

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

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

（H24-医療機器-一般-004）

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 不二門 尚

平成 26（2014）年 5 月

目次

I. 総括研究報告

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	1
--	---

主任研究者 不二門尚

分担研究者：瓶井資弘、貴島晴彦

研究協力者：坂口裕和、森本壮、西田健太郎、神田寛行、圓尾知之、遠藤高生

II. 分担研究報告

1. 人工視覚埋植対象患者に対する経角膜電気刺激を用いた 残存網膜内層機能の評価法の開発	7
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：森本壮)	
2. 視覚リハビリテーション(音声フィードバックを用いた到達運動訓練の効果)	11
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：遠藤高生)	
3. 49ch 電極システムのパーツごとの安全性、有効性試験	
(i) 表面を多孔化したプラチナ (Pt) 電極の安全電流閾値を家兔で検討	13
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行)	
4. HMDを用いた人工視覚のシミュレーションシステムの構築	19
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行)	
5. 脈絡膜上 - 経網膜電気刺激(STS)電極の高さ及び表面加工が 大脳皮質誘発電位に及ぼす影響についての検討	23
分担研究者 瓶井資弘 (研究協力者：西田健太郎)	
6. 手術術式の評価および対象患者の選択基準の確立に関する研究	27
分担研究者 大路正人	
7. デバイス安全評価に関する研究	31
分担研究者 林篤志	
8. 術式評価及び適応病態把握のための画像診断の検討	35
分担研究者 平形明人	

9 .	術式評価に関する研究 -----	41
	分担研究者 貴島晴彦 (研究協力者：圓尾知之)	
10 .	臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討 -----	47
	分担研究者 梅垣昌士	
11 .	視機能評価・リハビリテーションに関する研究 -----	49
	分担研究者 北澤茂	
12 .	システム開発に関する研究 -----	51
	分担研究者 太田淳	
13 .	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 -----	53
	分担研究者 小澤素生	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	59
	研究成果の刊行物・別刷 -----	61

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

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

主任研究者	不二門 尚	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	教授
分担研究者	瓶井資弘	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	准教授
	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	坂口裕和	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	講師
	森本 壮	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	准教授
	西田健太郎	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	特任研究員
	神田寛行	大阪大学大学院医学系研究科感覚機能形成学	助教
	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
	遠藤高生	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	大学院生

研究要旨：網膜色素変性で重度視覚障害に至った患者の視力再建を目的とした、第二世代人工視覚システムが開発された。本システムの有効性および安全性の評価を行う目的で、臨床試験を開始した。対象は進行した網膜色素変性症を罹患する63歳女性である。術前の視力は両眼ともに光覚弁だった。手術は問題なく施行され、術後2ヶ月が経過するが、有害事象は見られない。体内装置は正常に作動することを確認した。視機能検査の結果、人工視覚システム使用時に視機能改善を示す結果が得られた。

A．研究目的

網膜色素変性等で視力を失った患者を対象に、電気刺激で人工的に視力を再建することを目的とした人工視覚システムを開発している。これまでに我々は海外の方式よりも侵襲の少ない脈絡膜上 - 経網膜刺激法（STS法）による人工視覚システムを開発した。2010年には9極の多極電極を搭載した体内装置を開発し、網膜色素変性患者を対象に臨床試験を実施した。その結果、患者が眼前の対象物の位置を同定できることを確認した。

この成果を受け、我々は第二世代のSTS方式人工視覚システムを開発した。このシステムは、読書が可能な視力を再建することを目的としており、刺激電極数が第一世代の5倍以上の49極搭載された電極アレイが搭載されている。

昨年度、非臨床試験を通じて第二世代STS人工視覚システムの安全性および有効性を確認した。それを受け、今年度より、我々は試作機を用いて臨床研究を開始した。本臨床試験では進行した網膜色素変性患者を対象に、本装置の安全性および有効性を検証することを目的としている。本報告書では現在までに得られている研究結果について報告する。

B．研究方法

<対象>

対象は、進行した網膜色素変性症を罹患する63歳女性である。術前の視力は両眼ともに光覚弁だ

った。視力を失ってからすでに10年以上経過している。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は大阪大学医学部倫理委員会にて承認を受けている。試験協力者には事前に文書による同意を取得済みである。ヘルシンキ宣言を遵守して研究を遂行した。

<人工視覚システム>

ニデック人工視覚研究所にて開発された体内装置（第二世代STS人工視覚システム）を用いた。この装置は、駆動電力と刺激データは無線電力伝送により体外装置から体内装置に伝送される。体内装置と外部装置からのデータに基づき、電波で無線伝送を行い、電極アレイからの刺激パルスが出力される。電極アレイには49極の刺激電極が搭載され、同じ基板に実装されたマルチプレクサからそれぞれの刺激電極へ刺激パルスが分配される。

<埋植手術>

- 眼窩内手術 -

局所麻酔下にて、結膜全周切開した。外直筋を切腱および下斜筋を一部切除して後極部強膜を露出した。強膜上から1極電極刺激によるフォスフェンを感じる位置を検索し、強膜ポケットの位置を決定した。

全身麻酔にて、耳下側角膜輪部から14mmの位

置に7×7mmの強膜ポケットを作成した。多極電極部分を強膜ポケットに埋植して、MUX部分を強膜上に縫着した。帰還電極を角膜輪部より4.5mmの位置から眼球内へ挿入して、固定した。(図1)各電極から伸びる電気リードを、外眼筋の下をくぐらせて、眼球周囲に配線した。外直筋を復位させた後、テノンおよび結膜を縫合した。

