なお水素の吸着および脱離、電気 2 重層の充放電は相対的に早いためこのようなパルス長さによる差は観測されない。このような観点から、最大注入電荷をサイクリックボルタモグラムが囲む面積（電荷量）で除した値を、利用効率の尺度として用いる場合もある。

また測定する環境によって値が異なり得ることに十分な注意が必要である。たとえば標準的な試験環境である PBS を用いた実験についても、文献によってバッファ濃度が異なっている場合があり結果の比較に注意を要する。生体環境を模擬するためにアルブミンや血清といった材料を添加する場合もある。PBS ではなく重炭酸緩衝の生理食塩水を用いる場合もある。さらに重要なことは、*in vitro* の評価結果と *in vivo* の結果が異なることである。一般に *in vivo* の CDC は *in vitro* のそれより小さな値となることが知られている。本来は *in vivo* の状態で、つねに刺激電極の電極電位をモニターし電位窓を超えないように制御することが必要と思われるが、生体内に慢性留置できる参照電極がないといった技術的制約により、そのような方法は従来のインプラント製品ではとられていない。従来の製品では、電極面積が十分大きく、電荷注入能力の限界に近い使用条件ではなくそのような配慮が必ずしも必要でなかったことも理由の一つと考えられる。一方、人工視覚のように高い電荷密度で電荷注入をする必要があるデバイスの場合、電極の性能を最大限に引き出すために上記のような電極電位のモニタリングが最終的に必要となる、可能性がある。

本章の議論では、電位窓の範囲内で通電すれば可逆な反応は発生しないことになっているが、これは厳密には正しくない。McHardy らや Robblee らの報告では、電位窓の

範囲内と思われるわずかな電流を流した場合であっても、溶出量はゼロとはならなかった [58,83]。このことは、電位窓の範囲内の通電であっても、不可逆反応がわずかながら起こっていることを示している。実際、電位窓の中の電位走査でも、酸化膜の還元時に溶出が起こることが報告されている [100]。電位窓の範囲内で通電することは、不可逆反応が起こりにくい条件で通電していること、と捉えるべきである。また測定される電極電位が電位窓内の値であったとしても、電流分布の不均一性により局所的に電位窓を逸脱する状態もあり得る。実際、酸化イリジウムで作成した平板状電極への通電により、電流密度が高い周辺部から劣化が生じた例が報告されている [101]。本研究で用いた弾丸電極ではこのような電流密度の不均一性を回避する目的で半球状の形状を選択したが、実際にそのようになっているかどうか実測したデータはなく今後検討が必要である。上記のようなミクロ的な現象にも十分注意することが必要である。

参考文献

- [1] G. E. Tassiker. "retinal stimulator", US Patent No. 2760483, 1954.
- [2] G. S. Brindley and W. S. Lewin. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J. Physiol.*, Vol. 196, No. 2, pp. 479–493, May 1968.
- [3] W. H. Dobelle and M. G. Mladejovsky. Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J. Physiol.*, Vol. 243, No. 2, pp. 553–576, Dec 1974.
- [4] C. Veraart, C. Raftopoulos, J. T. Mortimer, J. Delbeke, D. Pins, G. Michaux, A. Vanlierde, S. Parrini, and M. C. Wanet-Defalque. Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res.*, Vol. 813, No. 1, pp. 181–186, Nov 1998.
- [5] A. Santos, M. S. Humayun, E. de Juan, R. J. Greenburg, M. J. Marsh, I. B. Klock, and A. H. Milam. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. a morphometric analysis. *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 115, No. 4, pp. 511–515, Apr 1997.
- [6] M. S. Humayun, E. de Juan, G. Dagnelie, R. J. Greenberg, R. H. Propst, and D. H. Phillips. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 114, No. 1, pp. 40–46, Jan 1996.
- [7] E. Zrenner, A. Stett, S. Weiss, R. B. Aramant, E. Guenther, K. Kohler, K. D. Miliczek, M. J. Seiler, and H. Haemmerle. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res.*, Vol. 39, No. 15, pp. 2555–2567, Jul 1999.
- [8] E. Zrenner, D. Besch, KU Bartz-Schmidt, F. Gekeler, VP Gabel, C. Kutenkeuler, H. Sachs, H. Sailer, B. Wilhelm, and R. Wilke. Subretinal chronic

