

- Plana Vitrectomy under Retrobulbar Anesthesia. *Ophthalmologica In press*
5. Tatar O, Shinoda K, Kaiserling E, Claes C, Eckardt C, Eckert T, Boeyden V, Yoeruek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Early effects of intravitreal triamcinolone acetonide on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol. In press*
 6. Tatar O, Shinoda K, Kaiserling E, Claes C, Eckardt C, Eckert T, Boeyden V, Yoeruek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S. Implications of bevacizumab on VEGF and endostatin in human choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol.* 2009 Feb;93(2):159-65.
 7. Yamada K, Matsumoto CS, Kimoto K, Tanimoto N, Shinoda K, Nakatsuka K. Functional and Morphological Evaluation of Purtscher's Retinopathy. *Retinal Cases & Brief Reports In press*
 8. Shinoda K, Imamura Y, Matsuda S, Seki M, Uchida A, Grossman T, Tsubota K. Transcutaneous electrical retinal stimulation therapy for age-related macular degeneration. *Open Ophthalmol In press*
 9. Chen CJ, Satofuka S, Inoue M, Ishida S, Shinoda K, Tsubota K. Suprachoroidal hemorrhage caused by breakage of 25-gauge cannula. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008; 39:323-4.
 10. Tatar O, Yoeruek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU; Tübingen Bevacizumab Study Group, Adam A, Shinoda K, Eckardt C, Boeyden V, Claes C, Pertile G, Scharioth GB, Grisanti S. Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol.* 2008 Jun;126(6):782-90.
 11. Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N, Shinoda K, Noda K, Imamura Y, Tsubota K, Okano H, Oike Y, Ishida S. Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling Contributes to Synaptophysin Degradation and Neuronal Dysfunction in the Diabetic Retina. *Diabetes.* 2008 Aug;57(8):2191-8.
 12. Tanimura M, Shinoda K, Takaki Y, Kimoto K, Yamada K, Nakatsuka K. Optical Coherent Tomographic Findings of Vitreomacular Traction Syndrome developing Macular Hole Retinal Detachment. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008 May;36(4):386-8.
 13. Kono H, Ikewaki J, Kimoto K, Furushima M, Yae Y, Shinoda K, Nakatsuka K. Significant Changes of Macular Area in Patient with Frosted Branch Angiitis Associated with Streptococcal Infection. *Acta Ophthalmologica. In press*
 14. Inoue M, Shinoda K, Ishida S. Vitrectomy combined with glial tissue removal at the optic pit in a patient with optic disc pit maculopathy: a case report. *J Med Case Reports.* 2008 Apr 7;2(1):103
 15. Matsumoto CS, Shinoda K, Yamada K, Nakatsuka K. The photopic negative response reflects the severity of circulation damage in central retinal arterial occlusion. *Ophthalmologica. In press*
 16. Ikebe T, Takaki Y, Kishi D, Kono H, Shinoda K, Inoue M, Nakatsuka K. Visual Perception of Luxated Intraocular Lens by Patient. *Br J Ophthalmol* 2008 Nov;92(11):1563-4.
 17. Hashizume K, Hirasawa M, Imamura Y, Noda S, Shimizu T, Shinoda K, Kurihara T, Noda K, Ozawa Y, Ishida S, Miyake Y, Shirasawa T, Tsubota K. Retinal

- dysfunction and progressive retinal cell death in SOD1-deficient mice. *Am J Pathol.* 2008 May;172(5):1325-31.
18. Shinoda K, Yamada K, Matsumoto CS, Kimoto K, Nakatsuka K. Changes in Retinal Thickness is Correlated with Alterations of Electroretinogram in Eyes with Central Retinal Artery Occlusion *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Jul;246(7):949-54.
 19. Kawamura R, Inoue M, Shinoda K, Bissen-Miyajima H. Intraoperative findings during vitreous surgery after implantation of diffractive multifocal intraocular lens. *J Refract Surg.* 2008 Jun;34(6):1048-9.
 20. Yokoyama K, Choshi T, Kimoto K, Shinoda K, Nakatsuka K. Retinal circulatory disturbances following intracameral injection of bevacizumab for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2008 Dec;86(8):927-8.
 21. Ikewaki J, Imaizumi M, Nakamuro T, Motomura Y, Ohkusu K, Shinoda K, Kimoto K, Nakatsuka K. Fungal Endophthalmitis Developed Following Posterior Subtenon Injection of Triamcinolone Acetonide. *Acta Ophthalmol Scand.* 2009 Feb;87(1):102-4.
 22. Kimoto K, Kishi D, Kono H, Ikewaki J, Shinoda K, Nakatsuka K. Noninvasive morphologic evaluation for retinal astrocytic hamartoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2008 Dec;86(8):921-2.
 23. Inomata K, Tsunoda K, Hanazono G, Kazato Y, Shinoda K, Yuzawa M, Tanifuji M, Miyake Y. Distribution of retinal responses evoked by transscleral electrical stimulation detected by intrinsic signal imaging in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 May; 49(5):2193-200.
 24. Takaki Y, Nagata M, Shinoda K, Tatewaki S, Yamada K, Matsumoto CS, Hazuku T, Yamashita H, Ikebe T, Nakatsuka K. Severe Acute Ocular Ischemia Associated with Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection. *Int Ophthalmol.* 2008 Dec;28(6):447-9.
 25. Torii H, Miyata H, Sugisaka E, Ichikawa Y, Shinoda K, Inoue M. Bilateral Endophthalmitis in Patient with Bacterial Meningitis Caused by Streptococcus pneumoniae. *Ophthalmologica* 2008 Aug 6;222(5):357-359.
 26. Shinoda H, Nakajima T, Shinoda K, Suzuki K, Ishida S, Inoue M. Jamming of 25-gauge instruments in the cannula during vitrectomy for vitreous haemorrhage. *Acta Ophthalmol.* 2008 Mar;86(2):160-4.
 27. Shinoda H, Shinoda K, Satofuka S, Imamura Y, Ozawa Y, Ishida S, Inoue M. Visual recovery after vitrectomy for macular hole using 25-gauge instruments. *Acta Ophthalmol.* 2008 Mar;86(2):151-5.
 28. 篠田啓, 大出尚郎, 角田和繁, 花園元, 猪俣公一, 尾関直毅, 北和典, 木村至, 佐藤エンリケアダン, 三宅養三. 網膜電気刺激の臨床応用. *眼科* 50(9):1235-1249, 2008
 29. 篠田啓. 喫煙と眼底所見での黄斑変性との関係. *日本医事新報*, 4402:94-95, 2008.
 30. 篠田啓. 網膜疾患の長期観察とその意義. *眼科臨床紀要* 1(11):1100-1107, 2008
- 著書
1. 篠田啓. 煙草スモーキングはどのくらい悪いのか? あたらしい眼科 25:33-37, 2008.