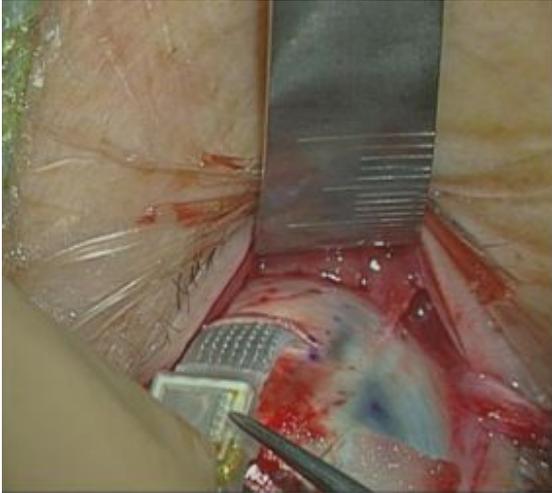


図1.多極電極埋植

- 側頭部手術 -

事前に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)その皮切線に沿って幅2cm程度剃毛した。

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)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、ピールオフ可能なパッサーを使用してリードを結膜下より切開創まで通し、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(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。次にパッサーを使用して切開創から切開創まで側頭筋下(頭蓋骨表面に沿って)にリードを切開創まで誘導し、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(図2)。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2.体内装置の側頭部皮下への埋植

< 体内装置の機能評価 >

電極からの電流出力の有無を確認するため、刺激パルス出力時に生じる電位変動(刺激アーチファクト)を角膜に設置したERG電極から検出した。記録は、Neuropack μ(日本光電)で行った。得られた波形と、出力した電流パルスのタイミングが一致するかどうかを評価することで、指定した電極からの出力の有無を確認した。

< 閾値評価 >

人工視覚システムの体外制御装置を用い、多極電極から一極を指定して電流パルスの出力を行なった。使用した電流パルスはパルス幅0.5 msのバイフェーズパルスによる20 Hzの頻回刺激である。開始音に続いて0.5秒間、700 μAの刺激を出力し、フォスフェンを自覚したかどうかを被検者に確認した。フォスフェンが得られない場合は、800, 900, 1000 μAと順に電流量を増加させて、フォスフェンの有無を確認した。

この試行を1chから49chまで順に繰り返した。フォスフェンが自覚される最も低い電流強度を刺激閾値とした。

< Localization test >

Localization testでは、PCモニタ(黒色背景)上に正方形の白色視標(視角;縦横各10°)をランダムな位置に表示し、被験者には視標の中心を人差し指で触れるように指示、指がモニタと接触した点を自動計測し、視標の中心からの距離を定量した。その結果について人工網膜を使用した場合と使用しなかった場合で比較した。また、Localization testでは、視標を実際にタッチできたかどうか、またはずれていた場合にはどちらにずれていたかを音声でフィードバックする機能が

あり、この機能を使った場合と使わなかった場合でも比較した。

C . 研究結果

< 埋植手術 >

埋植手術は問題なく終了し、直後の動作チェックにてシステムが正常に作動することを確認した。埋植直後は、対側眼に比べて埋植眼の方にて開瞼が弱かったが、術後1～2か月を経過するとその差は見られなくなった。術後1ヶ月後の検査では、前眼部、眼底共に異常は認められなかった。側頭部の切開創IおよびIIは、術後1週間を経て抜糸を行なった。現時点で術後2か月が経過するが、創は正常に閉創しており、デバイス直上の頭皮についても、菲薄化等の有害事象は見られていない。

< 体内装置の機能評価 >

多極電極の指定した電極から電流が出力されていることを検証するために、角膜上で電位変動を記録した。この検査は49極中任意の電極4極を選択して行ったが、これら全てで得られた波形は指定した電流パルスのタイミングと一致した。この結果から指定通りの電極から出力が行われていることが確認された(図3)。

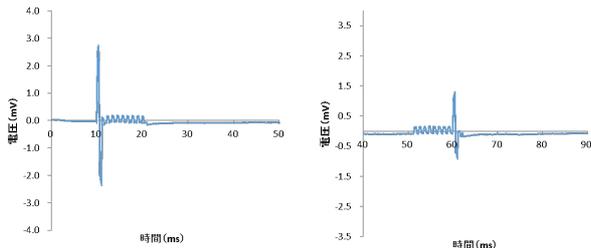


図3. 角膜上で記録された電位変動。左がCh1による出力時、右がCh49による出力時の波形。刺激はCh1から順に行われることから、設定通りの電極から出力されていることが確認された。

< 閾値評価 >

多極電極内の各電極における閾値の分布を下図に示した。1000 μ A以下の電流強度でフォスフェンが自覚されたのは、49極中28極だった(図4)。

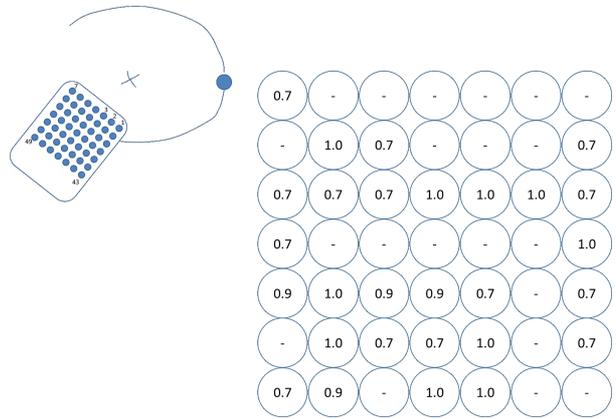


図4. 各電極における刺激閾値。単位はmA。

< Localization test >

閾値評価で1000 μ A以下の閾値を示した電極のみを使用して、カメラで撮像した外界の映像を元に電気刺激を行った。この状態でLocalization testを行った。

人工網膜を使用するときと使用していないときで視標からのずれの大きさを比較したところ、使用した場合のほうがずれが小さかった(paired t test, P=0.028, 試行回数20回)(図5)。

