

Congress, Busan Korea, 2012.4.13-16.

Inoue M, Kawamura R<sup>1</sup>, Shinoda K<sup>1,2</sup>, Noda T<sup>3</sup>, Hirakata A(<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Keio Univ School of Med, <sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Teikyo Univ School of Med, <sup>3</sup> Department of Ophthalmology, National Hosp Organization Tokyo Medical Center): Reproducing subjective visual sensations experienced during vitreous surgery. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Busan Korea, 2012.4.13-16.

Ito Y, Inoue M, Rii T, Hirakata A: Significant correlation between the repair of cone outer segment and visual recovery after surgery for epiretinal membrane. the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2012, Faut Lauderdale USA, 2012.5.6-10.

Hirakata A, Ohno-Matsui K1, Inoue M, Ishibashi T2: Swept Source Optical Coherence tomography findings for ecaluation of abnormal structure of optic disc pits. 28th Meeting of the Clus Jules

Gonin, Reykjavik Iceland, 2012.6.20-23.

Koto T, Hirukawa K, Inoue M, Hirakata A:FAF findings in case of vitelliform maculopathy. 第2回 Fluorescein Conference in Tokyo(FCIT), 東京, 2013.7.21.

Hirakata A, Ando Y, Yokota R, Orihara T, Kunita D, Hirota K, Koto K, Inoue M: Vitrectomy and scleral shortening in patients with macular hole retinal detachment or myopic traction maculopathy. 29<sup>th</sup> Meeting of the Club Jules Gonin, Zurich, Switzland, 2014.9.3-6.

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. 進行した網膜色素変性症の一例。A, 両眼眼底写真。両眼とも視力1.2で中心視力を維持。アーケード血管周囲に色素上皮の虫食い状変化。B, 両眼ハンフリー視野検査。10° の中心視野を残して求心性視野狭窄がみられる。C, 両眼のFAF写真 (HRA2)。黄斑部と求心性視野狭窄部位に対応した低蛍光。D, 両眼のFAF写真 (Cx-1 (グリーン))。黄斑部は過蛍光を維持し、求心性視野狭窄部位に対応する部位のみ低蛍光。E, OCT写真。右眼に黄斑上膜と中心窩の拳上がみられる。両眼の視野欠損部位の網膜外層の萎縮がみられる。

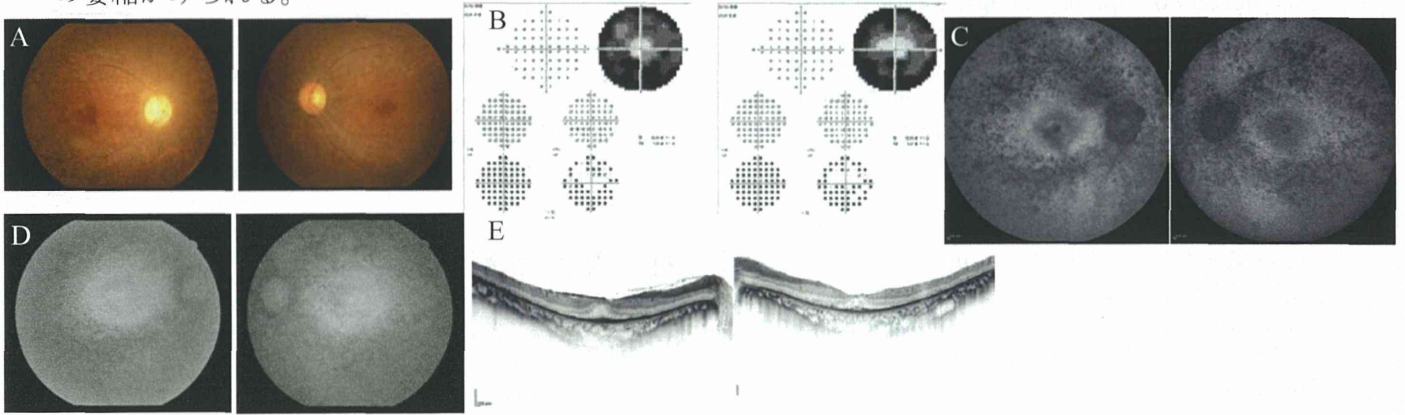


図2. 70歳男性。網膜色素変性症の症例。Vd=(1.2) ,Vs=(1.2) A)右眼眼底写真。B)右眼 Optos200Tx 写真。C)HRA2 の FAF 写真。D)Optos200Tx の FAF 写真。色素変性症の範囲が Optos200Tx で全体像の把握が有利であった。



図3. 下方ぶどう腫の症例。A)左眼眼底写真。乳頭の変形と下方の脈絡膜血管の透見が示される。B)SD-OCT 所見。眼球のブドウ酒による変形により、変形部位の網膜や脈絡膜の描出がむずかしい。C,D)SS-OCT 所見。眼球の変形があっても網膜、脈絡膜の描出が可能であった。

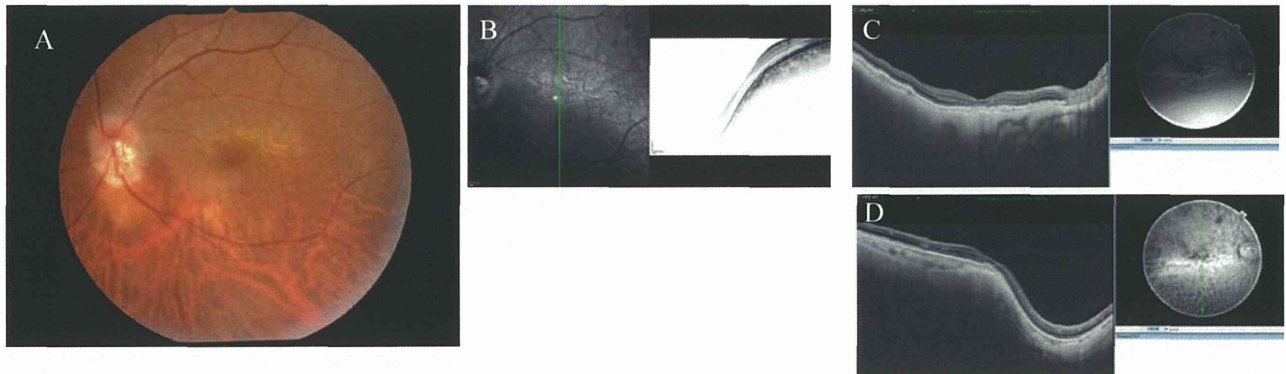
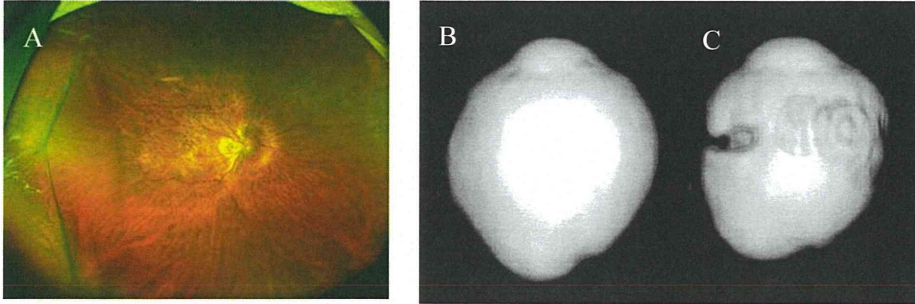