- multi-electrode arrays implanted in blind patients. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, p. S1538, 2006.
- [9] A. Y. Chow, G. A. Peyman, J. S. Pollack, and K. H. Packo. Safety, Feasibility and Efficacy of Subretinal Artificial Silicon RetinaTM Prosthesis for the Treatment of Patients with Retinitis Pigmentosa. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 43, p. S2849. ARVO, 2002.
- [10] T. A. Walker, A. E. Faulkner, Y. Cheng, H. Yin, A. Fernandes, M. J. Phillips, S. L. Ball, A. Y. Chow, and M. T. Pardue. Subretinal Implantation Induces Photoreceptor Preservation in RCS Rat Not Seen in Wild-Type Long Evans or S334ter Rats. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 46, p. S5267. ARVO, 2005.
- [11] M. K. Kim, T. A. Walker, A. E. Faulkner, A. Y. Chow, V. Chow, G. Y. McLean, and M. T. Pardue. Dose Response to Subretinal Electrical Stimulation in RCS Rats . In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, p. S1070. ARVO, 2006.
- [12] H. Kanda, T. Morimoto, T. Fujikado, Y. Tano, Y. Fukuda, and H. Sawai. Electrophysiological studies of the feasibility of suprachoroidal-transretinal stimulation for artificial vision in normal and rcs rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 45, No. 2, pp. 560–566, Feb 2004.
- [13] K. Nakauchi, T. Fujikado, H. Kanda, T. Morimoto, J. S. Choi, Y. Ikuno, H. Sakaguchi, M. Kamei, M. Ohji, T. Yagi, S. Nishimura, H. Sawai, Y. Fukuda, and Y. Tano. Transretinal electrical stimulation by an intrascleral multichannel electrode array in rabbit eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, Vol. 243, No. 2, pp. 169–174, Feb 2005.
- [14] Graeme Clark. *Cochlear Implants: Fundamentals and Applications (Modern Acoustics and Signal Processing)*. Springer, Oct. 2003.
- [15] C. LeRoy. Ou l'on rend compte de quelques tentatives que l'on a faites pour guerir plusieurs maladies par l'electricite. *Mem. Acad. Roy. Sci. Paris*, pp. 60–98, 1755.
- [16] M. S. Humayun, M. Prince, E. de Juan, Y. Barron, M. Moskowitz, I. B. Klock, and A. H. Milam. Morphometric analysis of the extramacular retina from post-mortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 40, No. 1, pp. 143–148, Jan 1999.
- [17] S.I. Fried and F.S. Werblin. Targeting specific ganglion cell types with prosthetic stimulation. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, p. S3165. ARVO, 2006.

- [18] J. F. Rizzo, J. Wyatt, J. Loewenstein, S. Kelly, and D. Shire. Methods and perceptual thresholds for short-term electrical stimulation of human retina with microelectrode arrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 44, No. 12, pp. 5355–5361, Dec 2003.
- [19] M. S. Humayun, J. D. Weiland, G. Y. Fujii, R. Greenberg, R. Williamson, J. Little, B. Mech, V. Cimarusti, G. V. Boemel, G. Dagnelie, and E. de Juan. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Res.*, Vol. 43, No. 24, pp. 2573–2581, Nov. 2003.
- [20] G. Dagnelie, D. Barnett, M. S. Humayun, and R. W. Thompson. Paragraph text reading using a pixelized prosthetic vision simulator: parameter dependence and task learning in free-viewing conditions. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, No. 3, pp. 1241–1250, Mar 2006.
- [21] H. M. Sailer, K. Shinoda, G. Blatsios, K. Kohler, L. Bondzio, K. Kobuch, F. Gekeler, W. Nisch, H. Haemmerle, and E. Zrenner. Influence of Infrared Irradiation on the retinal area overlying subretinal implants. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 45, p. S4219. ARVO, 2004.
- [22] H. Hammerle, K. Kobuch, K. Kohler, W. Nisch, H. Sachs, and M. Stelzle. Biostability of micro-photodiode arrays for subretinal implantation. *Biomaterials*, Vol. 23, No. 3, pp. 797–804, Feb 2002.
- [23] R. Wilke, C. Kutteneuler, B. Wilhelm, H. Sailer, H. Sachs, VP Gabel, D. Besch, K. Bartz-Schmidt, and E. Zrenner. Subretinal chronic multi-electrode arrays in blind patients: perception of dots and patterns. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, p. S3202, 2006.
- [24] J. Loudin and D. Palanker. Photovoltaic retinal prosthesis. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, p. S3014, 2008.
- [25] MS Humayun, R. Freda, I. Fine, A. Roy, G. Fujii, RJ Greenberg, J. Little, B. Mech, JD Weiland, and E. de Juan. Implanted Intraocular Retinal Prosthesis in Six Blind Subjects. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 46, p. S1144. ARVO, 2005.
- [26] G. Richard, M. Keserue, M. Feucht, N. Post, and R. Hornig. Visual Perception after long-term implantation of a retinal implant. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, p. S1786, 2008.
- [27] P. Walter, W. Mokwa, A. Messner, and EPIRET3. The epiret3 wireless intraoc-