(眼の病—生活習慣病が原因 編者 岡田ア
ナベルあやめ、坪田一男)

2. 篠田啓. 煙草と眼. *Pharma Medica*
26:65-69. 2008.

3. 篠田啓. 手術の麻酔は目薬での局所麻酔
だと聞きました.手術中の風景が見えるので
すか?全身麻酔にはしてもらえないのでし
ょうか?坪田一男 編集. 患者さんから浴び
せられる眼科疾患 100 の質問.206-207, 2008.
メディカルレビュー社.

4. 三宅養三、大出尚郎、篠田啓、角田和繁、
木村至. 臨床 ERG, 運・鈍・根. 2008.銀海舎.

5. 篠田啓. 硝子体手術中の患者の視覚. 樋田
哲夫、江口秀一郎編集、眼科診療のコツと落
とし穴 2 手術 後眼部 眼窩 付属器、中
山書店 114-115. 2008.

6. 篠田啓. 遺伝性黄斑疾患の眼底検査. 樋田
哲夫、江口秀一郎編集、眼科診療のコツと落
とし穴 3 検査・診断、中山書店 134-135.
2008.

7. 篠田啓. 小切開手術(23 ゲージ). 寺崎浩
子編集、網膜硝子体診療 update、医学書院
135-142. 2008.

2. 学会発表

1. Fujinami K, Tsunoda K, Kazato Y, Hanazono G,
Inomata K, Ohde H, Shinoda K, Miyake Y.
Fundus Autofluorescence in Acute Zonal Occult
Outer Retinopathy (AZOOR) The Association for
Research in Vision and Ophthalmology, (41st;
2008; Fort Lauderdale, Florida). 2008.4.27-5.1

2. Murakami T, Kimoto K, Nagata M, Shutou Y,
Sakamoto K, Shinoda K, Nakatsuka K.
Retinopathy in patients with chronic hepatitis C
receiving pegylated interferon. *World*
Ophthalmology Congress, 2008.6.28-7.2

3. Shinoda K, Yamada K, Matsumoto CS, Kimoto
K, Nakatsuka K. Changes in Retinal Thickness is
Correlated with Alterations of Electroretinogram

in Eyes with Central Retinal Artery Occlusion.
World Ophthalmology Congress, 2008.6.28-7.2

4. 谷村真知子、田村弘一郎、村上智貴、高木
康宏、篠田啓. 非近視眼に発生した黄斑円孔
網膜剥離の2例. 第24回大分医大眼科研究会
2008.2 大分

5. 河野博文、山田喜三郎、木許賢一、篠田啓、
中塚和夫. 乳児にみられた奇異な黄斑ジスト
ロフィ. 第24回大分医大眼科研究会 2008.2
大分

6. 池脇淳子、篠田啓、永田真知子、木許賢一、
中塚和夫. 3D-OCT による原田病の漿液性網
膜剥離の観察. 第24回大分医大眼科研究会
2008.2 大分

7. 山田喜三郎、松本惣一セルソ、篠田啓、中
塚和夫. サル黄斑部局所 ERG における
PhNR 成分の検討. 第24回大分医大眼科研
究会 2008.2 大分

8. 篠田啓、山田喜三郎、松本惣一セルソ、中
塚和夫. 網膜中心動脈閉塞症における網膜の
形態と機能. 第24回大分医大眼科研究会
2008.2 大分

9. 篠田啓、山田喜三郎、松本惣一セルソ、木
許賢一、中塚和夫. 網膜中心動脈閉塞症にお
ける網膜の形態と機能. 第112回日本眼科学
会 2008.4.横浜

10. 池脇淳子、篠田啓、木許賢一、調枝聡治、
山田喜三郎、永田真裕子、田村弘一郎、中塚
和夫. 3D-OCT による原田病の漿液性網膜剥
離の観察. 第112回日本眼科学会 2008.4.横
浜