図 4. 62 歳女性 黄斑円孔網膜剥離

A) 右眼術後 Optos200Tx 眼底写真。耳側強膜短縮術を施行し網膜は復位した。広範囲の眼底写真で耳側強膜が内観されているのが評価できる。B) 右眼眼球 3D MRI (術前)。C) 右眼眼球 3D MRI (術後)。術前後で眼球の変形の程度が判定できる。



分担研究課題：49Ch-STS 体内システムの2次コイルおよびデコーダーの術式確立

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助教

研究要旨：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安全で低侵襲なSTSデバイス（頭部）埋植方法、それに適したデバイスの構築をめざす研究を施行した。特に、眼窩からリード線を頭部皮下に誘導し、頭部に安全でかつ安定に作動するための術式の確立をめざした。まず、ヒトに植え込む前段階として、ビーグル犬3頭をに体内装置の植え込みを施行した。それらの結果から、デバイスの形状と術式に改良を加え、3名のヒトに植え込みを施行した。また、1名では1年を経過し、デバイスの抜去を行った。ヒト3名では大きな合併症を認めなかった。今後の実用化に向け術式ならびにデバイスの基礎的データの収集などびに植え込み方法が確立された。

#### A. 研究目的

研究分担者である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1年間の慢性臨床試験に対応できるデバイスの植え込み方法を確立し、その実用化への基礎的データとすることを目的とした。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植え込み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、さらに実際の植え込みを行うことを目的とした。また、慢性臨床試験が終了した患者からデバイスを患者の安全を保ちつつデバイスを最も損傷なく摘出することも目的とした。

#### B. 研究方法

##### 1. ビーグル犬を用いた体内装置の植え込み

まず、ビーグル犬3頭を用いて体内装置の植え込みを行い、6ヶ月間観察した。

##### 2. ヒト被験者への植え込みまでの準備と術式の検討

デバイスの頭部への植植法を検討する。まずビーグル犬を用いて行った慢性研究の結果を検討する。それを元に、慢性試験での手術方法を決定し、およびデバイスの形状を改良する。

術前のCT、MRIの画像を撮像し、その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次元で再構成し皮膚、筋肉、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例目ではMRIの情報を用いず、CTからの情報のみで手術計画が施行できるかの検討を行った。

##### 3. 被験者への植え込み

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）埋植を施行した。

##### 4. 被験者からのデバイスの摘出

植え込みから1年を経過した被験者1名からデバイスを摘出する。骨切削部位の修復方法の検討を行う。

本研究は大阪大学動物実験委員会の承認（計画書番号 動医23-067-004）、ならびに大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

#### C. 研究結果

##### 1. ビーグル犬を用いた体内装置の植え込み

ビーグル犬を挿管下の全身麻酔で管理した。次に眼窩内強膜にポケットを作成し多点電極を挿入し、その後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）。この方法により、リードと骨の摩擦をなくし、リードの損傷が回避できる。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を通して固定した。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。

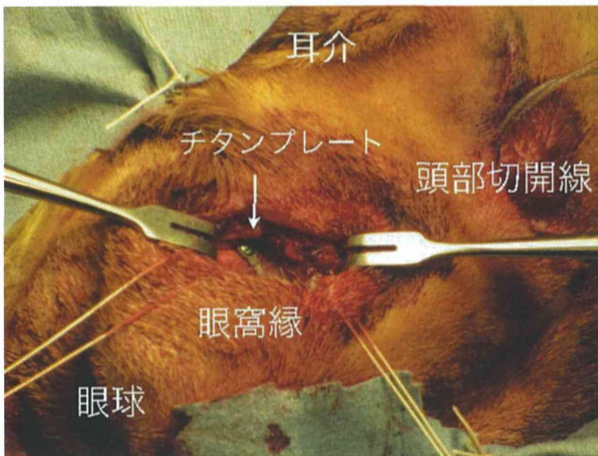


図1 右眼窩縁部でのチタンプレートを用いたリード線の固定

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に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。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。

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た。

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。

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。また、他に経過中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。

## 2. ヒト被験者への植え込みまでの準備と術式の検討

ビーグル犬での断線は繰り返されたまげ負荷によるものと考えられた。

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ューを留置するネジ穴を複数箇所設けた(図2)。

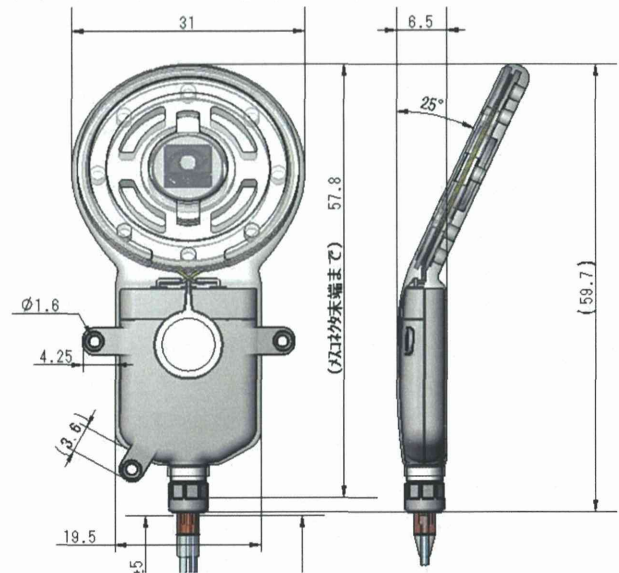


図2 慢性臨床試験用の頭部装置の形状

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。

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、骨を切削し(骨内板は残す)スクリューで固定する。

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に出し固定する。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。

## 3. 被験者への植え込み

慢性臨床試験用の人工視覚システムの植え込みを3例の被験者で施行した。

1例目は2014年1月30日に施行した。被験者は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。

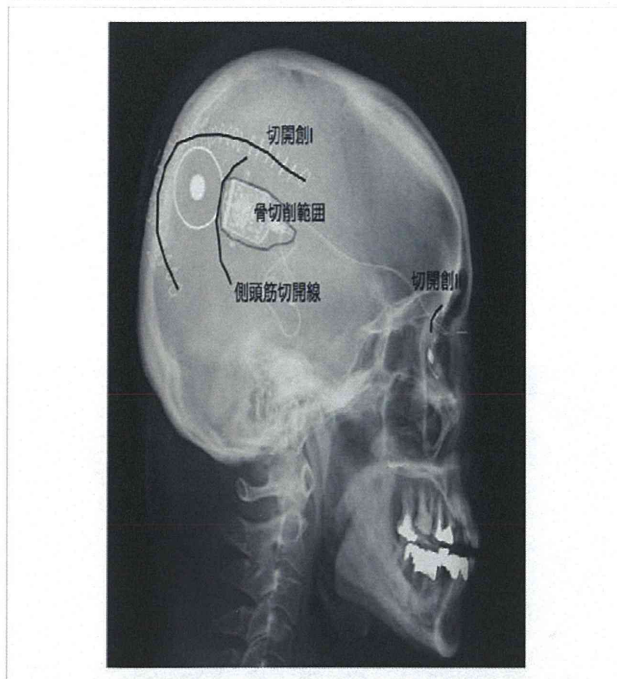


図3 手術の概要

手術に先立ち

頭部皮切のマーキング（局所麻酔手術前）

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

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、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、ピールオフ可能なトロッカ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（約4mm）に合わせて側頭骨をドリリングした。次にトロッカ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テープで閉鎖し手術を終了した（図3）。

