

図3 進行した網膜色素変性症の一例。A, 右眼眼底写真。視力0.9。黄斑とアーケード周囲の網膜色素上皮の変性が疑われる。B, 右眼のFAF (HRA2)。黄斑と色素上皮変性部位の低蛍光がみられる。C, 右眼FAF (Cx-1 (グリーン))。黄斑と黄斑と色素上皮変性部位の低蛍光がみられる。D, 右眼OCT。中心窩周囲も網膜外層の萎縮がみられる。E, 右眼Goldman視野検査。中心暗点と輪状暗点の進行が確認される。F, 左眼眼底写真。視力0.8。黄斑とアーケード周囲の網膜色素上皮の変性が疑われる。G, 左眼のFAF (HRA2)。黄斑と色素上皮変性部位の低蛍光がみられる。H, 左眼FAF (Cx-1 (グリーン))。黄斑と黄斑と色素上皮変性部位の低蛍光がみられる。I, 左眼OCT。中心窩周囲も網膜外層の萎縮がみられる。J, 左眼Goldman視野検査。中心暗点と輪状暗点の進行が確認される。

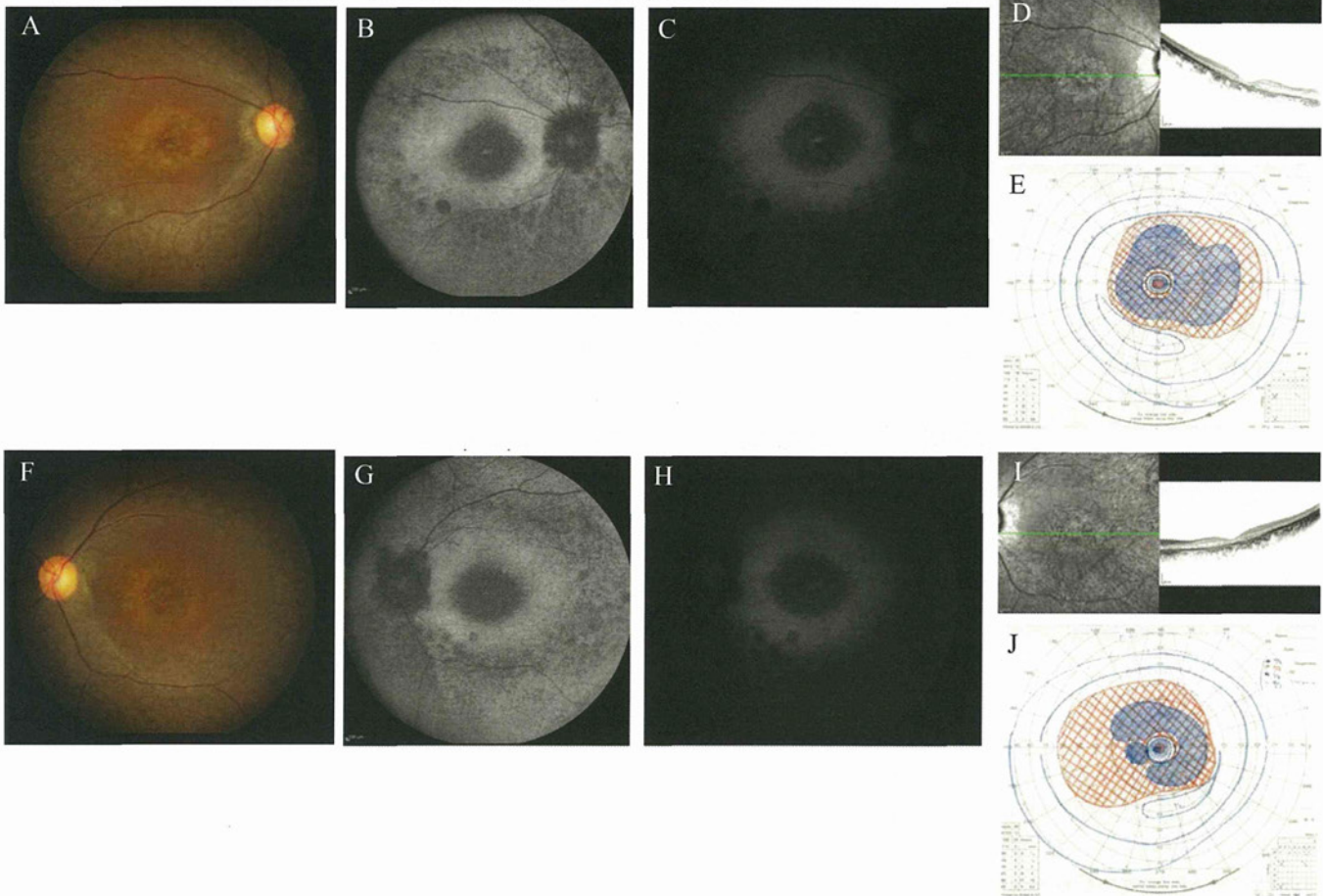


図4 63歳女性。右眼網膜剥離の一例。A, 右眼眼底写真。黄斑にかかる上方胞状網膜剥離がみられる。視力0.2。B, 右眼OCT所見。中心窩剥離と剥離部の網膜外層変化が確認される。C, 右眼FAF (HRA2) 写真。網膜剥離部位が低蛍光となり、剥離領域の確認が容易となる。D, 右眼FAF (CX-1) 剥離領域との検出が不十分である。

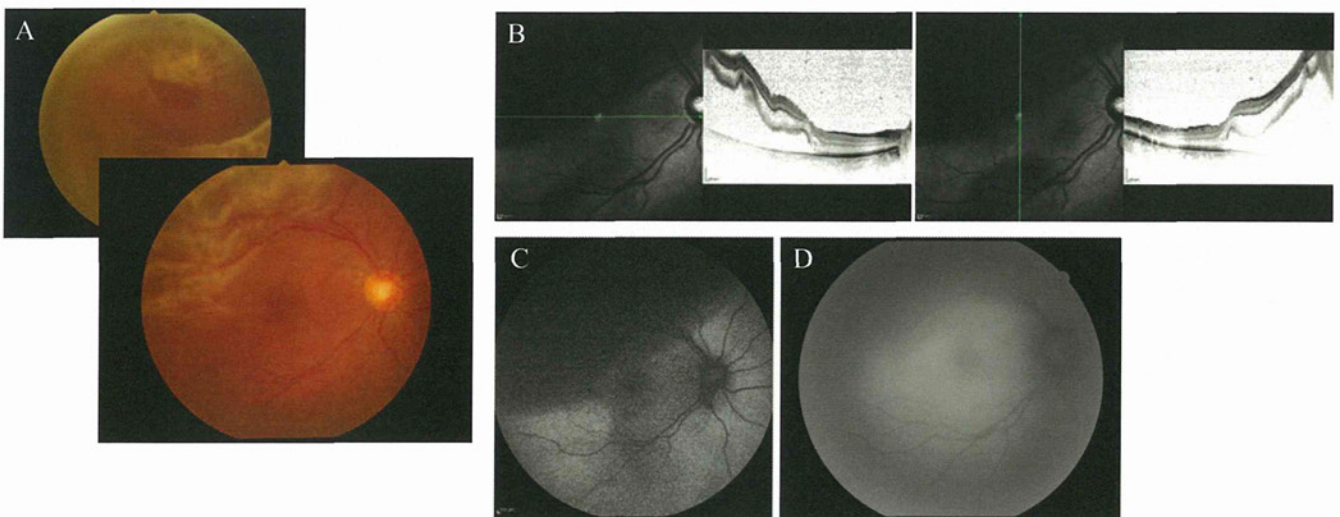


図5 12歳男児。網膜剥離例。A, 眼底写真の通常型カメラとOptos広角眼底カメラの比較。B, FAF (HRA2)とOptosFAFとの比較。両者とも剥離領域の検出に有用であった。OptosFAFで格子状変性部位が過蛍光になる。C, 左眼OCT所見。黄斑剥離が確認される。D, 強膜バックル術後(輪状縮結)術後2日目のOptos眼底写真。網膜復位状態の観察に有利であった。E, 強膜バックル術後(輪状縮結)術後2日目のOptosFAF写真。バックル上の格子状変性部位の過蛍光が描出される。