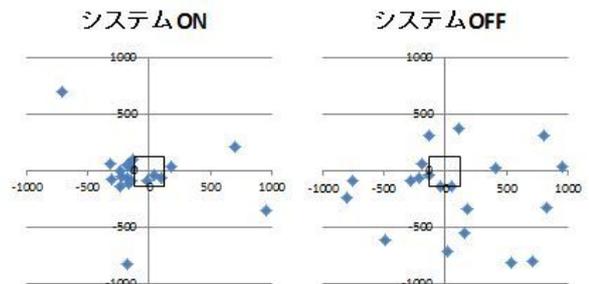


図5. 人工網膜を使用するときと使用していないときのローカリゼーションの結果。中央の四角形は視標の領域を示し、青点はタッチした位置を示す。

次に、人工網膜を使用せずにフィードバックありの状態とない状態で100回の試行を行い視標からのずれの大きさを比較したところ、フィードバックありではずれが少なかった(paired t test, P=0.01, 試行回数100回)(図6)。

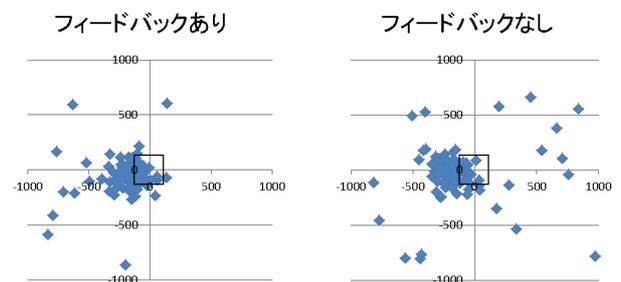


図6. フィードバックを行った時と行っていない時のローカリゼーションテストの結果。

D . 考察

開発した第二世代 STS 方式人工視覚システムに対する臨床試験を開始した。手術は問題なく施行され、埋植後 2 ヶ月経過するが有害事象は発生していない。まだ 1 例目ではあるが、STS 人工網膜に対する術式の安全性が確認できた。

患者の体内において体内装置は正常に動作し、指定通りの電流出力が行われていることが確認された。少なくとも 2 か月間以上の耐久性が示された。

一部の電極では 1000 μ A 以下の通電に対してフォスフェンが生じなかったが、これはまだ埋植後日が浅く、電極が安定していないことが影響していると考えられる。家兎に対する非臨床試験では、術後時間を経て、電極と網膜との間の距離が徐々に短縮する現象がみられたことから、本臨床試験においても時間を経るにつれ、電極と組織との接触が改善する可能性がある。

人工網膜を使用した場合では、使用しなかった場合に比べて Localization test において成績が向上しており、人工網膜の使用により、視標を捉える能力が向上していると考えられる。

人工網膜を使用した場合には、装置のセットアップなどにより、対象の実際の位置と認識される位置にずれが生じる、「定位の誤認」が発生すると予想される。フィードバック機能の使用により、Localization test の成績は向上しており、フィードバック機能は定位の誤認の修正、またはトレーニングに有効である可能性があると考えられる。

E . 結論

第二世代 STS 人工網膜の臨床試験が開始した。一例目の患者に対しての埋植手術は安全に施行され、現在までに有害事象は生じていない。機能試験の結果、人工網膜を使用した場合に視機能改善が見られた。

今後も引き続き埋植を継続して、有効性および安全性の評価を行う。また被検者を増やす予定である。

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

原著論文

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

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

総説

神田寛行、不二門尚：【Brain Machine Interface (BMI)の現状と展望】10.視覚 BMI、医学のあゆみ 246(4) pp.324-330、2013年7月

2. 学会発表

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Fujikado Takashi, 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. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

Morimoto Takeshi, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田寛行、森本壮、寺澤靖雄、中野由香梨、西田幸二、不二門尚：多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第 117 回日本眼科学会東京、2013年4月

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、北澤茂、
西田幸二：超低視力者における到達運動の
Localization test による評価、第 117 回日本眼科学
会 東京、2013 年 4 月

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

人工視覚埋植対象患者に対する経角膜電気刺激を用いた残存網膜内層機能の評価法の開発
（分担研究課題）

研究分担者 不二門 尚 感覚機能形成学教室 教授
研究協力者 森本 壮 感覚機能形成学教室 准教授

研究要旨：人工視覚を埋植し、患者の視覚を再建するためには、患者の網膜内層機能が残存し、電極からの電気刺激によって網膜が刺激され、擬似光覚（ホスフェン）が生じる必要があるが、網膜内層機能の評価法は確立されていない。本研究では、経角膜電気刺激と光干渉断層計とを組み合わせた網膜内層機能の評価法について検討し、ホスフェンと OCT を組み合わせるとより詳細に網膜内層機能の評価できると考えられた。

A．研究目的

人工視覚を埋植し、患者の視覚を再建するためには、患者の網膜内層機能が残存し、電極からの電気刺激によって網膜が刺激され、擬似光覚（ホスフェン）が生じる必要がある。しかしながら、人工視覚を埋植の対象となる患者は、重度に進行した網膜色素変性（RP）の患者であり、ほぼ失明状態であり、従来の眼科検査（視力、視野、網膜電図）では、評価ができない。このため現時点では、人工視覚を埋植する患者を選定する方法が確立されていない。これまでに我々は、コンタクトレンズ型電極を用いて、RP患者の眼を電気刺激し、その際に生じるホスフェンを手掛かりにRP患者の残存網膜内層機能を評価する方法を考案し、報告したが、RP患者の自覚的な反応であるホスフェンだけでは、客観性に欠けるため検査としては不十分であった。

今回、この検査に光干渉断層計（OCT）を用いた網膜断層撮影と組み合わせて、RP患者の網膜内層機能を評価した。

B．研究方法

対象は重度に進行した視力が手動弁以下のRP患者、25例44眼で、年齢は51歳から70歳（平均64歳）で、視力は光覚なしから手動弁（中央値光覚弁）であった。

経角膜電気刺激

患者の眼に点眼麻酔をした後、角膜保護剤を塗布し、コンタクトレンズ型電極を載せて電気刺激を施行した。刺激条件は、パルス幅10msの両相矩形波で、20Hzでパルス数20発（1秒）とした。

