

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法）の実用化
（分担研究課題）

研究分担者 貴島 晴彦 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 講師
研究協力者 圓尾 知之 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：読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法）の実用化をめざすにあたり、本年度は慢性臨床試験を行うべくデバイス埋植を行った。1年間の埋植に耐えうるSTSデバイス（頭部）埋植の術式を検討した。さらにそれに対応する、デバイスの改善をおこない実際に埋植を施行した。

A. 研究目的

脳神経外科のパートでは、脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法の慢性臨床試験を行うに際し、1年間の慢性臨床試験に対応できるデバイスの埋植を行うことを目的とした。具体的には、安全かつデバイスが損傷されることなく、安定して作動する頭部装置の埋植方法を検討すること、ならびにそれに応じた頭部デバイスの形状の改良を行うこと、さらに実際の埋植を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. 埋植までの準備

デバイスの頭部への埋植法を検討する。まずこれまでにビーグル犬を用いて行った、慢性研究の結果を検討する。その結果から、今回の慢性試験での手術方法、およびデバイスの形状の改良を行う。

2. 患者埋植方法の検討

術前のCT、MRIの画像データからの植え込み位置のシュミレーションを行う。

対象患者の頭部を3次元で再構成し側頭筋、皮膚、頭蓋骨の形状を把握したうえで、皮膚切開部位、筋層の取り扱い、埋植位置、頭蓋骨の切削などの手順を決定する。

3. 患者への埋植

上記手順、方法に従い慢性臨床試験にむけたSTSデバイス（頭部）埋植を行う。

C. 研究結果

1. 埋没までの準備

ビーグル犬に埋植した3台の装置のうちの1台で経過中7ヶ月から通信不良を認めた。摘出し検索したところ体内コイルの断線を認めた。断線は繰り返されたまげ負荷によるものであると考

えられた。

これらのことから、頭部装置を慢性的に留置する場合は、システムの固定を強固にし、ずれや曲げによる負荷がかからない改良が必要であることが推察された。

そこで、頭部装置は頭蓋骨に強固に固定する方法を採用した。そのために頭部デバイスのチタン部分に骨固定用のスクリーを留置するネジ穴を複数箇所設けた（図1）。

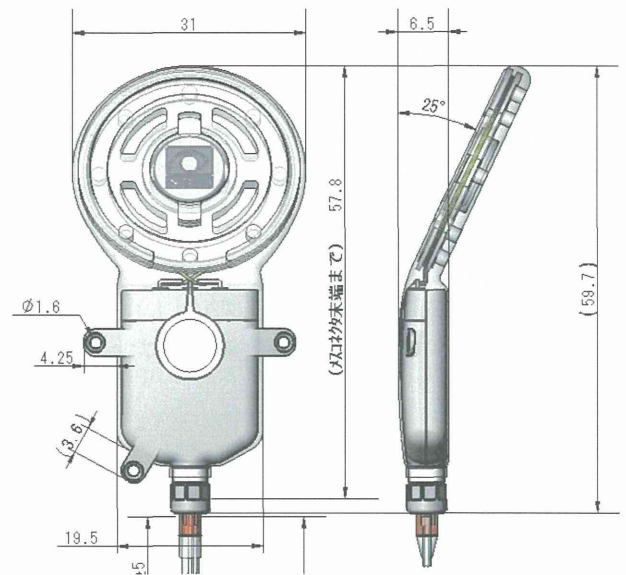


図1 慢性臨床試験用の頭部装置の形状

2. 患者埋没方法の検討

対象患者の術前にthin slice でMRI、CTの撮影を行い、3次元で再構築した。側頭筋の位置、頭蓋骨の厚さ、頭蓋骨の形状から頭部デバイスの埋植位置の決定を行った（図2）。

まず、皮膚切開はデバイスやリード上に設置されない様に、耳介から後方に凸を持つ円弧状に行う。デバイスのチタン部分は側頭筋下に設置し、頭蓋骨を切削し（骨内板は残す）スクリーで固

定する。

通信コイル部分は、側頭筋下に設置すると皮膚からの距離のため通信の安定性の懸念が生じることから側頭筋に切開を設けその部分から通信コイル部分を皮下（筋膜上）に導出し固定する。余剰のリードはできるだけ側頭筋下に留置する。以上のような術前計画とした。

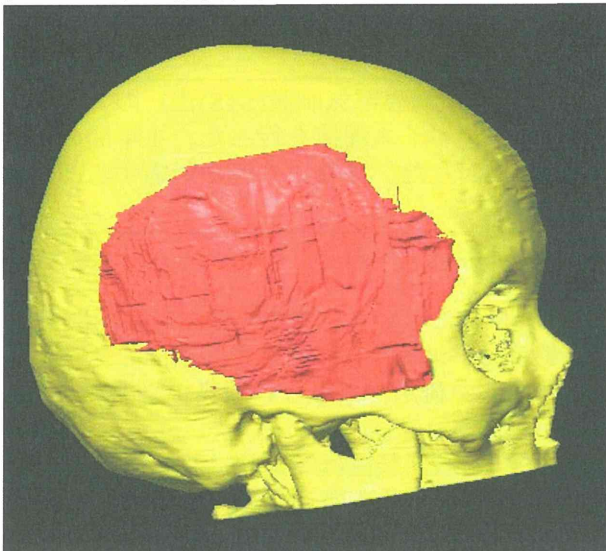


図2 術前の頭蓋骨、側頭筋の3D再構築画像

3. 患者への埋植

慢性臨床試験用の人工視覚システムの埋植は2014年1月30日に施行した。

対象は64歳女性の右眼。原疾患は網膜色素変性症である。視覚は光覚弁程度であった。

手術に先立ち

頭部皮膚切開線のマーキング（手術前）

右側頭筋後縁より約2cm後方を凸とする円弧状の皮膚切開線を設定し（切開創I）、その皮膚切開線に沿って幅1.5cm程度剃毛した。

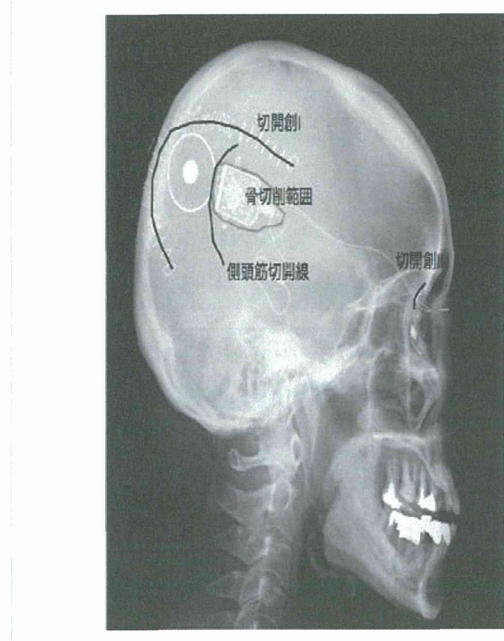


図3 手術の概要

眼科の局所麻酔下による眼球手術に引き続き全身麻酔後

仰臥位で頭部を約45°左へ回旋させた状態で固定した後、右眼窩外側縁に1.5cmの皮膚切開（切開創II）を行い、直下の側頭筋膜を切開剥離し眼窩外側縁の骨表面を露出させた。次にリードが固定できるように、頭蓋骨眼窩外側縁に幅5mm、深さ3mmの骨溝をドリリングにて作成した。

眼窩内操作終了後、ピールオフ可能なパッサーを使用してリードを結膜下より切開創IIまで通し、眼窩外側縁でプレートおよびスクリューを用いてリードを骨溝に合わせて固定した。次に、切開創I（右側頭部）を切開し、側頭筋膜上を剥離し前方へ皮弁を翻転させ、電気メスにて側頭筋を凝固切開し前方へ翻転させ頭蓋骨を露出した。本体デバイスの形状および厚み（6.5mm）に合わせて側頭骨を4.5mm程度の深さにドリリングした。次にパッサーを使用して切開創IIから切開創Iまで側頭筋下（頭蓋骨表面に沿って）にリードを切開創Iまで誘導し、リードと本体デバイスのコネクタを接続した。

デバイスの動作チェックを行なった後に本体デバイスを骨削除部分に留置して2か所をスクリューで固定した。デバイス表面を側頭筋で覆うように側頭筋膜を3-0バイクリルにて縫合閉鎖し、切開創Iは帽状腱膜、皮下を3-0バイクリル、表皮はステープラにて層々縫合した。また切開創IIは皮下を3-0バイクリル、真皮を4-0 PDSにて縫合し、表皮はS-Sテープで閉創し手術を終了した（図3）。

