

- 館 2005.3.24
- 2) 平岡智之, 篠崎尚史, 平形明人, 樋田哲夫, 佐藤康彦, 福田 稔: イモリ網膜再生過程におけるN-cadherin, R-cadherinの発現 第109回日本眼科学会総会 国立京都国際会館 2005.3.24~3.27
 - 3) Nakauchi K, Fujikada T, Hirakata A, Tano Y: A tissue change after suprachoroidal-transretinal stimulation with high electrical current in rabbits. The 2nd DOE International Symposium on Artificial Sight. 2005.4.29.
 - 4) Nakauchi K, Fujikada T, Ohta J, Tokuda T, Kanda H, Tearasawa Y, Ozawa M, Hirakata A, Tano Y: Safety and effectiveness of suprachoroidal-transretinal stimulation by chronically implanted electrode with continuous electrical stimulation in rabbits. 2005 Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida 2005.5. 2.
 - 5) 平岡智之, 篠崎尚史, 平形明人, 樋田哲夫, 佐藤康彦, 福田 稔: イモリ網膜再生過程におけるN-cadherin, R-cadherinの発現 第109回日本眼科学会総会 国立京都国際会館 2005.3.24~3.27
 - 6) 折原唯史, 平形明人, 忍足和浩, 杉谷篤彦, 今野公仁, 江本宜暢, 樋田哲夫: 自転車走行中の眼外傷の特徴. 第59回日本臨床眼科学会 ロイトン札幌 2005. 10.8
 - 7) 平形明人: 網膜剥離. 神経眼底コース 2005. 10.22
 - 8) 小笠原亜希子, 気賀澤一輝, 渡辺敏樹, 高間直彦, 平形明人: 拍動性眼球陥凹を認めた2例. 第43回日本神経眼科学会総会 別府コンベンションビュロー 2005. 11.11
 - 9) 畑美枝子, 平形明人, 三井恭子, 樋田哲夫: 意図的後部硝子体剥離のみで改善したPit-macular syndromeの1例. 第44回日本網膜硝子体学会総会, 大阪, 2005.12.2-4
 - 10) 二神創, 平形明人, 杉谷篤彦, 三木大二郎, 川真田悦子, 山岡青女, 平岡智之, 樋田哲夫: 高度近視眼に伴う非裂孔原性黄斑剥離に対する後部硝子体剥離術. 第44回日本網膜硝子体学会総会, 大阪, 2005.12.2-4
 - 11) 江本宜暢, 三木大二郎, 平形明人, 川真田悦子, 岡田アナベルあやめ, 樋田哲夫, 安藤伸朗: Penicillium による白内障術後眼内炎の一例. 第44回日本網膜硝子体学会総会, 大阪, 2005.12.2-4
 - 12) 忍足和浩, 忍足直子, 岡田アナベルあやめ, 平形明人, 樋田哲夫: 白内障術後眼内炎に対する治療法: アンケート調査. 第29回日本眼科手術学会総会, 2006.1.27-29
 - 13) 瀧和歌子, 大平明彦, 平形明人: 黄斑外の網膜静脈分枝閉塞症に合併した黄斑浮腫に硝子体手術が奏効した1例. 第29回日本眼科手術学会総会, 2006.1.27-29
 - 14) Hirakata A: Diagnosing Neovascular Glaucoma and Understanding The Source of Ischemia. WOC 2006, Brazil, Feb 19-24, 2006
 - 15) 杉谷篤彦, 平形明人, 福田稔 (杏林大電頭室), 樋田哲夫: 内境界膜皺襞を合併する

糖尿病黄斑浮腫の一例. 第 12 回日本糖尿病眼学会, 平成 18 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

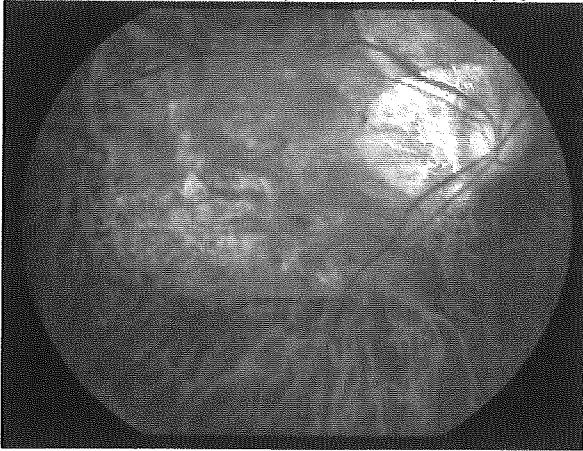
なし。

3. その他

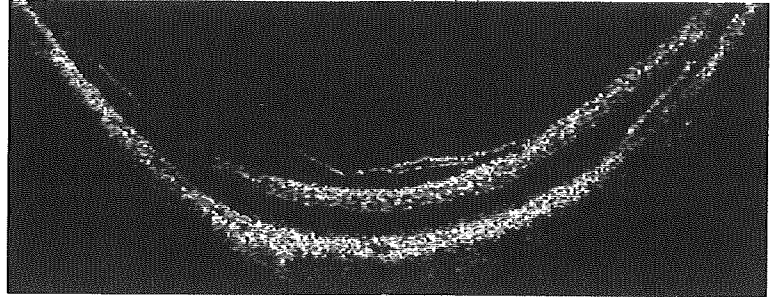
なし。

復位例

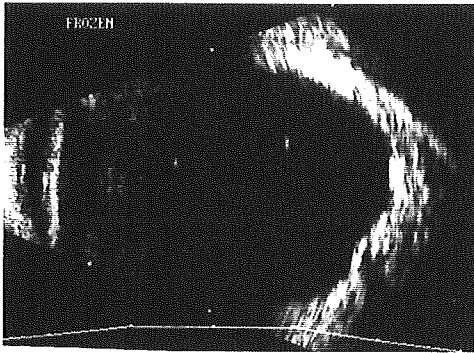
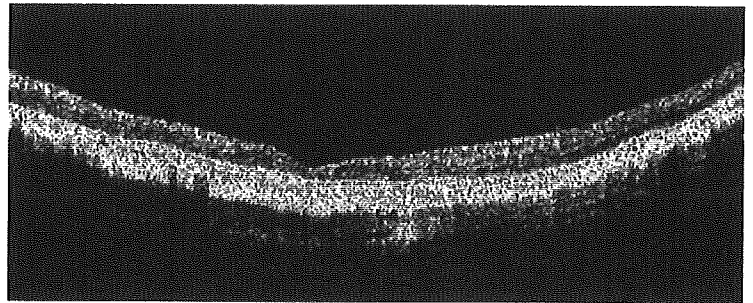
68歳 女性 右眼 屈折度：-17.75D