図3 手術の概要

術後の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4 A, B）。また創部の問題も認めていない。

2例目、3例目もそれぞれ2014年6月19日ならびに10月3日に施行した。被験者はそれぞれ61歳男性、43歳男性であり、いずれも網膜色素変性症の患者であった。3例目の被験者では、術前の計画はCTのみで施行し、頭部MRIは手術計画に利用しなかったが、デバイス植え込みのため今後1年間に渡りMRI撮像が不可能であることが予測されるため、脳内病変のスクリーニング目的に利用した。この2例とも術式はほぼ1例目と同様に施行した。

3例目の被験者で、閉創前の作動性チェック時にコイルアンテナ中心部にあるマグネットが脱落していたことが、術後に判明し、翌々日に側頭部の創を一部開創し、マグネットを再装着した。

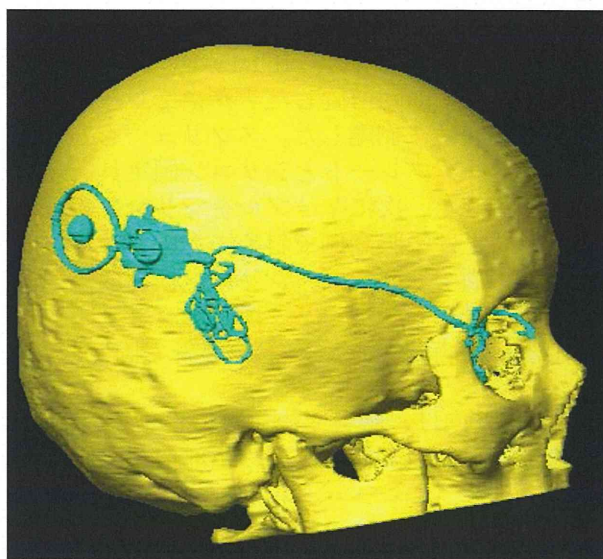


図4A 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像（側面）

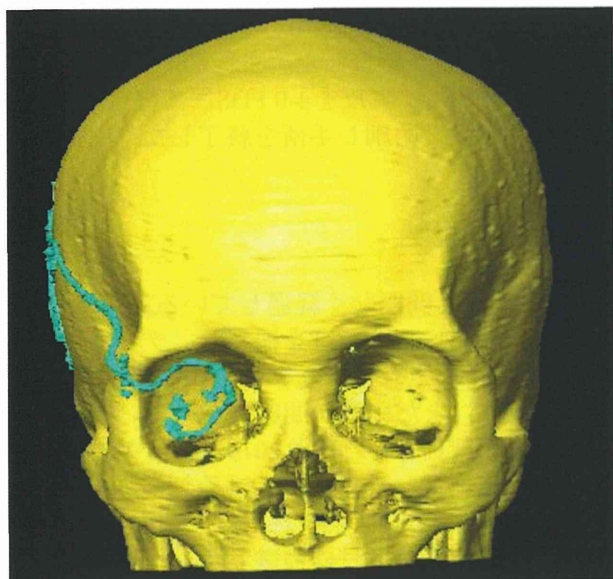


図4B 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像(正面)

#### 4. 被験者からのデバイスの摘出

2015年2月12日に昨年度1月にデバイスの植え込みを施行した被験者1からのデバイスの摘出を以下の通り施行した。

頭部を約75度左に傾け、頭部の層を剃毛、消毒、さらに眼窩縁と眼窩周囲を消毒し、ドレーピングを行った後、頭部を正中に回旋した。

1%Eキシロカイン施注後、右眼窩縁に沿った前回の1.5 cmの創を切開し、orbital ridge に向けて剥離した。容易に前回留置したチタンプレートを確認でき、全周性に剥離した。スクリューを2本とも外し、チタンプレートとシリコン固定具を一塊として除去した。次にケーブルをシリコンの固定板から持ち上げ、眼窩側で斜めに太いリード、細いリードの順で切断した。シリコン板を取り出し、新しいチタンプレートと2ヶ所でスクリュー固定し眼窩縁を再建した。皮下を2針で固定した。

頭を正中に向け、眼科手術を行い、電極を剥離摘出した。眼科手術終了後再び頭部を左に回旋した。

1%Eキシロカイン施注後、J字型の前回の創の一部を切開した。耳側の2 cmほどの創は切開せずしなかった。まず、筋膜上で剥離し、シリコンのアンテナ部分を確認し剥離した。癒着は認めなかった。その後、筋膜の下にはいり、チタン部分を剥離した。スクリューを2本抜去し、デバイスは容易に持ち上げることができた。わずかに接続部で癒着を認めたが、容易に剥離できた。ケーブルも抵抗なく抜去できた。

眼窩縁の創部を開創し、残存ケーブルがないことを確認した。

骨の切削部分は生体活性セラミックスの骨補填材セラタッチ(ミズホ株式会社)で充填した。

創部を洗浄後、眼窩縁の創はバイクリル、PDS、ダーマルボンドで閉創、頭部はバイクリル、ステープラで創々に閉創した。

翌日のCTで残存物のないこと、整容的な骨形成がなされていることを確認した(図5)。また肉眼的にもデバイスの損傷は認めていない。

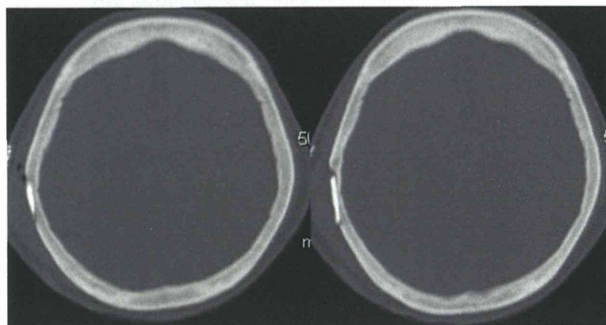


図5 患者1デバイス抜去後の頭蓋骨CT画像

#### D. 考察

まず、ビーグル犬の実験から、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た。

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が、体内装置内でのコイルの損傷を避けるためには、シリコンで覆われた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た。さらに、ヒトで用いる場合は、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。そのためには骨を切削した上で体内装置を固定することが必要である。これらの知見からデバイスの形状、術式を検討し、ヒト被験者に応用した。

3例のヒト被験者で脈絡膜上-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を施行した。手術は術前の計画通りに行うことができ、観察期間では大きなトラブルを認めなかった。ただし、頭蓋骨の厚さには個人差があり、頭蓋骨の切削する厚さには注意が必要であることが確認できた。また、デバイスは3ヶ所で固定することが可能であるように設計されているが、その形状や骨の厚さのため、せいぜい2ヶ所で固定するのみであり、十分な固定が得られた。

これまでの3例では観察期間に明らかな断線や感染などの合併症は認めず、本手術方法で長期の植え込みに耐えうると判断された。

また、患者1ではデバイスの摘出術を施行したが、肉眼的にはデバイスの明らかな損傷を認めていない。また、被験者にも明らかな合併症や創部の問題、整容面での問題を認めていない。

#### E. 結論

ビーグル犬での検証後、ヒト被験者で施行した脈絡膜上-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。感染や通信についても観察期間では大きな問題を認めず、基本的には本手術法でさらなる長期観察さらには臨床応用が可能であると考えられた。