電気刺激によって何らかのホスフェンを感じた最少の電流値を周辺ホスフェン閾値とし、そのホスフェンが視野の中心に達した時の最少の電流値を中心ホスフェン閾値とした。

OCT検査

Cirrus™ HD-OCT（Carl Zeiss社）を用いて患者の黄斑部の網膜断層撮影を行なった。測定条件は、Macular Cube Scan（512x128）を用い、網膜色素上皮層から内境界膜までの網膜厚を測定した。

Macular Cube Scan（512x128）は、中心窩を中心に同心円状に半径1mmの円（セクター1）、1-3mmの円周囲（セクター2）、3-6mmの円周囲（セクター3）の3つのセクターの網膜厚を測定可能であり、それぞれの部位での網膜厚とホスフェン閾値との関連について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究を施行するにあたり、大阪大学医学部附属病院倫理委員会で承認され、またUMINに登録している（遺伝性網膜変性疾患に対する経角膜電気刺激を用いた残存網膜内層機能の評価；UMIN試験ID：UMIN000005050）

C．研究結果

周辺ホスフェンと網膜厚

周辺ホスフェンを得られたのは、36眼で得られなかったのは8眼であった。中心ホスフェンを得られたのは、25眼で得られなかったのは19眼であった。

周辺ホスフェンを得られた群と得られなかった群それぞれの3つのセクターの平均網膜厚を図1に示す。

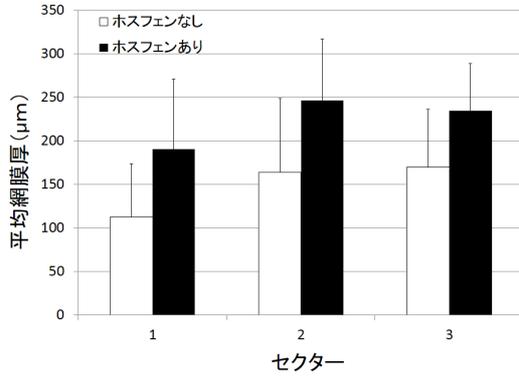


図1.周辺ホスフェンの有無と平均網膜厚

セクター1、2、3ともに、ホスフェン有りの群の平均網膜厚がホスフェンなしの群より有意に網膜厚が大きかった ($P < 0.01$)。

次に、周辺ホスフェンの得られた症例について、ホスフェン閾値と各セクター毎の網膜厚との関係について検討した。結果、図2のような分布図が得られた。セクター3 (黄斑部網膜最周辺部) の網膜厚のみ周辺ホスフェン閾値と統計学的に有意な負の相関がみられた ($P = 0.036$, $R^2 = 0.0695$)。

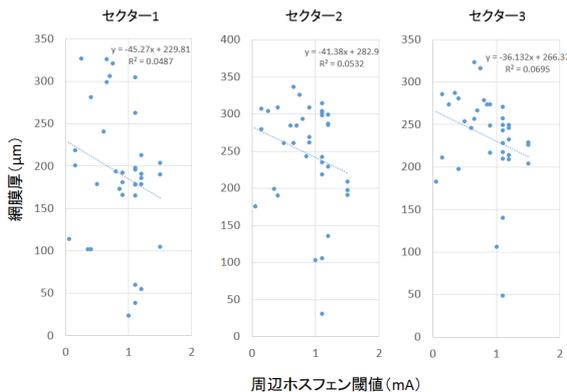


図2.周辺ホスフェン閾値と網膜厚の分布

中心ホスフェンと網膜厚

また、中心ホスフェンを得られたのは、25眼で得られなかったのは19眼であった。中心ホスフェンを得られた群と得られなかった群それぞれの3つのセクターの平均網膜厚を図3に示す。セクター1、2、3ともに、ホスフェン有りの群の平均網膜厚がホスフェンなしの群より有意に網膜厚が大きかった ($P < 0.0001$)。

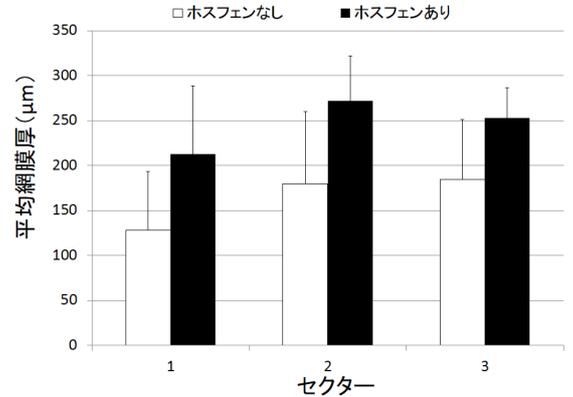


図3.中心ホスフェンの有無と平均網膜厚

次に、中心ホスフェンの得られた症例について、ホスフェン閾値と各セクター毎の網膜厚との関係について検討した。結果、図4のような分布図が得られた。

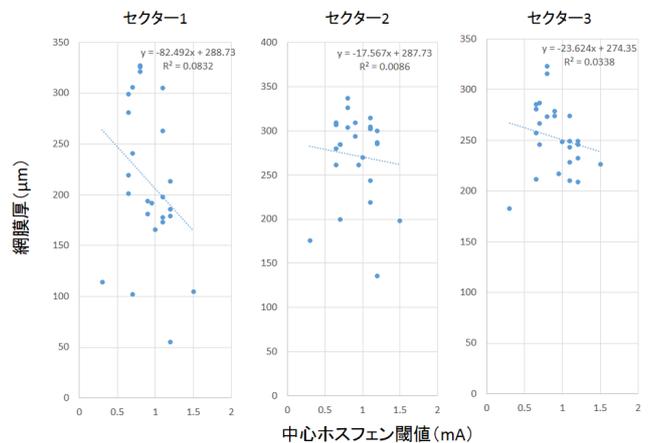


図4.中心ホスフェン閾値と網膜厚の分布

セクター1 (黄斑部中心網膜) と3 (黄斑部網膜最周辺部) の網膜厚と中心ホスフェン閾値とが統計学的に有意な負の相関がみられた (セクター1: $P = 0.021$, $R^2 = 0.0832$; セクター3: $P = 0.027$, $R^2 = 0.0338$)。