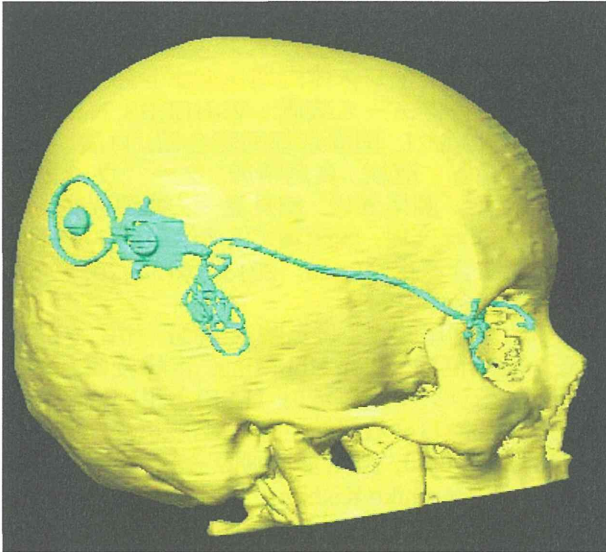


図4A 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像（側面）

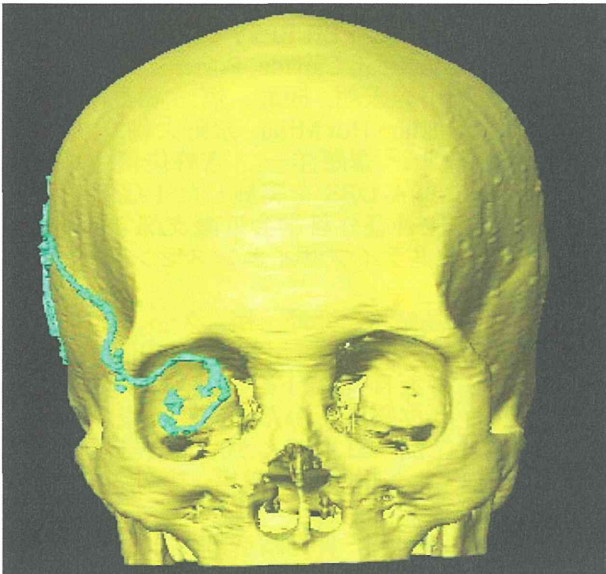


図4B 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像（正面）

術後1ヶ月であるが、動作性も問題なく経過している。

術後も同様にThin slice CTを撮影し、デバイスが計画通りに留置されていることを確認している（図4A, B）。また創部の問題も認めていない。

D. 考察

これまでのビーグル犬、あるいは短期臨床試験の経験を生かし、慢性臨床試験に適応できる手術方法を検討し、またデバイス装置の改良を行った。

眼窩縁でのリードと骨縁の摩擦を防ぐ方法は従来どおり、シリコンでリードを多いチタンプレートでシリコンを固定する方法を引き続き採用した。これは、ビーグル犬の経験で同部での問

題を認めなかったことに基づいた。

ビーグル犬で認められた、まげ負荷による体内コイルの断線を回避する方法の開発については、頭部デバイスのチタン部分と、体内コイルが内蔵されたシリコン部分を強固に固定し、さらに安定した通信ができることが必要と考えられた。そこで、金属部分は骨を切削し留置する方法を開発した。この方法では皮膚への負荷圧も減圧され、創治癒や感染の危険も軽減されると考えた。しかし、体内コイルを側頭筋下に留置することは皮膚の厚差を加えると、通信の安定性が危惧された。そこで、体内コイルは側頭筋を切開した上で側頭筋上に留置する方法を採用した。これらを実現できるかどうか患者頭部の3D再構成画像上で埋植位置を検討することは非常に有用であった。

実際の頭部デバイスの留置はこれらの計画通りに施行することができた。術後1ヶ月では層部の問題や、感染、通信の不良は認めていない。

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1年間の留置を行う慢性臨床試験、頭部装置は安全に施行できた。今後、感染や通信について長期観察を行うことが必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当する危険なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kishima H, Oshoni S, Tani N, Maruo T, Morris S, Khoo HM, Yanagisawa T, Shimono K, Okinaga T, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Which is the Most Appropriate Disconnection Surgery for Refractory Epilepsy in Childhood? *NeuroMedico Chir.* 53(11):814-20, 2013
2. Ohnishi Y, Iwatsuki K, Shinzawa K, Ishihara M, Moriwaki T, Umegaki M, Umegaki M, Kishima H, Yoshimine T. Adult Olfactory Sphere Cells are a Source of Oligodendrocyte and Schwann Cell Progenitors. *Stem Cell Res.* 11(3):1178-1190, 2013
3. Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshoni S, Morris S, Kageyama Y, Yokoe M, Yoshimine T, Saitoh Y. High-Frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over primary foot motor area in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 6(6):884-91, 2013
4. Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, Maruo T, Tani N, Oshino S, Shimokawa T, Yokoe M, Mochizuki H, Saitoh Y, Yoshimine T. Low-Frequency Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized, Clinical Trial. *Mov Disord.*

Epub ahead of print.

5. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain. *Pain*.154(8):1352-7, 2013

6. Yamamoto D, Kazui H, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Shimizu Y, Yoshiyama K, Yoshida T, Kishima H, Yamashita F, Yoshimine T, Takeda M. Association between Milder Brain Deformation before a Shunt Operation and Improvement in Cognition and Gait in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(3-4), 197-207. 2013

7. Wada, T., Kazui, H., Yamamoto, D., Nomura, K., Sugiyama, H., Shimizu, Y., Yoshida T, Yoshiyama K, Yamashita F, Kishima H, Yoshimine T, Takeda M. Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Psychogeriatrics : the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 13(1), 41-48. 2013.

8. 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 Research*, 103(2-3), 195-204. 2013

2. 学会発表

1. 貴島晴彦. 押野 悟. Khoo Hui Ming. 圓尾知之. 柳澤琢史. 吉峰俊樹. 安全かつ整容に配慮した頭蓋内電極留置術, 第6回 日本整容脳神経外科研究会, 2013/4/13, キッセイ文化ホール(長野県松本市), 口演

2. 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 慢性刺激の効果と安全性について, 第27回 日本ニューロモデュレーション学会, 2013/5/18, 都市センターホテル(東京), 口演

3. 貴島晴彦, 小児てんかんの諸問題, 第41回 日本小児神経外科学会, 2013/6/9, 大阪国際会議場, 教育セミナー

4. 貴島晴彦. 平田雅之. 柳澤琢史. 森脇 崇. Morris Shayne. 不二門 尚. 吉峰俊樹. ヒトにおける侵襲的研究の課題と展望, *Neuro* 2013, 2013/6/21, 国立京都国際会館, シンポジウム

5. 柳澤琢史. 平田雅之. 山下宙人. 貴島晴彦. 齋藤洋一. 神谷之康. 吉峰俊樹. 麻痺患者における Phase-amplitude coupling の検討, *Neuro* 2013, 2013/6/20, 国立京都国際会館, 口演

6. 平田雅之. 松下光次郎. 鈴木隆文. 吉田 毅. 佐藤文博. 梅田達也. 西村幸男. 長

谷川 功. 安藤博士. シェイン モリス. 柳澤琢史. 貴島晴彦. 川人光男. 吉峰俊樹. 脳表脳波を用いたワイヤレス体内埋込型ブレインマシンインターフェース装置: W-HERBS, *Neuro* 2013, 2013/6/21, 国立京都国際会館, 口演

7. 谷 直樹. 貴島晴彦. クー ウイミン. 押野 悟. 圓尾知之. 細見晃一. 柳澤琢史. 平田雅之. 吉峰俊樹, 側頭葉てんかんにおける神経機能結合変化, *Neuro* 2013, 2013/6/20, 国立京都国際会館, Poster

8. 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, *Neuro* 2013, 2013/6/20, 国立京都国際会館, Poster

9. Haruhiko Kishima, Satoru Oshino, Naoki Tani, Tomoyuki Maruo, Khoo Hui Ming, Morris Shayne, Toshiki Yoshimine. Is additional amygdalohippocampotomy necessary for the intractable lesional temporal lobe epilepsy. 30th INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS, 2013/6/25, Montreal, Canada, Poster

10. 枝川光太郎. 押野 悟. 貴島晴彦. 圓尾知之. Khoo Hui Ming. 永野大輔. 井上洋. 清水豪士. 齋藤洋一. 吉峰俊樹, 本態性振戦に対し PSA-DBS を実施した1症例, 第66回 日本脳神経外科学会近畿支部学術集会, 2013/9/7, 千里ライフサイエンスセンター, 口演