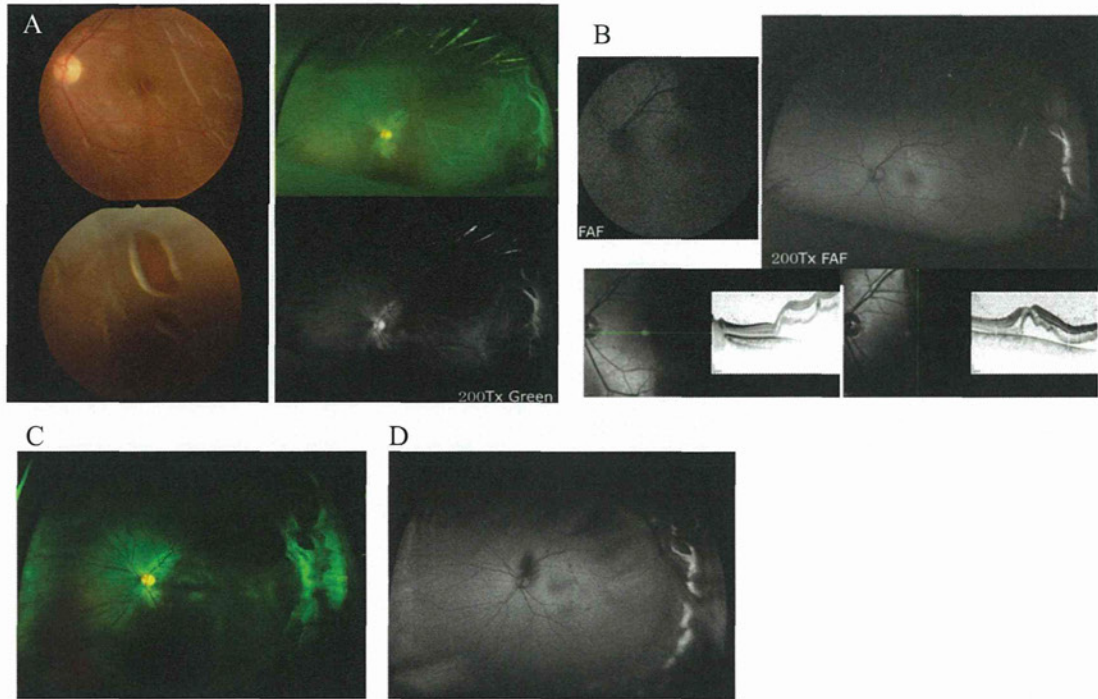
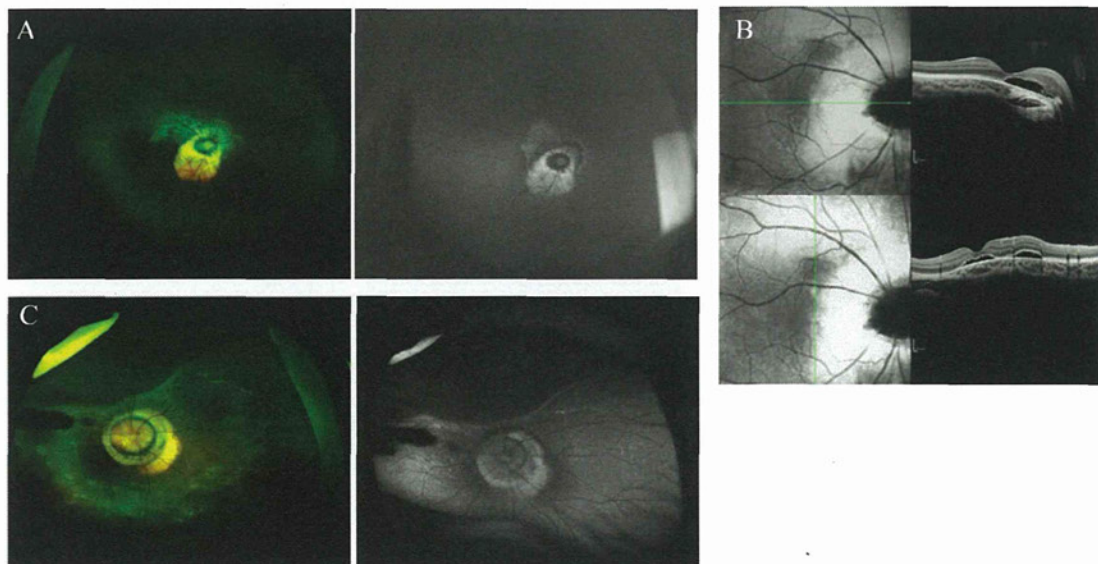


図6 6歳女児の両眼性朝顔症候群の一例。A, 右眼眼底写真とFAF写真 (Optos)。広角写真で全体像の把握が有意であった。乳頭上方と黄斑にかけて限局性過蛍光部位が観察される。B, 右眼OCT所見。FAF過蛍光部位に浅い網膜剥離がみられた。C, 左眼眼底写真とFAF写真 (Optos)。FAFで過蛍光な領域に網膜剥離が存在し、網膜剥離の検出に有用であった。



術式評価に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 貴島 晴彦、圓尾 知之 大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨：脈絡膜上一経網膜電気刺激(STS)法での人工視覚システムのヒトでの実用化の前段階として、イヌを用いて装置の挿入を施行した。脳神経外科では眼窩内強膜ポケットに植え込まれた多点電極に連絡するリードを眼窩外に誘導し体外内装置と接続し頭部皮下にそれを固定するパートを担当した。3頭のビーグル犬にシステムの挿入を行い、その手術方法、装置の形状の検討を行った。

A. 研究目的

脈絡膜上一経網膜電気刺激(STS)法での人工視覚システムのヒトでの実用化の前段階として、体内装置の耐久性の確認ならびに手術手技の確立、手術手技に応じた機械の形状の工夫が必要である。特に脳神経外科のパートでは、体内装置の植え込み手技、装置の形状を検討する目的で本件研究を施行した。

B. 研究方法

本年度の研究はビーグル犬3頭を用いて行った。1頭目を2012年9月29日、2頭目を11月24日、3頭目を2013年1月4日に行っている。

まず、ビーグル犬を挿管下の全身麻酔で管理した。眼窩内強膜にポケットを作成し多点電極を挿入した後に脳神経外科のパートの手技を行った。まず眼窩縁状に約1.0 cmの切開をもうけ眼窩縁を露出した。眼窩縁を約5 mmの幅で切削し、リード線が通過するスペースを作成した。眼窩内からこの切開部までトロッカーのガイド下にリード線を誘導した。眼窩縁部ではチタンプレートを用いリードを固定した（図1）。

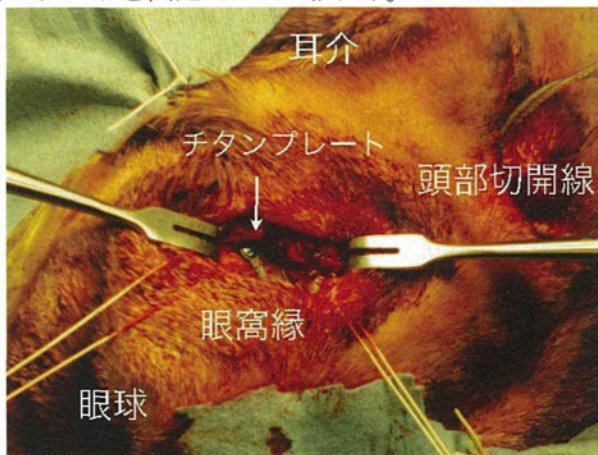


図1 右眼窩縁部でのチタンプレートを用いたリード線の固定

1頭目ではリード線に接続された専用のシリ

コンカバーでリード線を覆い、チタンプレートをそれに通して固定した。2頭目ではリード線と分離されたフリーなシリコンカバー、3頭目はさらに改良型のシリコンカバーを使用した。

次に体内装置を留置すべく、頭部に弧状の切開線を設けた。眼窩縁上の創から頭部の創まで再びトロッカーのガイド下に側頭筋と頭蓋骨の間にリード線を誘導し、体内装置と接続した。1頭目では側頭筋のtemporal lineをまたがる様に体内装置の金属部分に相応する大きさで頭蓋骨をドリルで切削した。コイル部分は側頭筋に切開をもうけ筋膜上に誘導した。2頭目ならびに3頭目では側頭筋上に体内装置の全体を留置した。そこで、システムの動作性の確認を行った後に、装置は絹糸で筋膜に固定した。皮下、皮膚を縫合し終了している。