D. 考察

今回の、周辺ホスフェン、中心ホスフェンを感じることができた眼の網膜では、一定の網膜厚が保たれており、また、周辺ホスフェン閾値は黄斑最周辺部の網膜厚と負の相関がみられ、中心ホスフェン閾値は、黄斑部中心網膜厚および黄斑最周辺部の網膜厚と負の相関がみられ、 R^2 の値から考えると黄斑部中心網膜厚とより相関することが

わかった。

周辺ホスフェンは、最初に感じるホスフェンで周辺視野で感じられることから、黄斑最周辺部網膜厚と関連したのは妥当であると考えられた。

中心ホスフェンは、周辺ホスフェン閾値より高い電流値でホスフェンが患者の自覚的な中心視野に達するホスフェンであり、黄斑部中心網膜厚と相関すると考えられたが、最周辺部黄斑網膜とも相関した。これは患者によって自覚的な視野の中心が異なるため黄斑部中心網膜厚だけでなく、自覚的視野が周辺にズレたため最周辺部黄斑網膜とも相関したと考える。

E . 結論

ホスフェン閾値は、黄斑部網膜厚と相関し、ホスフェンの閾値による網膜内層機能の指標となると考えられる。さらにOCTによる網膜厚と組み合わせることでより詳細に残存網膜機能を評価できると考える。

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

遠藤 高生, 不二門 尚, 森本 壮, 西田 幸二: 内斜視術後患者における3D映像の立体感、臨床眼科 67巻9号 pp.1489-1494、2013年9月

浅尾 和伸, 中田 敦子, 森本 壮, 川崎 佳巳: 壮年期に発症した視神経乳頭近傍の網膜細動脈瘤破裂の1例、眼科臨床紀要 6巻9号 pp.725-728、2013年9月

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

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

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

2. 学会発表

遠藤 高生, 森本 壮, 吉原 正仁, 不二門 尚, 西田 幸二: GPA(Granulomatosis with Polyangiitis)が疑われた鼻性視神経症の1例、第51回日本神経眼科学会(秋田 2013年11月)

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Fujiakdo T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Oosawa K: Feasibility of 2nd Generation STS Retinal Prosthesis in dogs. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Morimoto T, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

遠藤 高生, 不二門 尚, 森本 壮, 西田 幸二: 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の全国アンケート調査、第67回日本臨床眼科学会(横浜 2013年10月)

遠藤 高生, 不二門 尚, 森本 壮, 西田 幸二: ERGにて典型的な杆体機能不全を呈した片眼性杆体ジストロフィーの一例、第61回日本臨床視覚電気生理学学会(大阪 2013年10月)

森本 壮: 網膜色素変性に対する経角膜電気刺激治療、第61回日本臨床視覚電気生理学学会(大阪 2013年10月)

森本 壮: 難治性視神経疾患の病態と治療、第26回大阪市眼科研究会(大阪 2013年7月)

神田 寛行, 山口 達夫, 森本 壮, 横山 彩子, 西田 幸二, 不二門 尚: 両面波面センサーによる調節と輻湊の動的特性の評価、第69回日本弱視斜視学会総会(広島 2013年7月)

Morimoto Takeshi, Kawano Fuminori, Izawa Tetsuya, Ohira Luna, Nishida Kohji, Ohira Yoshinobu: Intraocular Pressure and Retinal Vascular Changes during Transient Exposure to Microgravity in Adult Rats. 34th Annual Meeting International Gravitational Physiology, Toyohashi Japan, Jun 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Morimoto Takeshi, Kanda Hiroyuki, Chiu Liang-da, Fujita Katsumasa, Kawata Satoshi, Nakamura Makoto, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: In situ monitoring cytochrome c in dying RGC-5 cells by Raman microscopy. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Hirohara Yoko, Mihashi Toshifumi, Kanda Hiroyuki, Miyoshi Tomomitsu, Morimoto Takeshi, Janes S.Wollfshn, fujikado Takashi: Functional imaging of retina in response to defocused grating light stimuli in cats. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田 寛行, 森本 壮, 寺澤 靖雄, 中野 由香梨, 西田 幸二, 不二門 尚: 多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第 117 回日本眼科学会 (東京 2013 年 4 月)

遠藤 高生, 不二門 尚, 神田 寛行, 森本 壮, 北澤 茂, 西田 幸二: 超低視力者における到達運動の Localization test による評価、第 117 回日本眼科学会 (東京 2013 年 4 月)

森本 壮, 大黒 伸行, 久保 江理, Hasanova Nailia, Nigar Fatma, Dharendra P Singh, 西田 幸二, 不二門 尚: 軸索切断された網膜神経節細胞に対する Peroxiredoxin6 の酸化ストレス防御と神経保護、第 117 回日本眼科学会 (東京 2013 年 4 月)

H . 知的財産権の出願・登録状況
なし。

視覚リハビリテーション（音声フィードバックを用いた到達運動訓練の効果）
（分担研究課題）

研究分担者 不二門 尚 感覚機能形成学教室 教授
研究協力者 遠藤 高生 眼科学 大学院生、

研究要旨：人工網膜術後患者を始めとした超低視力者における、視力と日常生活における視能力の関係の検討、トレーニング方法の開発のため、擬似的超低視力状態における Localization test を行った。超低視力者には到達運動において一定の定位の誤認が認められ、音声フィードバックはその誤認を修正するトレーニング方法として有用である可能性が示唆された。

A．研究目的

人工網膜術後患者を始めとした超低視力者において、視力と日常生活における視能力の関係は十分には検討されていない。今回、Localization test（到達運動をPCモニタ上で検査する方法）を用いて、超低視力者の物を取る動作を評価した。