- ular retina implant system: Design of the epiret3 prospective clinical trial and overview. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, p. S3023. ARVO, 2008.
- [28] R. J. Jensen, O. R. Ziv, and J. F. Rizzo. Thresholds for activation of rabbit retinal ganglion cells with relatively large, extracellular microelectrodes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 46, No. 4, pp. 1486–1496, Apr 2005.
- [29] P. G. Finlayson and R. Iezzi. Retinal ganglion cell response characteristics to l-glutamate for the development of a neurotransmitter-based retinal prosthesis. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, p. S5871. ARVO, 2008.
- [30] N. Grossman, K. Nikolic, V. Poher, G. Kennedy, M. Grubb, and M. Neil J. Burrone. Non-invasive light-based retina prosthesis. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, p. S4046. ARVO, 2008.
- [31] T. Fujikado, T. Morimoto, H. Kanda, S. Kusaka, K. Nakauchi, M. Ozawa, K. Matsushita, H. Sakaguchi, Y. Ikuno, M. Kamei, and Y. Tano. Evaluation of phosphenes elicited by extraocular stimulation in normals and by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, Vol. 245, No. 10, pp. 1411–1419, Oct 2007.
- [32] V. Chowdhury, J. W. Morley, and M. T. Coroneo. Development of an extraocular retinal prosthesis: evaluation of stimulation parameters in the cat. *J. Clin. Neurosci.*, Vol. 15, No. 8, pp. 900–906, Aug 2008.
- [33] J. A. Zhou, S. J. Woo, S. I. Park, E. T. Kim, J. M. Seo, H. Chung, and S. J. Kim. A suprachoroidal electrical retinal stimulator design for long-term animal experiments and in vivo assessment of its feasibility and biocompatibility in rabbits. *J. Biomed. Biotechnol.*, Vol. 2008, p. 547428, 2008.
- [34] H. Gerding. A new approach towards a minimal invasive retina implant. *J. Neural. Eng.*, Vol. 4, No. 1, pp. S30–S37, Mar 2007.
- [35] J. Delbeke, M. Oozeer, and C. Veraart. Position, size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation. *Vision Res.*, Vol. 43, No. 9, pp. 1091–1102, Apr 2003.
- [36] H. Sakaguchi, M. Kamei, T. Fujikado, E. Yonezawa, M. Ozawa, C. Cecilia-Gonzalez, O. Ustariz-Gonzalez, H. Quiroz-Mercado, and Y. Tano. Artificial vision by direct optic nerve electrode (av-done) for a blind patient with retinitis pigmentosa. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, p. S4044. ARVO, 2008.