11. 貴島晴彦. 押野 悟. クー ウイミン. 柳澤琢文. 谷 直樹. 圓尾知之. 枝川光太郎. 平田雅之. 青天目 信. 下野 九理子. 沖永剛志. 吉峰俊樹. 新皮質てんかんの診断検査から手術まで, 第47回 日本てんかん学会学術集会, 2013/10/12, 北九州国際会議場, 特別講演(ビデオセッション)

12. 谷 直樹. 貴島晴彦. クー ウイミン. 押野 悟. 圓尾知之. 細見晃一. 柳澤琢史. 平田雅之. 吉峰俊樹, 側頭葉てんかん脳における機能的結合の変化, 第47回 日本てんかん学会学術集会, 2013/10/11, 北九州国際会議場, Poster

13. 圓尾知之. 貴島晴彦. 押野 悟. 中村元. 谷 直樹. クー ウイミン. 枝川光太郎. 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47回 日本てんかん学会学術集会, 2013/10/11, 北九州国際会議場, Poster

14. 貴島晴彦. 押野 悟. 圓尾知之. クー ウイミン. 後藤雄子. 枝川光太郎. 清水豪士. 柳澤琢史. 平田雅之. 齋藤洋一. 吉峰俊樹, 痙縮に対するバクロフェン髄腔内投与療法, 第7回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2013/10/12, 京王プラザホテル, 教育講演

15. 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 -慢性刺激の効果と安全性について, 第7回 パーキンソン病・運動障害疾患
Congress, 2013/10/12, 京王プラザホテル,

Poster

16. 貴島晴彦, 新たに見えてきた脳の機能から考えるてんかん手術の可能性, 日本脳神経外科学会第72回学術総会, 2013/10/18, パシフィコ横浜, 口演

17. Khoo Hui Ming. 貴島晴彦. 谷直樹. 押野 悟. 圓尾知之. 細見晃一. 柳澤琢文. 数井裕光. 渡邊嘉之. 吉峰俊樹, 特発性正常圧水頭症の臨床状態と Default Mode Network との関係, 第15回 日本正常圧水頭症学会, 2014/2/1, 大阪大学コンベンションセンター, 口演

18. 貴島晴彦. 押野 悟. 圓尾知之. クー ウイミン. 柳澤琢史. 枝川光太郎. 清水豪士. 井上 洋. 谷直樹. 平田雅之. 吉峰俊樹, 学齢期のてんかん手術, 第37回 日本てんかん外科学会, 2014/2/6, 大阪国際会議場, シンポジウム

19. 押野 悟. 貴島晴彦. クー ウイミン. 平田雅之. 圓尾知之. 柳澤琢史. 枝川光太郎. 井上 洋. 清水豪士. 谷直樹. 吉峰俊樹, てんかんの病態からみた頭蓋内脳波の有用性, 第37回 日本てんかん外科学会, 2014/2/7, 大阪国際会議場, 口演

20. 貴島晴彦. 押野 悟. 圓尾知之. クー ウイミン. 柳澤琢史. 枝川光太郎. 清水豪士. 井上 洋. 谷直樹. 平田雅之. 吉峰俊樹, ワイヤレス体内埋込型携帯型多チャンネル頭蓋内脳波計測によるてんかん焦点診断の可能性, 第37回 日本てんかん外科学会, 2014/2/7, 大阪国際会議場, 口演

21. 圓尾知之. 貴島晴彦. 押野 悟. 中村 元. 谷直樹. クー ウイミン. 枝川光太郎. 吉峰俊樹, てんかんモデルにおける脳機能解析-レーザースペックル脳血流計と脳波同時解析を用いて-, 第37回 日本てんかん外科学会, 2014/2/6, 大阪国際会議場, Poster

22. Khoo Hui Ming. 貴島晴彦. 押野 悟. 圓尾知之. 谷直樹. 柳澤琢文. 青天目信. 下野 九理子. 平田雅之. 吉峰俊樹, 髄内巨大嚢胞性病変を伴った難治性てんかんの診断治療, 第37回 日本てんかん外科学会, 2014/2/6, 大阪国際会議場, Poster

23. 柳澤琢史. 福間良平. 平田雅之. 齋藤洋一. 貴島晴彦. 押野 悟. 菅田陽怜. 松下光次郎. 神谷之康. 吉峰俊樹, BMI 神経義手による新たなニューロ・モジュレーション, 第53回 日本定位・機能神経外科学会, 2014/2/8, 大阪国際会議場, シンポジウム

24. 平田雅之. 柳澤琢史. 菅田陽怜. 森脇 崇. 松下光次郎. モリス シェイン. 影山悠. 貴島晴彦. 押野 悟. 鈴木隆文. 横井浩史. 神谷之康. 吉峰俊樹, 皮質脳波を用いた体内埋込型 BMI:イノベーションの実用化に向けた取り組み, 第53回 日本定位・機能

神経外科学会, 2014/2/8, 大阪国際会議場, シンポジウム

25. 貴島晴彦. 押野 悟. 圓尾知之. クー ウイミン. 枝川光太郎. 後藤雄子. 清水豪士. 谷直樹. 柳澤琢史. 平田雅之. 齋藤洋一. 吉峰俊樹, 脳性麻痺・全身性ジストニアに対する髄腔内バクロフェン療法を用いた治療戦略, 第53回 日本定位・機能神経外科学会, 2014/2/8, 大阪国際会議場, シンポジウム

26. 枝川光太郎. 押野 悟. 貴島晴彦. 圓尾知之. Khoo Hui Ming. 平田雅之. 齋藤洋一. 吉峰俊樹, 当施設における痙性対麻痺に対する髄腔内バクロフェン持続投与療法の現状, 第53回 日本定位・機能神経外科学会, 2014/2/8, 大阪国際会議場, シンポジウム

27. 圓尾知之. 横江 勝. 清水豪士. 影山 悠. 貴島晴彦. 押野 悟. 枝川光太郎. 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)-刺激部位別の有効性の検討-, 第53回 日本定位・機能神経外科学会, 2014/2/8, 大阪国際会議場, 口演

28. 貴島晴彦, 痙縮に対する脳神経外科のアプローチ, 第53回 日本定位・機能神経外科学会, 2014/2/8, 大阪国際会議場, ランチョンセミナー

29. Khoo Hui Ming. 貴島晴彦. 押野 悟. 圓尾知之. 谷直樹. 細見晃一. 枝川光太郎. 齋藤洋一. 吉峰俊樹, 完全全身麻酔科での低侵襲定位的脳深部刺激電極植え込み術の精度, 第53回 日本定位・機能神経外科学会, 2014/2/8, 大阪国際会議場, 口演

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

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激（STS法））の実用化
「臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討」

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

昨年度に引き続き、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開発部の協力のもと、昨年度に引き続き、臨床研究実施体制の整備を行った。

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・データ収集を行うとともに、研究デザイン策定にかかる参考資料収集を行った。

（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、昨年度に引き続き前臨床試験データ等の収集と、試験物の有効性評価方法の確立に向けた検討を行った。また臨床試験の実施体制については、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開発部において、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整えた。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、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する予定である。

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、神経眼科領域ならびにプロトコルデザイン策定に関して必要と思われる基礎資料収集を昨年度に引き続き行った。

D. 考察

今年度は、昨年度に引き続き具体的な臨床試験プロトコル策定にはいたらなかったが、前臨床試験データ等の進捗に合わせ、プロトコル策定が可

能な体制を整えることができた。また大阪大学医学部附属病院未来医療開発部におけるサポート体制も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

該当する危険あり（詳細）/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

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上一経網膜電気刺激（STS）法）の実用化
（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 教授

研究要旨：昨年度までに、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ことを明らかにした。本年度は、非侵襲脳活動計測法を用いて背景に対して目標位置を表現する「背景座標系」が脳のどこにあるかを調べ、頭頂葉—前頭葉—側頭葉を含む神経ネットワークを特定することに成功した。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)。昨年度までの研究で、我々は、到達運動の修正には、目標と手先の位置だけでなく背景の情報も有効に利用されていることを明らかにした(Uchimura ら, *J Neurosci*, 2013)。この結果は、脳の中には背景を基準として目標位置を表現する「背景座標系」が存在することを強く示唆する。しかし、「背景座標系」が脳のどこに存在するののかについてはまだ何も知見がない。そこで本年度は、「背景座標系」の神経基盤を解明することを目的として、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI法)を用いた研究を行った。