#### 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. Khoo HM, Kishima H, Tani N, Oshino S, Maruo T, Hosomi K, Yanagisawa T, Kazui H, Watanabe Y, Shimokawa T, Aso T, Kawaguchi A, Yamashita F, Saitoh S, Yoshimine T. Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurgery*, in press.
2. Hirata M, Morris S, Sugata H, Matsushita K, Yanagisawa T, Kishima H, Yoshimine T. Patient-specific contour-fitting sheet electrodes for electrocorticographic brain machine interfaces. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 5204-7. 2014
3. Severely affected ALS patients have broad and high expectations for brain-machine interfaces. Kageyama Y, Hirata M, Yanagisawa T, Shimokawa T, Sawada J, Morris S, Mizushima N, Kishima H, Sakura O, Yoshimine T. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 15(7-8):513-9. 2014
4. Morris S, Hirata M, Sugata H, Goto T, Matsushita K, Yanagisawa T, Saitoh Y, Kishima H, Yoshimine T. Patient Specific Cortical Electrodes for Sulcal and Gyral Implantation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014 Jul 11. [Epub ahead of print]
5. Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, Chen C, Kambara H, Yoshimura N, Fukuma R, Kishima H, Hirata M, Koike Y. Decoding fingertip trajectory from electrocorticographic signals in humans. *Neurosci Res.* 85:20-7. 2014c
6. Ishihara M, Mochizuki-Oda N, Iwatsuki K, Kishima H, Ohnishi Y, Moriwaki T, Umegaki M, Yoshimine T. Primary olfactory mucosal cells promote axonal outgrowth in a three-dimensional assay. *J Neurosci Res.* 92(7):847-55. 2014
7. 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.* 29 (2) : 270-4, 2014.
8. Kishima H, Oshino 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
9. 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
10. Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino 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
11. 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
12. 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
13. 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.
14. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T. Altered extrafocal lomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research,* 103(2-3), 195-204. 2013
15. Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A, Nagai T, Ozono K. Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Res.* 102(1-2): 60-70. 2012
16. 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. A novel PET index, 18F-FDG-11C-methionine uptake decoupling score, reflects glioma cell infiltration. *J Nucl Med.* 53(11):1701-8. 2012

17. 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. Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain Dev.* 34(9):731-8. 2012

18. Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T, Kamitani Y. Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex. *J Neurosci.* 32(44):15467-75. 2012

19. Arita H, Kishima H, Hosomi K, Iwaisako K, Hashimoto N, Saitoh Y, Yoshimine T. Hemifacial spasm caused by intra-axial brainstem cavernous angioma with venous angiomas. *Br J Neurosurg.* 26(2):281-3. 2012

20. Arita H, Kinoshita M, Okita Y, Hirayama R, Watabe T, Ishohashi K, Kijima N, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T. Clinical characteristics of meningiomas assessed by <sup>11</sup>C-methionine and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *J Neurooncol.* 107(2):379-86. 2012

21. Arita H, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Hashimoto N, Yoshimine T. <sup>11</sup>C-methionine uptake and intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence as separate index markers of cell density in glioma: a stereotactic image-histological analysis. *Cancer* 118(6):1619-27. 2012

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

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

24. 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. Imaging (18)F-fluorodeoxy glucose/(11)C-methionine uptake decoupling for identification of tumor cell infiltration in peritumoral brain edema. *J Neurooncol.* 106(2):417-25. 2012.

## 2. 学会発表

1. 押野 悟、貴島晴彦、枝川光太郎、柳澤琢史、

小林真紀、谷 直樹、圓尾知之、クーウィミン、細見晃一、平田雅之、下野九理子、青天目 信、大藪恵一、吉峰俊樹 小児難治性てんかんに対する半球・多脳葉離断術の機能予後 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 シンポジウム

2. 貴島晴彦、押野 悟、柳澤琢史、枝川光太郎、小林真紀、圓尾知之、クーウィミン、谷 直樹、下野九理子、青天目 信、平田雅之、大藪恵一、吉峰俊樹 年齢による特徴に合わせた小児のてんかん外科治療 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 シンポジウム

3. 枝川光太郎、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、Khoo Hui Ming、小林真紀、井上 洋、平田雅之、吉峰俊樹 周術期てんかん患者における Cross-Frequency Coupling の観点からの発作時頭蓋内脳波解析 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター

4. 小林真紀、貴島晴彦、押野 悟、枝川光太郎、柳澤琢史、Khoo Hui Ming、谷 直樹、圓尾知之、平田雅之、吉峰俊樹 幼児てんかん患者に対する頭蓋内電極留置術における術中・周術期の工夫点 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター

5. 柳澤琢史、貴島晴彦、枝川光太郎、小林真紀、押野 悟、井上 洋、菅田陽怜、平田雅之、細見晃一、清水豪士、吉峰俊樹 安静時脳磁図によるてんかんネットワークの評価 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター

6. 谷 直樹、貴島晴彦、Khoo Hui Ming、押野 悟、圓尾知之、細見晃一、吉峰俊樹 側頭葉てんかん患者の言語性機能障害に伴う resting state network の変化 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター

7. 平田雅之、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、枝川光太郎、井上 洋、小林真紀、下野九理子、吉峰俊樹 大阪大学医学部附属病院における 4 年間 1424 件の脳磁図検査実績 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/16 東京 シンポジウム

8. 貴島晴彦、谷 直樹、Khoo Hui Ming、柳澤琢史、押野 悟、細見晃一、平田雅之、吉峰俊樹 画像で示す高次機能障害における脳機能結合の変化 第 38 回日本脳神経 CI 学会総会 2015/02/14 名古屋 シンポジウム

9. 細見晃一、モリス シェイン、坂本知三郎、田口潤智、木下雄介、圓尾知之、影山 悠、後藤雄子、清水豪士、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一 脳卒中後運動機能回復を目指した反復経頭蓋磁気刺激を用いた一次運動野刺激 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/16 東京 シンポジウム

10. 平田雅之、柳澤琢史、モリス シェイン、影山 悠、貴島晴彦、鈴木隆文、横井浩史、神谷之康 体内埋込型ブレイン・マシン・インターフェイスの展開と課題 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/16 東京 シンポジウム

11. 押野 悟、貴島晴彦、平田雅之、谷 直樹、細見晃一、圓尾知之、枝川光太郎、Khoo Hui Ming、

柳澤琢史、後藤雄子、小林真紀、清水豪士、井上 洋、齋藤洋一、吉峰俊樹 脊髄損傷と神経変性疾患に対するバクロフェン髄腔内持続投与治療の長期経過と問題点 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17 東京 シンポジウム

12. 貴島晴彦、押野 悟、枝川光太郎、後藤雄子、清水豪士、小林真紀、柳澤琢史、圓尾知之、Khoo Hui Ming、谷 直樹、平田雅之、吉峰俊樹 脳性まひに対するバクロフェン髄腔内投与療法の長期成績 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17 東京 シンポジウム

13. 圓尾知之、藤原 翔、後藤 恵、生塩之敬 ジストニアに対する脳深部刺激術の有効性と問題点 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17 東京 口演

14. 柳澤琢史、福岡良平、清水豪士、細見晃一、貴島晴彦、押野 悟、平田雅之、神谷之康、吉峰俊樹、齋藤洋一 Decoded Neurofeedback による幻肢痛に対する新たなニューロモジュレーション 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17 東京 口演

15. 枝川光太郎、押野 悟、貴島晴彦、細見晃一、圓尾知之、永野大輔、川端修平、Khoo Hui Ming、小林真紀、柳澤琢史、吉峰俊樹 難治性振戦に対し PSA-DBS を実施した後 Vim-DBS を追加したパーキンソン病の 1 症例 第 54 回日本定位機能神経外科学会 2015/01/17 東京 口演

16. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷 直樹、圓尾知之、柳澤琢史、枝川光太郎、井上 洋、平田雅之、小林真紀、吉峰俊樹 難治性てんかんの術前評価に対する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 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/02 東京 口演