- [37] Q. Ren, X. Chai, K. Wu, and C. Zhou. Development of C-Sight visual prosthesis based on optical nerve stimulation with penetrating electrode array. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, p. S661, 2008.
- [38] G. S. Brindley and W. S. Lewin. The visual sensations produced by electrical stimulation of the medial occipital cortex. *J. Physiol.*, Vol. 194, No. 2, pp. 54–5P, Feb 1968.
- [39] W. H. Dobbelle. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO J.*, Vol. 46, No. 1, pp. 3–9, 2000.
- [40] P. R. Troyk, D. Bradley, J. Berg, M. Bak, S. Cogan, R. Erickson, C. Kufta, D. McCreery, E. Schmidt, and V. Towle. Comprehensive Results of Intracortical Electrode Stimulation in Macaque V1. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 45, p. S4224. ARVO, 2004.
- [41] M. S. Humayun, E. de Juan, J. D. Weiland, G. Dagnelie, S. Katona, R. Greenberg, and S. Suzuki. Pattern electrical stimulation of the human retina. *Vision Res.*, Vol. 39, No. 15, pp. 2569–2576, Jul 1999.
- [42] J. D. Weiland, M. S. Humayun, G. Dagnelie, E. de Juan, R. J. Greenberg, and N. T. Iliff. Understanding the origin of visual percepts elicited by electrical stimulation of the human retina. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, Vol. 237, No. 12, pp. 1007–1013, Dec 1999.
- [43] K. Cha, K. Horch, and R. A. Normann. Simulation of a phosphene-based visual field: visual acuity in a pixelized vision system. *Ann. Biomed. Eng.*, Vol. 20, No. 4, pp. 439–449, 1992.
- [44] K. Cha, K. W. Horch, and R. A. Normann. Mobility performance with a pixelized vision system. *Vision Res.*, Vol. 32, No. 7, pp. 1367–1372, Jul 1992.
- [45] K. Cha, K. W. Horch, R. A. Normann, and D. K. Boman. Reading speed with a pixelized vision system. *J. Opt. Soc. Am. A*, Vol. 9, No. 5, pp. 673–677, May 1992.
- [46] R. W. Thompson, D. Barnett, M. Humayun, and G. Dagnelie. Reading speed and facial recognition using simulated prosthetic vision. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 41, p. S860, 2000.
- [47] G. Dagnelie, J. Hayes, W. Zhang, D. Piyathaisere, J. Weiland, and M. Humayun. Simple daily living activities using simulated prosthetic vision. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 42, p. S942, 2001.

- [48] J. Sommerhalder, M. Bagnoud, A. B. Safran, and M. Pelizzone. Reading of 4-letter words in a stabilized area of the visual field: effects of pixelization and eccentricity. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 41, p. S437, 2000.
- [49] 芝田裕一. 視覚障害者の社会適応訓練. 日本ライトハウス視覚障害リハビリテーションセンター, 1996.
- [50] 高柳泰世, 愛知視覚障害者援護促進協議会. 見えない人見にくい人のリハビリテーション. 名古屋大学出版会, 1996.
- [51] G. E. Legge, J. A. Ross, A. Luebker, and J. M. LaMay. Psychophysics of reading. viii. the minnesota low-vision reading test. *Optometry and Visual Science*, Vol. 66, No. 12, pp. 843–853, Dec 1989.
- [52] 小田浩一, JS Mansfield, GE Legge. ロービジョンエイドを処方するための新しい読書検査表 MNREAD-J. 第7回視覚障害リハビリテーション研究発表大会論文集, pp. 157–160, 1998.
- [53] L. D. Harmon and B. Julesz. Masking in visual recognition: effects of two-dimensional filtered noise. *Science*, Vol. 180, No. 91, pp. 1194–1197, Jun 1973.
- [54] Roger Watt. *Visual Processing: Computational, Psychophysical, and Cognitive Research (Essays in Cognitive Psychology)*. Psychology Pr, 6 1990.
- [55] T. Stieglitz, H. Beutel, and J.U. Meyer. A flexible, light-weight multichannel sieve electrode with integrated cables for interfacing regenerating peripheral nerves. *Sensors & Actuators: A. Physical*, Vol. 60, No. 1-3, pp. 240–243, 1997.
- [56] S. B. Brummer and M. J. Turner. Electrical stimulation with pt electrodes: li-estimation of maximum surface redox (theoretical non-gassing) limits. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 24, No. 5, pp. 440–443, Sep 1977.
- [57] S. B. Brummer and M. J. Turner. Electrochemical considerations for safe electrical stimulation of the nervous system with platinum electrodes. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 24, No. 1, pp. 59–63, Jan 1977.
- [58] L. S. Robblee, J. McHardy, J. M. Marston, and S. B. Brummer. Electrical stimulation with pt electrodes. v. the effect of protein on pt dissolution. *Biomaterials*, Vol. 1, No. 3, pp. 135–139, Jul 1980.
- [59] T. Tokuda, Y.L. Pan, A. Uehara, K. Kagawa, M. Nunoshita, and J. Ohta. Flexible and extendible neural interface device based on cooperative multi-chip CMOS LSI architecture. *Sensors & Actuators: A. Physical*, Vol. 122, No. 1, pp. 88–98, 2005.