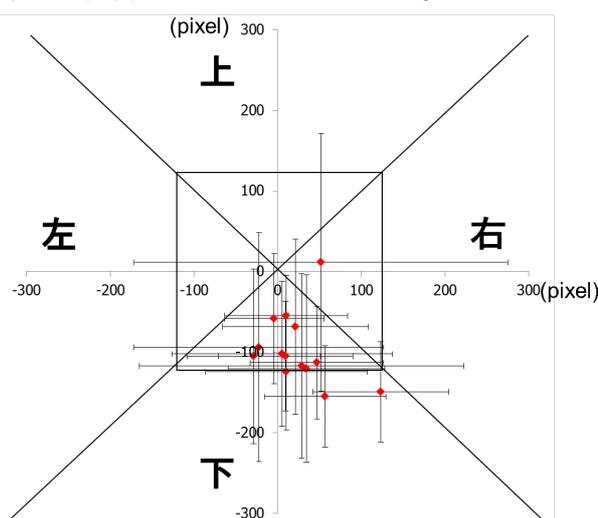
B．研究方法

正常者14名(男性:5名、女性:9名、年齢22～39歳)に対して、完全矯正下で弱視治療用眼鏡箔 (<0.1 Ryser[®]) を3枚貼付して擬似的な超低視力を作り、Localization testを行った。PCモニタ（黒色背景）上に正方形の白色視標（視角；縦横各10°）をランダムな位置に表示し、被験者には視標の中心を人差し指（今回は全員右効きで右手を使用）で触れるように指示した（試行回数：20回）。指がモニタと接触した点を自動計測し、視標の中心からの距離を定量し比較した。次に、10名を対象に右手と左手に分けて試行を行いずれの差を比較した。また、この10名には試行において音声フィードバック（タッチした位置が視標からずれていた場合、PCから視標の方向を音声で示す機能）がある場合とない場合でずれの大きさを比較した。また、脈絡膜上-経網膜刺激方式（STS）人工網膜埋植術を受けた高度進行した網膜色素変性症患者（63歳女性、両眼ともに視力は光覚弁）にもLocalization testを施行した。視力はBerkeley Rudimentary Vision TestをPCモニタで再現した視力検査装置(NIDEK 試作機)で計測した。

C．研究結果

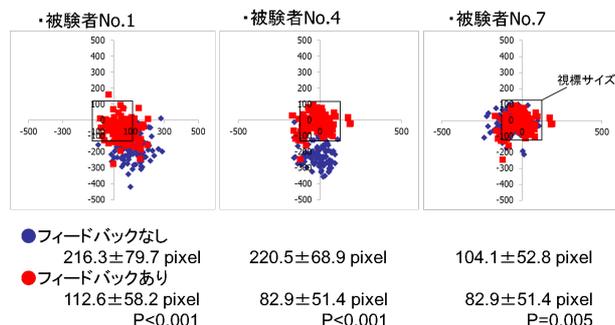
視力は 3.2～2.5logMAR であり、被験者全員が視標の大まかな位置を認識することは可能であった。接触点は視標の中心からずれていた（視角 $6.5 \pm 1.9^\circ$ ）が、視力とずれの距離には明らかな相関は見られなかった（回帰分析

$R^2=0.0076, P=0.66, n=14$ ）。また、座標を上、下、左、右の4象限に分け、その方向へとずれた回数を比較したところ、上、左方向よりも下、右方向へ多くのずれを認めた(One way ANOVA, $P<0.0001$)。次に、右手と左手、それぞれで試行を行った場合を比較したところ、下方向へのずれは同様に見られたが、右手の場合には視標中心から右へ平均 31.5 ピクセル、左手の場合は左へ 14.9 ピクセルずれていた (paired t test $P=0.023, n=10$)。また、提示した視標中心の重心からの距離の平均（ばらつき）とタッチした位置の重心からの距離の平均（ばらつき）を比較したところ、それぞれ 358.1 ピクセル、338.3 ピクセル (paired t test $P=0.045, n=10$) で、タッチした位置は実際の視標よりも重心近くに収束する傾向があることが分かった。

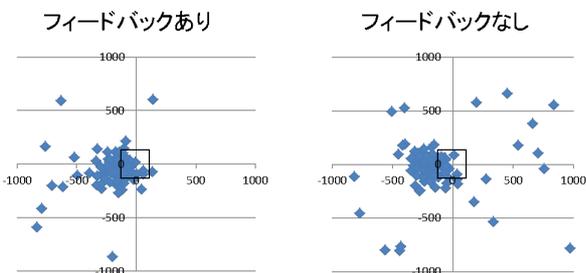


次に、音声によるフィードバックがある状態とない状態で視標からのずれの大きさを比較したところ、ややフィードバックあり群でずれが少ない傾向が見られたが、有意差は認めなかった (paired t test $P=0.28, n=20$)。しかし、3人の被験者に対しそれぞれ試行回数を100回ずつに増やして

比較したところ、3 人とも有意差をもって視標からのずれが小さい結果となった (paired t test $P < 0.001$, 試行回数 100 回)



人工網膜埋植患者において、人工網膜を使用したときと使用していないときで視標からのずれの大きさを比較したところ、使用したときのほうがずれが小さかった (paired t test, $P = 0.028$, 試行回数 20 回)。フィードバックありの状態とない状態で 100 回の試行を行い視標からのずれの大きさを比較したところ、フィードバックありではずれが少なかった (paired t test, $P = 0.01$, 試行回数 100 回, 人工網膜は使用していない状態)。



D. 考察

超低視力者は、指先が見えないため、指の位置情報を視覚的にfeedback出来ない。そのため、到達運動に一定のずれ (定位の誤認) が生じると考

えられる。今回の実験では、下方向へ、使用する手の方向へ、自身の認識する中心方向へと、3種類の定位の誤認が確認できた。人工視覚で視力回復が得られた場合、視力を日常作業で有効に活用するために、定位の誤認を補正するためのトレーニングが必要である。