B. 研究方法

対象：45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) 被験者はMRIスキャナーの中に仰臥して、ミラーに映る画像中の十字を固視する (図1a)。2) 2-8秒の後、枠が右または左に提示される。3) その2秒後にターゲットが左・中・右の3箇所いずれかに提示される。4) 被験者はターゲットが赤丸かリングかを弁別して、リングであれば手元のボタンを押す。目標の位置を背景座標系で表現する脳の領域では、背景の枠に関して同じ場所に目標が提示されると、順応によって徐々に反応が低下すると予想される。一方、目や頭に固定された座標系を表現する脳の領域では、画面上の同じ位置に目標が提示されると順応を起こすと予想される。得られたMRIデータ時系列をStatistical Parametric Mappingソフトウェアを用いて解析して、各条件で順応する脳の領域を描出した。
(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。

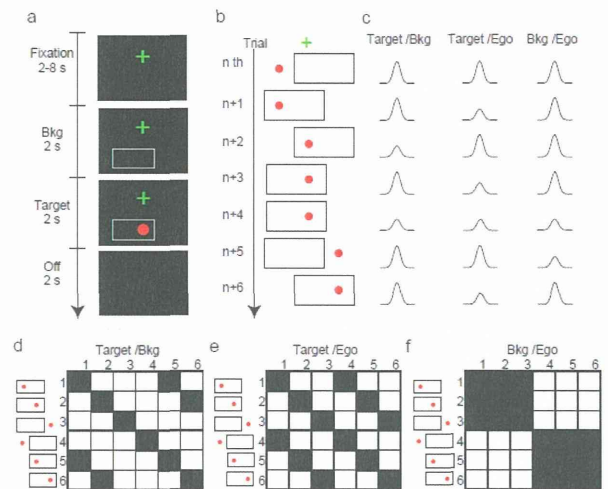


図1 実験のデザイン。被験者はMRIスキャナーの中で画面の十字を固視する。枠が出た後に提示されるターゲットが、単なる丸かリングかを弁別する課題を行っている際の脳活動を計測した(a)。枠は左右2箇所、ターゲットは左・中・右の3箇所のいずれかに提示されるので、刺激パターンは6通りある(b)。枠に対して同じ位置にターゲットが提示されたときに、順応して脳活動が低下する領域を探した。

C. 研究結果

背景に関して同じ位置にターゲットを提示した場合には、図2の暖色で示す領域に有意な順応が生じた。一方、目や頭に固定した自己中心座標系

ではターゲットに関する有意な順応は生じなかった。背景が自己中心座標系に関して同じ場所に提示された場合は、寒色の領域に有意な順応が観察された。(Uchimuraら、*Nature Neuroscience* 投稿中)。

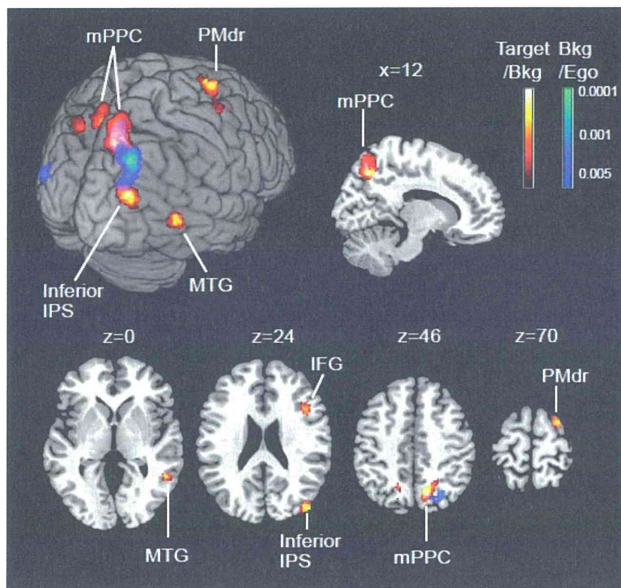


図2 背景座標系の神経基盤。mPPC: 後部頭頂葉内側領域, Inferior IPS: 下部頭頂間溝, PMdr: 背側運動前野吻側領域, MTG: 中側頭回。

D. 考察

頭頂葉—前頭葉には網膜座標系で対象を表現する領域があることが知られている (Szczepanskiら、PNAS, 2013)。本研究で順応した脳領域は、網膜座標系の脳領域とは明瞭に異なっていた。従って、本研究の結果は、1) 脳の中に背景座標系を表現する前頭葉(PMdr)—頭頂葉(mPPC, inferior IPS)—側頭葉(MTG)を結ぶ神経ネットワークが存在すること、2) そのネットワークは自己中心座標系のネットワークとは明確に異なること、を示している。

目は頭部に対して1秒間に3回程度動くので目標の網膜像は揺れ動く。背景に関して目標を位置づけることは、網膜像の揺れの影響を排除して視覚世界を安定化することにも寄与しているものと予想される。

人工視覚においても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するだろう。

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るだろう。

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るだろう。

E. 結論

我々の脳は、目標の位置を自己中心座標だけでなく、背景座標系でも表現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. *The Journal of Neuroscience* 33:7595-7602, 2013.

2. 学会発表

1) 北澤茂. 目を動かしても世界が動かない理由. The 70-th BioMechForum 21 招待講演, 大阪大学 シグマホール, 大阪, 2013年10月5日

2) 北澤茂. 目を動かしても世界が動かないのはなぜか. 第31回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会特別講演, ホテルグランヴィア大阪, 大阪, 2013年8月24日

3) 北澤茂. こころの時間・こころの空間. 国際高等研究所・研究プロジェクト「心の起源」「心の先端研究の新たな地平」, 国際高等研究所, 京都, 2013年7月7日

4) Inoue M, Uchimura M, & Kitazawa S. Increase of end-point errors in reaching induced by microstimulation to the primary motor and premotor cortices. 38th Annual meeting of the Society for Neuroscience, 471.22. November 11, 2013, San Diego, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

読書が可能な人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激（STS法）の
実用化に関する研究（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 大学物質創成科学研究科 教授

研究要旨：読書を可能とする広い視野を確保できる方式として分散型電極アレイの改良と更に高密度実装を可能とするマイクロチップ内蔵型弾丸電極の開発を行った。分散型電極アレイについてはフレキシブル基板との接合プロセスを改良し良好な結果を得た。マイクロチップ内蔵弾丸型電極については、弾丸電極への穴あけ加工とマイクロチップの円形加工に成功した。

A. 研究目的

人工視覚システムにより読書が可能にするためには、ある程度の広い視野を提供する必要がある。このためには電極アレイの面積の拡大が必要である。そのため、昨年度より開発を進めている電極数やアレイ数を増やしても配線数が一定にできる分散型スマート電極を用いた人工視覚デバイスの開発を本年度も進める。特に、実装方式の確立と更に高密度化を容易とするチップ内蔵スマート電極の開発を進めた。

STS方式の利点の一つに、強膜ポケットを複数形成することが容易なため、比較的簡単に複数の電極アレイを埋植することができる。そのため広い視野を得ることが可能である。その場合複数個の電極アレイを埋植するため、配線の引き回しが問題となる。大阪大学は49点の刺激電極を有する電極アレイを準備しているが、これはケーブルから電極の間にスイッチングアレイ（MUX）を入れることで配線数を削減しているものである。しかしながら、複数の電極アレイを埋植する場合、電極アレイ毎にMUXが必要となることと、MUX毎に配線が必要のため、電極アレイの数が増えると配線数も増加してしまうという問題点がある。分散型電極方式を用いることでこれらの問題は解決する。図1はその構成概念図である。

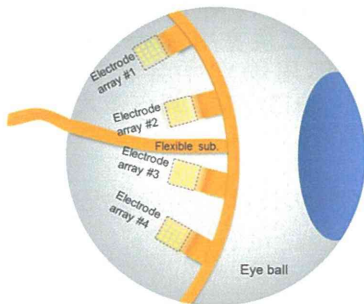


図1：広視野を実現する分散方式STS人工視覚デバ

イス

更に、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、MUSと併用することで、100極以上の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。

B. 研究方法

まず、昨年度より開発を進めているスマート電極の実装プロセスの改良を行う。特に昨年度はPt弾丸電極のフレキシブル基板への接合を導電性樹脂で行っていたが、信頼性が高くなかった。今回Ptワッシャーを用いてPt弾丸電極をかきめて固定する方法を新たに開発した。

また新たに考案したPt弾丸電極内部にマイクロチップを内蔵するスマート電極構造の作製プロセスの開発を考案する。

C. 研究結果

Pt弾丸電極のフレキシブル基板への接合を導電性樹脂から、Ptワッシャーを用いてPt弾丸電極をかきめて固定する方法を新たに開発し、良好な固定を得ることに成功した。図2はスマート電極の断面構造図である。