最後にもう一度システムの動作性の確認を行っている。

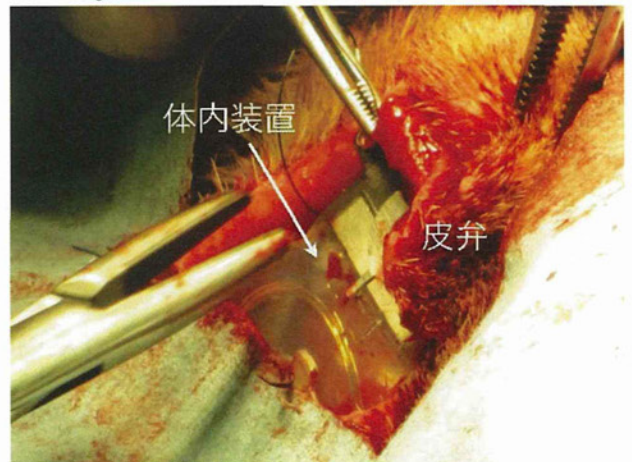


図2 筋膜状に留置した体内装置

本研究は大阪大学動物実験委員会の承認を得ている（計画書番号 動医23-067-004）。

C. 研究結果

1. 眼窩縁での固定について。
眼窩縁の骨の切削は問題なく行えた。ビーグル

犬では眼窩縁骨が一部軟骨化している部位があったが、チタンプレートスクリューの固定には問題を認めなかった。また、シリコンをリードと骨の緩衝物として用いることにより、この部位でのリード線の断線、プレートの脱落は認められていない。最終的には実験終了時の観察が必要である。

2. 頭部での体内装置の固定について

1 頭目のビーグル犬では体内装置の金属部分を骨に埋設するべく骨切削を行い、コイル部分を側頭筋にくぐらせた上で側頭筋の上に固定する方法で行ったが、コイルの接続部分での断線が後に認められた。そのため2ヶ月後に体内装置のみの入れ替えを施行した。2頭目、3頭目では体内装置全体を側頭筋膜上に固定し頭皮下に留置した。この方法ではこれまでのところトラブルは認めていない。

また、体内装置をチタンスクリューで固定する方法を試みたが、ビーグル犬の頭蓋骨の厚さがヒトと比較すると薄いため、スクリュー固定は行えなかった。

D. 考察

眼窩内から眼窩縁を経由し頭部までリード線を誘導することは安全に行い得ることが確認できた。特に、眼窩縁でのシリコンでリードと骨を緩衝させることは、その後のリードの損傷の危険を軽減させるものと考えられる。

頭部での体内装置の留置は、ヒトとイヌでは頭蓋骨の形状や厚さ、筋の大きさや付着部などで大きな違いがあるため、ただちにヒトに応用することは困難である面も多いと考えられる。ただし、1頭目で経験した様に体内装置内でのコイルの損傷を避けるためには、コイル部分と金属部分を安定して固定する必要があると考えられる。ヒトに応用する場合は、皮膚への圧迫を避けるために体外装置の厚みを軽減することも必要である。つまり、骨を切削した上で体内装置を固定する必要があるものと考えられる。

E. 結論

脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法での人工視覚システムのヒトでの実用化の前段階として、ビーグル犬をもちいたシュミレーションは有用であった。今後、ビーグル犬での長期観察を行うことにより、さらなる手術手技の確立、手術手技に応じた機械の形状の変更が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当する危険あり (詳細) /なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy., Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T., *Epilepsy Res.* 103(2-3):195-204. 2013
2. Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome., Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A, Nagai T, Ozono K., *Epilepsy Res.* 102(1-2): 60-70. 2012
3. A novel PET index, 18F-FDG-11C-methionine uptake decoupling score, reflects glioma cell infiltration., Kinoshita M, Arita H, Goto T, Okita Y, Isohashi K, Watabe T, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T., *J Nucl Med.* 53(11):1701-8. 2012
4. Radiation-induced anaplastic ependymoma with a remarkable clinical response to temozolomide: a case report., Khoo HM, Kishima H, Kinoshita M, Goto Y, Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Yoshimine T., *Br J Neurosurg.* In press.
5. Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery., Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Mohri I, Kishima H, Kato A, Sanefuji W, Yamamoto T, Tatsumi A, Murata E, Taniike M, Nagai T, Ozono K., *Brain Dev.* 34(9):731-8. 2012
6. Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex., Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T, Kamitani Y., *J Neurosci.* 32(44):15467-75. 2012
7. Hemifacial spasm caused by intra-axial brainstem cavernous angioma with venous angiomas., Arita H, Kishima H, Hosomi K, Iwaisako K, Hashimoto N, Saitoh Y, Yoshimine T., *Br J Neurosurg.* 26(2):281-3. 2012
8. Clinical characteristics of meningiomas assessed by ¹¹C-methionine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography., Arita H, Kinoshita M, Okita Y, Hirayama R, Watabe T, Isohashi K, Kijima N, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T., *J Neurooncol.* 107(2):379-86. 2012 9.
9. ¹¹C-methionine uptake and intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence as separate index markers of cell density in glioma: a stereotactic image-histological analysis., Arita H, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H,

Hashimoto N, Yoshimine T., *Cancer* 118(6):1619-27. 2012

10. Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients., Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T., *Ann Neurol.* 71(3):353-61. 2012

11. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies., Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Morii E, Kishima H, Maruno M, Kato A, Yoshimine T., *J Neurosurg.* 116(3):574-80, 2012.

12. Imaging (18)F-fluorodeoxy glucose/(11)C-methionine uptake decoupling for identification of tumor cell infiltration in peritumoral brain edema., Kinoshita M, Goto T, Arita H, Okita Y, Isohashi K, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Shimosegawa E, Saitoh Y, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T., *J Neurooncol.*, 106(2)417-25. 2012.

2. 学会発表

1. Khoo Hui Ming, 貴島晴彦, 押野 悟, 谷 直樹, 細見晃一, 圓尾知之, 齋藤洋一, 吉峰俊樹. パーキンソン病に対する低頻度一視床下核脳刺激療法の試み. 第26回 日本ニューロモデュレーション学会 2012/5/26
2. 圓尾知之, 細見晃一, 貴島晴彦, 押野悟, Morris Shayne, 影山悠, Khoo Hui Ming, 吉峰俊樹, 齋藤洋一. パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS). 第26回 日本ニューロモデュレーション学会 2012/5/26
3. 貴島晴彦. 脳の発達から考える小児乳幼児難治性てんかんに対する適正な離断範囲について. 第71回 日本脳神経外科学会学術総会 2012/10/18
4. H.Kishima, S.Oshino, N.Tani, M.Hirata, K.Hosomi, T.Maruo, H.Khoo, T.Yanagisawa, S. Morris, A.Kato, T.Yoshimine. Recovery Of Memory Function Following Selective Amygdalohippocampotomy Via The Inferior Temporal Gyrus. AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 2012 2012/12/1
5. 圓尾知之, 貴島晴彦, 押野悟, 中村元, 谷 直樹, Khoo Hui Ming, 吉峰俊樹. レーザースペックル脳血流計 (LSF) を用いたてんかんモデルにおける経時的脳機能解析 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/17
6. 谷 直樹, 貴島晴彦, Khoo Hui Ming, 押野 悟, 圓尾知之, 細見晃一, 平田雅之, 柳澤琢史, 吉峰俊樹. 側頭葉てんかんの脳内機能結合変化. 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/17
7. 貴島晴彦. 限局した皮質病変に対するてんかん手術の工夫. 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/17
8. Khoo Hui Ming, 貴島晴彦, 押野 悟, 谷 直樹, 圓尾知之, 細見晃一, 柳澤琢史, 平田雅之, 吉峰俊樹. 開頭下のフレームレスイメージガイド定位手術による深部電極留置術. 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/18
9. 押野 悟, 貴島晴彦, Khoo Hui Ming, 圓尾知之, 谷 直樹, 加藤天美, 沖永剛志, 下野九里子, 吉峰俊樹. Posterior Quadrantectomy 術後の神経機能について 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/18
10. 二宮宏智, 中野直樹, 貴島晴彦, 加藤天美, 吉峰俊樹. 難治性てんかんに対する当院での迷走神経刺激療法の初期治療効果 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/18
11. 谷 直樹, 貴島晴彦, 押野 悟, 圓尾知之, Khoo Hui Ming, 小林真紀, 後藤惠, 須貝文宣, 山口浩司, 三原雅史, 木村康義, 高橋正紀, 西川嘉郎, 生塩之敬, 望月秀樹, 齋藤洋一, 吉峰俊樹. 両側 GPi-DBSにより改善を認めた myoclonusdystonia の2例. 第52回日本定位・機能神経外科学会 2012/1/18
11. 貴島晴彦, 柳澤琢史, 押野 悟, 後藤雄子, 圓尾知之, Khoo Hui Ming, 谷 直樹, 平田雅之, 齋藤洋一, 吉峰俊樹. バックロフェン髄腔内投与療法は呼吸機能にどう働くのか? 第52回日本定位・機能神経外科学会 2012/1/19
12. 押野 悟, 貴島晴彦, 圓尾知之, Khoo Hui Ming, 後藤雄子, 平田雅之, 谷直樹, 齋藤洋一, 吉峰俊樹. 脊髄小脳変性症に対する髄腔内バックロフェン持続投与療法 第52回日本定位・機能神経外科学会 2012/1/19
13. Khoo Hui Ming, 貴島晴彦, 押野 悟, 谷 直樹, 細見晃一, 圓尾知之, 齋藤洋一, 吉峰俊樹. パーキンソン病に対する低頻度視床下核脳刺激療法の長期経過. 第52回日本定位・機能神経外科学会 2012/1/19
14. 柳澤琢史, 福間良平, 松下光次郎, 平田雅之, 菅田陽怜, 貴島晴彦, 齋藤洋一, Morris Shayne, 神谷之康, 吉峰俊樹. リアルタイム脳磁計を用いたBMIによる神経義手制御. 第52回日本定位・機能神経外科学会 2012/1/19