11. 山田喜三郎、松本惣一セルソ、篠田啓、
木許賢一、中塚和夫.黄斑部局所 ERG にお
ける PhNR 成分の検討. 第112回日本眼科学
会 2008.4.横浜

12. 横山勝彦、木許賢一、伊東裕二、調枝聡
治、篠田啓、中塚和夫. 網膜色素上皮細胞の
コラーゲン発現における PI3K/Akt 経路の関
与. 第112回日本眼科学会 2008.4.横浜

13. 木許賢一、山田喜三郎、河野博文、横山勝彦、高木康宏、篠田啓、中塚和夫. 遷延型中心性漿液性網脈絡膜症に対する光線力学的療法. 第112回日本眼科学会 2008.4.横浜
14. 田村弘一郎、篠田啓、村上智貴、池脇淳子、中塚和夫. 脂肪注入後に著明な両眼の眼瞼腫脹を生じた1例. 第78回九州眼科学会 2008.5.30-6.1 大分
15. 岸大地、篠田啓、河野博文、高木康宏、中塚和夫. 硝子体腔に落下した眼内レンズに対する視覚. 第149回 大分眼科集談会 2008.6 大分
16. 山田喜三郎、波津久智伸、松本惣一セルソ、篠田啓、中塚和夫. Unilateral cone dysfunction syndrome が疑われた1例. 第56回 日本臨床視覚電気生理学学会. 2008.9 東京.
17. 松本惣一セルソ、山田喜三郎、篠田啓、中塚和夫. スペクトログラム関数とウェーブレット関数を用いた ERG の周波数解析. 第56回 日本臨床視覚電気生理学学会. 2008.9 東京.
18. 山田喜三郎、波津久智伸、松本惣一セルソ、篠田啓、中塚和夫. Unilateral cone dysfunction syndrome が疑われた1例. 第150回 大分眼科集談会 2008.9 大分
19. 波津久智伸、山田喜三郎、篠田啓、中塚和夫、今泉雅資、池辺徹、関口和人、後藤瑞生. 著明な結膜の浮腫及び突出を認めた先天性魚鱗癬の2症例. 第62回日本臨床眼科学会. 2008.10.東京
20. 岸大地、篠田啓、河野博文、高木康宏、中塚和夫、池辺徹、井上真. 硝子体腔に落下した眼内レンズに対する視覚. 第62回日本臨床眼科学会. 2008.10.東京
21. 尾関直毅、篠田肇、野田航介、小沢洋子、篠田啓、坪田一男、石田晋. 経角膜電気刺激にて視力改善を認めた BEST 病の1症例. 第62回日本臨床眼科学会. 2008.10.東京
- 講演
1. 篠田啓. 初心者眼底自発蛍光. 第3回 Medical Retina League. 2008.3. 東京
2. 篠田啓. 知っておきたい目薬の話. 第21回九州眼科医会従業員教育講座 2008.6.1 大分
3. 篠田啓. 視覚代行. 第191回高知大学眼科研究会. 2008.10.8. 高知
4. 篠田啓. 知っておきたい目薬の話. 大分大学白菊会総会講演会. 2008.10.21.
5. 篠田啓. 経角膜電気治療. 眼科における電気治療の可能性. 抗加齢医学研究会講習会. 2008.11.2
6. 篠田啓. 感覚代行. 第152回 大分眼科集談会, 大分, 2008.12
- 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

厚生労働科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

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
株式会社ニデック研究開発本部探索研究部 主席研究員

研究要旨

本研究は網膜に刺激を与え、その前後での網膜の変化を捉えることにより、非侵襲的に網膜の光に対する神経活動を他覚的且つ空間的に計測することを課題としている。研究当初は被検者への負担が比較的軽いと言える近赤外光を観察光として用いた研究を中心に進めてきたが、この方法では得られる反応が弱く生理的にも信号起源が複雑という問題点があった。そこで一昨年度より可視光を用いた比較的反応も大きく信号起源も分かりやすい視細胞の退色反応の研究まで視野を広げて研究を行っている。今年度の成果としては、動物眼(サル)のS,M,L各錐体細胞の活動の空間的な分布を捉えることに成功した。加えてフルブリーチングの計測にも成功している。一方、ヒトの研究に於いてはキセノンフラッシュ光を用いたブリーチング計測を引き続き行った。その結果 ML 錐体起因と思われる反応の空間分布を観察することが出来たが、内境界膜起因と思われる反射成分や眼球の動き等による影響を強く受けるため安定した計測には至っていない。実用化を進めるには更なる研究が必要不可欠と言える。

A. 研究目的

近年、網膜の形態観察をする診断機器は飛躍的に進歩し、3次元的に各細胞層を観察できるようになってきた。これと対照的に、網膜の機能を診断する装置としては自覚的な視力計・視野計の他には、客観的な方法としては電気生理を応用した網膜電図(ERG)しかなく、網膜の機能を空間的に計測するには必ずしも十分とは言えない。

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を提案し、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。そこで理化学研究所、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、全く新しい客観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、当初から同様であり変更はない。

一昨年度までは、被検者への負担が比較的軽いと言える近赤外光を観察光として用いた研究を中心に進めてきたが、この方法では得られる反応が弱く、生理的にも信号起源が複雑という問題点があった。そこで昨年度より可視光を用いた比較的反応も大きく信号起源も分かりやすい退色反応の研究まで視野を広げて研究を行っている。