E. 結論

音声フィードバックを活用した場合、一定数以上の試行においては到達運動の精度の改善が見られたため、Localization testは超低視力者のトレーニング方法として有用である可能性が示唆された。

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

なし

2. 学会発表

遠藤 高生、不二門 尚、神田 寛行、森本 壮、北澤 茂、西田 幸二

超低視力者における到達運動の Localization test による評価：第 117 回日本眼科学会 (東京 4 月 4 日)

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji
Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. Association for Research in Vision and Ophthalmology 2013 (Seattle, USA, May 5-9 2013)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

4 9 ch 電極システムのパーツごとの安全性、有効性試験（分担研究課題）
(i) 表面を多孔化したプラチナ（Pt）電極の安全電流閾値を家兎で検討

研究分担者 不二門 尚 感覚機能形成学教室 教授
研究協力者 神田 寛行 感覚機能形成学教室 助教

研究要旨：表面を多孔化したプラチナ電極（多孔化電極）の安全性評価の目的で、家兎を対象に検討を行なった。有色家兎（Dutch種）14例16眼に対して電極埋植手術後、1～2週間の慢性埋植を経て通電試験を実施した。動物を無作為に5群に分け、それぞれ異なる通電強度（1.0から3.0 mA）で48時間の連続通電を行なった。通電強度の増加に伴い、最初に蛍光造影眼底検査にて電極周囲で過蛍光所見が認められた。この変化を網膜損傷のマーカーとして、網膜損傷の頻度と通電強度の関係についてプロビット解析を行った所、損傷の発生頻度の閾値は2.4mAと推測された。この値は臨床試験に用いられる最大電流の2倍であることから、臨床試験で用いる強度の範囲では多孔化電極の安全性に関しては問題ないと考えられた。

A．研究目的

網膜色素変性をはじめとする難治性の視細胞変性疾患の治療を目的とした医療機器「人工網膜」の開発が進められている。

この機器の臨床応用に向けて、刺激電極の安全性を確認する必要がある。人工網膜の安全性評価については、厚生労働省やFDAによって評価指針が示されている。指針では48時間以上にわたる通電安全性試験が求められ、通電後には刺激を受けた部位の組織評価を行い、通電障害を与える条件を明らかにしなければならない。

本研究では、将来の実用化および医療機器認可を見据え、今回の実験ではこれらの評価指針に準じた方式で急性動物試験にて刺激電極の安全性を評価した。具体的にはポラス電極でSTSを行う際の安全性評価を行うことを目的に、家兎を対象に種々の通電条件下での急性試験を行い、ポラス電極による通電傷害がどの程度の通電強度で損傷が生じるか調べた。

B．研究方法

・実験動物

有色家兎（Dutch種）14例16眼（体重2.0～2.5kg）を実験動物として使用した。

（倫理面への配慮）

ARVO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。本実験は大阪大学医学部の動物実験委員会の承認の下実施された。

<刺激電極>

1極型ポラス電極（型番：99406-3470）
レーザー多孔化処理あり
電極高さ：0.3 mm,直径：0.5 mm

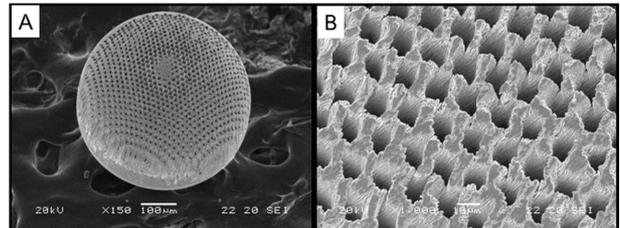


図2．フェムト秒レーザー照射により多孔化処理された白金電極の走査電子顕微鏡像。（A）電極全体像、（B）表面の拡大写真。

<電極埋植手術>

2～2.5%のイソフルレンの吸引麻酔による全身麻酔下で手術を実施した。主に左眼を対象に手術を施した。下方の結膜を輪部切開し、下直筋を筋附着部より切離した。さらに後極部の牽引筋を切除して後極部強膜を露出した。角膜輪部より9～11mm付近から強膜ポケット（幅6mm）作成した。強膜ポケットは、残存強膜厚2/3を目安に作成した。刺激電極を挿入し、強膜ポケットの入り口にて電極基盤を強膜に縫着した。

一方、上鼻側の結膜を輪部切開し、網様体扁平部付近の強膜を露出して、25G針で強膜に穴をあけた。その穴に硝子体電極を挿入し、電極基盤を強膜に縫着した。

刺激電極および硝子体電極のリード線は眼球赤道部に沿って縫着し、そして外眼角付近より眼窩外へとリードを通した。その後、側頭部の皮下

を經由し頭頂部まで配線し、コネクタを頭頂部皮下に留置した。7-0バイクリルにて下直筋を復位した後、8-0バイクリルにて結膜を縫合し閉創した。術後にリンデロンA軟膏およびタリビット軟膏を点入した。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を点眼した（1回/日）。

刺激電極と網膜との距離が短すぎる場合は電極による圧迫で網膜を機械的に損傷する可能性がある。逆に、刺激電極が強膜ポケットから外れてしまう場合には有効な通電を行うことができない。そこで、手術後1週間経過後のOCTによる検査にて網膜電極間距離が200 μ m以下の場合、または電極がOCTで確認できない場合には、再手術を行って、新しく強膜ポケットを作り直して再度電極を埋植した。