術前 VA=(0.2)網膜分離のみ

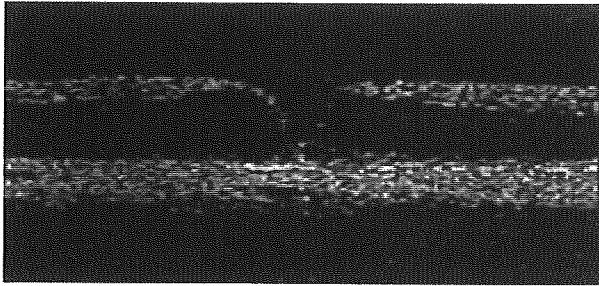


術後 2 週間 VA=(0.5)

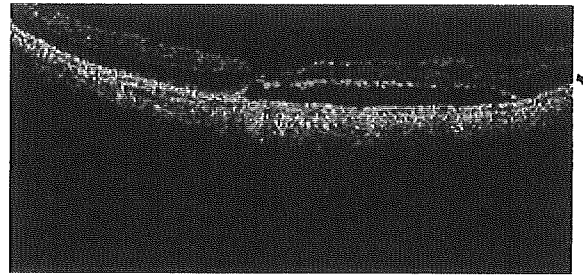


復位後再発例

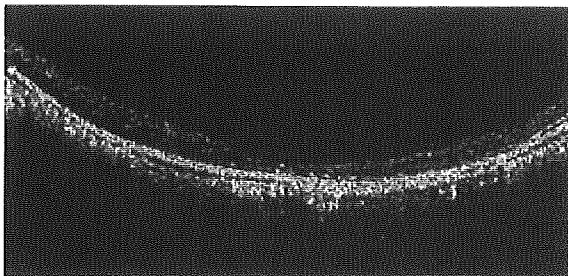
術前 VA=(0.4)



術後 12 ヶ月 VA=(0.1)



再手術後 1 ヶ月 VA=(0.4)



術後 35 ヶ月 VA=(0.1)



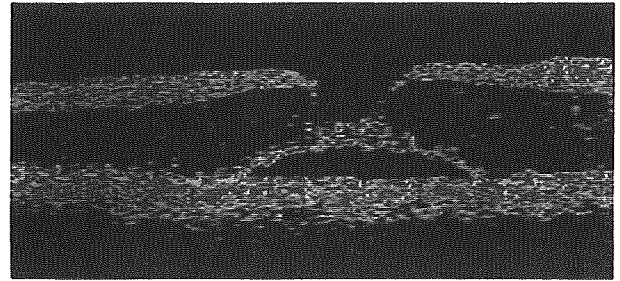
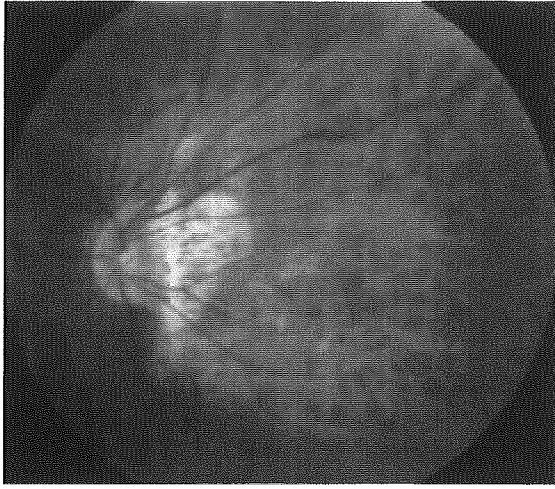
ILM 剥離



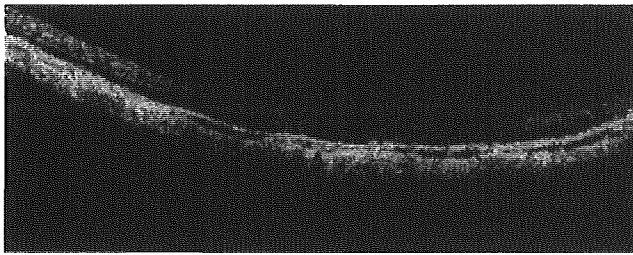
術後黄斑田孔例

56歳 女性 左眼 屈折度：-13.75D

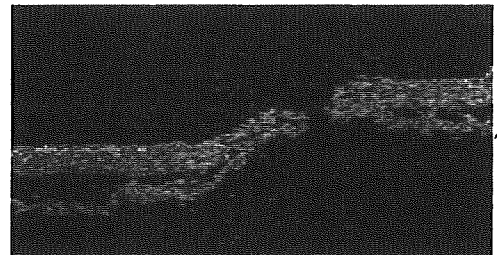
術前 VA=(0.2)



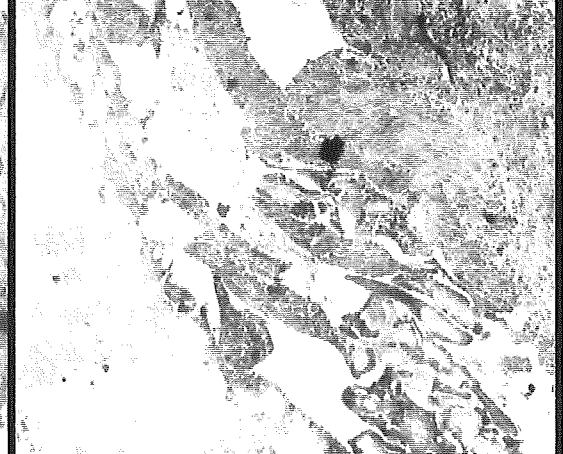
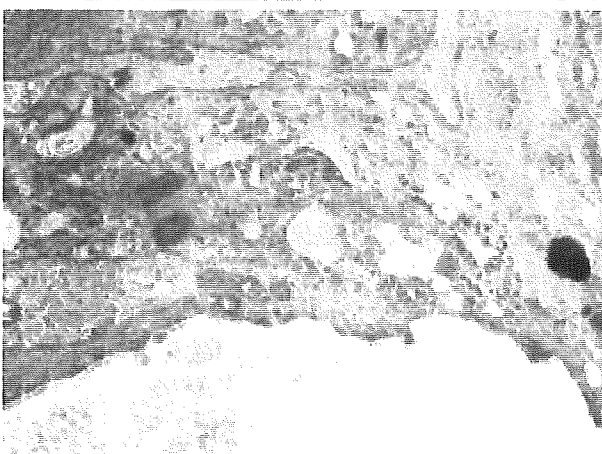
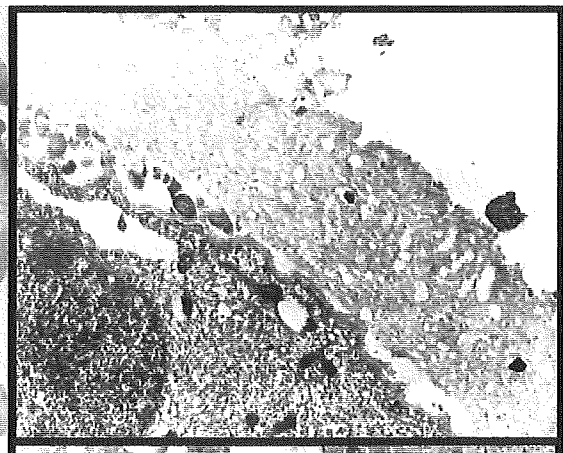
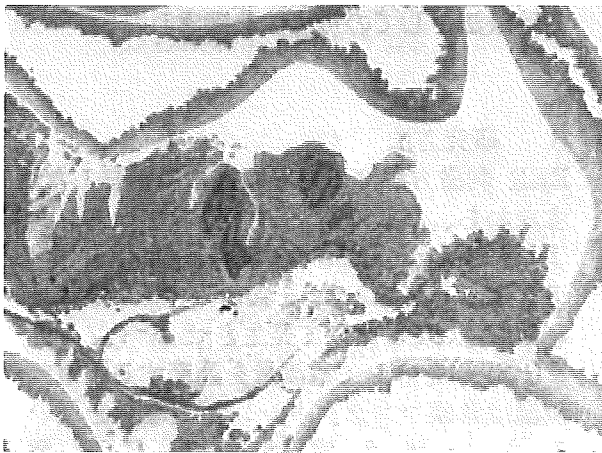
再手術後 5 ヶ月 VA=(0.2)