B. 研究方法

弊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. 近赤外光を用いた内因性信号の計測実験

引き続き従来の内因性信号を計測する実験を行った。

弊社眼底カメラ NM-1000 を改造した装置を用いて、観察光側に IR フィルタ($\lambda=800\sim 900\text{nm}$)を挿入して、光刺激前後の動物眼(麻酔下のサル)の網膜画像の変化を捉えた。ERG との比較等の実験を角田らがしており、弊社は装置の開発を主に行った。

2. 連続可視光を用いたブリーチング実験

弊社眼底カメラ NM-1000 を改造した装置を用いて、刺激兼観察光側に可視の単色フィルタを挿入して、動物眼(麻酔下のサル)の網膜画像の変化を捉えた。

今年度はフルブリーチング反応の計測、空間分布の計測精度を向上させるための改造を主に行った。

3. 可視のフラッシュ光を用いたブリーチング実験

弊社眼底カメラ AFC-210 を用いて、眼底撮影を繰り返す方法でブリーチング反応の実験を行った。実験対象としては動物眼(麻酔下のサル)およびヒトの実験を行った。

ヒトの実験に於いては頭蓋骨の固定のためにバイトバーを使い、装置内の内部固視灯を固視して眼を安定させた。

今年度は上記に加えて実験プロトコルや固視灯の改良、画質の改善、ブリーチング計測に不要な鏡面反射成分の除去等を試みた。解析のほうでは、眼の上下左右の動きに加え、旋回についても半自動で補正できるスタビライザーソフトを開発し、実験に用いた。

(倫理面での配慮)

装置の全般的な安全性については、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. 赤外光を用いた内因性信号の計測実験
内因性信号の信号機序について等の研究を角田らが報告している。

2. 連続可視光を用いたブリーチング実験
計測ソフトウェアとハードウェアを改良することにより、計測時間の上限が無くなり、ブリーチング現象の基礎データとなるフルブリーチングの計測に成功した。

また、照明光束の分布をより均一化することにより、ブリーチング反応の空間分布的な比較が出来るようになった。

3. 可視のフラッシュ光を用いたブリーチング実験

今年度の実験では、計測が良好な被検眼の場合、繰り返し良く似た ML 錐体細胞起因の反応を空間的に観察することに成功した。

また、うまく計測できない被検眼の場合、内境界膜起因と思われる鏡面反射成分が眼の動きに応じて動く為、単純に画像を揃えるだけのスタビライザーソフトでは限界があることが判明した。

この鏡面反射成分除去については偏光板を用いた方法を試みたが、他の光学系の影響を受けてしまい、現段階では成果が出ていない。

D. 考察

サルを用いたフルブリーチングの実験では暗順応の状態の眼底に単色光を照射すること

により、ある値に収束する平衡曲線を得ることが出来た。この値は今後のブリーチングの研究を進める上で重要なデータになると言える。

一方、ヒトの実験結果だがML錐体細胞のブリーチング反応は昨年より再現性よく計測出来るようになりつつあると言える。しかし昨年度の報告にもあるように内境界膜起因と思われる鏡面反射成分および、眼の動きがこの計測を行う上での最も大きな課題といえる。つまりこれらの課題を克服できれば性能を向上できるものと考ええる。

計測の測定精度を向上させる為には以下の2つの点に注目する必要があると考える。

先ず一つ目は眼の動きに対するものだが、計測に大きく影響するのはマイクロサッカーのような振幅ではなく、眩明感による固視不良であると言える。この動きはゆっくりである為、人間の反射運動よりも速く複数枚計測するような手法で改善されると考える。

二つ目はフォトブリーチングに関係する光だけを効率的に計測出来るようにする光学的な工夫が必要と言える。つまり偏光角や波長を限定することで改善されることが考えられる。今までの実験ではCCDカメラのRGBのフィルタの透過特性に依存していたが、各視細胞の photopigment の吸収特性に応じた照明と撮像にすれば一層の精度向上が期待できる。

また新たな課題もある。例えば内境界膜起因と思われる反射光は加齢とともに減弱すると言われている。また人種が異なれば眼底の色(網膜色素の濃淡)が大きく異なり、日本人に限定しても個人差はある。年齢、人種や個人差の影響を受けず定量的にブリーチング反応を計測する為にはこれらについても十分に調査する必要がある。

一方、新たな研究テーマもある、上記で述べた高速に計測する方法であるが、光刺激に

よる縮瞳の反応よりも速く計測できれば散瞳剤を必要としない無散瞳化が期待できる。また空間的ではなくて一次元に限定すれば網膜各部位の分光特性の変化を捉えることも可能と言え、そのようなデバイスをを用いた研究が出来れば飛躍的な成果が期待できる。

E. 結論

サルのフルブリーチングや空間分布の研究が進んだことにより、本研究の基礎となる情報が得られたと考える。

またヒトの実験については上記の通り眼の動きと鏡面反射成分がアーチファクトとして計測結果に大きく影響しているが、改善策はまだ有る。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

ニデックから発表なし

2. 学会発表

ニデックから発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願済:

「網膜機能測定装置」特願2008-145066

「網膜機能測定装置」特願2008-173217

公開中:

「網膜機能測定装置」特開2008-188139

「眼底カメラ」特開2008-295971

「網膜機能測定装置」特開2007-319418

「網膜機能測定装置」特開2007-319417

「網膜機能測定装置」特開2007-319416

「網膜機能測定装置」特開2007-319415

「網膜機能測定装置」特開 2007-319393

「網膜機能測定装置」特開 2007-202952

「網膜機能測定装置」特開 2007-151623

「網膜機能測定装置」特開 2007- 89916

「網膜機能測定装置」特開 2006-239100

「網膜機能測定装置」特開 2006-136379

3. 実用新案登録

なし

4. 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

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Rajagopalan M U, Tsunoda K, Tanifuji M	Using the light scattering component of optical intrinsic signals to visualize in vivo functional structures of neural tissues	Fahmeed Hyder	Dynamic Brain Imaging : Multi-Modal Methods and In Vivo Applications	Humana Press	NewYork	2009	489: 111-132
Nakahara H, Shimono M, Uchida G, Tanifuji M	Stimulus induced pairwise interaction can be revealed by information geometric approach	Wang Rubin, Gu Fanji, Shen Enhua	Advances in Cognitive Neurodynamics: Proceedings of the International Conference on Cognitive Neurodynamics-2007	Springer	Netherlands	2008	71-75
角田和繁	機能的眼底画像解析—網膜内因性信号計測法 FRG—	田野保雄	眼科プラクティス 眼底画像所見を読み解く	文光堂	東京	2008	21: 269-271
三宅養三、 大出尚郎、 篠田啓、 角田和繁、 木村至			臨床 ERG 運・鈍・根	銀海舎	東京	2008	
篠田啓	煙草スモーキングはどのくらい悪いのか？	眼の病い—生活習慣病が原因 岡田アナベルあやめ、 坪田一男	あたらしい眼科	メディカル 葵出版	東京	2008	25: 33-37
篠田啓	手術の麻酔は目薬での局所麻酔だと聞きました。手術中の風景が見えるのですか？全身麻酔にはしてもらえないのでしょうか？	坪田一男	患者さんから浴びせられる眼科疾患 100 の質問	メディカル レビュー社	東京	2008	206- 207
篠田啓	硝子体手術中の患者の視覚	樋田哲夫、 江口秀一郎	眼科診療のコツと落とし穴 2 手術後眼部 眼窩 付属器	中山書店	東京	2008	114-115

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
篠田啓	遺伝性黄斑疾患の眼底検査	樋田哲夫、江口秀一郎	眼科診療のコツと落とし穴 3 検査・診断	中山書店	東京	2008	134-135
篠田啓	小切開手術 (23 ゲージ)	寺崎浩子	網膜硝子体診療 update	医学書院	東京	2008	135-142

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
Koichi Inomata, Kazushige Tsunoda, Gen Hanazono, Yoko Kazato, Kei Shinoda, Mitsuko Yuzawa, Manabu Tanifuji, and Yozo Miyake	Distribution of Retinal Responses Evoked by Trans-scleral Electrical Stimulation Detected by Intrinsic Signal Imaging in Macaque Monkeys	Investigative Ophthalmology & Visual Science	49 (5)	2193-2200	2008
Gen Hanazono, Kazushige Tsunoda, Yoko Kazato, Kazuo Tsubota and Manabu Tanifuji	Evaluating Neural Activity of Retinal Ganglion Cells by Flash-evoked Intrinsic Signal Imaging in Macaque Retina	Investigative Ophthalmology & Visual Science	49 (10)	4655-4663	2008
角田和繁	特集；視覚障害(1)「網膜の機能的イメージング」	医療	62 (7)	404-406	2008
角田和繁	網膜硝子体診断 update 「機能的 OCT は可能か」	臨床眼科	62 (11) 増刊号	32-37	2008
角田和繁	脳と眼のサイエンス	Pharma Medica	26	57-59	2008
Op de Beeck HP, Dicarlo JJ, Goense JB, Grill-Spector K, Papanastassiou A, Tanifuji M, and Tsao DY	Fine-scale spatial organization of face and object selectivity in the temporal lobe: do functional magnetic resonance imaging, optical imaging, and electrophysiology agree?	J Neurosci	28	11796-11801	2008
Sato T, Uchida G, and Tanifuji M	Cortical columnar organization is reconsidered in inferior temporal cortex	Cerebral Cortex		in press	

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kondo M, Ueno S, Piao CH, Miyake Y, Terasaki H	Comparison of focal macular cone ERGs in complete-type congenital stationary night blindness and APB-treated monkeys	Vision Res	48	273-280	2008
Marmor ME, Fulton A, Holder GE, Miyake Y, Bridgell M, McCulloch D, Bach M	ISCEV Standard for clinical electroretinography (2008 update)	Doc Ophthalmol		in press	
三宅養三	小口病の100年	日本の眼科	79	1235-1239	2008
Tatar O, Shinoda K, Kaiserling E, Pertile G, Eckardt C, Mohr A, Yoeruek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S	Early effects of triamcinolone on vascular endothelial growth factor and endostatin in human choroidal neovascularization	Arch Ophthalmol	126 (2)	193-199	2008
Ideta S, Noda M, Kawamura R, Shinoda K, Inoue M, Tsubota K	Ptosis after sub-Tenon's capsule triamcinolone	Ophthalmology	115 (2)	410	2008
Sato EA, Inoue M, Kimura I, Ohtake Y, Shinoda K	Reduced Chroidal Blood Flow can Induce Visual Field Defect in Open Angle Glaucoma Patients without Intraocular Pressure Elevation following Encircling Scleral Buckling	RETINA	28 (3)	493-497	2008
Sugisaka E, Shinoda K, Sano RY, Ishida S, Imamura Y, Ozawa Y, Shinoda H, Suzuki K, Tsubota K, Inoue M	Mechanism of Patients' Visual Sensations during Pars Plana Vitrectomy under Retrobulbar Anesthesia	Ophthalmologica		In press	
Tatar O, Shinoda K, Kaiserling E, Claes C, Eckardt C, Eckert T, Boeyden V, Yoeruek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S	Early effects of intravitreal triamcinolone acetonide on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization	Arch Ophthalmol		In press	
Tatar O, Shinoda K, Kaiserling E, Claes C, Eckardt C, Eckert T, Boeyden V, Yoeruek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Grisanti S	Implications of bevacizumab on VEGF and endostatin in human choroidal neovascularization.	Br J Ophthalmol	93 (2)	159-165	2009