- [60] James J. Licari. *Coating Materials for Electronic Applications: Polymers, Processes, Reliability, Testing (Materials and Processes for Electronic Applications)*. William Andrew, July 2003.
- [61] L. Wolgemuth. The surface modification properties of parylene for medical applications. *Business Brief Med. Device Manuf. Technol.*, pp. 1–4, 2002.
- [62] S. B. Brummer and M. J. Turner. Electrical stimulation with pt electrodes: I-a method for determination of "real" electrode areas. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 24, No. 5, pp. 436–439, Sep 1977.
- [63] T. L. Rose and L. S. Robblee. Electrical stimulation with pt electrodes. viii. electrochemically safe charge injection limits with 0.2 ms pulses. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 37, No. 11, pp. 1118–1120, Nov 1990.
- [64] S. F. Cogan, P. R. Troyk, J. Ehrlich, and T. D. Plante. In vitro comparison of the charge-injection limits of activated iridium oxide (AIROF) and platinum-iridium microelectrodes. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 52, No. 9, pp. 1612–1614, Sep 2005.
- [65] J. D. Weiland, D. J. Anderson, and M. S. Humayun. In vitro electrical properties for iridium oxide versus titanium nitride stimulating electrodes. *IEEE. Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 49, No. 12 Pt 2, pp. 1574–1579, Dec 2002.
- [66] X. Beebe and T. L. Rose. Charge injection limits of activated iridium oxide electrodes with 0.2 ms pulses in bicarbonate buffered saline. *IEEE. Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 35, No. 6, pp. 494–495, Jun 1988.
- [67] M. Janders, U. Egert, M. Stelzle, and W. Nisch. Novel thin film titanium nitride micro-electrodes with excellent charge transfer capability for cell stimulation and sensing applications. In *Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE*, Vol. 1, pp. 1191–1193, 1996.
- [68] M. J. McMahon, A. Caspi, J. D. Dorn, K. H. McClure, M. S. Humayun, and R. J. Greenberg. Spatial vision in blind subjects implanted with the second sight retinal prosthesis. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 48, p. 4443. ARVO, 2007.
- [69] C. de Balthasar, S. Patel, A. Roy, R. Freda, S. Greenwald, A. Horsager, M. Mahadevappa, D. Yanai, M. J. McMahon, M. S. Humayun, R. J. Greenberg, J. D. Weiland, and I. Fine. Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, No. 6, pp. 2303–2314, Jun 2008.

- [70] 寺澤靖雄, 八木透, 内川嘉樹. 人工眼装着時における社会生活能力の定量的評価. 電子情報通信学会技術研究報告. OME, 有機エレクトロニクス, Vol. 100, No. 479, pp. 51–56, 2000.
- [71] 寺澤靖雄, 八木透. 人工眼装着時の読字能力に関する研究. 映像情報メディア学会技術報告, 第 25 巻, pp. 61–65, 2001.
- [72] 寺澤靖雄, 八木透. 仮想的に再現された人工眼視覚のもとでの読書能力の定量的評価. 電気学会論文誌, Vol. 122-C, No. 7, pp. 1104–1109, 2002.
- [73] G. Dagnelie, AJ Kelley, and L. Yang. Effects of image stabilization on face recognition and virtual mobility using simulated prosthetic vision. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 45, pp. 4223–4223. ARVO, 2004.
- [74] J. Sommerhalder, E. Oueghlani, M. Bagnoud, U. Leonards, A. B. Safran, and M. Pelizzone. Simulation of artificial vision: I. eccentric reading of isolated words, and perceptual learning. *Vision Res.*, Vol. 43, No. 3, pp. 269–283, Feb 2003.
- [75] J. Sommerhalder, B. Rappaz, R. de Haller, A. P. Fornos, A. B. Safran, and M. Pelizzone. Simulation of artificial vision: II. eccentric reading of full-page text and the learning of this task. *Vision Res.*, Vol. 44, No. 14, pp. 1693–1706, 2004.
- [76] A. Uehara, Y.L. Pan, K. Kagawa, T. Tokuda, J. Ohta, and M. Nunoshita. Micro-sized photo-detecting stimulator array for retinal prosthesis by distributed sensor network approach. *Sensors & Actuators: A. Physical*, Vol. 120, No. 1, pp. 78–87, 2005.
- [77] T. Tokuda, Y.L. Pan, A. Uehara, K. Kagawa, M. Nunoshita, and J. Ohta. Flexible and extendible neural interface device based on cooperative multi-chip CMOS LSI architecture. *Sensors & Actuators: A. Physical*, Vol. 122, No. 1, pp. 88–98, 2005.
- [78] J. Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, T. Furumiya, A. Uehara, Y. Terasawa, M. Ozawa, T. Fujikado, and Y. Tano. Silicon lsi-based smart stimulators for retinal prosthesis. *IEEE. Eng. Med. Biol. Mag.*, Vol. 25, No. 5, pp. 47–59, 2006.
- [79] Y. Terasawa, A. Uehara, E. Yonezawa, T. Saitoh, K. Shodo, M. Ozawa, Y. Tano, and J. Ohta. A visual prosthesis with 100 electrodes featuring wireless signals and wireless power transmission. *IEICE Electronics Express*, Vol. 5, No. 15, pp. 574–580, 2008.