術後 1 ヶ月 VA=(0.1)



ILM 剥離



経角膜網膜電気刺激による phosphene の惹起と網膜血管閉塞性疾患 への治療効果の検討

分担研究者 篠田啓 東京医療センター、臨床研究センター（感覚器センター）

研究要旨： 網膜内因性信号計測法（FRG）の臨床応用への準備として、網膜血管閉塞性疾患に対する網膜電流刺激を行い、phosphene の惹起と視機能評価を行った。3 症例とも phosphene は惹起され、電流刺激後に視野・網膜電図などの視機能改善が得られた。電流刺激によって誘発される phosphene の origin の同定や奏功機序の解明には、layer bylayer の評価や、FRG が非常に重要な情報源となる可能性が示された。

A. 研究目的

欧米で中途失明原因の首位を占める加齢黄斑変性症は高齢化や生活スタイルの欧米化に伴い我が国でも急増している。この疾患に代表されるように、黄斑機能は視力を主として視機能の重要な部分に寄与しているため、社会生活にとってもっとも重要な部位であるといえる。近年眼科学の進歩により、種々の疾患における黄斑部の病態が明らかとなったことに加えマイクロサージェリーの進歩により、多くの黄斑疾患が硝子体手術を中心とした外科的処置により治療可能になった。しかしながら加齢黄斑変性症や網膜血管閉塞性疾患、末期の糖尿病黄斑症など、未だに有効な治療法のないものも多い。これら疾患の病期の把握や治療効果の他覚的評価の重要性は増しており、本研究で開発を目的とする FRG は、in vivo での黄斑機能のマッピングを可能にせしめるため、早期の臨床応用が待望される。応用に向けて既存の評価法で得られたデータとの比較が必要と考え、二年目は、1980 年代に三宅らが精力的に臨床研究を行った経角膜電気刺激を再現したうえで、更に、網膜血管閉塞性疾患の治療への応用を行った。眼球を電気パルスで刺激して得られる誘発反応を人の後頭部から記録したものは EER(electrically evoked response)と呼ばれ、網膜の視細胞ではなくそれより内層網膜を刺激して得られる反応であることが知

られている。これにより、網膜色素変性症で視細胞機能を失った患者において、内層網膜の残存機能を他覚的に評価できるため、人工網膜開発に利用されている。さらに、近年網膜を電気刺激することにより、網膜神経節細胞のアポトーシス抑制効果、網膜賦活作用が報告され、網膜および視神経の変性疾患に対する治療法としても着目されている。網膜機能障害を有する患者に対する治療法としての可能性を探索した。

B. 研究方法

EER 刺激方法は三宅らの方法に準拠した。すなわち、点眼麻酔下にてビスコートを下し、Burian Allen 型角膜刺激電極型コンタクトレンズ(BA-02)を装着し、刺激は電気刺激装置(BPG-1)にて発生させ、アイソレータ(BSI-2)を介して電流量を調節する。電気刺激は角膜コンタクトレンズ型電極を用いるため経角膜網膜電気刺激(TES:transcorneal electrical stimulation)と呼ぶ。刺激条件は二相性パルス刺激、パルス幅 10ms、刺激強度 20~2000uA、刺激頻度は 20Hz とした。本プロトコールによる刺激を、原則として、1 ヶ月に 1 度、3 ヶ月目まで行い、臨床検査データによる評価も並行して行った。

治療効果の検討

上記方法を用いて 30 分間刺激を行い、この

前後で、ルティーンの臨床検査(視力、視野)にて視機能評価を行った。

(倫理面での配慮)

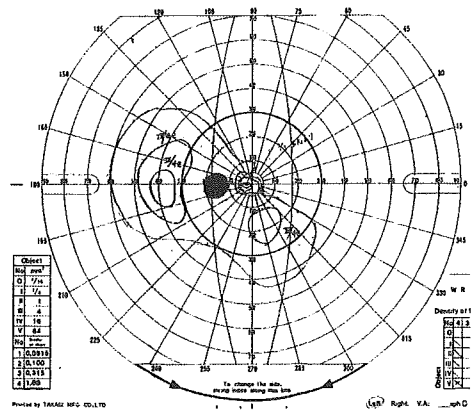
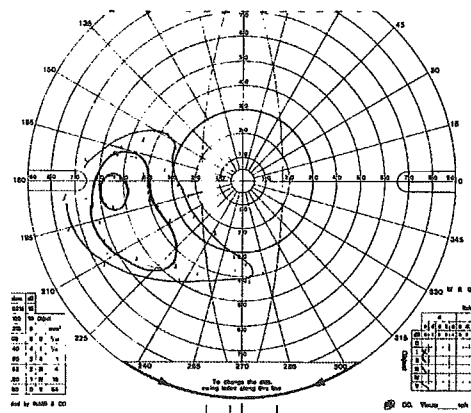
本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承諾を得ている。また、実施にあたっては患者に対して研究の趣旨、安全性についての十分な説明を行った後、インフォームド・コンセントを取得して実施した。