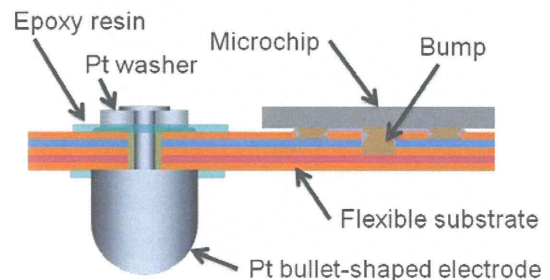


図2：接続部の改良を施したスマート電極断面構造図

図3は新たに開発した方式で試作したスマート電極を2個搭載した刺激電極アレイである。Pt弾丸電極の横にマイクロチップが搭載されている。チップは基板の裏側にフリップチップ実装されている。

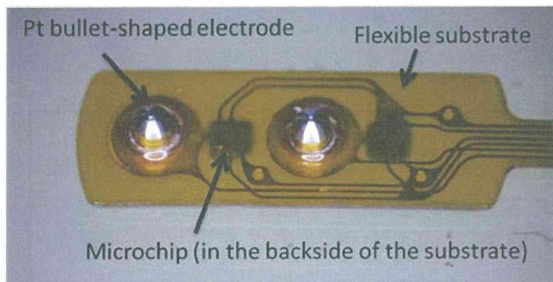


図3：試作した改良型スマート電極アレイ

次にPt弾丸電極内部にマイクロチップを内蔵するスマート電極構造を考案し作製プロセスを検討した。まず今回は、Pt弾丸電極のマイクロチップ内蔵用の穴加工を施すことを行った。図4に示すような良好な穴をPtで加工する事に成功した。またマイクロチップの円形加工もDeep Reactive Etching装置を用いて行い、図5に示すような円形加工を行うことに成功した。

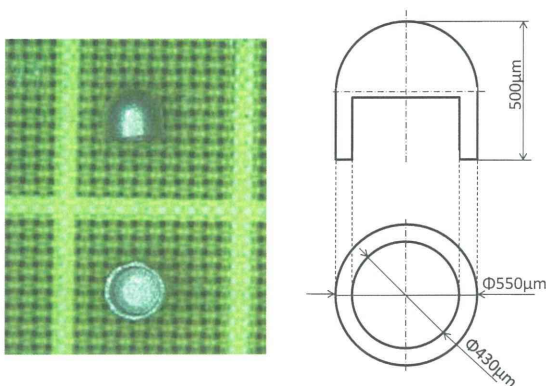


図4：マイクロチップ内蔵用の穴加工を施したPt弾丸電極

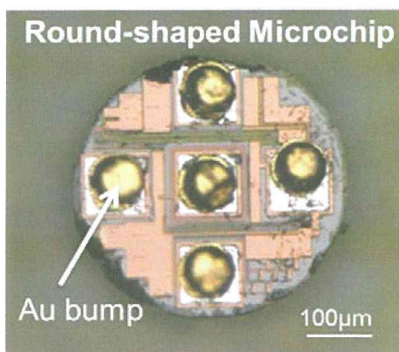


図5：円形加工を行ったマイクロチップ

D. 考察

今回開発を行ったマイクロチップ内蔵型Pt弾丸電極については、加工が容易なTiを用いて穴あけを行い、その後Ti表面にPtをコートすることを検討する。また引き続きチップ内蔵弾丸電極のフレキシブル基板への実装方法の開発を進める。更にアレイ化を行い、生理食塩水中での動作実験と動物実験により動作検証を行っていく。

E. 結論

読書を可能とする広い視野を確保できる方式として分散型電極アレイの改良と更に高密度実装を可能とするマイクロチップ内蔵型弾丸電極の開発を行った。分散型電極アレイについてはフレキシブル基板との接合プロセスを改良し良好な結果を得た。マイクロチップ内蔵弾丸型電極については、弾丸電極への穴あけ加工とマイクロチップの円形加工に成功した。

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

- 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), pp.310-312, 2013.

2. 学会発表

- J. Ohta, "Challenges for high performance stimulation in a retinal prosthesis,"(invited), Symposium on Grand Challenges in Neural Technology 2013, Dec. 4, 2013, Centre for Life Sciences, National University of Singapore, SINGAPORE.
- T. Noda *et al.* "Intelligent Retinal Prosthetic Device Employs Smart Electrode Array Integrated with CMOS Microchips," Bio4Apps 2013, O-1C-5, Oct. 29, 2013, Tokyo Medical and Dental University, Japan.
- 藤本 裕介 他, 「CMOS チップを電極内部に組込んだ人工視覚用スマート電極アレイの作製」 応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-5, 2013/9/16, 同志社大学 京田辺キャンパス

H. 知的財産権の出願・登録状況

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に関する研究
（分担研究課題）

研究分担者 小澤 素生 株式会社ニデック 代表取締役社長

研究要旨：7×7=49ch の刺激電極を有する脈絡膜上経網膜刺激（STS: Suprachoroidal Transretinal Stimulation）方式の人工視覚システムの臨床研究を実施するためにシステムの耐用期間と安全性を確認した。①耐用期間の評価は体温よりも高い二種類の温度（50℃、80℃）のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）中での加速試験結果から体温（37℃）での耐用期間が484日と予測された。②動物眼に刺激電極と帰還電極を通電せずに6か月間埋植して眼底の経過検査及び実験終了後に網膜の組織切片を観察した結果から、眼球部に埋植される機器の材質及び寸法形状によって生体への損傷は生じないと考えられた。

①耐用期間試験（工業評価）

A. 研究目的

1年間の慢性臨床研究を実施するにあたり装置が1年間故障せずに動作することを加速試験によって予測する。体内へ埋植されるデバイスの耐用期間をアレニウスプロット（工業評価）により算出し、1年間の埋植試験中に故障しない事を確認する。

B. 研究方法

＜加速試験＞

体内環境を模擬した加速試験系として50℃と80℃のPBS（リン酸緩衝生理食塩水）に体内装置を浸し、24時間連続通電する試験を行い装置が故障するまでの時間を調べる。（図1-1）これらの異なる温度の寿命からアレニウスプロットにより37℃（体温）でのデバイスの寿命を予測する。

＜刺激条件と故障確認＞

49ch全チャンネル刺激、Cathodic first・Biphasic Pulses、First pulse duration:500 μ sec、Inter pulse duration:50 μ sec、1st/2nd pulse ratio 1:1、電流値：1.2mA、24h/dayの常時通電を行い、試験開始前と試験開始後の決められた間隔で以下の検査を実施する。PBSへの電流リーク検査、刺激電極へのプロービング検査、線間インピーダンス測定。また、装置が自動検出する断線及びマルチプレクサICの動作異常による故障を毎日確認する。

C. 研究結果

50℃での加速試験を開始した初期には浸水による線間インピーダンスの低下やマルチプレクサIC封止ガラスの侵食等によるマルチプレクサIC動作異常が試験開始後の早い段階で検出され

る事があった。これらの故障原因の調査結果より、a. 二次実装部をエポキシ包埋する樹脂膜厚の見直し、b. 同じく包埋前に洗浄工程を追加、c. マルチプレクサIC封止ガラスの耐食性ガラスへの変更等の対策を施すことで耐用期間が改善された。（図1-2）これらの対策をした体内装置にて50℃（#7、#8）と80℃（#9、#10）での耐久試験を2例ずつ実施した。80℃の試験では通電開始から7日目（#10）と13日目（#9）にマルチプレクサIC動作異常が発生し、50℃の試験では121日目（#8）と156日目（#7）に同じくマルチプレクサIC動作異常が発生して装置が停止した。これらの故障データから、37℃での予測寿命は484日（約1年4ヶ月間）となった。（図1-3）

D. 考察

故障原因の調査とその対策検討、設計変更と製作及び数ヶ月間の耐用試験の繰り返し作業により、37℃での寿命を予測する最終試験で使用したデバイスのN数が十分確保出来なかったが、繰り返し生産による生産技術の習熟効果により、初期に製作した装置と比較して品質が安定してきており、図1-3のプロットに大きい乱れは無い。また、PBS中は体内環境と比較して粘性の低い大量の水分が装置を取り囲んでおり、浸水に関しては過酷試験であると考えられる。また、通常使用では8h/dayの電気刺激を想定しており24h連続通電は電気化学的にも安全率が加味された結果であり、1年間の体内への埋植試験期間中に装置に問題が発生する可能性は低いと考えられる。

E. 結論

37℃のPBS中での予測寿命は約1年4ヶ月であり、前臨床評価としてin vivo実験で装置を長期間埋植して信頼性と安全性が確認されれば1年間の臨

床研究に進められるデータが得られた。また、装置には、重大な故障が発生した際に検出して自動停止する機能があり、PBS中での長期試験で効果的に働くことも合わせて確認された。