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada K, Matsumoto CS, Kimoto K, Tanimoto N, Shinoda K, Nakatsuka K	Functional and Morphological Evaluation of Purtscher's Retinopathy	Retinal Cases & Brief Reports		In press	
Shinoda K, Imamura Y, Matsuda S, Seki M, Uchida A, Grossman T, Tsubota K	Transcutaneous electrical retinal stimulation therapy for age-related macular degeneration	Open Ophthalmol		In press	
Chen CJ, Satofuka S, Inoue M, Ishida S, Shinoda K, Tsubota K	Suprachoroidal hemorrhage caused by breakage of 25-gauge cannula	Ophthalmic Surg Lasers Imaging	39	323-324	2008
Tatar O, Yoeruek E, Szurman P, Bartz-Schmidt KU; Tübingen Bevacizumab Study Group, Adam A, Shinoda K, Eckardt C, Boeyden V, Claes C, Pertile G, Scharioth GB, Grisanti S	Effect of bevacizumab on inflammation and proliferation in human choroidal neovascularization	Arch Ophthalmol	126 (6)	782-790	2008
Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N, Shinoda K, Noda K, Imamura Y, Tsubota K, Okano H, Oike Y, Ishida S	Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling Contributes to Synaptophysin Degradation and Neuronal Dysfunction in the Diabetic Retina	Diabetes	57 (8)	2191- 2198	2008
Tanimura M, Shinoda K, Takaki Y, Kimoto K, Ymamada K, Nakatsuka K	Optical Coherent Tomographic Findings of Vitreomacular Traction Syndrome developing Macular Hole Retinal Detachment	Clin Exp Ophthalmol	36 (4)	386-388	2008
Kono H, Ikewaki J, Kimoto K, Furushima M, Yae Y, Shinoda K, Nakatsuka K	Significant Changes of Macular Area in Patient with Frosted Branch Angiitis Associated with Streptococcal Infection	Acta Ophthalmologica		In press	
Inoue M, Shinoda K, Ishida S	Vitreotomy combined with glial tissue removal at the optic pit in a patient with optic disc pit maculopathy: a case report	J Med Case Reports	2 (1)	103	2008

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto CS, Shinoda K, Yamada K, Nakatsuka K	The photopic negative response reflects the severity of circulation damage in central retinal arterial occlusion	Ophthalmologica		In press	
Ikebe T, Takaki Y, Kishi D, Kono H, Shinoda K, Inoue M, Nakatsuka K	Visual Perception of Luxated Intraocular Lens by Patient	Br J Ophthalmol	92 (11)	1563- 1564	2008
Hashizume K, Hirasawa M, Imamura Y, Noda S, Shimizu T, Shinoda K, Kurihara T, Noda K, Ozawa Y, Ishida S, Miyake Y, Shirasawa T, Tsubota K	Retinal dysfunction and progressive retinal cell death in SOD1-deficient mice	Am J Pathol	172 (5)	1325- 1331	2008
Shinoda K, Yamada K, Matsumoto CS, Kimoto K, Nakatsuka K	Changes in Retinal Thickness is Correlated with Alterations of Electroretinogram in Eyes with Central Retinal Artery Occlusion	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	246 (7)	949- 954	2008
Kawamura R, Inoue M, Shinoda K, Bissen-Miyajima H	Intraoperative findings during vitreal surgery after implantation of diffractive multifocal intraocular lens	J Refract Surg	34 (6)	1048- 1049	2008
Yokoyama K, Choshi T, Kimoto K, Shinoda K, Nakatsuka K	Retinal circulatory disturbances following intracameral injection of bevacizumab for neovascular glaucoma	Acta Ophthalmol Sca	86 (8)	927-928	2008
Ikewaki J, Imaizumi M, Nakamuro T, Motomura Y, Ohkusu K, Shinoda K, Kimoto K, Nakatsuka K	Fungal Endophthalmitis Developed Following Posterior Subtenon Injection of Triamcinolone Acetonide	Acta Ophthalmol Sca	87 (1)	102-104	2009
Kimoto K, Kishi D, Kono H, Ikewaki J, Shinoda K, Nakatsuka K	Noninvasive morphologic evaluation for retinal astrocytic hamartoma	Acta Ophthalmol Sca	86 (8)	921-922	2008
Takaki Y, Nagata M, Shinoda K, Tatewaki S, Yamada K, Matsumoto CS, Hazuku T, Yamashita H, Ikebe T, Nakatsuka K	Severe Acute Ocular Ischemia Associated with Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection	Int Ophthalmol	28 (6)	447-449	2008