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討（分担研究課題）

研究分担者 梅垣 昌士 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学特任研究員

研究要旨：我々は、進行した網膜色素変性症患者に対する視力回復法として、本邦独自の人工視覚システムである脈絡膜上経網膜電気刺激(STS)法を、デバイス開発メーカー（株NIDEK）とコンソーシアムを組織して開発に取り組み、既に2010年に、大阪大学医学部倫理委員会での承認を経て、9チャンネル(Ch)の慢性埋め込み型システムを2名のRPの患者に対して1ヶ月間埋植し、箸箱を認識して把持することが可能であることを示した。我々は、人工視覚の実用化に向けて高レベルの医学研究と方式を採っており、本研究課題においては、電極数を9Chから49Chに増加させ、「読書可能な」人工網膜を実用化することを目的とする。平成24-25年度は、49Chの慢性埋め込み型システムのパーツ（協力企業（株）Nidek 製作）の安全性・有効性試験（家兎、ネコ）を行った後49Chのトータルシステムの安全性試験（イヌ）を行い、最適な刺激パラメータを網膜機能画像を用いた動物実験等により検討した。さらに人工網膜の適応を決定するための低視力者の視力評価法、および適応基準の確立を行っている。平成26年度には多施設で慢性臨床試験(pilot study)の実施を目指していることから、平成24年度はその実施に向けた施設内での体制整備と研究デザインの検討を分担研究として行った。本研究は、現在治療方法がない網膜変性による視覚障害者に、復明の希望を与えるものであり、実用化してこれらの患者が自立した生活を送れる様になれば、介護に要する社会福祉の負担を軽減することにもなる。更に、本人工視覚システムが普及すれば、現在欧米中心の人工臓器技術に対して、わが国より発信できる新技術に繋がるものと期待される。

A. 研究目的

研究代表者らが開発を進める49Chによる脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）法デバイスの臨床試験実施に向け、施設内の体制整備および研究プロトコル策定に向けた準備を行う。

B. 研究方法

1) 臨床試験実施に向けた大阪大学医学部附属病院における臨床試験実施体制の整備

臨床試験実施サポートが行われる大阪大学医学部附属病院未来医療センターにて、臨床研究実施体制の確認を行った。

2) 研究プロトコル策定に向けた準備

研究内容に関する関連資料収集を行うとともに、研究デザイン策定に関する学会での意見交換、セミナーの受講を行った。

（倫理面への配慮）

今年度の研究活動内容においては特段倫理面で配慮を要する事項はなかった。

C. 研究結果

1) 臨床試験実施に向けた大阪大学医学部附属病院における臨床試験実施体制の整備

今年度は、本研究は前臨床試験データの収集と、

試験物の有効性評価方法の確立に向けた検討が行われている段階であり、本研究の具体的な臨床試験開始の準備は行われなかった。既に30以上の臨床研究プロジェクトを支援した実績を持つ大阪大学医学部附属病院未来医療センターにおいて、今後本プロジェクトで行われる臨床試験実施にあたって必要なサポート体制を検討し、実施可能性を検討した。他の試験に倣い、プロジェクトマネージャー、臨床試験コーディネーター、モニターなどのサポート体制は既に確立されており、また、臨床試験実施に向けたプロトコルや試験物概要書のひな形など、試験内容が決定次第必要な文書体系や人員体制が確保できる見込みである。

2) 研究プロトコル策定に向けた準備

本研究の臨床研究プロトコルデザイン策定についても、本年度内は具体的な実施は行われる段階にはなかったが、神経眼科領域の臨床に関して必要と思われる基礎資料収集を行うとともに、2012年5月20日～23日に行われた、米国における臨床研究に関する最大級の学会であるSociety for Clinical Trial年次総会（マイアミ）に出席し、各国統計学等臨床研究デザインのエキスパートとの意見交換を行うとともに、セミナーの受講を行った。

D. 考察

今年度は、臨床研究デザインの策定にあたって必要な前臨床データや臨床における評価指標などが定まっていない段階でもあり、具体的なプロトコル策定にはいたらなかった。しかし、今後研究の進捗とともにこれらの材料がそろえば、類似の神経系デバイスの事例をもとにしたプロトコル策定が可能と考えられ、また大阪大学医学部附属病院未来医療センターにおけるサポート体制も実施可能な状態に整えられていることから、十分に臨床試験実施の準備は整っているものと考えられた。

E. 結論

すでに臨床研究実施については、施設内のポート体制は整っており、前臨床データや評価指標の

確立にあわせ、今後研究デザインの具体的策定を行うことが可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

視機能評価・リハビリテーションに関する研究（分担研究課題）

研究分担者 北澤 茂 大阪大学大学院生命機能研究科・脳神経工学講座 /医学系研究科・脳生理学

研究要旨：人工視覚を使った到達運動のリハビリテーション法開発のために、目標と手先の位置の情報のほかに、背景情報が到達運動の学習に利用されているかどうかを検討した。その結果、我々の脳は背景の中で目標の位置を特定して、運動の修正信号の生成に利用していることが明らかになった。この成果は人工視覚を使った到達運動のリハビリテーションに応用可能である。

A. 研究目的

人工視覚の重要な用途の一つは、対象を視認して手を伸ばして取ることである。この一見簡単な到達運動課題も、実は手と対象の間の誤差の情報に基づいて毎回修正を受けている(Kitazawa ら, *Nature* 1998)。この修正過程がなければ、手は思った場所には到達しない。この修正過程には目標の情報と手先の位置の情報が必要であるから、人工視覚のシステムでも手先と目標の位置情報を提示することが必要である。しかし、人工視覚の入力部にあたる視野カメラには、対象だけではなく、背景の豊富な情報も写り込む。この情報の中から対象だけを抽出して提示するのがよいのか、それとも単純化した背景の情報（たとえば机の輪郭情報など）も提示するのがよいのか。

最近の研究によると、我々は認識対象の位置を背景を基準にした座標系でも表現しているらしい (Boiら, *Current Biology* 2011)。しかし、背景の情報が到達運動の修正にも影響を与えるかどうかについてはなんら知見がない。そこで、本研究では、目標と手先の位置の誤差に基づく修正過程のモデルとして「プリズム順応」の実験系を採用し、四角等で表現した単純な背景の情報が「プリズム順応」を促進したり阻害したりするかどうかを調べた。もし、単純な背景の情報が「プリズム順応」を修飾する効果があるとなれば、人工視覚を使った到達運動のリハビリテーションにおいても、単純化した背景情報を提示することが有効であると結論できる。

B. 研究方法

対象：37名の健常自発参加者を対象として研究を行った。参加者には規定の謝金を支払った。

課題：1) 背景として枠を置き、ランダムな場所に提示した目標に到達運動を行わせた。2) 運動中(0.3秒程度)は液晶シャッターで視覚を遮断し、画面に触れた瞬間に視覚フィードバックを0.3秒与えて、誤差の信号をフィードバックした。3)

このとき、視野をずらすプリズムを入れて、大きな見かけの誤差が生じる状況を作り出した(図1上、点線矢印)。4) 背景は視覚を遮断した運動中に動かない「移動なし条件」、同じ方向に動かす「同方向移動条件」、反対方向に動かす「反対方向移動条件」の3条件を設定した。目標の位置が背景座標系で記憶されるとすれば、同方向移動条件では狙った目標に指が到達したと解釈され、運動制御の誤差は生じず、プリズム順応が生じなくなるはずである。一方、反対方向条件では促進されるはずである。

(倫理面への配慮)

大阪大学大学院生命機能研究科に設置された外部委員を含む生命機能研究科倫理委員会において、研究内容の安全性・必要性に関して、審査・承認を受けて行った。各参加者には事前に研究の内容を説明し、書面で同意(インフォームドコンセント)を得てから実験を行った。