一方で、製品化にあたっては10年以上の長い耐用期間を確保することが望まれ、構造や材料を抜本的に見直す必要があるが、封止材料を有機材料から無機や金属材料に置き換える要素技術開発にも取り組んでおり、実用化の目処が立ちつつある技術もあり、適当なところで切り替えて性能の改善をはかって行く予定である。

F. 健康危険情報

工業評価であり該当する危険なし

②安全性試験（動物実験）

A. 研究目的

刺激電極及び帰還電極の埋植に伴う生体への影響を評価して、電気刺激をとみなわない刺激電極ユニットの長期間の埋植に伴う網膜への安全性について調べる。

B. 研究方法

<実験動物>

有色家兔（Dutch種） 3羽（♂, 体重：約2.0～2.4kg）

<刺激電極>

刺激電極：バルク電極49極アレイ（図2-1）

49極型, レーザー多孔化処理あり

電極高さ：0.3 mm, 直径：0.5 mm

電極、電極基板、MUX（マルチプレクサ）ケース、リード等は臨床研究で使用するシステムと同等の形状寸法を有する。

<埋植手術/実験処置>

[眼の手術]

2.5%～3.0%のイソフルランによる吸引麻酔で全身麻酔を施し、片眼に対して（No.1、No.3：左眼、No.2：右眼）手術を施した。刺激電極は、下方の結膜を輪部切開もしくは円蓋部切開し、下直筋を角膜輪部より切離し、後引筋切離して後極部強膜を露出した。下側の角膜輪部より後極へ9mm付近に7mm×7mmの強膜ポケット作成した。ポケットは残存強膜厚2/3を目安に作成した。刺激電極をポケットに挿入し、MUXケース近傍の突起物を強膜に縫着した。電極から延びるケーブルは、1cmほどの長さを残し切断した。残したリードは下斜筋の下に入れ、多点電極とMUXケースを覆うように、下直筋、結膜を復位した。また、術後感染症および術後炎症の予防の目的で、手術翌

日より一週間クラビットおよびフルメトロン点眼（1回/日）を行った。

<眼科検査>

術前に眼圧測定（トノペン、Reichert）、眼底観察（Retcam、Massie Research Laboratories）、術直後にOCT（RS-3000、ニデック）、術後1週目、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月目に、前眼部観察（SL-1600、ニデック）、眼底観察、FAIA（F-10、ニデック）、OCTで電極周囲の網膜に異常が発生していないか検査を行った。

なお、FAIAおよびOCT撮影の際は、角膜表面の乾燥に伴う角膜高次収差による画像の劣化を防止するため、撮影用に特注したハードコンタクトレンズ（dia13.5 mm, BC 7.6 mm, Power 0 D, メニコン社製）を用いた。さらに、眼球運動による画像の劣化を防止するため、撮影用に特注した頭部固定装置（SH-15 s、ナリシゲ社）で動物の頭部を固定して撮影を行った。

さらに、OCTにおいては、スペckルノイズの影響を最小限にするため、撮影ソフトウェアに改造を施し加算回数を200回に増加して撮影を行った。全ての眼科検査完了後、ペントバルビタールの過剰投与（i.v.）で安楽死処置を施し、直後に眼球を摘出した。2.5%グルタルアルデヒドと4%パラフォルムアルデヒドの1：1混合溶液で24時間固定した後、5～7日間中性緩衝ホルマリン液で固定した。パラフィン包埋の後、4～5μm厚で薄切してHE染色を行った。顕鏡下にて組織学的に網膜障害の有無を検討した。

（倫理面への配慮）

ARVO（The Association for Research in Vision and Ophthalmology）の動物実験指針に従い、すべての処置において動物の苦痛が最小限になるよう心掛けた。本実験は（株）ニデック 動物実験委員会 承認の下実施された。

C. 研究結果

図2-2に眼底写真および蛍光眼底写真を示す。術後1週目および6ヶ月目のいずれの場合も血管閉塞や損傷を示唆する異常所見は認められなかった。図2-3は電極を6ヶ月埋植後に摘出した眼球の組織標本写真である。3眼すべてにおいて、刺激電極上の網膜組織における層構造や細胞数の異常は見られなかった。

D. 考察

今回6ヶ月間埋植を行った3例の結果より、49ch多極電極は手術で問題なく埋植が可能であり、6ヶ月の慢性埋植に対しても、生体組織、網膜機能、

いずれも障害発生を示唆する結果は得られなかった。家兎の眼球は眼軸長が 18 mm程度と人の新生児程度の大きさしかない。このような小さな眼球に対しても問題なく埋植できたことから、ヒト成人の眼球に対しても問題なく埋植可能であると考えられる。

E. 結論

臨床試験で使用するものと同一形状を有する 49ch 電極ユニットの長期埋植に伴う網膜への影響は認められなかった。

なお、本件研究は眼球部に埋植されるデバイスの材質と寸法形状と適用する術式について小型動物で調査するものあり、通電可能なシステムでの長期試験についてはヒト用と同じ体内ケースを頭部に埋植できる大型動物にて別途実施する。

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

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

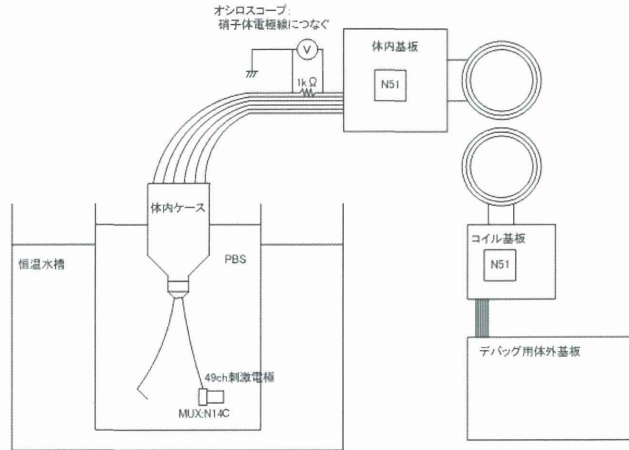
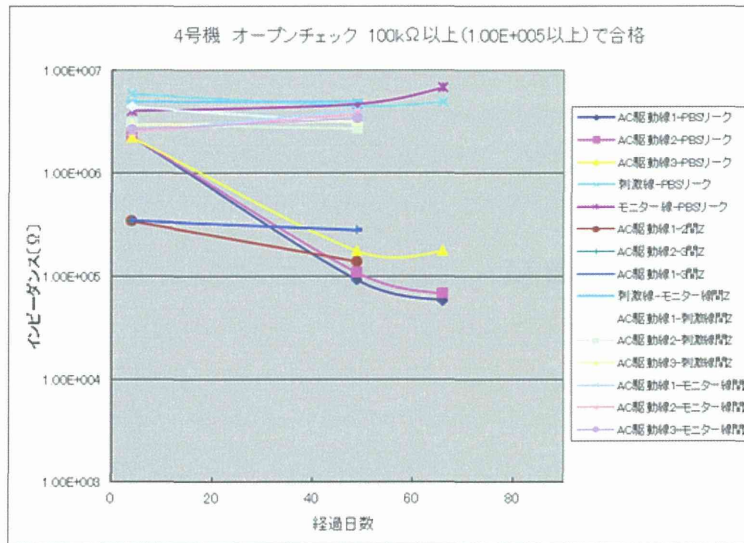
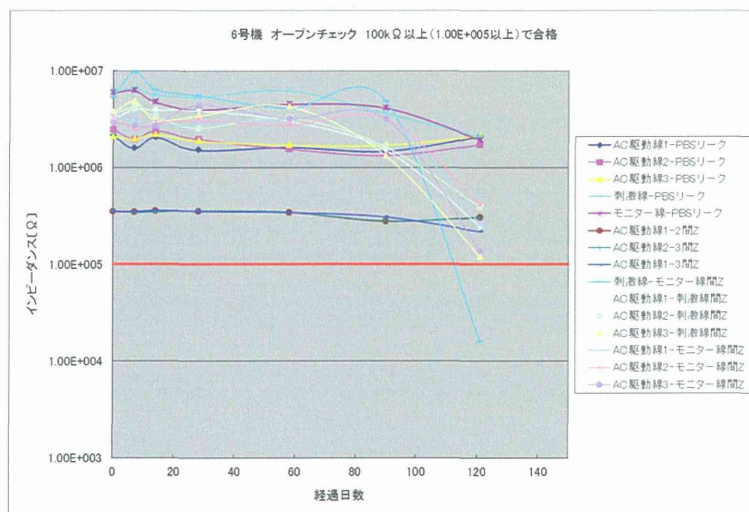