C. 研究結果

3症例とも TES により phosphene の自覚が得られた。また、TES 前後での視機能のデータを示す。

症例 1 60 歳男性 左網膜中心動脈閉塞症(CRAO) 発症から TES までの期間: 2 年 9 ヶ月

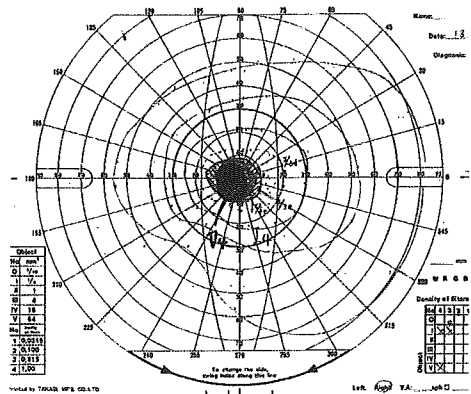
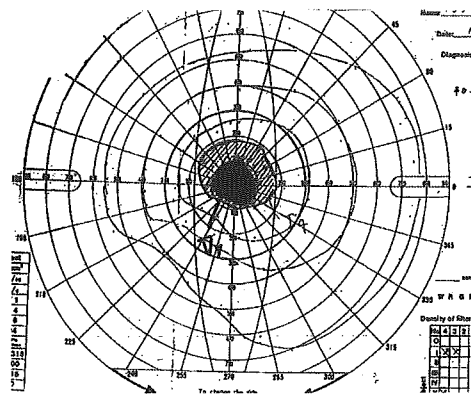
治療前後の視力 $V_s=0.09(n.c) \rightarrow V_s=0.15(n.c)$



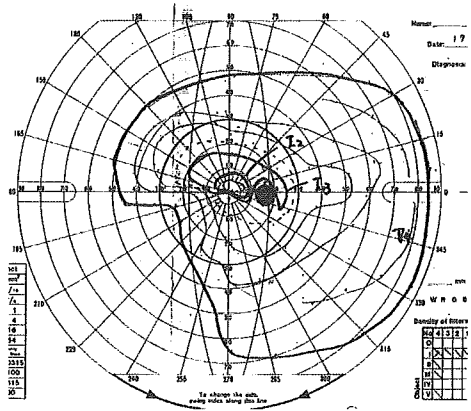
症例 2 56 歳男性 右網膜中心動脈閉塞症(CRAO) 発症から TES までの期間: 1 年 3

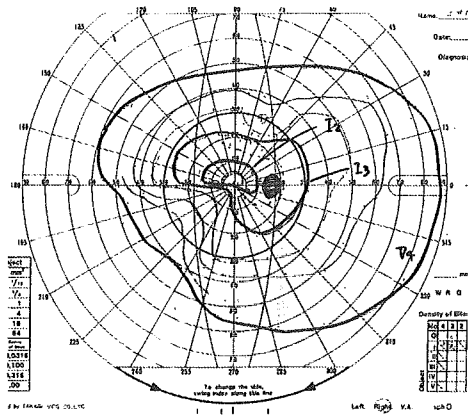
ヶ月

治療前後の視力 $V_s=0.09(n.c) \rightarrow V_s=0.15(n.c)$



症例 3 38 歳女性 右網膜動脈分枝閉塞症(BRAO) 発症から TES までの期間: 2 年 4 ヶ月 治療前後の視力 $V_s=1.2(n.c) \rightarrow V_s=1.2(n.c)$





D. 考察

網膜微少電流刺激による網膜神経細胞への賦活効果、臨床的な治療効果の背景には、①米国で網膜色素変性症等の網膜変性疾患に対して人工網膜チップを埋植された患者において網膜電位図、視野等の臨床検査にて網膜機能の改善が認められ、微弱電流刺激による網膜機能の賦活作用が注目されている(Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2004)。②成体ラットの網膜神経節細胞が変性するモデルで、経角膜電気刺激により網膜神経節細胞の生存が促進することが示されており、網膜視神経の変性疾患に対する治療法として着目されている(Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2004)。というエビデンスがある。今回は従来治療法がないとされてきた慢性の網膜血管閉塞性疾患の機能改善の可能性を検討した。その結果症例数は少ないものの、網膜血管閉塞性疾患(RAO)でTESにより phosphene が惹起されること、さらには、TES が網膜機能の向上(障害に対する治療)効果を有することが、示唆された。RAO で最初に障害を受けるのは網膜内層であるが、同時に網膜神経節細胞の障害も生じるとされる。本症例においてどのレベルの障害が TES によって改善されたかを評価するには黄斑部局所 ERG が最も有用である。

また、今回の研究では視野検査を黄斑部機能評価の指標として用いたが、他覚的検査法として、ERG、多局所 ERG、黄斑部局所 ERG や FRG が重要と考えられる。さらに FRG

の臨床応用に向けて性能評価のためにも比較検討すべきと思われる。

E. 結論

網膜血管閉塞性疾患(RAO)で TES により phosphene が惹起されること、さらには、TES が網膜機能の向上(障害に対する治療)効果を有することが示された。また、FRG の臨床応用にむけて、TES による網膜内因性信号の評価も行う予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(1) 論文発表

英文論文

1. Tatar O, Adam A, Shinoda K, Stalmans P, Eckardt C, Lüke M, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. In press.
2. Sugisaka E, Shinoda K, Ishida S, Imamura Y, Ozawa Y, Nakajima T, Shinoda H, Suzuki K, Kawaguchi N, Inoue M. Visual Sensations during Pars Plana Vitrectomy under Retrobulbar Anesthesia. *Ophthalmology*. In press.
3. Tatar O, Shinoda K, Adam A, Rohrbach JM, Lucke K, Henke-Fahle S, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Expression of Endostatin in human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*. In press.
4. Tatar O, Kaiserling E, Adam A, Gelisken F, Shinoda K, Völker M, Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Consequences