17. 圓尾知之、貴島晴彦、押野 悟、谷 直樹、細見晃一、クー ウイミン、枝川光太郎、小林真紀、吉峰俊樹 レーザースペックル脳血流計と脳波同時解析を用いたてんかんモデル動物における脳機能解析 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/02 東京 口演

18. 押野 悟、貴島晴彦、平田雅之、柳澤琢史、枝川光太郎、クー ウイミン、井上 洋、谷 直樹、圓尾知之、細見晃一、小林真紀、清水豪士、吉峰俊樹 てんかんの病態からみた頭蓋内脳波の有用性について 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/03 東京 口演

19. 平田雅之、柳澤琢史、井上 洋、貴島晴彦、押野 悟、細見晃一、下野九理子、吉峰俊樹 大阪大学医学部付属病院における脳磁図利用実績 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/03 東京 口演

20. 柳澤琢史、貴島晴彦、枝川光太郎、谷直樹、押野 悟、平田雅之、井上 洋、菅田陽怜、細見晃一、小林真紀、清水豪士、吉峰俊樹 imaginary coherence を用いた脳磁図によるてんかんのネットワーク診断 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/02 東京 ポスター

21. 枝川光太郎、貴島晴彦、柳澤琢史、井上 洋、

小林真紀、Khoo Hui Ming、細見晃一、圓尾知之、平田雅之、吉峰俊樹 周術期てんかん患者における Cross-Frequency Coupling の観点からの発作時頭蓋内脳波解析 2014/10/02 東京 ポスター

22. 細見晃一、圓尾知之、清水豪士、後藤雄子、松崎大河、増村成嗣、押野 悟、貴島晴彦、吉峰俊樹、齋藤洋一、一時運動野刺激療法の新たな展開 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/09 東京 シンポジウム

23. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、谷 直樹、押野 悟、圓尾知之、細見晃一、柳澤琢史、数井裕光、渡辺嘉之、吉峰俊樹 特発性正常圧水頭症の臨床症状と Default Mode Network との関係 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/09 東京 口演

24. 谷 直樹、田中將貴、圓尾知之、後藤 恵、生塩之敬、貴島晴彦、吉峰俊樹 選択的段階的両側視床下核刺激術の試み 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/09 東京 ポスター

25. 枝川光太郎、柳澤琢史、貴島晴彦、押野 悟、井上 洋、Khoo Hui Ming、圓尾知之、齋藤洋一、吉峰俊樹 周術期てんかん患者における Cross-Frequency Coupling の観点からの発作前の頭蓋内脳波解析 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会 2014/10/10 東京 口演

26. 貴島晴彦、押野 悟、香川尚己、橋本直哉、吉峰俊樹 てんかん原性良性脳実質内腫瘍に対する脳回単位の軟膜下摘出法 第 19 回日本脳腫瘍の外科学会 2014/09/12 東京 口演

27. 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 シンポジウム

28. 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 口演

29. 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ないし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 口演

30. 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 Poster

31. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、圓尾知之、谷 直樹、柳澤琢史、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 Poster

32. 柳澤琢史、福岡良平、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 シンポジウム

33. 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 シンポジウム

34. 清水豪士. 後藤雄子. 影山 悠. 圓尾知之. 細見晃一. 押野 悟. 平田雅之. 貴島晴彦. 横江 勝. 吉峰俊樹. 齋藤洋一. 難治性神経障害性疼痛に対する rTMS の有効性・安全性の検証とその機序の究明、新たな治療の試み 第53回 日本定位・機能神経外科学会 2014/2/8 シンポジウム

35. 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 シンポジウム

36. 枝川光太郎. 押野 悟. 貴島晴彦. 圓尾知之. Khoo HuiMing. 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 シンポジウム

37. 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 口演

38. 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 ランチョンセミナー

39. 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 口演

40. 押野 悟. 貴島晴彦. 平田雅之. 圓尾知之. 柳澤琢史. 枝川光太郎. クー ウイミン. 清水豪士. 井上 洋. 齋藤洋一. 吉峰俊樹. 痙縮治療におけるボツリヌス毒素治療の現状 第53回 日本定位・機能神経外科学会 2014/2/8 口演

41. Khoo Hui Ming. 貴島晴彦. 押野 悟. 谷 直樹. 圓尾知之. 細見晃一. 齋藤洋一. 吉峰俊樹. パーキンソン病に対する低周波視床下核刺激療法 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/16 パシフィコ横浜 口演

42. 平田雅之. 柳澤琢史. 菅田陽怜. 福間良平. 森脇 崇. Shayne Jason Morris. 松下光次郎. 貴島晴彦. 三原雅史. 押野 悟. 齋藤洋一. 横井浩史. 神谷之康. 狭間敬憲. 望月秀樹. 吉峰俊樹. 重症 ALS 患者に対する皮質脳波を用いたブレイ

ン・マシン・インターフェース 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/16 シンポジウム

43. 清水豪士. 圓尾知之. 細見晃一. 貴島晴彦. 押野 悟. 柳澤琢史. 後藤雄子. 横江 勝. 吉峰俊樹. 齋藤洋一. 下肢の難治性神経障害性疼痛に対する H コイル式反復的経頭蓋磁気刺激と 8 の字コイル式反復的経頭蓋磁気刺激の効果比較 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/17 口演

44. 枝川光太郎. 押野 悟. 貴島晴彦. 圓尾知之. Khoo HuiMing. 柳澤琢史. 後藤雄子. 井上 洋. 清水豪士. 平田雅之. 齋藤洋一. 吉峰俊樹. 脊髄小脳変性症に対する髄腔内バクロフェン持続投与療法 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/17 口演

45. 圓尾知之. 細見晃一. 横江 勝. 貴島晴彦. 押野 悟. 影山 悠. 後藤雄子. 清水豪士. 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) の有効性 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/18 Poster

46. 貴島晴彦. 谷 直樹. 細見晃一. 押野 悟. Khoo HuiMing. 圓尾知之. 柳澤琢史. 枝川光太郎. 平田雅之. 加藤天美. 吉峰俊樹. 新たに増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 口演

47. 井上 洋. 柳澤琢史. 貴島晴彦. 平田雅之. 押野 悟. Khoo Hui Ming. 吉峰俊樹. 言語記憶優位半球の MEG を用いた推測 - ワダテスト結果との比較 - 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/18 Poster

48. 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. 運動機能障害に対する神経義手を用いたニューロフィードバック療法 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/18 口演

49. 貴島晴彦. 押野 悟. クー ウイミン. 柳澤琢史. 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 特別講演(ビデオセッション)

50. 押野 悟. 貴島晴彦. 平田雅之. 圓尾知之. クー ウイミン. 柳澤琢史. 枝川光太郎. 沖永剛志. 下野 九理子. 石井良平. 高橋正紀. 大藪 恵一. 吉峰俊樹. てんかんセンターへの紹介目的からみたてんかん診療の問題点 第47回 日本てんかん学会学術集会 2013/10/11 口演

51. Khoo Hui Ming. 貴島晴彦. 押野 悟. 谷 直樹. 圓尾知之. 柳澤琢史. 枝川光太郎. 沖永剛志. 下野 九理子. 平田雅之. 吉峰俊樹. 大きな髄内の嚢胞性病変に伴った難治性てんかん 第47回 日本てんかん学会学術集会 2013/10/12 口演

52. 二宮宏智. 加藤天美. 中野直樹. 貴島晴彦. 吉峰俊樹. 高齢で発症したてんかんの現況 第

47回 日本てんかん学会学術集会 2013/10/12  
口演

53.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 Poster

54.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1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 Poster

55.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 京王プラ  
ザホテル 2013/10/11 教育講演