図 1-1. 耐久試験の装置環境



(A)#4 の試験結果



(B)#6 の試験結果

図 1-2. 初期の耐久試験での線間インピーダンスの経時変化

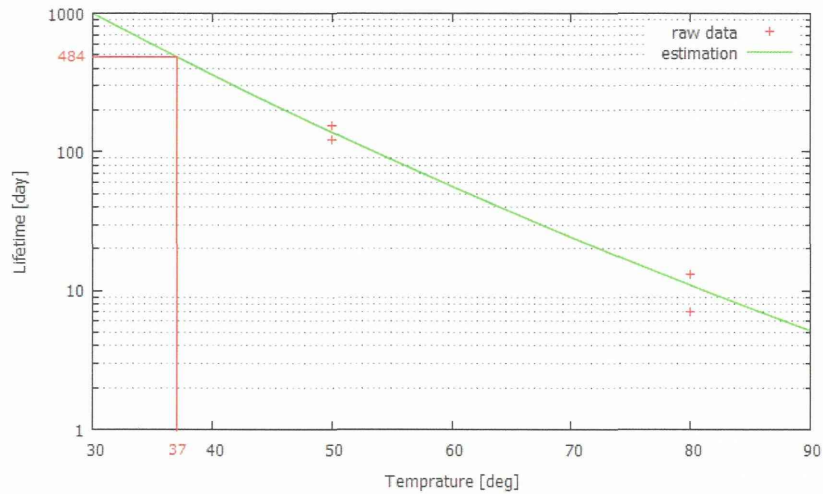


図1-3. #7(50°C 156日)、#8(50°C 121日)、#9(80°C 13日)、#10(80°C 7日)の試験結果よりアレニウスプロットで求められる37°Cでの装置寿命

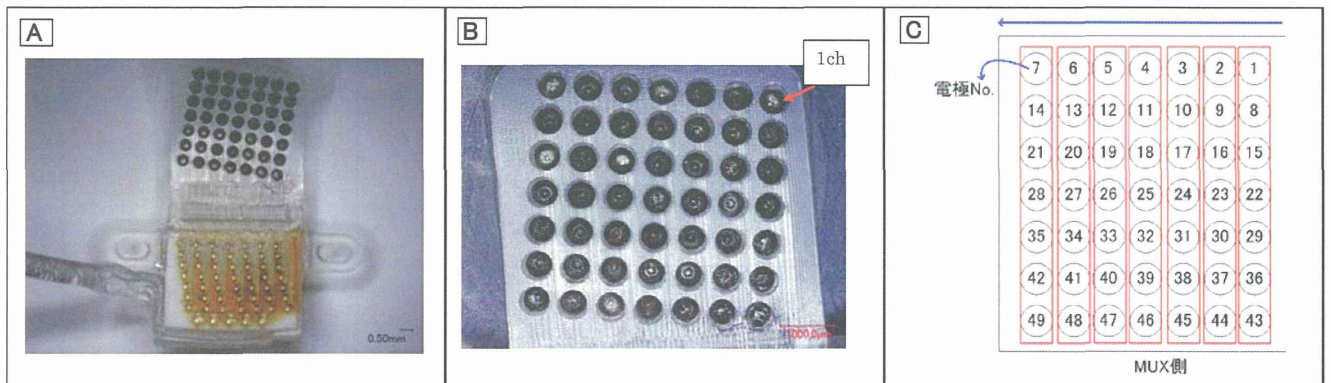


図2-1. バルク電極49極アレイ外観全体写真 (A)、電極基板写真 (B)、電極No. 図 (C)

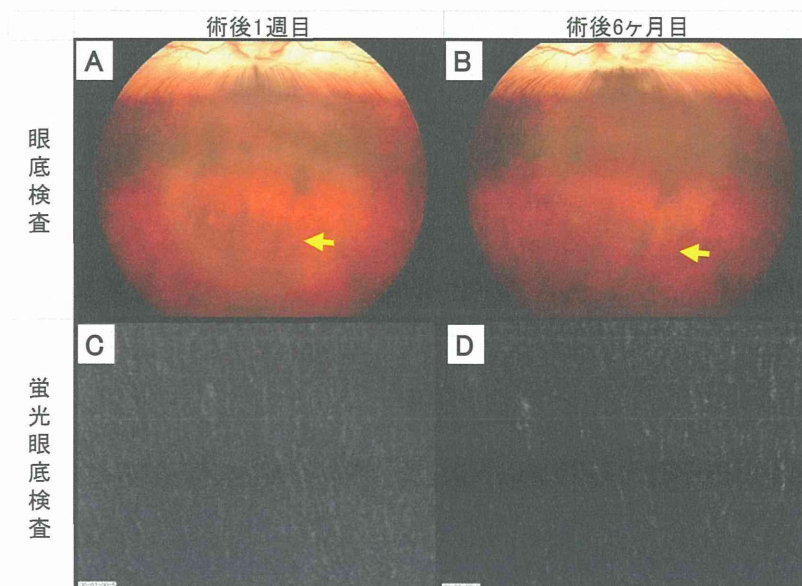


図2-2. 術後1週目、6ヶ月目の眼底写真 (A, B) とFA造影剤静注後の蛍光眼底写真 (C, D) である。眼底写真では、強膜内に埋植された刺激電極に可視化できた (黄矢印部分)。蛍光眼底検査では、低蛍光、過蛍光箇所はなく、血管閉塞や損傷等の異常所見は認められなかった。

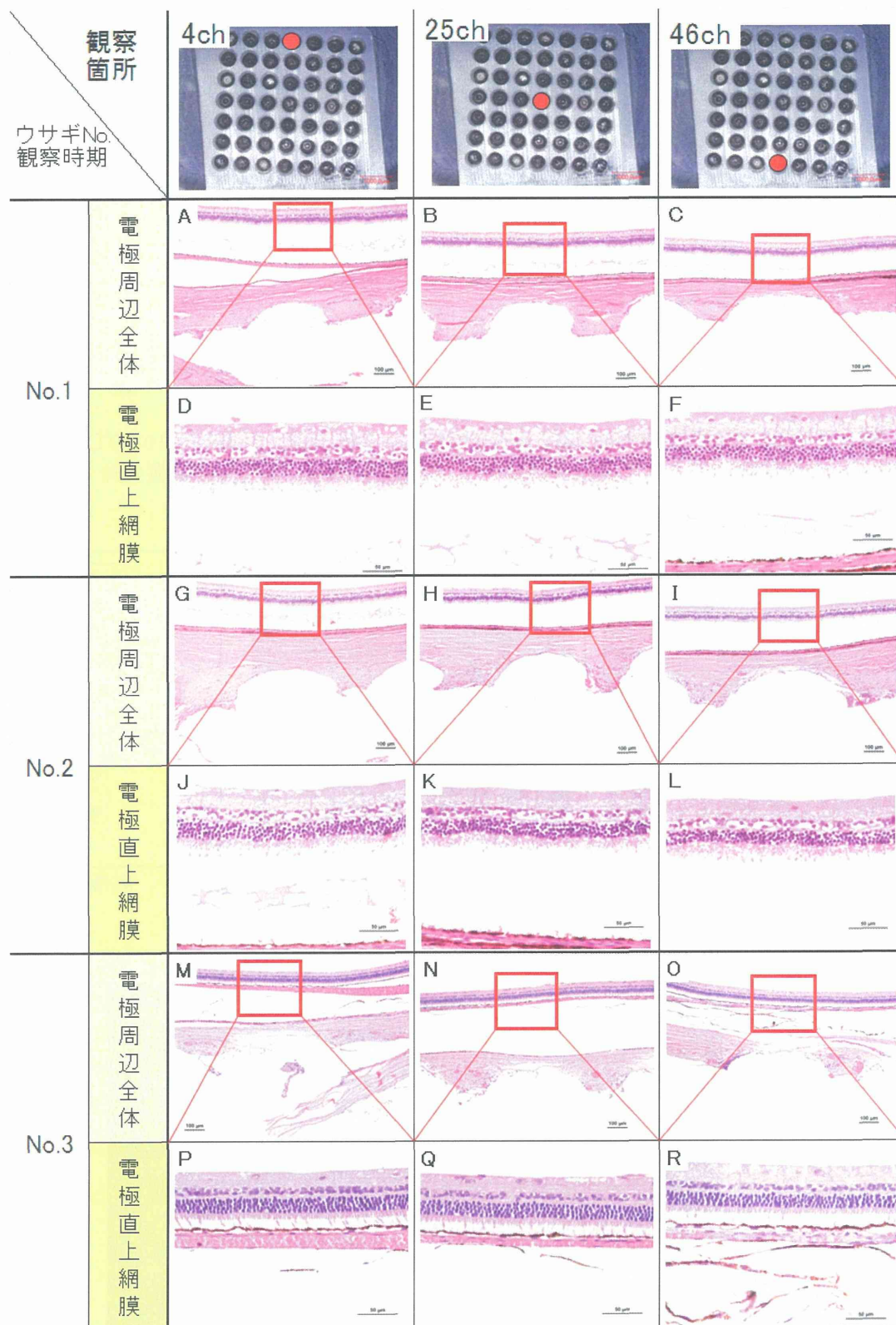


図2-3. 6ヶ月埋植後の電極埋植部付近網膜切片のHE染色。観察箇所は、4ch、25ch、46ch。全ての組織において脈絡膜より網膜が剥離しているが、OCT観察では網膜剥離がみられないことから、組織標本作製時に剥離したものと推察される。電極直上および電極周辺部の組織に増殖性組織の発生はほとんどなく、特に目立った異常所見は見られなかった。