- of verteporfin photodynamic therapy on choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol*. In press.
5. Yamaguchi T, Inoue M, Ishida S, Shinoda K. Detecting Vitreomacular Adhesions in Eyes with Asteroid Hyalosis with Triamcinolone Acetonide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Jan 13;:1-4
 6. Sato EA, Ohtake Y, Shinoda K, Mashima Y, Kimura I. Decreased Blood Flow at Neuroretinal Rim of Optic Nerve Head Corresponds with Visual Field Deficit in Eyes with Normal Tension Glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Nov 29;:1-7
 7. Yokoyama S, Kimura I, Ohde H, Shinoda K, Mashima Y. Microcirculation at Optic Disc Rim is Correlated with Visual Field Defects in Cases of Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Clin Exp Ophthalmol*. In press.
 8. Kawaguchi N, Inoue M, Sugisaka E, Shinoda K, Tsubota K. Subjective Visual Sensation during Vitrectomy under Retrobulbar Anesthesia. *Am J Ophthalmol*. 2006 Feb;141(2):407-9.
 9. Schuettauf F, Eibl KH, Thaler S, Shinoda K, Rejdak R, May CA, Blatsios G, Welge-Lussen U. Toxicity study of erucylphosphocholine in a rat model. *Curr Eye Res*. 2005 Sep;30(9):813-20.
 10. Inoue M, Shinoda K, Ishida S, Uchida A, Kurosaka D, Katsura H, Tsubota K.. Intraocular Lens Implantation after Atopic Cataract Surgery Decreases Incidence of Postoperative Retinal Detachment. *Ophthalmology*. 2005 Aug 9; [Epub ahead of print]
 11. Gekeler F, Shinoda K, Blatsios G, Werner A, Zrenner E.. Scotopic threshold responses to infrared irradiation in cats. *Vision Res*. 2005 Aug 1; [Epub ahead of print]
 12. Satofuka S, Inoue M, Shinoda K, Ishida S, Imamura Y, Ando Y. Adherence of intravitreally injected triamcinolone acetonide to the denuded retinal surface after internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2005 Jul-Aug;25(5):672-3.
 13. Kimura I, Shinoda K, Tanino T, Ohtake Y, Mashima Y. Effect of topical unoprostone isopropyl on optic nerve head circulation in controls and in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2005 Jul-Aug;49(4):287-93.
 14. Nagai N, Oike Y, Noda K, Urano T, Kubota Y, Ozawa Y, Shinoda H, Koto T, Shinoda K, Inoue M, Tsubota K, Yamashiro K, Suda T, Ishida S. Suppression of Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis by Blocking the Angiotensin II Type 1 Receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Aug;46(8):2925-31.
 15. Okuda A, Inoue M, Shinoda K, Tsubota K. Massive bilateral vitreoretinal hemorrhage in patient with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 May 20; [Epub ahead of print]

邦文論文

1. 井上真, 篠田啓 25ゲージ硝子体手術システムのまとめ *眼科手術*(0914-6806)18巻3号 Page373-377(2005.07)

(2) 学会発表

海外発表

1. Okuda A, Shinoda K, Hanazono G, Kita K, Mashima Y, Tsubota K, Oguchi Y, Miyake Y, Ohde H. Pattern-reversal Visual evoked potential inpatient with Occult macular dystrophy. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, (XLIII th; 2005; Glasgow, Scotland). 2005.8
2. N.Nagai, K.Noda, T.Urano, Y.Kubota, K.Shinoda, M.Inoue, K.Tsubota, T.Suda, Y.Oike, S.Ishida. Selective Suppression of Pathological, but Not Physiological, Retinal Neovascularization by Blocking Angiotensin II Type 1 Receptor The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (38th; 2005; Fort Lauderdale, Florida). 2005.4.
3. O.Tatar, A.Adam, B.Lafaut, M.Voelker, F.Gelissen, K.Shinoda, K.Bartz-Schmidt, S.Grisanti. Impact and Consequences of Verteporfin Photodynamic Therapy on Choroidal Neovascular Membranes The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (38th; 2005; Fort Lauderdale, Florida). 2005.4.
4. S.Satofuka, M.Inoue, S.Ishida, K.Shinoda, Y.Imamura, K.Tsubota. Strength of Vitreous Cutter The Association for Research in Vision and Ophthalmology, (38th; 2005; Fort Lauderdale, Florida). 2005.4.
5. TATAR O, ADAM A, SHINODA K, V6LKER M, LAFAUT B, BARTZ-SCHMIDT KU, GRISANTI S Consequences of verteporfin photodynamic therapy on choroidal neovascular membranes. European Association for Vision and Eye Research October 5-8, 2005, Vilamoura, Portugal

国内発表

1. 花園 元 篠田 啓 三宅 養三 谷藤 学 角田 和繁 ERGによる網膜内因性信号の発生起源の検討 第53回 日本臨床視覚電気生理学学会

2006.2 宮崎

2. 木村 至 篠田 啓 角田和繁 猪俣公一 森本 壮 不二門 尚 三宅養三 大出尚郎 経角膜網膜電気刺激治療により視野の改善を認めた網膜中心動脈閉塞症の1例 第53回 日本臨床視覚電気生理学学会 2006.2 宮崎
3. 鈴木浩太郎、井上真、中島剛、篠田肇、石田晋、篠田啓 高演色メタルハライドランプ(M66R18)眼内照明による25G硝子体手術経験例 第29回 日本眼科手術学会 2006.1 東京
4. 井上真、篠田啓、玉沖朋子、鈴木浩太郎、中島剛、篠田肇、今村裕、小沢洋子、石田晋 Bimanual 極小切開白内障手術併用25ゲージ硝子体トリプル手術 第44回 日本網膜硝子体学会 2005.12 大阪
5. 佐藤裕理、鈴木浩太郎、中島剛、小沢洋子、篠田啓、石田晋、井上真 トリアムシノロン併用光線力学療法の短期治療効果 第44回 日本網膜硝子体学会 2005.12 大阪
6. 玉沖朋子、篠田啓、大出尚郎、及川亜希子、小沢洋子、石田晋、井上真 硝子体手術後の回復期における視野解析 第44回 日本網膜硝子体学会 2005.12 大阪
7. 中島剛、井上真、鈴木浩太郎、篠田肇、今村裕、小沢洋子、篠田啓、石田晋 鈍的外傷による眼球破裂における手術既往の有無と網膜剥離について 第44回 日本網膜硝子体学会 2005.12 大阪
8. 泉香奈子、鈴木浩太郎、中島剛、篠田啓、宮田博、石田晋、井上真 肺炎球菌髄膜炎発症後に生じた両眼性内因性眼内炎の一例 第44回 日本網膜硝子体学会 2005.12 大阪
9. 寺内直毅、篠田啓、小森景子、陳介任、坪田一男、大出尚郎 肥厚性硬膜炎により両眼眼窩先端部症候群をきたした1例肥厚性硬膜炎により両眼眼窩先端部症候群をきたした1例 第