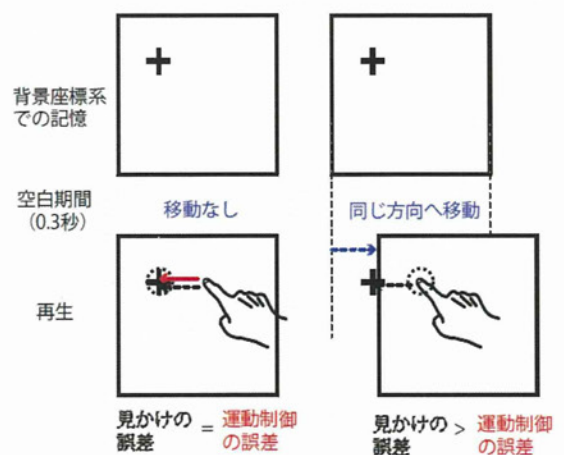


図1 実験のデザイン。楔形のプリズムで目標の見かけの位置をずらす(この図の場合右方向)。運動中に背景が動かない条件(移動なし)と同じ方向に移動する同方向移動条件を図示。反対方向移動条件は省略した。

C. 研究結果

1) 移動なし条件では、通常のプリズム順応が生じた。つまり、プリズムを入れると視野の移動方向に誤差が生じ、試行とともに減少した（図2中央）。そしてプリズムを外すと（61試行目）逆向きに大きな誤差が生じた（残効、矢印）。2) 一方、同方向移動条件ではプリズム順応が生じなかった（図2左）。反対方向条件では逆に促進された（図2右）。これらの結果は、運動誤差の計算に背景座標系が使われていることを明瞭に示す（Uchimuraら、*Journal of Neuroscience* 投稿中）。

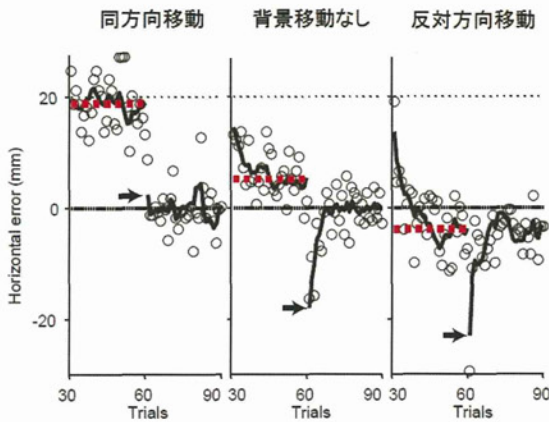


図2 背景移動の効果。背景を移動することでプリズム順応を加速（右、反対方向移動）あるいは原則（左、同方向移動）することができた。

次いで、同方向移動条件で、プリズム順応を修飾する効果が最大となる背景の大きさを調べた。その結果、背景の大きさ（四角の一辺の長さ）が6, 12, 18度のときに有意な効果が生じることが確かめられた（図3）。

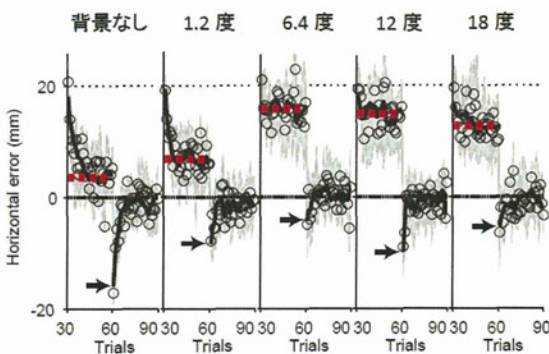


図3 背景の大きさの効果。同方向移動条件でプリズム順応をキャンセルする効果は背景のサイズが6度以上で有意となった。

さらに、どの程度の複雑さの背景が必要であるかを検討するために、1本の線分、2本の線分、四角、

3個の四角、多数の四角の5種類の背景の効果を検討した。その結果、有意なキャンセルの効果が2本の線分以上の複雑さで認められた（図4）。

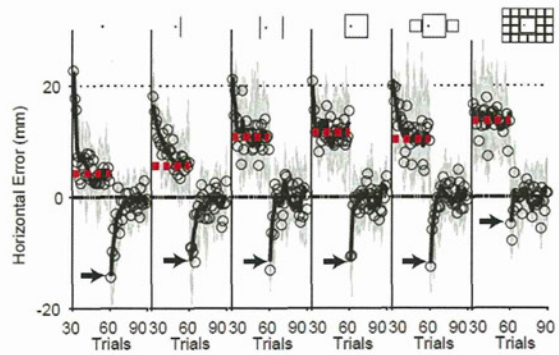


図4 背景の複雑さの効果。2本の線分以上の複雑さで有意な効果が認められた。

D. 考察

プリズム順応は背景を視野をずらす方向と同じ方向に移動するとキャンセルされ、反対方向に移動すると促進された。この結果は到達運動の修正過程に、目標と手先の位置情報だけでなく、背景の情報も利用されていることを明瞭に示している。

また、背景の大きさは6度以上で有効で、調べた最大の大きさの18度でも有効だった。背景の形としては、2本の線分や単純な四角形で十分有効であることが確認できた。

人工視覚の入力装置には、通常のCCDあるいはCMOSカメラが想定されている。軽量小型のCMOSカメラですら画素数は数十万を数え、対象だけでなく、対象が載っている机や、背景の壁、床、窓、などの背景の情報を詳細に含んでいる。一方、現在開発中の人工視覚装置の刺激電極数は7x7の49個である。数十万の画素数の情報からいかに有効な情報を49個に圧縮して提示するのがよいのだろうか。本研究の結果は、カメラの情報から手の位置と目標の位置を抽出するだけでなく、机の輪郭等の単純な背景情報を抽出して提示することが、到達運動の誤差修正に寄与していることを示している。到達運動の誤差が一定の方向に生じてなかなか減少しないという症状が生じた場合は、背景の情報だけを反対方向に動かして修正を促進する、等の応用が可能だろう。

また、到達運動の技能を獲得するためのリハビリテーション環境では、環境に合わせて事前に準備した背景の線画情報を提示することが可能である。明瞭な背景情報を提示することで、到達運動のリハビリテーションを支援することができよう。

E. 結論

我々の脳は、到達運動の修正に、目標と手先の位置だけでなく背景の情報も有効に利用していることが明らかになった。この成果は人工視覚を使った到達運動のリハビリテーションに応用可能である。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Uchimura M & Kitazawa S. Cancelling prism adaptation by a shift of background: a novel utility of allocentric coordinates for extracting motor errors. (Journal of Neuroscience, 印刷中)

2. 学会発表

1) Uchimura M & Kitazawa S. Cancelling prism adaptation by a shift of landmarks during reaching. Human Frontier Science Program Group Meeting, July 13, 2012, Lyon, France.

2) 内村元昭 北澤茂. 背景の移動によるプリズム順応の無効化. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ ポスター発表 2012年7月26日, 仙台.

3) Uchimura M & Kitazawa S. Cancelling prism adaptation by a shift of landmarks during reaching. Nanosymposium in 37th Annual meeting of the Society for Neuroscience, 830.10. October 17, 2012, New Orleans, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

システム開発に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 教授

研究要旨：広範囲な刺激を可能とするスマート電極を2式駆動するシステムの開発を行った。術式評価（ウサギ実験）用としての使用を想定した2×2スマート電極アレイシステムと機能解析（ネコ実験）用として1×2スマート電極アレイシステムを開発し、その基本実証を行った。

A. 研究目的

人工網膜デバイスを用いて歩行を可能にするためには、広い視野を提供する必要があるが、このためには電極アレイの面積の拡大が必要である。分散型刺激デバイス方式に基づき広範囲な刺激を実現できるスマート電極の開発と電極配置などの実装方式の開発を行う。

B. 研究方法

高分解能化と視野広角化には分散型が有効であるが、その場合電極と半導体チップとを融合させたスマート電極とすることで、独立した刺激電流駆動が可能となり、刺激電極アレイにおいてもシステム構成が簡素化でき高分解能化が容易になると期待される。Ptバルク電極に半導体チップを融合させたスマート電極の開発を行い、基本的な電気特性とin vivo機能評価を実施する。

人工網膜デバイスを用いて歩行を可能にするためには、広い視野を提供する必要があるが、このためには電極アレイの面積の拡大が必要である。分散型刺激デバイス方式に基づき広範囲な刺激を実現できる電極配置などの実装方式の開発を大阪大学医学部不二門教授グループと連携して実施する。具体的にはスマート電極を2式駆動するシステム（2叉デバイス）の開発を行う。

C. 研究結果

図1に示すようなスマート電極を作製した。Pt弾丸電極は亜急性臨床試験に使用した電極とほぼ同じ構造、材質である。ポリイミドフレキシブル基板にカシメ実装によりPt弾丸電極を実装した。またCMOSチップはフリップチップ実装によりフレキシブル基板に実装した。実装したスマート電極を用いて、PBSでの電荷注入実験を行い正常の動作を確認した。更に、このスマート電極を2極実装した図2に示す電極アレイデバイスを試作し、ネコによるin vivoでの機能実証を行った。弾丸電極のサイズは直径300 μm 、高さ300 μm である。ネコ眼球にフォーク型試作デバイスを2ヶ所に埋植