研究成果の刊行に関する一覧表

1. Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, Nishida K.
Feasibility of 2nd generation STS retinal prosthesis in dogs. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.2013(Jul) pp.3119-3121, Jul 2013
2. Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Wolffsohn JS, Fujikado T.
Optical imaging of retina in response to grating stimuli in cats. Exp Eye Res 109C pp.1-7, Apr 2013
3. Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.
Characteristics of Retinal Reflectance Changes Induced by Transcorneal Electrical Stimulation in Cat Eyes. PLOS ONE 9(3) pp.1-11 Mar 2014
4. Hiroyuki Kanda, Toshifumi Mihashi, Tomomitsu Miyoshi, Yoko Hirohara, Takeshi Morimoto, Yasuo Terasawa, Takashi Fujikado.
Evaluation of electrochemically treated bulk electrodes for a retinal prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in cats. Jpn J Ophthalmol , in press
5. Susumu Sakimoto, Motohiro Kamei, Mihoko Suzuki, Shinsaku Yano, Nagakazu Matsumura, Hirokazu Sakaguchi, Fumi Gomi, and Kohji Nishida.
Relationship between grades of macular perfusion and foveal thickness in branch retinal vein occlusion. Clinical Ophthalmology 2013(7) pp.39-45 Dec.2012
6. Susumu Sakimoto, Hiroyasu Kidoya, Motohiro Kamei, Hisamichi Naito, Daishi Yamakawa.
An Angiogenic Role for Adrenomedullin in Choroidal Neovascularization. PLOS ONE 8(3) pp.1-8 Mar.2013

7. Xiyang Wang, Tomoko Sawada, Masashi Kakinoki, Taichiro Miyake, Hajime Kawamura, Yoshitsugu Saishin, Ping Liu, Masahito Ohji
Aqueous vascular endothelial growth factor and ranibizumab concentrations after monthly and bimonthly intravitreal injections of ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Published online 07 pp.1-7 Nov.2013
8. Tojo N, Nakamura T, Fuchizawa C, Oiwake T, Hayashi A.
Adaptive optics fundus images of cone photoreceptors in the macula of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2013 Jan 23 ;7:203-10.
9. Yuji Itoh, Makoto Inoue, Tosho Rii, Kazunari Hirota, and Akito Hirakata.
Correlation Between Foveal Cone Outer Segment Tips Line and Visual Recovery After Epiretinal Membrane Surgery. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 54(12) pp.7302-7308
10. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y.
Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain. *Pain*.154(8):1352-1357, 2013
11. Uchimura M, Kitazawa S.
Cancelling prism adaptation by a shift of background: a novel utility of allocentric coordinates for extracting motor errors. *The Journal of Neuroscience* 33:7595-7602, 2013.
12. 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), pp.310-312, 2013.

Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K,
Kishima H, Maruo T, Oosawa K, Ozawa M, and Nishida K

Abstract— We developed a 2nd generation suprachoroidal transretinal stimulation (STS) system with a 49 channel electrode array and implanted in 2 dogs. One month after surgery, all electrodes were functioning and the ocular fundus was normal in both dogs. The results indicate the 2nd generation STS retinal prosthesis is feasible and can be considered for clinical use.

I. INTRODUCTION

Retinitis pigmentosa (RP) is one of the leading causes of blindness in developed countries and is characterized by a progressive degeneration of the photoreceptors.^{1,2} To restore some vision to these patients, stimulating the residual functional retinal neurons by electrical currents delivered through a retinal prosthesis is being extensively studied.³⁻⁵ We have developed our original method of retinal prosthesis named suprachoroidal transretinal stimulation (STS) and demonstrated that STS system with 9 channel platinum electrode array allowed 2 patients with advanced RP resolve to white bar targets.⁶ In STS retinal prosthesis, electrode array is placed in a scleral pocket, which allows the stability of electrode⁷, so STS may be a safer approach compared with epi- or subretinal approaches. In order to attain the reading vision, we have developed a 2nd generation STS system with 49 channel electrodes, in which the surface of electrodes is processed by a femtosecond laser to increase the capability of charge injection. A multiplexer was attached to the electrode array and distributes electric pulses to each electrode, which allowed the internal system to reduce the number of lead wires. The purpose of this study was to determine the feasibility of the new STS retinal prosthesis using dogs.

II. METHODS

A. Implant

The internal device consisted of a secondary coil which receives signals from the external coil and a decoder which generates biphasic pulses. (Fig.1) The electrode array (size, 5.8 × 5.8 mm; Nidek, Gamabori, Japan) consisted of 49 electrodes made of 0.5 mm diameter platinum bulk with a surface processed by femtosecond laser. The center-to-center separation of a pair of electrode was 0.7 mm. Each electrode

protruded from the silicon base by 0.3 mm. A multiplexer was attached to the electrode array and distributes electric pulses to individual electrode. The return electrode was a 0.5 mm diameter, 6 mm long platinum wire that was insulated except for 3 mm of the tip.

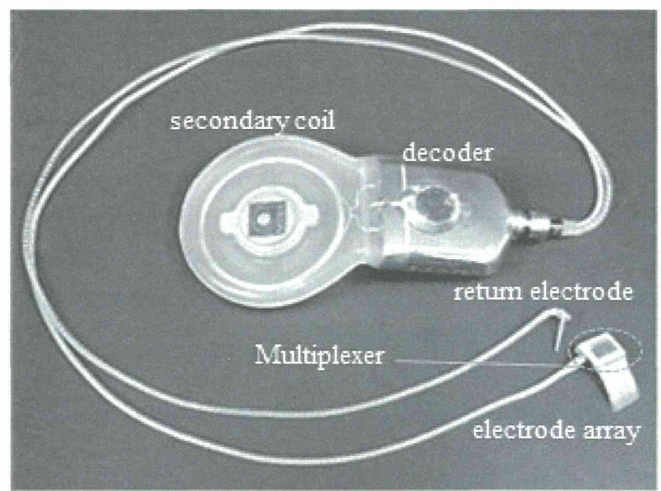


Figure 1. Photograph of the internal device

B. Surgical procedure

Two healthy adult male beagle dogs in weight from 10 to 12 kg were used. All procedures conformed to the ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research, and the procedures were approved by the Animal Care and Use Committee of Osaka University. Implantation was made to the left eye of each dog. The surgical procedures included insertion of the microelectrode array into a deep lamellar scleral pocket created 11.5mm from the corneal limbus, and placing the return needle electrode into the vitreous body. The microelectrode array and the return electrode were combined into one bundle and the cables were passed under the skin of the forehead and through the brow. The Internal coil and the decoder were set on the surface of the left temporal muscle and cables from electrode array and return electrode were connected to the decoder. (Fig. 1)

C. Examination of Ocular fundus

Color fundus photographs were taken under general anesthesia before surgery and monthly after surgery. Fluorescein angiography (FA) was performed at 1 month after surgery. For both procedures, the eyes were dilated with topical 2.5% phenylephrine hydrochloride and 0.5% tropicamide (Midrine P; Santen Co., Ltd., Osaka, Japan), and fundus photographs were taken with a fundus camera

*Resrach supported by Japan and by Strategic Research Program for Brain Sciences and Grant-in-Aid for Scientific Research (A,22249058) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and by Health Sciences Research Grants (H24-medical device-004) from the Ministry of Health, Labor and Welfare Japan..

T. Fujikado is with the Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, 565-0871 Japan (corresponding author to provide phone: 81-6-6879-3941; fax: 81-6-6879-3948; e-mail: fujikado@ophthal.med.osaka-u.ac.jp).