- 43回 日本神経眼科学会 2005.11 大分
10. 番裕美子, 篠田啓, 杉坂英子, 松田さやか, 坪田一男, 大出尚郎 著明な腫脹を認めた視神経炎の1例 第43回 日本神経眼科学会 2005.11 大分
 11. 杉坂英子, 篠田啓, 鴨下泉, 真島行彦, 大出尚郎 レーベル視神経症と視神経炎の鑑別が困難な1例 第43回 日本神経眼科学会 2005.11 大分
 12. 木村至, 篠田啓, 佐藤エンリケアダン, 横山真介, 大出尚郎 前部虚血性視神経症における部位別視神経乳頭血流と視野の検討 第43回 日本神経眼科学会 2005.11 大分
 13. 真島行彦, 篠田啓, 大出尚郎, 鴨下泉 レーベル病患者の最低視力と最終視力との関連
 14. 松田さやか, 篠田啓, 関麻依子, 坪田一男, 大出尚郎 視神経炎のステロイドパルス治療による回復期の視野解析 第43回 日本神経眼科学会 2005.11 大分
 15. 井上真, 鈴木浩太郎, 中島剛, 今村裕, 小沢洋子, 石田晋, 篠田啓 25ゲージ硝子体カッターの強度 第59回 日本臨床眼科学会 2005.10 札幌
 16. 鈴木浩太郎, 井上真, 中島剛, 篠田肇, 今村裕, 小沢洋子, 篠田啓, 石田晋 網膜静脈閉塞症に対するt-PA硝子体投与前後の視力および黄斑部網膜厚の変化 第59回 日本臨床眼科学会 2005.10 札幌
 17. 兼田英子, 河口奈々恵, 篠田啓, 石田晋, 井上真 硝子体手術中の自覚的視覚 第59回 日本臨床眼科学会 2005.10 札幌
 18. 木村至, エンリケ・アダン佐藤, 篠田啓, 大竹雄一郎, 谷野富彦, 真島行彦 視野障害が上方又は下方に局限した正常眼圧緑内障患者における上下別視神経血流の検討 第109回 日本眼科学会 2005.2 大阪
 19. 石田晋, 永井紀博, 野田航介, 篠田肇, 厚東隆志, 篠田啓, 井上真, 坪田一男 アンギオテンシンII1型レセプター阻害による抗炎症作用を介した網膜血管新生抑制 第109回 日本眼科学会 2005.2 大阪
 20. 永井紀博, 篠田肇, 厚東隆志, 小沢洋子, 篠田啓, 井上真, 坪田一男, 山城健児, 石田晋 アンギオテンシンII1型レセプターのブロックによる眼内炎症の抑制 第109回 日本眼科学会 2005.2 大阪
 21. 篠田啓 網膜下電極開発の現状 失われた網膜機能の回復を目指して 第109回 日本眼科学会 2005.2 大阪
 22. 里深 信吾, 篠田啓, 石田 晋, 井上 真 t-PA 注入後の漿液性剥離 第4回 千葉大学・慶應大学・済生会新潟第二・聖路加・眼科合同検討会 2005.2 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

網膜内因性信号計測装置性能向上のための設計開発

分担研究者 楠城紹生

株式会社ニデック医療機器開発部網膜診断機器グループ網膜診断機器開発チームプロダクトリーダー

研究要旨：サルを使った動物計測用実験装置については、(呼称) FRG-M1 から M2、M3 と改良が続けられ、特に光源を含む照明系の効率改善は安定したデータの入手を可能にし、単発・フリッカー及び各種パターン刺激の検討、各種高感度 CCD の検討などへ継承し、新たな発展的テーマの付加を導いている。又、ERG 装置による電気生理学的なものとの相関、新たな生理学的知見の発見などが、研究方においてのステップアップされた成果を示しつつある。

尚、待望のヒト計測用実験装置への推進についても、上記 FRG-M のシリーズをベースにした実験装置 FRG-H1 が作成され、本機による臨床の前段階としての人眼に対するデータ採取の可能性、問題点の抽出などが開始された。

A. 研究目的

網膜の画像診断技術は、眼底カメラ、SLO、OCT などが駆使され、細部までの形態観察など非常に進んで来た。しかし、これらは網膜の機能を必ずしも明らかにするものではない。また従来技術として ERG や視野計があるが、其々に機能をみる上で限界が見えつつある。よって、今後の診断面では客観的に十分な網膜機能の検査の出来るものこそが必要とされている。

そこで角田らは、最近の脳研究分野における光学計測法という神経活動を捕らえる技術を網膜に応用することが出来ないかの検討を進め、眼底カメラの利用でその可能性を見出すことに成功した。以上に倅り、新たに理化学研究所、国立東京医療センター、ニデック社の三者を中心とした研究チームで、全く新しい他覚的な網膜機能計測手段の確立を目指すとした。

以上の概要については、昨年度から引続いて同様であり変更はない。然るに本年度は、特にサルを使った動物用実験機における計測性能のアップによる FRG 計測レベルの探求、合せて生理的機序についての新事実の検証等々。そして、それらの内容充実をベースとしたヒト用実験装置の製作による人眼計測へのチャレンジについて、その具体化を進め

ることを目的とした。

B. 研究方法

ニデック社としては以下の項目（内容）に関わり、主として研究装置開発及び逐次の改良を施すことで研究協力、バックアップを実施する。

- 1.新規フリッカー刺激実験 (FRG-M3)
- 2.視神経乳頭部内因性信号検出実験 (FRG-M3)
- 3.ヒト適用への基礎実験 (FRG-M3)
- 4.ヒト用実験機の準備 (FRG-H1)
- 5.計測性能を高める改良 (FRG-M3)
- 6.新規実験テーマである ERG との比較の推進 (FRG-M3→M4)
- 7.各種イメージセンサーの検討 (倫理面への配慮)

装置の全般的安全性については、以下の国内及び国際安全規格に関わり、研究の実験の進捗段階で特にヒトへの適用に向けてこれらの遵守を前提とした。(JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-1、JIS T 0601-1-2、ISO10940、ISO15004)

C. 研究結果

前記、研究方法の手順に従った進捗状況は以

下のとおりである。

1. 新規フリッカー刺激実験 (FRG-M3)

←刺激用ストロボ光回りの改良関係で、点滅および刺激レベル制御も安定化し、以降のデータ取りについてを順調に推移させている。

2. 視神経乳頭部内因性信号検出実験 (FRG-M3)

←暗順応下における各波長の変化についてを、良好な状態で得ることが出来た。(ARVO2005-視覚・眼科学研究会議、フォートローダーデール) 2005年5月1日~5日における研究発表に寄与。

3. ヒト適用への基礎実験 (FRG-M3)

←この段階で、内因性信号のそれらしきものを確認するところまでは出来た。

4. ヒト用実験機の準備 (FRG-H1)

←第一次部品を6月までに集荷、組立調整およびその後の改良が重ねられ、10月に東京医療センターに搬入設置、人眼を対象とした検討が開始された。

5. 計測性能を高める改良 (FRG-M3)

←よりピュアなデータが得られるよう各種の改良検討が加えられた。(フィルター配置、光源の安定化、照明の均等化、その他) このことによって、かなりの低刺激光でのデータ抽出が可能となった。

6. 新規実験テーマである ERG との比較の推進 (FRG-M3→M4)

←上記5の改良によって飛躍的に性能が良くなった実験機は、従来からの ERG による電気生理学的な臨床データとの比較(相関)を見出すことを可能にした。(日本臨床視覚電気生理学会・視機能研究会、宮崎) 平成18年2月10日~11日における研究発表に寄与。