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Torii H, Miyata H, Sugisaka E, Ichikawa Y, Shinoda K, Inoue M	Bilateral Endophthalmitis in Patient with Bacterial Meningitis Caused by Streptococcus pneumoniae	Ophthalmologica	222 (5)	357-359	2008
Shinoda H, Nakajima T, Shinoda K, Suzuki K, Ishida S, Inoue M	Jamming of 25-gauge instruments in the cannula during vitrectomy for vitreous haemorrhage	Acta Ophthalmol	86 (2)	160-164	2008
Shinoda H, Shinoda K, Satofuka S, Imamura Y, Ozawa Y, Ishida S, Inoue M	Visual recovery after vitrectomy for macular hole using 25-gauge instruments	Acta Ophthalmol	86 (2)	151-155	2008
篠田啓、大出尚郎、角田和繁、花園元、猪俣公一、尾関直毅、北和典、木村至、佐藤エンリケアダン、三宅養三	網膜電気刺激の臨床応用	眼科	50 (9)	1235-1249	2008
篠田啓	煙草と眼	Pharma Medica	26	65-69	2008
篠田啓	喫煙と眼底所見での黄斑変性との関係	日本医事新報	4402	94-95	2008
篠田啓	網膜疾患の長期観察とその意義	眼科臨床紀要	1 (11)	1100-1007	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Chapter 6

Using the Light Scattering Component of Optical Intrinsic Signals to Visualize In Vivo Functional Structures of Neural Tissues

Uma Maheswari Rajagopalan, Kazushige Tsunoda, and Manabu Tanifuji

Abstract

Visualization of changes in reflected light from *in vivo* brain tissues reveals spatial patterns of neural activity. An important factor which influences the degree of light reflected includes the change in light scattering elicited by neural activation. Microstructures of neural tissues generally cause light scattering, and neural activities are associated with some changes in the microstructures. Here, we show that the optical properties unique to light scattering enable us to visualize spatial patterns of retinal activity non-invasively (FRG: functional retinography), and resolve functional structures in depth (fOCT: functional optical coherence tomography).

Key words: Intrinsic signal imaging, OCT, optical coherence tomography, light scattering.

1. Introduction

In 1986, Blasdel and Salame visualized orientation columns in monkey visual cortex *in vivo* by staining the brain surface with a voltage-sensitive dye and observed spatial patterns of absorption changes elicited during visual stimuli (1). After this initial finding, it has been shown that functional structures can also be visualized intrinsically, by measuring changes in light reflection without the need for dyes (2). This technique, the measurement of intrinsic reflection changes elicited by neural activation, is called optical intrinsic signal imaging (OISI), and is widely used to map cortical functional structures in neural tissues of living animals (3–9). Because the intrinsic signals were originally found as byproduct

for the contribution of the light scattering changes has not been demonstrated until recently. Here, we will focus on the light scattering component of intrinsic signals. In particular, we will show evidence for the involvement of light scattering changes in intrinsic signals, applications of OISI to functional imaging of the retina using the light scattering component, and depth-resolved functional imaging with OCT.

2. OISI for Functional Imaging from Retina (Functional Retinography)

With the increasing number of people suffering from vision-threatening retinal diseases, such as age-related macular degeneration, there is an urgent need for the development of objective methods to measure retinal function, by which functional disorder can be detected before symptomatic or structural changes occur. The distribution of retinal responsiveness could not be adequately mapped by conventional techniques, such as electroretinogram (ERG). Therefore, we have developed a recording system for measuring flash-evoked intrinsic signals from the macaque retina (13, 14).

We have applied OISI to macaque retina, and successfully demonstrated the topography of cone- and rod-induced neural function by measuring the light reflectance changes following flash stimulus. Because of the differences in anatomical structures, the properties of intrinsic signals in retina are quite different from those in the cerebral cortex. Here, we will focus on the light reflectance changes in two discrete regions in the posterior retina: fovea and posterior retina apart from the fovea (perifoveal regions).

The ocular fundus of Rhesus monkey under anesthesia was monitored via a modified fundus camera equipped with a CCD camera (Fig. 6.2). The intrinsic signals evoked by white diffuse flash stimuli were calculated by dividing the averaged images obtained after the flash by those obtained before the flash (13, 14) (see details in Appendix 1). With an observation light wavelength of 630 nm, the light reflectance from the fovea increased (retinal image became brighter), whereas, the light reflectance from the perifoveal regions decreased (retinal image became darker) following a flash stimulus (Fig. 6.3A). The increase in light reflectance following a flash in the foveal region was attributed to the bleaching of photopigments by visible light (15-18). On the other hand, the decrease in light reflectance in the perifoveal region was attributed to the hemoglobin-related reflectance changes or tissue light scattering changes, which can be observed in the cerebral cortex (13). The pseudocolor map (Fig. 6.3A) shows that the signals in the foveal and perifoveal