- [80] Y. Terasawa, H. Tashiro, A. Uehara, T. Saitoh, M. Ozawa, T. Tokuda, and J. Ohta. The development of a multichannel electrode array for retinal prostheses. *J. Artif. Organs*, Vol. 9, No. 4, pp. 263–266, 2006.
- [81] D. Rodger, W. Li, D. Guven, J. Weiland, M. Humayun, and YC Tai. Flexible Parylene Multielectrode System for the Intraocular Retinal Prosthesis. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 46, p. S1503. ARVO, 2005.
- [82] D.C. Rodger, A.J. Fong, W. Li, H. Ameri, A.K. Ahuja, C. Gutierrez, I. Lavrov, H. Zhong, P.R. Menon, E. Meng, et al. Flexible parylene-based multielectrode array technology for high-density neural stimulation and recording. *Sensors & Actuators: B. Chemical*, Vol. 132, pp. 449–460, 2007.
- [83] J. McHardy, L. S. Robblee, J. M. Marston, and S. B. Brummer. Electrical stimulation with pt electrodes. iv. factors influencing pt dissolution in inorganic saline. *Biomaterials*, Vol. 1, No. 3, pp. 129–134, Jul 1980.
- [84] M. Kamei, T. Fujikado, H. Kanda, T. Morimoto, K. Nakauchi, H. Sakaguchi, Y. Ikuno, M. Ozawa, S. Kusaka, and Y. Tano. Suprachoroidal-transretinal stimulation (STS) artificial vision system for patients with retinitis pigmentosa. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, 2006.
- [85] M. Schuettler, T. Doerge, SL Wien, S. Becker, A. Staiger, M. Hanauer, S. Kammer, and T. Stieglitz. Cytotoxicity of Platinum Black. In *Proceeding of the 10th Annual International Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society*, pp. 343–345, 2005.
- [86] D.M. Zhou. Platinum surface coating and method for manufacturing the same, August 4 2005. US Patent App. 11/198,361.
- [87] S. Bauerdick, C. Burkhardt, DP Kern, and W. Nisch. Substrate-Integrated Microelectrodes with Improved Charge Transfer Capacity by 3-Dimensional Micro-Fabrication. *Biomedical Microdevices*, Vol. 5, No. 2, pp. 93–99, 2003.
- [88] P. R. Troyk, I. E. Brown, W. H. Moore, and G. E. Loeb. *Development of BION (TM) Technology for Functional Electrical Stimulation: Bidirectional Telemetry*. DTIC Research Report ADA411723, 2001.
- [89] K. I. Koo, D. Cho, H. Chung, Y. Yu, J.-M. Seo, J. Park, S. Park, H. Choi, M.-J. Jeong, and G. Kim. Pyramidal shaped 3-dimensional 8 x 8 electrode array for retinal prostheses. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, p. S3180. ARVO, 2006.