7. 各種イメージセンサーの検討

←本件においても、センサー側のノイズ低下など、より一層の内因性信号抽出改善を目的として各種高感度 CCD の調査および適正実験が繰り返されてきた。

D. 考察

従来の単発刺激に対し、フリッカー刺激の実験も行えるようになったことは、網膜の反応

成分区分および新たな機能の特質等を見出す上で有効な手段が格段に増加したということになり、今後の実験プロトコル面での期待が大きい。

視神経乳頭部における内因性信号検出実験では、黄班部とは時間経過で大幅に異なる結果であったが、得られた機能的トポグラフィーが新たな視神経障害の局在を示す可能性を示すなど、この部分でも今後の臨床応用への探求の必要が考えられた。

ヒトへの応用は本研究の究極の目的ではあるが、先ずはそのハードルの高さを見極めるためのステップとしての動物用実験機 (FRG-M3) からヒト用実験機 (FRG-H1) の準備までを進めることが出来た段階まで。やはり、FRG データ抽出(演算)に禁忌である測定時間内の画像のブレが最大の問題、眼球固定についてのバイトバーの利用や特に固視灯に関する改善を試みているが、人眼では刺激に対する意識外の眼球の動揺が生じることで目に見えないレベルであっても測定に影響が出るなどがある。よって、今後の対策として刺激の方法・種類について更に詰める必要があると同時に、画像トラッキングや画素レベルのスムージングなど、ハード面・ソフト面の改良が重要な部分を占めると考える。

バックアップ作業として、基本的な計測性能の方を高める改良が FRG-M3 の方でも進められ、よりピュアなデータが得られるようフィルター配置、光源の安定性、照明の均等化、その他細部の改良検討が加えられたこと、このことによって可也の低刺激光でもデータ抽出が可能となったことは、今後の実験において全てに有利に働くものと思われる。

特筆例で、新規実験テーマとしての ERG との比較があるが、上記によって飛躍的に性能が良くなった実験機 (FRG-M3) は、従来からの ERG による電気生理学的な臨床データとの比較(相関)を見出すことも確実にした。このことは、FRG が ERG をどのように凌ぐかばかりでなく、実際の FRG の臨床応用についての確認で大きな確証を得ることに役立つ。

更に、此処に来て新規に各種パターン刺激に

よる検証を進める必要も高まっているので、その辺りの内容を含めて改良した実験機 (FRG-M4) による研究推進も予定する。

又、性能アップの大きな要因としてイメージセンサーの方の選定はいつに掛かって重要である。従って、900~1100nm の波長に感度のある CCD (クールド CCD を含む)・InGaAs など各種センサーを調査あるいは搭載実験を行ってきたが、未だ FRG 用途で際立って適正が見出せるに至らず、本件は今後共継続課題である。

その他、画像処理や信号メカニズム関係の分析に関する実験システム全体において、特にニデック側によるソフト部分を含めた逐次改良は効を奏し、実験作業のスムーズ化は一層促進されて来たとは角田主任の評価である。

E. 結論

基本的な網膜機能計測の確立に必要な、理化学研究所における動物用実験装置 (サル用) の完成度は FRG-H4 にまで改良が進み、ハード・ソフト共に一層内容が充実して実験における光刺激方法も時間的・空間的手法が駆使できるようになったことから、昨年のレベルを大幅に更改できる有用な基礎データの集約に至っており、このことは各学会発表等の成果でも表わされている。

ついで、ヒト用実験装置についても最初のもの (FRG-H1) を準備することは出来たが、予備実験に入ったところで全麻酔下の動物実験の場合とは異なった、ヒト特有の敏感な生体微動・反応に対峙することを余儀なくされている。これらは、ある程度は予測された内容ではあるが、いつに掛かって、其々の問題点の十分な分析と最新の技術的手段を用いた各種の解決策をもつての対策を進めることが重要であり、この辺りが臨床診断に有用といった目的を達成することへの最大の課題である。しかし、問題点の把握は進んでいる。

F. 健康危険情報

特になし

M. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

柴田尚久、楠城紹生、角田和繁、花園元、谷藤学 「光学計測法を用いた網膜内因性信号計測法 (FRG) の改良」 (第 41 回日本眼光学学会・第 20 回眼科 ME 学会・合同学会総会、名古屋) 平成 17 年 9 月 4 日

N. 知的財産権の出願・登録状況

13. 特許取得

「網膜機能測定装置」特願 2005-347289

14. 実用新案登録 なし

15. その他 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
角田和繁	新たな網膜機能の画像化	臨床眼科 眼科における最新医工学	59 (11)	298-299	2005
角田和繁	網膜における内因性信号計測	脳2 1	9 (4)	88-92	2006
角田和繁	網膜神経活動のイメージング —網膜内因性信号計測法—	日本視能訓練士協会誌	35	印刷中	2006
Fukuda, M., Rajagopalan, U. Maheswari, Homma, R., Matsumoto, M., Nishizaki, M. and Tanifuji, M.	Localization of activity-dependent changes in blood volume to submillimeter-scale functional domains in cat visual cortex.	Cerebral Cortex	15	823-833	
Tanifuji Manabu, Tsunoda Kazushige, Yamane Yukako	Representation of object images by combinations of visual features in the macaque inferior temporal cortex	From Monkey Brain to Human Brain		357-370	2005
Tanifuji, M., Tsunoda, K., Yamane, Y.	Representation of object images by combinations of visual features in the macaque inferior temporal cortex	Percept, Decision, Action: Bridging the gaps		217-231	
Fukuda, M., Wang, P., Moon, C-H., Tanifuji, M., and Kim, S-G	Spatial specificity of the enhanced dip inherently induced by prolonged oxygen consumption in cat visual cortex: Implication for columnar resolution functional MRI	NeuroImage	30 (1)	70-87	2006
Uchida, G., Fukuda, M., and Tanifuji, M.	Correlated transition between two activity states of neurons	Physical Review	E73	031910	2006
ラジャゴパラン ウママヘスワリ、 谷藤 学	深さ方向の内因性イメージン グー機能的オプティカルコヒ ーレントトモグラフィ	脳2 1		印刷中	2006