し、双極性パルスにより網膜を電気刺激した結果、視交叉に刺入した電極により神経応答を観測することができた。閾値は約200 μm であった。

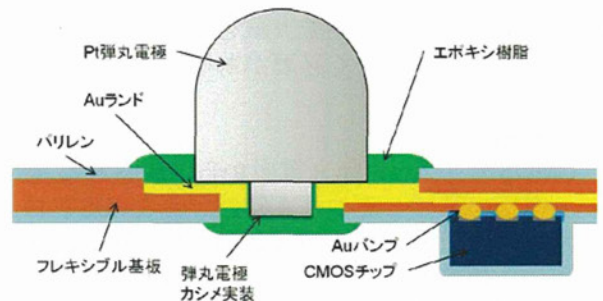


図1：スマート電極構造模式図

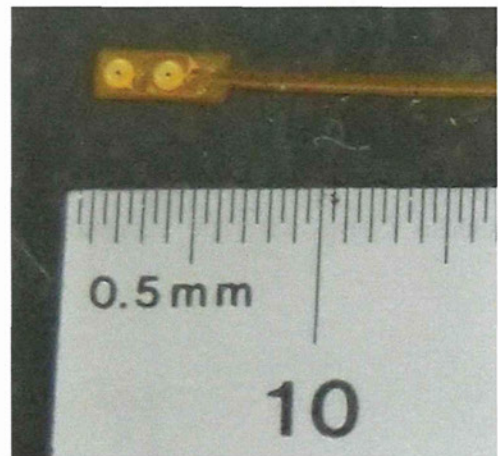


図2：ネコ埋植実験用スマート電極（2極）

これらの結果をもとに、図3に示すようなスマート電極を2式駆動するシステム（2叉デバイス）を試作した。この場合、2×2のアレイを2分岐させて、計8極デバイスとしている。このデバイスを家兎眼内に埋植し術式の確認を行ったところ、眼底写真等より問題なく埋植できることを確認した。

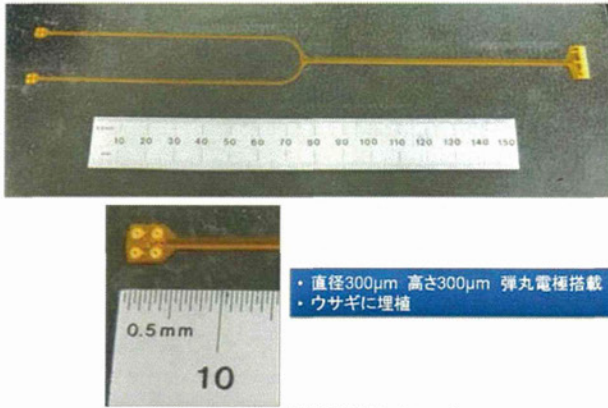


図3：2叉刺激電極アレイ

D. 考察

今後はより電荷注入効率が高いフェムト秒レーザー加工Pt電極やIrOx, TiN等をコーティングした高性能電極を用いた刺激実験を行うと共に、長期安定性を確認していく必要がある。

E. 結論

CMOSチップとPt弾丸電極から構成されるスマート電極の試作とその基本特性評価をPBS中およびネコ眼内埋植による網膜刺激実験で行い、正常な動作を確認した。またより広い視野を獲得するための二又デバイスを試作し、基本特性の評価と術式の確認を行い、良好な結果を得た。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi

Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Smart electrode array device with CMOS multi-chip architecture for neural interface," Electron. Lett. 48 (21), 1328-1329, 2012.

Yi-Li Pan, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Optimization of Sputtering Condition of IrOx Thin Film Stimulation Electrode for Retinal Prosthesis Application," Journal of Physics: Conference Series, 352, 012005-8, 2012.

Yi-Li Pan, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Sputtering Condition Optimization of Sputtered IrOx and TiN Stimulus Electrodes for Retinal Prosthesis," IEEJ, 8 (3), 2012 accepted.

2. 学会発表

Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, A Smart Electrode Array Devices with CMOS Microchip for Neural Interface, "International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2012 X(Bio4Apps 2012)" Nov., 2012, Singapore.

平松 祐樹, 東丸 幸江, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 寺澤 靖雄, 神田 寛行, 不二門 尚, 太田 淳, "CMOS チップ搭載フォーク形人工視覚デバイスの作製と機能実証", 応用物理学会 学術講演会, Sept., 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）方式による人工視覚の実用機の開発

（分担研究課題）

研究分担者 小澤 素生 株式会社ニデック 社長

研究要旨：(1) 2010 年に実施した 3×3ch の刺激電極を有する脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）方式人工視覚システムによる 1 ヶ月間の亜急性臨床試験では、網膜への電気刺激を続けると S/N が低下することが確認されており、新しく開発する 7×7ch に解像度を上げた装置では、網膜を刺激する電極数を抑制しながら物の形が認識し易い刺激方法が有効であると考えられる。カメラの撮影画像を直接二値化する従来の処理をエッジ抽出した後に二値化すると、白い面積の比率が高い画像では刺激電極数を 10～32%減らすことができた。一方、黒い背景で細い白い物を撮影すると刺激電極数が増える傾向があるが、元の刺激電極数が少なく形状変化を誇張するため物の形状を認識し易くする効果が期待された。

(2) 人工視覚システムの有効性を評価する際に必要となる指数弁以下の患者の視機能を定量的に評価する装置を開発した。

(3) 刺激電極数を 3×3ch から 7×7ch に増やしたことに伴い網膜の圧迫を軽減する為に白金製刺激電極を小型・高性能化しており、この電極による電気刺激の安全性を評価した。試験では評価用の刺激電極で家兎網膜に対して 1 日 8 時間、1 ヶ月にわたる通電を行い生体および電極に与える影響を評価した。通電に起因した明らかな組織損傷は見られなかった。また刺激電極についても 1 ヶ月の通電による劣化は確認されなかった。

A. 研究目的

7×7ch の脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）方式人工視覚システムによる慢性臨床試験を実施するにあたり、以下の技術開発を行う。

(1) カメラ画像の刺激信号への変換方法の改善
STS方式の人工視覚システムで網膜への電気刺激を続けると、視野に霞がかかたり自己発火が生じて、S/Nの低下が起きることが従来の亜急性臨床研究で確認されている。これを低減する為に、単位時間あたりに刺激出力する電極数を減らすとともに、対象物の認識をし易くする効果的な刺激方法を探索する。

(2) 指数弁以下の視機能定量評価装置の開発
人工視覚システムの有効性を検証するために指数弁以下の視機能を定量的に評価する装置を開発する。また、人工視覚埋植後のリハビリテーションに使用できる機能を持たせる。

(3) 小型化した刺激電極の安全性の検証
新しく開発した小型・高性能化した刺激電極による、網膜への長期の電気刺激によって(a)生体に損傷が生じない、(b)刺激電極が劣化しない、の2点を実証するために、家兎網膜に慢性的に電気刺激を与えその影響を評価する。現時点では、1ヶ月刺激群の1例目のみが試験終了しているため、本文書ではこの1例目の結果のみについて報告する。

B. 研究方法

(1) カメラ画像の刺激信号への変換方法の改善
カメラ画像の処理工程を検討するために変換の中間工程の画像をリアルタイムで確認できるジグ（画像処理ソフトウェア）を開発して撮影画像から目的に叶う刺激電極出力をするアルゴリズムを探索して、実際に撮影画像で評価する。

(2) 指数弁以下の視機能定量評価装置の開発
眼科医、視能訓練師の意見を伺い要求仕様に基づいて指数弁以下の患者の視機能を定量的に評価する装置を開発する。

(3) 小型化した刺激電極の安全性の検証
刺激電極として、図 16 に示す評価用電極アレイを用いた。2 個の白金製ポーラス電極の直径は 0.5 mm で高さは 0.3 mm である。眼球内に直径 0.5 mm で長さ 3 mm の白金で作られた硝子体電極を刺入し、これと前記刺激電極の間で通電を行った。2 極電極中の 1 極に対してのみ慢性通電を行い、もう 1 極については慢性通電せずに測定だけを行った。刺激条件として、Cathodic-First、パルス幅 0.5ms、パルス高さ 1.5mA、周波数 50Hz の双極電流パルスを用いて 1 日 8 時間、1 ヶ月にわたり通電した。通電終了後に刺激電極近傍の組織切片を作成、HE 染色を行い組織損傷の有無を確認した。また電子顕微鏡で通電前後の刺激電極の表面形状を観察し電極劣化の有無を調べた。

(倫理面への配慮)

本動物実験の実施にあたっては関連する法令、指針及び人道的動物実験の原則を尊重した実施計画を作成して、社内の動物実験規定に基づき動物実験委員会の承認の下で実施した。