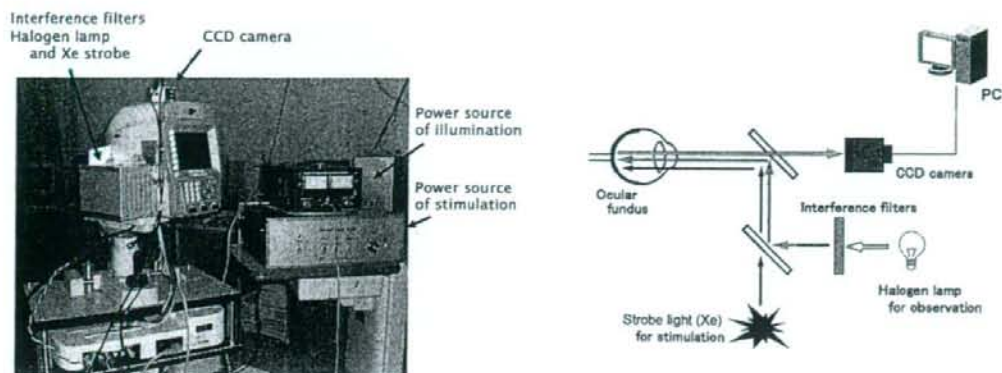


Fig. 6.2. Overall view of the intrinsic signals imaging system for retina (left) and schematic drawing of the experimental setup (right). Throughout the recording trial, the fundus was continuously illuminated with observation light through one of the bandpass filters. (See Color Plate)

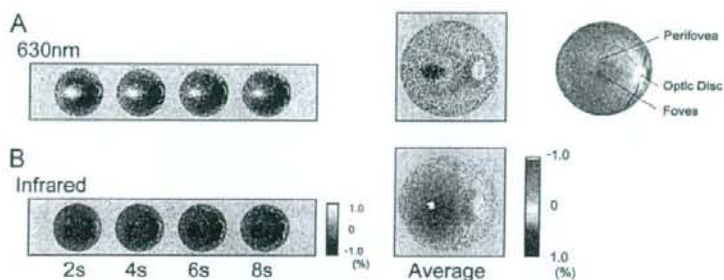


Fig. 6.3. Time courses of two-dimensional images of retina showing light reflectance changes following a flash stimulus observed with 630 nm (A) and infrared (B) light, measured in the posterior pole region of normal retina. The averaged reflectance changes during the first second after the flash are shown in pseudocolor maps on the right. Color indicates relative light reflectance changes from pre-stimulus level. Fundus photograph of a normal macaque retina is shown in the right. (See Color Plate)

regions have different polarities. In the foveal region, the contribution of brightening by photopigment bleaching is greater than that of darkening by light scattering changes.

In retinal optical imaging, we need to take into account two points when visible light is used for OISI: (1) Visible light for observation evokes neural activity and the reflectance can be changed without giving flash stimuli. The baseline retinal reflectance is thus unstable during recording. (2) Following bleaching of photopigments under visible light, the foveal reflectance is dramatically increased (retinal image becomes brighter) and this bleaching-related reflectance change has an opposite polarity to conventional intrinsic signals, which are commonly observed as decreases in light reflectance (retinal image becomes darker).

However, with infrared observation light (840–900 nm), the results differ. The whole posterior region of the retina became darker after the stimulus and the pseudocolor map shows that the most prominent decrease in light reflectance was at the center (Fig. 6.3B). The response topography under the light-adapted condition demonstrated a steep peak of darkening at the fovea, together with a gradual decrease of signal intensity away from the fovea toward the periphery (Fig. 6.4A). This is consistent with the topography of psychophysical cone sensitivity in normal human subjects measured with bright background (19–21). If the optical signal reflects the central accumulation of cone photoreceptors under the light-adapted condition, the local retinal region with high rod density, called the ‘rod ring’, should also be activated under the dark-adapted condition. Following forty minutes of dark adaptation, the intrinsic signal showed additional peaks along the circular region surrounding the macula at the eccentricity of the optic disk, together with the central peak at the fovea (Fig. 6.4B) (22–24).

In order to ensure that the intrinsic signals reflect the neuronal activities in retina, the local optical signal values under light-adapted condition were compared with the local neuronal

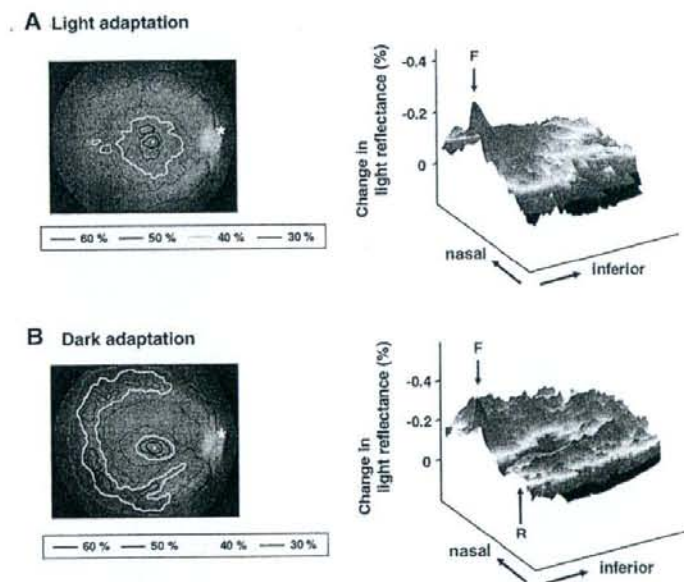


Fig. 6.4. Response topography of normal retina under light-adapted (A) and dark-adapted (B) conditions. The foveal center is indicated by a white dot and the optic disk is indicated by an asterisk. Regions with 60%, 50%, 40% and 30% of the peak signal intensity value at the fovea were outlined by different colors. Pseudocolor topographic maps of light reflectance changes in the inferior retina, profiled along the horizontal meridian, are shown on the right. The location of the fovea is indicated by F, and the crest of ‘rod ring’ is indicated by R. (See Color Plate)