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Azuma N, Tadokoro K, Asaka A, Yamada M, Yamaguchi Y, Handa H, Matsushima S, Watanabe T, Kohsaka S, Kida Y, Shiraishi T, Ogura T, Shimamura K, Nakafuku M	The <i>Pax6</i> isoform bearing an alternative spliced exon promotes the development of the neural retinal structure.	Hum Mol Genet	14	735~745	2005
Azuma N, Tadokoro K, Asaka A, Yamada M, Yamaguchi Y, Handa H, Matsushima S, Watanabe T, Kida Y, Ogura T, Shimamura K, Nakafuku M.	Transdifferentiation of the retinal pigment epithelia to the neural retina by transfer of the Pax6 transcriptional factor.	Hum Mol Genet	14	1059-1068	2005
Kawase E, Nishina S, Kumagai K, Azuma N.	Infantile case for occlusive microvascular retinopathy after bone marrow transplantation.	Jpn J Ophthalmol	49	318-320	2005
Suzuki Y, Nishina S, Azuma N	Two case with different features of congenital optic disc anomalies in the two eyes	Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol			
Nishina H, Nakagawa K, Azuma N, Katada T	Activation mechanism and physiological roles of stress-activated protein Kinase/c-Jun NH2-terminal kinase in mammalian cells	J. Biol. Regul. Homeost. Agents.			In press
Goto K, Yasuda M, Sugawara A, Kuramochi T, Itoh T, Azuma N, Ito M	Small eye phenotype observed in a human tau gene transgenic rat	Current Eye Res	31	107-110	2006
仁科 幸子 鎌田 裕子 平形 恭子 越後貫 滋子 赤池 祥子 東 範行	水平筋上方移動施術施行例の検討	眼科臨床医報	99	320-325	2005
東 範行	未熟児網膜症の国際分類改訂版	日本の眼科	76	1179-1180	2005
東 範行	緑内障の原因遺伝子	日本の眼科	76	363-354	2005
東 範行	総合病院での電子カルテ化と眼科部門システム	臨床眼科	59	345-353	2005

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirakata A, Okada AA, Hida T	Longterm results of vitrectomy without laser treatment for macular detachment associated optic disc pit	Ophthalmology	112	1430-1435	2005
Hirakata A, Hida T, Ogasawara A, Iizuka N	Multi-layered retinoschisis associated with optic disc pit	Jpn J Ophthalmol	49	414-416	2005
Hirakata A, Hida T, Fukuda M	Unusual posterior hyaloid strand in optic disc pit maculopathy in a young child: Intraoperative and histopathological findings	Jpn J Ophthalmol	49	264-266	2005
Yamaguchi Y, Watanabe T, Hirakata A, Hida T	Localization and ontogeny of aquaporin-1 and -4 expression in iris and ciliary epithelial cells in rats	Cell and Tissue Research		in press	2006
Hirakata A, Hida T	Vitrectomy for myopic posterior retinoschisis and/or foveal detachment	Jpn J Ophthalmol	50	53-61	
今野公士, 平形明人, 若林俊子, 永本敏之, 鶴岡一英	内頸動脈海綿静脈洞ろうに合併した重篤な脈絡膜剥離の治療経験	眼科手術	18	245-248	2005
西脇友紀, 田中恵津子, 平形明人, 小田浩一, 気賀澤一輝, 樋田哲夫	読書評価が診断と治療に有効であった心因性視覚障害の1例	日本眼科学会雑誌	109	761-765	2005
小幡博人, 平形明人, Alan D. Proia, 青木真祐	前衛と後衛 一未熟児網膜症の病理一	眼科	48	1233-1239	2005

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tatar O, Adam A, Shinoda K, Stalmans P, Eckardt C, Lüke M, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S	Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy	Am J Ophthalmol.		In press.	
Sugisaka E, Shinoda K, Ishida S, Imamura Y, Ozawa Y, Nakajima T, Shinoda H, Suzuki K, Kawaguchi N, Inoue M.	Visual Sensations during Pars Plana Vitrectomy under Retrobulbar Anesthesia	Ophthalmology		In press	
Tatar O, Shinoda K, Adam A, Rohrbach JM, Lucke K, Henke-Fahle S, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S	Expression of Endostatin in human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration	Exp Eye Res		In press	
Tatar O, Kaiserling E, Adam A, Gelisken F, Shinoda K, Völker M, Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S	Consequences of verteporfin photodynamic therapy on choroidal neovascular membranes	Arch Ophthalmol		In press	
Yamaguchi T, Inoue M, Ishida S, Shinoda K	Detecting Vitreomacular Adhesions in Eyes with Asteroid Hyalosis with Triamcinolone Acetonide	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	13	1-4	2006
Sato EA, Ohtake Y, Shinoda K, Mashima Y, Kimura I	Decreased Blood Flow at Neuroretinal Rim of Optic Nerve Head Corresponds with Visual Field Deficit in Eyes with Normal Tension Glaucoma	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	29	1-7	2005
Yokoyama S, Kimura I, Ohde H, Shinoda K, Mashima Y	Microcirculation at Optic Disc Rim is Correlated with Visual Field Defects in Cases of Anterior Ischemic Optic Neuropathy	Clin Exp Ophthalmol		In press	
Kawaguchi N, Inoue M, Sugisaka E, Shinoda K, Tsubota K	Subjective Visual Sensation during Vitrectomy under Retrobulbar Anesthesia	Am J Ophthalmol	141 (2)	407-9	2006

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Schuettauf F, Eibl KH, Thaler S, Shinoda K, Rejdak R, May CA, Blatsios G, Welge-Lussen U	Toxicity study of erucylphosphocholine in a rat model	Curr Eye Res	30 (9)	813-20	2005
Inoue M, Shinoda K, Ishida S, Uchida A, Kurosaka D, Katsura H, Tsubota K	Intraocular Lens Implantation after Atopic Cataract Surgery Decreases Incidence of Postoperative Retinal Detachment	Ophthalmology	9	Epub ahead of print	2005
Gekeler F, Shinoda K, Blatsios G, Werner A, Zrenner E	Scotopic threshold responses to infrared irradiation in cats	Vision Res	1	Epub ahead of print	2005
Satofuka S, Inoue M, Shinoda K, Ishida S, Imamura Y, Ando Y	Adherence of intravitreally injected triamcinolone acetonide to the denuded retinal surface after internal limiting membrane peeling	Retina	25 (5)	672-3	2005
Kimura I, Shinoda K, Tanino T, Ohtake Y, Mashima Y	Effect of topical unoprostone isopropyl on optic nerve head circulation in controls and in normal-tension glaucoma patients	Jpn J Ophthalmol	49 (4)	287-93	2005
Nagai N, Oike Y, Noda K, Urano T, Kubota Y, Ozawa Y, Shinoda H, Koto T, Shinoda K, Inoue M, Tsubota K, Yamashiro K, Suda T, Ishida S	Suppression of Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis by Blocking the Angiotensin II Type 1 Receptor	Invest Ophthalmol Vis Sci	46 (8)	2925-31	2005
Okuda A, Inoue M, Shinoda K, Tsubota K	Massive bilateral vitreoretinal hemorrhage in patient with chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol		Epub ahead of print	2005
井上真, 篠田啓	25 ゲージ硝子体手術システムのまとめ	眼科手術	18 (3)	373-377	2005

IV. 研究成果の刊行物・別刷