C. 研究結果

(1) カメラ画像の刺激信号への変換方法の改善

図 1 の操作画面で以下に示す各種設定を変更しながらその効果を確認できるジグを開発した。
(a) カメラで取得した画像 (図 1 の①) に対して、画像処理 (エッジ抽出 (sobel) ・エッジ強調) の処理を加える。(画像処理無しも可能) (図 1 の②)
(b) 7×7 の電極エリアに画像を分割した各電極用画像の二値変換出力または多値出力 (グレースケール) する。(図 1 の③)
(c) 7×7 の画像に対して画像処理 (エッジ抽出 (sobel) ・エッジ抽出 (Canny)) の処理を加える。(画像処理無しも可能) (図 1 の④)
(d) カメラ入力画像と画像処理の結果を比較し評価することができる。(図 1 の①、⑤)

これらの条件を組み合わせることで刺激電極数を減らしても対象物の認識がし易い画像処理工程について定性的に検討した結果、エッジ抽出後に二値化する処理が有効であった。以下にこの処理で実画像から得られる電極刺激について報告する。
(A) 数字の 0 を入力画像にして、エッジ抽出のオフ (図 2) / オン (図 3) を比較した。エッジ抽出オンにすると白い背景は黒くなり文字の輪郭部分が白くなる。この結果、刺激する電極数を 32% 減らして (31ch→21ch) 0 と識別することができた。

(B) 黒い背景に比較的大きな面積で単純な形状の対象物 (白いコーヒークップ) を入力画像にして、エッジ抽出のオフ (図 4) / オン (図 5) を比較した。エッジ抽出をオンにすることで輪郭のみの刺激となり、刺激出力する電極数を 10% 低減して (20ch→18ch) 形を認識することができた。
(C) 次に白い面積が少ない画像でも撮影した物を認識できるか確認した。スプーン (図 6) とフォーク (図 7) とナイフ (図 8) について、先端部形状の違いを識別することができた。

(2) 指数弁以下の視機能定量評価装置の開発

パソコン (検者側) とディスプレイ (患者側) を接続したデュアルディスプレイの環境で使用する視機能評価システムを開発した。パソコン (検者側) では、ディスプレイ (患者側) に映す視標のパラメーターの設定および視標の表示状態の確認を行う。ディスプレイ (患者側) では、視標を表示し、患者の画面タッチの入力を受け付け、効果音を鳴らしたり音声で状況を被験者に知

らせる。(図 9) 装置には次のモードがある。

(a) 静的視標検査: 静的な視標をディスプレイ (患者側) に表示し、患者が視標の向きを判別する検査。アルファベットの 'E' の向きを判別する検査 (図 10)、縞の向きを判別する検査 (図 11)、長方形または正方形の呈示位置を判別する検査 (図 12)、全面黒または全面白を判別する検査がある。
(b) 動的視標検査: 視標の移動方向を判別する検査。視標の種類は縞、単一棒、水玉がある。また、患者が長方形の視標が移動した方向に、画面上で指をスライドさせる検査がある。(図 13)
(c) 視覚リハビリテーションを目的とした検査: 長方形の視標を左・真ん中・右のどこかに呈示し、それをタッチする検査 (図 14) と、正方形を 4×4 の配列のどこかに呈示し、それをタッチする検査 (図 15) がある。タッチした結果を音声で患者に知らせる機能があり、ずれの方位を音声で、ずれの程度を音声の発音回数で知らせる。例えば、みぎに大きくずれていた場合、“みぎ、みぎ、みぎ” と発音する。

タッチパネルディスプレイを使用して検査視標をパラメーターで設定することにより、視標の大きさや移動速度の他に、被験者がモニターをタッチする位置の誤差情報を数値化して、指数弁以下の視機能を定量的に評価することができる。

(3) 小型化した刺激電極の安全性の検証

図 17 に 1 ヶ月通電後の電極近傍の組織標本写真を示す。刺激電極と強膜組織の界面に軽微な炎症性組織が認められるが、網膜の層構造および細胞数に明らかな異常は認められなかった。

1 ヶ月通電前および摘出後の刺激電極表面を電子顕微鏡で観察した結果を図 18 に示す。1 ヶ月通電前後で明らかな形態的变化は見られなかった。

D. 考察

(1) カメラ画像の刺激信号への変換方法の改善

(a) 数字の 0 の形状についてはエッジ抽出を行った場合は線の両エッジを検出するため、エッジ抽出機能オフの方が少ない画素で入力画像に近い 0 の形状となった。(図 2、図 3) また、白い背景に黒の文字を表示する書籍等の読み取りでは、刺激極性を反転させて文字の形状を電極で刺激する機能が有効であると考えられる。
(b) 黒い布の上に置かれたスプーン (図 6) とフォーク (図 7) とナイフ (図 8) を認識する評価では、(a) で考察した理由により画素数が増える傾向があるが、元の刺激電極数が少なく形状の変化を誇張するため物の形状を認識し易くする効果が期待される。

(c) 今回の評価システムで用いたエッジ抽出法 (Sobel) ではエッジ抽出結果の線が細く、二値変換の閾値を低く設定しないと電極がオンしない (刺激出力されない) ことが確認された。微細な信号変化の影響を受けずに適正な刺激をするには線を太くする等のアルゴリズムの検討が必要である。

(d) 実機ではソフトウェアによる画像処理は CPU の能力面での制約があり、実時間に近い刺激出力をする為には、最適化したアルゴリズムをハードウェア (FPGA 等) に組込む事でシステムとしての最適化がはかれる。

(d) 対象物および周囲の状況に応じたカメラ制御 (ゲイン・ガンマ 等) を行いコントラストを最適化することで認識率が改善すると考えられる。

(2) 指数弁以下の視機能定量評価装置の開発

人工視覚システム埋植手術前後の視機能の評価、埋植後における人工視覚システムのスイッチオン/オフの比較、リハビリテーションによる改善効果の定量化の用途での利用を想定しており、複数の試験結果を統計処理したり、比較検討するためにグラフや表にする機能があると有効と考えられる。また、検査条件を揃えるためにはモニターの輝度やコントラストの設定についても配慮する必要が有ると考えられる。

(3) 小型化した刺激電極の安全性の検証

過去の実験では埋植した刺激電極の機械的圧迫により網膜に損傷が生じる事例が報告されている。図 17 の組織標本観察から網膜の層構造や細胞の顕著な変化は無く、網膜に対する機械的圧迫は改善されたことが示唆される。過去の損傷事例が高さ 0.5mm の刺激電極を用いていたのに対し、圧迫を改善するために高さ 0.3mm の電極を使用したことが奏功したものと思われる。

摘出眼の組織標本の観察結果からは、電極近傍に軽微な炎症反応が認められたが、これは非通電の電極でも同様であったことから、通電とは無関係の現象と考えられる。

E. 結論

(1) カメラ画像の刺激信号への変換方法の改善

カメラで撮影した画像を直接二値化する方法をエッジ抽出処理後に二値化する方法に変更することにより、白い領域が広い場合は刺激電極数が低減する傾向があることが確認できた。また、白い領域が少ない場合は刺激電極数が増加する傾向が有るが、形状の認識をし易くする効果が確認された。一方で、白い紙に書かれた黒い文字の認識では白黒反転して二値化する処理が適切であった。実機開発ではこの様な状況を考慮した画

像処理アルゴリズムの開発とハードウェア処理によりシステムとしての最適化を図る。

(2) 指数弁以下の視機能定量評価装置の開発

製作した視機能評価装置を眼科医や視能訓練師により、臨床で使用する際に問題点や改善点が無いか事前に確認して頂き、臨床研究に向けて完成度の高い装置を準備する。

(3) 小型化した刺激電極の安全性の検証

今回の試験では、慢性通電によって生体組織、刺激電極いずれも障害発生を示唆する結果は得られなかった。しかしながら現時点では 1 例分のデータしかなく結論を下すには時期尚早である。引き続きデータの追加およびより長期間の通電試験を実施してゆく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Terasawa, Y.; Tashiro, H.; Osawa, K.; Ozawa, M.; Noda, T. & Ohta, J.

In Vivo Charge Injection Capacity of Platinum Bulk Electrode with Laser-formed Porous Surface
Proceedings of Neural Interfaces Conference, 2012, 179

Terasawa, Y.; Tashiro, H.; Osawa, K.; Ozawa, M.; Noda, T.; Ohta, J. & Fujikado, T.