- [90] P. Huie, M.C. Peterman, T. Leng, C.J. Lee, M.F. Marmor, D.M. Bloom, M.S. Blumenkranz, and H.A. Fishman. Tissue-engineered neurite conduits to connect retinal ganglion cells to an electronic retinal prosthesis. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 49, p. S3020. ARVO, 2002.
- [91] S. F. Cogan, P. R. Troyk, J. Ehrlich, T. D. Plante, and D. E. Detlefsen. Potential-biased, asymmetric waveforms for charge-injection with activated iridium oxide (airof) neural stimulation electrodes. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 53, No. 2, pp. 327–332, Feb 2006.
- [92] S. F. Cogan, P. R. Troyk, J. Ehrlich, C. M. Gasbarro, and T. D. Plante. The influence of electrolyte composition on the in vitro charge-injection limits of activated iridium oxide (airof) stimulation electrodes. *J. Neural. Eng.*, Vol. 4, No. 2, pp. 79–86, Jun 2007.
- [93] H.K. Song, Y.H. Jung, K.H. Lee, and L.H. Dao. Electrochemical impedance spectroscopy of porous electrodes: the effect of pore size distribution. *Electrochimica Acta*, Vol. 44, No. 20, pp. 3513–3519, 1999.
- [94] Robert W. Rodieck. *The First Steps in Seeing*. Sinauer Associates, 1st edition, 1 1998.
- [95] H. Kanda, T. Morimoto, T. Fujikado, and Y. Tano. Localized phosphene elicited by transscleral electrical stimulation in normal subjects. In *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Vol. 47, p. S3201, 2006.
- [96] A. Yamamoto, R. Honma, and M. Sumita. Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *J. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 39, No. 2, pp. 331–340, Feb 1998.
- [97] D. B. McCreery, W. F. Agnew, T. G. Yuen, and L. Bullara. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 37, No. 10, pp. 996–1001, Oct 1990.
- [98] D. B. McCreery, T. G. Yuen, W. F. Agnew, and L. A. Bullara. Stimulus parameters affecting tissue injury during microstimulation in the cochlear nucleus of the cat. *Hear. Res.*, Vol. 77, No. 1-2, pp. 105–115, Jun 1994.
- [99] D. B. McCreery, T. G. Yuen, W. F. Agnew, and L. A. Bullara. A characterization of the effects on neuronal excitability due to prolonged microstimulation with chronically implanted microelectrodes. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 44, No. 10, pp. 931–939, Oct 1997.

- [100] S. Zeitler, W. Preidel, V. Tegeder, and E. Wendler-Kalsch. Corrosion of platinum electrodes in phosphate-buffered saline solution. *Materials and Corrosion*, Vol. 48, pp. 303–310, 1997.
- [101] S. F. Cogan, U. M. Twardoch, G. S. Jones, R. B. Jones, Y p. Liu, T. L. Rose, and L. S. Robblee. Fundamental studies of neural stimulating electrodes. *Final report of Neural Prosthesis program, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Contract No. N01-NS-4-2310*, 1998.

研究発表目録

発表論文

1. 寺澤靖雄、八木 透
仮想的に再現された人工眼視覚のもとでの読書能力の定量的評価
電気学会論文誌, Vol.122-C(7), pp.1104-1109, 2002
2. Y. Terasawa, T. Fujikado, and T. Yagi
Simulation of visual prosthesis in virtual space
International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics, Vol.15(1),
pp.431-436, 2002
3. Y. Terasawa, H. Tashiro, A. Uehara, T. Saitoh, M. Ozawa, T. Tokuda and J.
Ohta
The development of a multichannel electrode array for retinal prostheses
Journal of Artificial Organs, Vol.9(4), 263-266, 2006
4. Y. Terasawa, A. Uehara, E. Yonezawa, T. Saitoh, K. Shodo, M. Ozawa, Y.
Tano and J. Ohta
A visual prosthesis with 100 electrodes featuring wireless signals and wireless
power transmission
IEICE Electronics Express, Vol.5(15), 574-580, 2008

国際会議における発表

1. Y. Terasawa, T. Yagi and Y. Uchikawa
Quantitative evaluation of reading ability using visual prosthesis simulator
Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol.26, S813, 2001
2. Y. Terasawa, M. Ozawa, T. Tokuda, J. Ohta and Y. Tano
Large-Surface-Area Electrodes Based on Bulk Micromachining
Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol.49(5), S3020, 2008
3. Y. Terasawa, M. Ozawa, J. Ohta and Y. Tano
Bulk Micromachining-based Multielectrode Array for Retinal Prostheses
The Eye and The Chip 2008 World Congress, Detroit, June 14, 2008 (invited)