56.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・運動障害疾患コンgres  
2013/10/12 Poster

57.横江 勝、圓尾知之、細見晃一、貴島晴彦、  
押野 悟、影山 悠、後藤雄子、清水豪士、吉  
峰俊樹、望月秀樹、齋藤洋一、パーキンソン病  
患者に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法での最  
適刺激部位の検討 第7回 パーキンソン病・運  
動障害疾患コンgres 2013/10/12 Poster

58.  
59.枝川光太郎、押野 悟、貴島晴彦、圓尾知之、  
Khoo HuiMing、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 口演

60.谷直樹、貴島晴彦、押野悟、圓尾知之、Khoo  
Hui Ming、小林真紀、後藤恵、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、吉峰俊樹 両側 Gpi-DBS  
により改善を認めた Myoclonus-Dystonia の2例  
九州山口機能神経外科セミナー 2013/8/17-18  
口演

61.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 教育セミナー

62.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 Neuro2013  
2013/6/21 シンポジウム

63.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、麻酔患者にお  
ける Phase-amplitude coupling の検討 Neuro  
2013 2013/6/20 国立京都国際会館 口演

64.福岡良平、柳澤琢史、平田雅之、菅田陽怜、  
松下光次郎、加藤 龍、關 達也、貴島晴彦、  
横井浩史、神谷之康、吉峰俊樹、MEG を用いた  
リアルタイム義手制御 Neuro 2013 2013/6/20 口

演

65.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 口演

66.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 Neuro2013 2013/6/20 Poster

67.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 Neuro2013 2013/6/20  
Poster

68.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 口演

69.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

70.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 口演

71.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、側頭葉てんかんで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 口演

72.貴島晴彦、押野 悟、クー ウイミン、細見晃  
一、圓尾知之、谷直樹、柳澤琢史、平田雅之、  
加藤天美、吉峰俊樹、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 ビデオシンポジウム

73.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 口演

74.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 口演

75.二宮宏智、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 口演

76.谷直樹、貴島晴彦、押野 悟、圓尾知之、Khoo  
Hui Ming、小林真紀、後藤恵 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 2013/1/18 口演

77. 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 2013/1/19 口演

78. 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 2013/1/19 口演

79. 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 2013/1/19 口演

80. 柳澤琢史、福岡良平、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 2013/1/19 岡山コンベンションセンター 口演

81. H.Kishima, S.Oshino, N.Tani, M.Hirata, K.Hosomi, T.Marujo, H.Khoo, T.Yanagisawa, S. Morris, A.Kato, T.Yoshimine. Recovery Of Memory Function Following Selective Amygdalohippocampectomy Via The Inferior Temporal Gyrus. AMERICAN EPILEPSY

SOCIETY 2012 2012/12/1

82. 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

83. H.Kishima, S.Oshino, N.Tani, M.Hirata, K.Hosomi, T.Marujo, H.Khoo, T.Yanagisawa, S. Morris, A.Kato, T.Yoshimine. Recovery Of Memory Function Following Selective

Amygdalohippocampectomy Via The Inferior Temporal Gyrus. AMERICAN EPILEPSY

SOCIETY 2012 2012/12/1

84. 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

85. 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

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

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
総合研究報告書

分担研究課題：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

分担者は、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あたっての必要な情報収集、実施体制の整備等を行うことを研究目的とした。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院において医師主導臨床研究を実施するにあたり、臨床研究デザイン（実施計画書）立案に必要な情報収集、実施体制の整備を大阪大学医学部附属病院未来医療開発部との協力のものに進める（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。研究全体としては、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に基づきおこなった。

C. 研究結果

本研究の臨床研究プロトコルデザイン策定にあたり、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行い、実施計画立案に寄与した。

D. 考察

今年度は、当初計画通り、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のもと、プロトコル策定を終え、慢性臨床試験を開始した。今後将来的な治験の実施を見据え、現在実施中の臨床試験において生じうる問題点を十分観察し、さらなる情報収集を継続すべきと考えられた。

E. 結論

当初計画通り、今年度より慢性臨床試験が開始された。

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

なし

分担研究課題

STS 人工網膜システムによる人工視覚の評価法、リハビリテーション法の確立

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：

人工視覚を使った視機能回復のためのリハビリテーション法開発のために、1) 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、2) 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、3) 健常被験者の視線移動の時系列の規則性を解析し、定量的なモデルとして表現できるかどうかを検討した。その結果、1) 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、2) 「背景座標系」が頭頂葉—前頭葉—側頭葉を含む神経ネットワークに表現されていること、さらに3) 顔の動き、大きさ、新規性、口の動き、の4項目で定義される「顔の顕著性」が最も大きい顔を選んで視線を移動させていることが明らかになった。これらの成果は人工視覚を使った機能回復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、H24年度は、まず、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(実験1)。

もし背景の情報も有効に利用されているとすれば、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。H24年度の成果を受けたH25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(実験2)。

視覚を失うことによって生じる困難は多岐にわたる。相手の顔の位置を知り、適切なタイミングで見ることができないこともその一つである。人工視覚は、顔を適切なタイミングで見るという行動を回復するためにも応用することができるはずである。一方、健常被験者が映画やテレビを見るときに視線の移動のタイミングと対象は、登場人物がいる場面では驚くほど類似していることが知られている(Nakano ら, 2010; Shepherd ら, 2010)。Koch らはコントラストや明度や色の変化などの物理的な特徴量で定義される目立つ場所(顕著性の高い場所)を見るというモデル(Itti と Koch, 2001)を提唱してきたが、このモデルでは上記の視線移動は全く説明できないことも報告されている(Shepherd ら, 2010)。一体、どのような規則に従って、われわれは複数の顔から一つを選んで眼を向けているのだろうか。H26年度は、映画やテレビを見る際の、定型的な視線の移動パターンを、定量的なモデルとして表現することを目的として研究を行った(実験3)。

B. 研究方法

実験1

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。

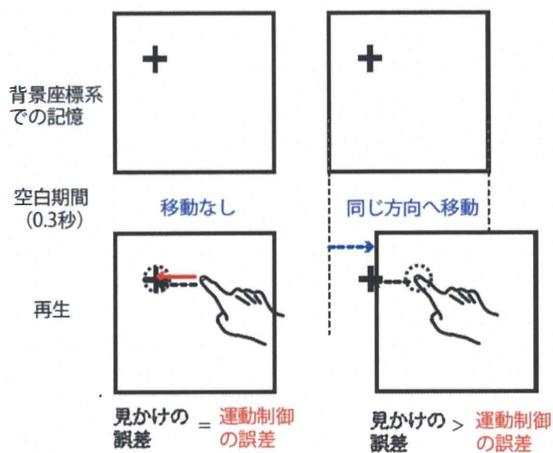


図1 実験1のデザイン。

(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。

### 実験2

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。

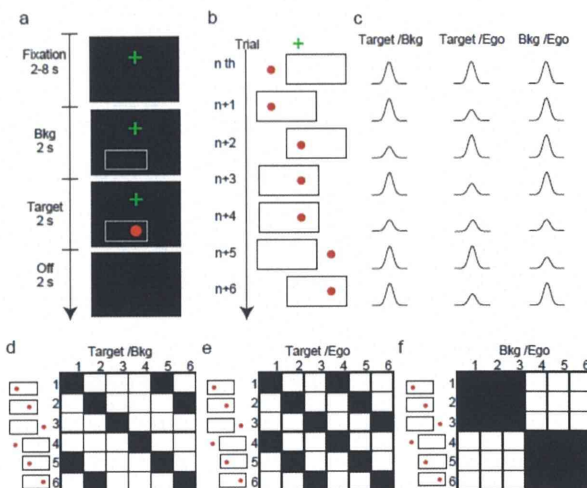


図2 実験2のデザイン。被験者はMRIスキャナーの中で画面の十字を固視する。枠が出た後に提示されるターゲットが、単なる丸かリングかを弁別する課題を行っている際の脳活動を計測した (a)。枠は左右2箇所、ターゲットは左・中・右の3箇所のいずれかに提示されるので、刺激パターンは6通りある (b)。枠に対して同じ位置にターゲットが提示されたときに、順応して脳活動が低下する領域を探した。