Porous Platinum Electrodes for Retinal Prostheses
IOVS, 2012, E-Abstract 5538

中野由香梨; 寺澤靖雄; 田代洋行; 大澤孝治 & 小澤素生

生体内での電荷注入能力評価
人工臓器, 2012, 41, S-124

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2012-260735 (出願日 H24. 11. 29)

「視機能評価プログラム及び視機能評価装置」
発明者: 不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

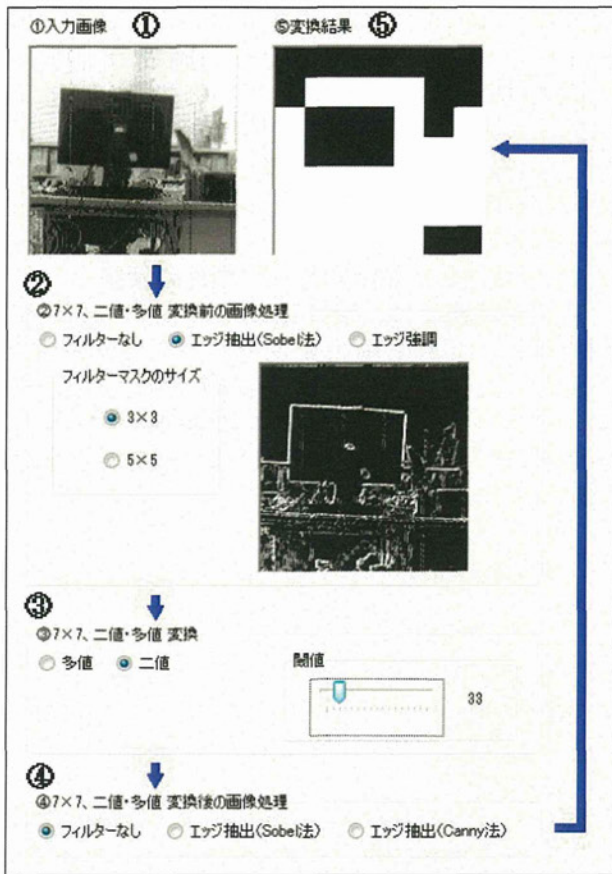


図 1. 評価用ソフトウェアの操作画面



図 5 コーヒーカップをエッジ抽出(Sobel)し、2 値の 7×7 に変換



図 6 スプーンをエッジ抽出(Sobel)し、2 値の 7×7 に変換



図 7 フォークをエッジ抽出(Sobel)し、2 値の 7×7 に変換



図 2. 数字の 0 を 2 値の 7×7 に変換

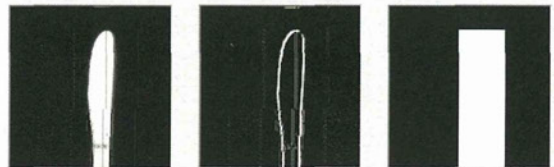


図 8 ナイフをエッジ抽出(Sobel)し、2 値の 7×7 に変換



図 3. 数字の 0 をエッジ抽出(Sobel)し、2 値の 7×7 に変換



図 9 視覚リハビリテーション/評価のイメージ

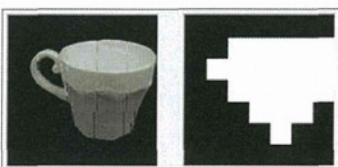


図 4 コーヒーカップを 2 値の 7×7 変換に変換

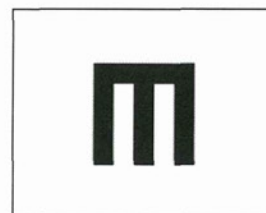


図 10 E 視標



図 11 縞視標

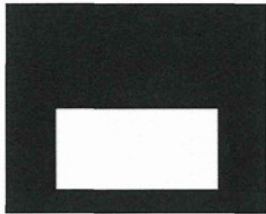


図 12 視標位置同定

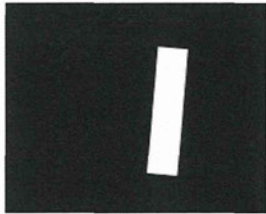


図 13 運動方向識別



図 14 長方形の視標

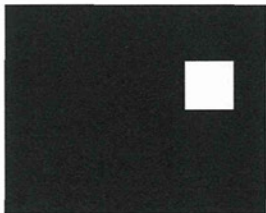


図 15 正方形の視標

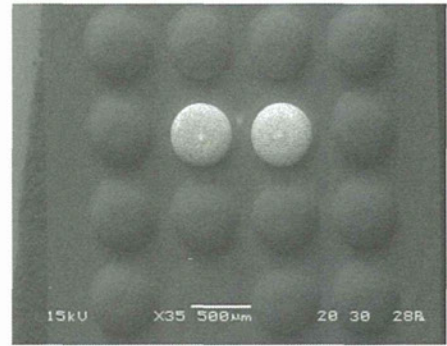


図 16 電極アレイ。中央上部の白色部分がポラス電極実装部である。写真では 44 配列の構造が見られるが、白色部分以外は、パリレン基板を電極同様の寸法形状に整形したダミーである。

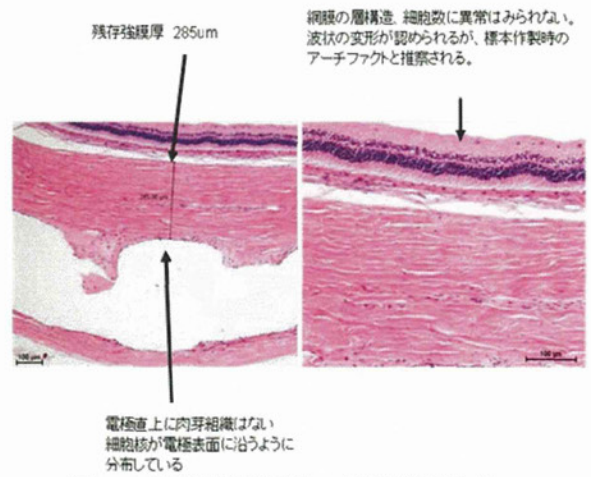


図 17 通電電極近傍の組織観察結果

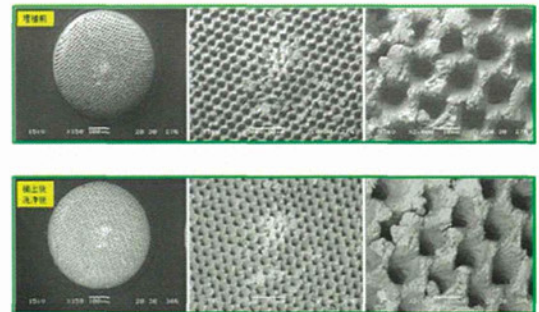


図 18 通電電極の電子顕微鏡写真。上段は埋植前、下段は摘出後に撮影したもの。埋植前後で形態的に大きな変化は認められない。

研究成果の刊行に関する一覧表

1. Yamaguchi T, Mihashi T, Kitaguchi Y, Kanda H, Morimoto T, Fujikado T. Adaptive optics dioptric scanning ophthalmoscope with a wider field of view similar to those of normal ophthalmoscopes. *Opt Lett.* 37(13):2496-8, 2012
2. Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H, Nishida K, Fujikado T. Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 28:53(7):4254-61, 2012
3. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Sawai H, Miyoshi T, Osawa K, Ozawa M. Clinical Trial of Chronic Implantation of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation System for Retinal Prosthesis. *SENSORS AND MATERIALS.* 24(4) SI :181-187, 2012
4. Sakaguchi H, Kamei M, Nishida K, Terasawa Y, Fujikado T, Ozawa M, Nishida K. Implantation of a newly developed direct optic nerve electrode device for artificial vision in rabbits. *J Artif Organs.* 15(3):295-300, 2012
5. Hirakata A, Inoue M, Hiraoka T, McCuen BW 2nd¹ (¹Department Ophthalmology, Duke Univ, Durham, NC). Vitrectomy without Laser Treatment or Gas Tamponade for Macular Detachment Associated with an Optic Disc Pit. *Ophthalmology* 119:810-818, 2012
6. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A. Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 153:111-9.e1, 2012
7. Rii T, Itoh Y, Inoue M, Hirakata A. Foveal cone outer segment tips line and disruption artifacts in spectral-domain optical coherence tomographic images of normal eyes. *Am J Ophthalmol* 153:524-529, 2012
8. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A. Correlation between Length of Foveal Cone Outer Segment Tips Line Defect and Visual Acuity after Macular Hole Closure. *Ophthalmology* 119:1438-46, 2012

9. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Hirakata A, Tokoro T: Intrachoroidal Cavitation in Macular Area of Eyes With Pathologic Myopia. *Am J Ophthalmol* 154(2): 382-393, 2012
10. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 103(2-3):195-204, 2013
11. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. Electrographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol.* 71(3):353-61, 2012
12. Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta. Smart electrode array device with CMOS multi-chip architecture for neural interface. *Electron. Lett.* 48 (21): 1328-1329, 2012.