共著論文

1. J. Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, T. Furumiya, A. Uehara, A. Y. Terasawa, M. Ozawa, T. Fujikado and Y. Tano
Silicon LSI-based smart stimulators for retinal prosthesis
IEEE Engineering in Medicine and Biology, Vol.25(5), 47-59, 2006
2. J. Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, S. Sugitani, M. Taniyama, A. Uehara, Y. Terasawa, K. Nakauchi, T. Fujikado and Y. Tano
Laboratory investigation of microelectronics-based stimulators for large-scale suprachoroidal transretinal stimulation (STS)
Journal of Neural Engineering, Vol.4(1), S85-S91, 2007

謝辞

本研究は太田 淳教授の暖かいご指導の下で遂行されました。社会人学生として時間に追われ論文執筆の筆が思うように進まない中、最終的に博士論文を完成させることができたのは、ひとえに太田教授の叱咤激励のおかげです。ここに深く感謝の意を表します。副指導教官の塩崎 忠教授には、日頃から暖かい御助言と御示唆を頂きました。また中間審査にて説明不足の点をわかりやすくご指摘下さりその後に役立てることができました。ここに感謝の意を表します。またスーパーバイザの冬木 隆教授には中間審査等で大変有益な御助言をいただき実験結果を新たな視点から見直すことができました。谷原 正夫教授には中間審査等で私の発表の論理の不整合をいかに改めるかご示唆下さり大変参考になりました。徳田 崇 准教授には種々の試作や実験において、装置の使用方法から実験結果の解釈に至るまで非常に多くの面で親身にご指導いただきました。ここに深く感謝いたします。本研究は大阪大学大学院医学系研究科、大阪大学大学院工学研究科、九州大学大学院医学研究院との共同研究により行われました。

2008年2月に急逝された大阪大学大学院医学系研究科故田野保雄教授には、生前ご多忙の中プロジェクトリーダーとしてご指導頂くとともに、刺激電極の仕様のご相談や評価試験に快くご指導ご協力下さりました。ここに深く感謝の意を表すとともに、謹んでご冥福をお祈りいたします。不二門 尚教授には刺激電極の形状や仕様のご相談など様々なご指導をいただきました。ここに感謝の意を表します。中内一揚先生(現 聖隷浜松病院)には実際に製作した刺激電極を多大な時間を割いてご評価いただきました。西田健太郎先生、北口善之先生には新規に作成した刺激電極やケーブルなどのご評価をいただくとともに、評価試験の計画立案段階より多くの時間を割いてご指導いただきました。ここに感謝の意を表します。大阪大学大学院工学研究科 八木哲也教授には日頃から暖かい御助言と御示唆を頂きました。ここに感謝の意を表します。小山内 実講師には電気生理や光学計測についてご教授いただきました。九州大学大学院医学研究院 田代講師には、(株)ニデックご在籍時代より機器操作や実験手法など多方面にわたり多くのご指導をいただきました。

ここに深く感謝の意を表します。東京工業大学 八木 透准教授には私が人工視覚の分野に進むきっかけを与えていただきました。名古屋大学ご在籍時代、(株)ニデック ご在籍時代と長期間にわたり心理物理実験やプレゼンテーションなどさまざまな面でご指導いただきました。ここに深く感謝の意を表します。株式会社ニデック 小澤秀雄氏にはこの長期にわたる研究に参加させていただきました。ここに深く感謝の意を表します。小澤素生氏には、人工視覚研究所所長時代は直接の上司としてご指導いただき、また現在に至るまで研究の場を与えて下さりました。ここに深く感謝の意を表します。人工視覚研究所 古野間邦彦氏には日頃から暖かい御助言と御示唆を頂き、また本論文の執筆についてもご支援下さいました。鐘堂 健三氏には IC 設計について多くをご教示下さり、また開発の進め方について多大なるご指導をいただきました。大澤 孝治氏には機械設計の専門家ならではの知識やアイデアを惜しみなく与えて下さりました。米澤 栄二氏には電気回路の知識やものごとを考える視点について多くのご指導をいただきました。斉藤 徹氏には機械設計や実際の試作、実験実施など多くの面でご指導ご協力いただきました。上原昭宏氏には電気や IC の専門家として、また学術情報の収集に多大なご指導ご協力をいただきました。神田寛行氏には名古屋大学時代より長期にわたり、電気生理、術式、動物での評価試験等について豊富な専門知識を背景に多くの有益なご指導ご助言をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。この他にも多方面における多くの方々に暖かいご指導ご協力をいただきました。ここに全ての皆様へ謹んで感謝の意を表します。