### 実験3

対象：24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。  
 刺激と課題：被験者は顔を顎台に乗せた状態で、前方の画面に提示されるビデオ画像を視聴した。およそ6秒の短いビデオクリップ12本を0.5秒のブランクをはさんで編集した約77秒（2237フレーム）のビデオ画像を刺激に用いた。被験者は異なる4条件（順方向再生・音あり、順方向再生・音なし、逆方向再生・音あり、逆方向再生・音なし）の4条件でビデオを視聴した。  
 計測：刺激を視聴する際の視線を50Hzで計測した（Tobii, X50, Tobii Technology AB）。  
 解析：各フレームにおいて、すべての顔の眼、口、鼻の位置を登録し、被験者ごとに視線位置と顔の



距離に基づいてどの顔を見ているかを判別した。その上で、それぞれの顔を見ている被験者の割合（顔の視聴率）を計算した。

多次元尺度法による視線パターンの比較：24被験者の4条件の視線パターン（96個）、Kochの顕著性モデルが予測する視線パターン（7個）、視聴率が最も高い顔を選んで作った視線パターン（ピーク顔パターン）、を定量比較するために、お互いの距離を成分とする距離行列を作り、多次元尺度を適用して2次元平面状にプロットした。

顔顕著性モデル：それぞれの顔が持つ顕著性を1) 大きさ、2) 顔の動き、3) 口の動き、4) 新規性の4項の和として表現し、さらにすべての顔の顕著性の和で規格化した「顔顕著性」を定義した。どの顔を見るかの確率は顔顕著性を入力とするシグモイド関数で表現した（図1）。実際の顔の視聴率の時間変化を最もよく近似するように線形和のパラメータを調整した。



Face 1, 2, ..., 5

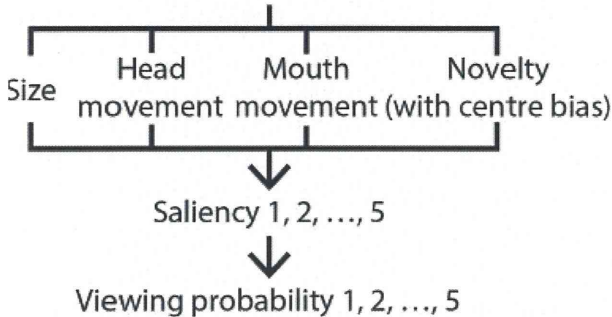


図3 顔顕著性モデル  
(倫理面への配慮)

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。

### C. 研究結果

#### 実験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4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* 2013）。

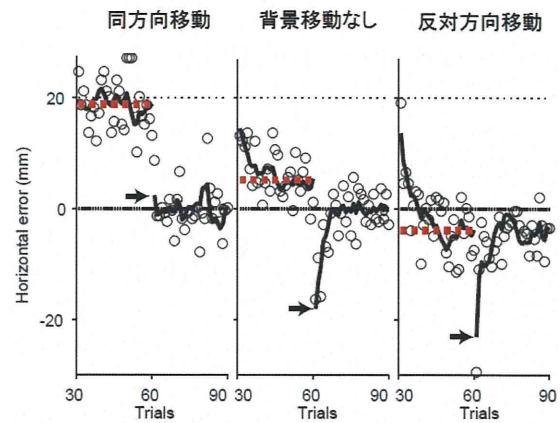


図4 背景移動の効果。背景を移動することでプリズム順応を加速（右、反対方向移動）あるいは原則（左、同方向移動）することができた。

#### 実験2

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5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、投稿中）。

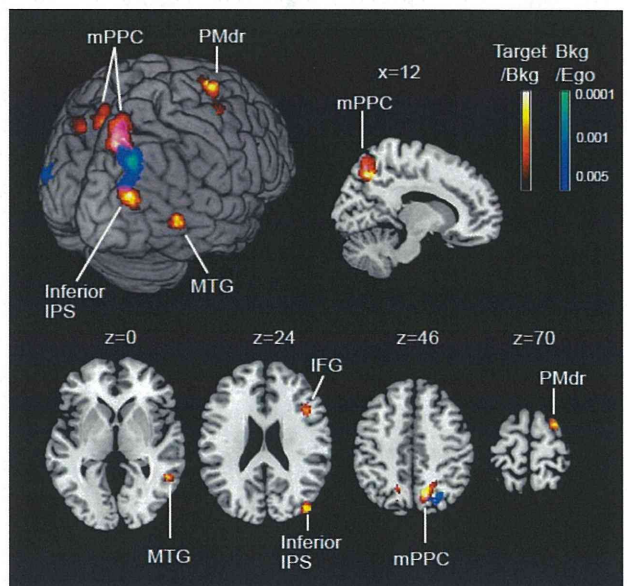


図5 背景座標系の神経基盤。mPPC: 後部頭頂葉内側領域, Inferior IPS: 下部頭頂間溝, PMdr: 背側運動前野吻側領域, MTG: 中側頭回。

### 実験 3

顔顕著性モデルをデータに適用した結果の一例を示す (図 6)。このおよそ6秒のビデオクリップは、二人の少年が、交互に話す場面である。ビデオクリップが開始した直後は、正面向きで顔の面積が大きい右の少年の視聴率が高いが、左の少年が話をする時点に向って左の少年に視線が移動し、口を動かしている時(1.83 秒)に80%のピーク視聴率を示した。発話終了後は右の少年に視線が移動して、右の少年が発話する4.53秒後にやはり視聴率は80%を超え、その後徐々に左の少年に視線が移動した (図 3 の点線)。顔顕著性モデルで予測される視聴率は図 3 の実線である。実際のデータとよく一致し、83%の分散を説明した(d.c. = 0.83)。

全データの決定係数の中央値は0.87と高く (図 6)、顔顕著性モデルが視線移動の過半を説明することが示された。

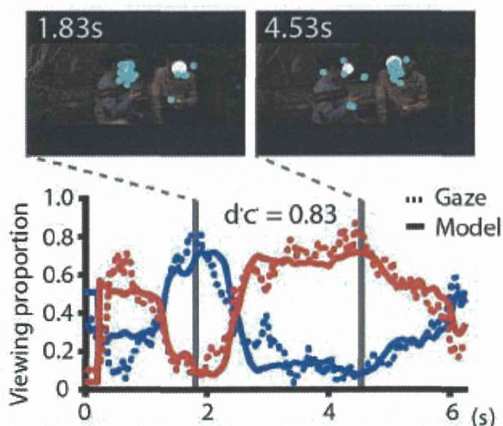


図 6 視聴率変化とモデル予測の一例  
視線の視聴率変化 (点線) とモデル予測 (実線) はよく一致した。d.c.は決定係数を表す。

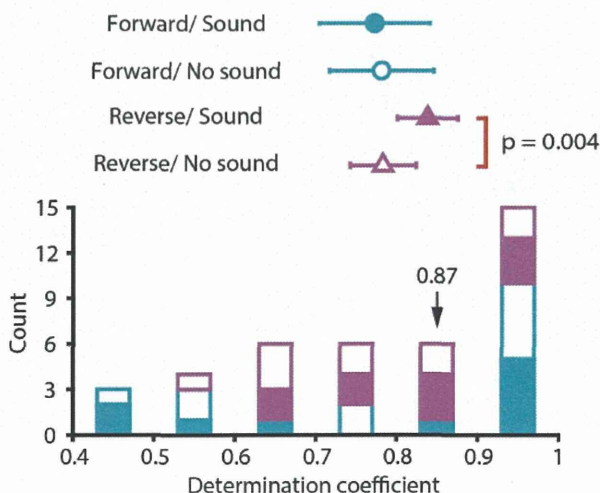


図 7 顔顕著性モデルの決定係数の分布  
中央値は0.87であった。

### 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。つまり、我々は脳には背景座標系が存在することを示すことに成功した(実験 1, Uchimura & Kitazawa, 2013)。

実験 1 の成果を受けて行った実験 2 においては、「背景座標系」が頭頂葉—前頭葉—側頭葉を含む神経ネットワークに表現されていることを fMRI adaptation 法を用いて明らかにした。特に、右の楔前部に強い信号が認められたことが注目された (Uchimura ら, 投稿中)。

さらにH27年度には、顔顕著性モデルを提案し、顔を含む場面を見る際のダイナミックな視線移動パターンの過半を再現することに成功した (Suda & Kitazawa, 2015)。

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、視野の中の人や物、さらには背景の情報まで、多くの情報を含んでいる。

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。実験 1 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。また、実験 3 の結果は、1) 顔の抽出、2) 大きさの計算、3) 顔全体の動きの計算、4) 口の抽出、5) 口の動きの有無の検出、6) 新規に登場してからの時間経過、の情報さえあれば、すぐに応用することが可能である。顔の抽出に関してはすでにデジタルカメラに搭載されているし、表情検出アルゴリズムを使えば口の動きの検出も容易だろう。顔の大きさや顔全体の動きの検出はさらに容易なはずである。つまり、既存の画像処理技術を応用するだけで、現在の視野のどの顔に眼を向けるのが自然か、が瞬時に計算できるはずである。

カメラの映像をそのまま電極に反映させるのではなく、事前の、それも生物学的に妥当な情報処理を行った上で提示することは一般論としても重要な観点であると思われる。背景情報と顔の情報をあらかじめ処理して、適切に提示することで、到達運動の機能回復や人の顔を見るという行動の回復に資することが可能であると考えられる。

## E. 結論

我々の脳は、1) 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、2) 顔を検出して、大きさや動きなどの少数の情報を組み合わせて比較して、眼を向けるべき顔を選んでいることが明らかになった。これら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と、適切なタイミングで人の顔を見る、という行動を回復するためのリハビリテーションに応用できるだろう。

## 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) 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) Suda Y & Kitazawa S. A model of face selection in viewing video stories. *Scientific Reports* 5: 7666, 2015.

### 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 37<sup>th</sup> Annual meeting of the Society for Neuroscience*, 830.10. October 17, 2012, New Orleans, USA.
- 4) 北澤茂. 眼を動かしても世界が動かない理由. *The 70-th BioMecForum 21 招待講演*, 大阪大学 シグマホール, 大阪, 2013年10月5日
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Inoue M, Uchimura M, & Kitazawa S. Increase of end-point errors in reaching induced by microstimulation to the primary motor and premotor cortices. *38<sup>th</sup> Annual meeting of the*

*Society for Neuroscience*, 471.22. November 11, 2013, San Diego, USA.

8) Uchimura M, Nakano T, Morito Y, Ando H, & Kitazawa S. Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus. *Vision, Memory, Thought: how cognition emerges from neural network*, International Symposium, December 6, 2014, Tokyo, Japan.

9) Uchimura M, Nakano T, Morito Y, Ando H, & Kitazawa S. Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus. *Neural Mechanisms of Vision and Cognition*, CiNet 2<sup>nd</sup> International Symposium, March 2, 2015, Osaka, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記事項なし。

分担研究課題： STS 型人工網膜システムの開発に関する研究  
（高分解能化を目指して）

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：高分解能化，視野広角化を実現するスマート電極型の人工網膜システムについての研究を行なった。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として，機能解析用の電極プロトタイプと術式評価用の二叉刺激電極アレイを試作し，その基本実証を行った。また，高い安全性と耐久性が見込める半導体チップ内蔵型スマート電極構造を提案し，プロトタイプを試作した。試作した電極を摘出豚眼に埋植し，刺激機能を実証した。

A. 研究目的

人工網膜デバイスを用いて読書や歩行を可能にするためには，高精細かつ広い視野を提供する必要がある。このためには刺激電極数の増加と電極アレイの面積の拡大が必要である。これらの要求に対し，従来型刺激電極でのアプローチを超える性能が見込めるスマート電極型の人工網膜システムについて，システム設計と電極の試作，実装方法の開発や，機能実証などを行う。

B. 研究方法

高分解能化，視野広角化を進めた場合，多数の刺激電極をいかに制御し，またそれらの配線を細くまとめて体内埋め込みに適したシステムとするかが重要である。これには半導体チップ分散型が有効であり，加えて電極と半導体チップとを融合させたスマート電極構造とすることで，高機能なシステムが実現出来ると期待される。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* 機能評価を実施した。

高視野角化の為に単純に電極アレイを大面積化すると，埋植手術が困難になる可能性がある。そこで，STS方式の利点である強膜ポケットを複数形成することが容易であるという点を活かし，複数の電極アレイを埋植することで広い視野を得ることを提案した。広範囲な刺激を実現できる電極配置について大阪大学医学部不二門教授のグループと連携して検討し，スマート電極を2式駆動するシステム（2叉デバイス）を開発した。

またスマート電極構造の耐久性，安全性を向上させる方法として，刺激電極の内部にキャビティを形成し，半導体チップを電極内に埋め込む構造を提案し，このスマート電極をアレイ化する事を検討した。半導体チップが電極によって覆われる

構造であるため，高い安全性と耐久性が期待できる。また電極外部の半導体チップ搭載スペースが不要になるため，電極配置密度を高める事も可能となる。この構造を用いれば超多電極化が可能となり，高分解能化，視野広角化した人工網膜システムが実現できる。

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された電極とほぼ同じ構造，材質である。Pt弾丸電極のフレキシブル基板への接合は，Ptワッシャーを用いてPt弾丸電極をかし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。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

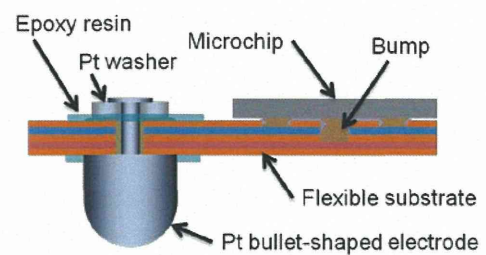


図1 スマート電極構造模式図

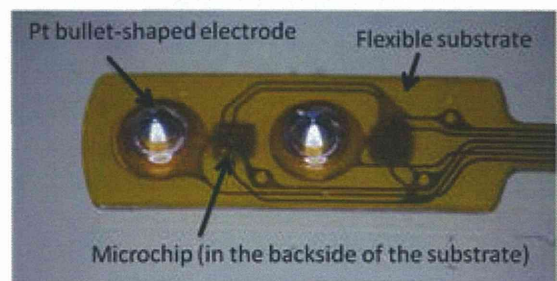


図2 ネコ埋植実験用スマート電極（2電極）