< 48時間通電 >

手術後1週間から2週間の回復期間をおいた後、48時間通電試験を実施した。通電試験は全身麻酔下で行った。

刺激前の処置として、4%イソフルランの吸入麻酔で導入麻酔を行った後、動物用内視鏡(TESALA、AVS社)を用いて3mmの気管内チューブを気管へ挿管した。続いて、イソフルラン(2~3%)で維持麻酔を行いながら筋弛緩剤(ロクロニウム臭化物7 μ g/kg/分、i.v.)の持続注入および人工呼吸を行った。人工呼吸の一回換気量は45 mlに設定し、呼気終末CO₂分圧が40 \pm 5 mmHgとなるように喚起回数を15~25cycle/minの間で調整した。換気には空気/酸素の混合気(酸素濃度50%)を用いた。通電中は38の保温パッドを敷き、体温の保持に努めた。

通電中はバイタルモニターで心拍数、SpO₂、呼気終末CO₂分圧、酸素濃度、イソフルラン濃度、喚起回数を常時モニタリングした。

通電に用いた刺激パルスの各種パラメータは下記のとおりである。

パルス波形 : Cathodic-First Biphasic pulses
パルス幅 : 0.5 ms
Inter-pulse duration: 0.0 ms
パルス頻度 : 20 Hz
通電時間 : 48 hour

ファンクションジェネレータ(WAVE FACTORY, NF社)を用いてパルス波形を作製しリニアイソレータ(BSI-950, Dagan社)を介して刺激パルスを出力した。生体へ直流電流が流れることを防ぐため、硝子体電極側の出力線に1.0 μ Fのコンデンサを直列に接続してカップリングコンデンサと

して使用した(図3-B)。頭頂部に設置した刺激電極および硝子体電極のコネクタと、アイソレータの出力を接続し通電を行った。

動物はランダムに5群に分け、それぞれの群で異なる刺激強度の通電を行った。用いた通電強度と被検査眼は、それぞれ1.0mA (n=2)、1.5mA (n=3)、2.0mA (n=3)、2.5mA (n=5)、3.0mA (n=3)だった。

< 眼科検査 >

通電開始直前および通電終了直後に、眼底観察(Retcam) FA(F-10、ニデック) OCT(RS-3000、ニデック)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、FAおよびOCT撮影の際は、角膜乱視の混入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、筋弛緩剤投与下で撮影を行った。

さらに、OCTにおいては、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。ウサギはヒトに比べて網膜厚が薄いためスペckルノイズの影響を受けやすく、明瞭なOCT像を得ることが困難であるが、この改造により明瞭なOCT像を得ることが可能となった。

通電終了後の眼科検査を完了後、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48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、7 μ m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。

< 統計学的解析 >

通電強度と損傷発生率の関係を求めるため、各検査所見における損傷の発生率と通電強度について、用量(刺激量) 反応曲線による予想曲線を求めた。この曲線からLD₅₀値(50% lethal dose: 異常の発生率が50%となる刺激量)を算出した。用量 反応曲線は、プロビット分析で推定し、この曲線からLD₅₀値を求めた。これらの解析にはIBM社のSPSS ver 21を用いた。

C. 研究結果

動物を4群に分け、それぞれ異なる通電強度で48時間連続通電を行った。網膜(網膜色素上皮を含む)、脈絡膜、強膜それぞれが通電によってどの

ような影響を受けるか各電流値で評価した。以下に、その結果を示す。

網膜への影響

網膜への影響は眼底写真、FA、OCT、病理組織検査から評価した。

OCTの検査結果を通電前後で比較すると(図5 - C、G、K)、網膜剥離の肥厚などの網膜の形態学的変化は本試験の全例で認められなかった。

一方、FAの検査結果を通電前後で比較すると、通電前にはFAの所見は全例で正常だったが、通電後に蛍光漏出が一部の個体で確認された。この蛍光漏出は刺激部位周辺に点状に分布していた(図5 - F、J)。さらに、眼底写真で同部位に点状の色素沈着が認められた(図5 - E、I)。

このような変化は、2.0mA通電群で3例中1例、2.5mA通電群で5例中2例、3.0mA通電群で2例中2例、確認された(表3)。

通電後の網膜に対して実施した病理組織検査(図5 - D、H、L)からは、網膜の異常を示す所見は認められなかった。

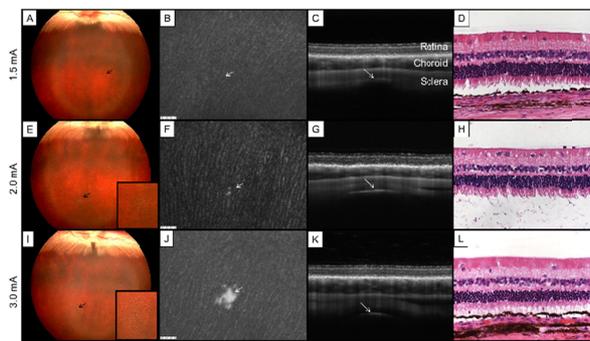


図5. 48時間連続通電後の眼底写真(A, E, I)、電極周囲の蛍光眼底写真(B, F, J)、電極周囲のOCT(C, G, K)、電極埋植部付近の網膜切片のHE染色(D, H, L)、それぞれの代表例を示した。矢印は電極埋植部位を示す。特にOCT像における矢印は電極表面を示す。

通電で生じた網膜の変化

電流強度	発生頻度	主な変化
1.0mA	0/3	無
1.5mA	0/3	無
2.0mA	1/3	蛍光漏出(FA)、点状色素沈着(眼底写真)
2.5mA	2/5	蛍光漏出(FA)、点状色素沈着(眼底写真)
3.0mA	3/3	蛍光漏出(FA)、点状色素沈着(眼底写真)

- 脈絡膜への影響

脈絡膜への影響はIAの造影後期とOCT検査とから評価した。なお、通電前のIA検査で電極周囲の脈絡膜で虚血が認められた個体は、通電の対象から除外した。

IAの造影早期の画像からは通電前後で虚血あるいは漏出を示す所見は全例で認められなかった(図6)。

またOCT検査から通電前後で刺激電極直上の脈絡厚を比較したが、通電後に脈絡膜の肥厚あるいは菲薄化を示す所見は全例で認められなかった。

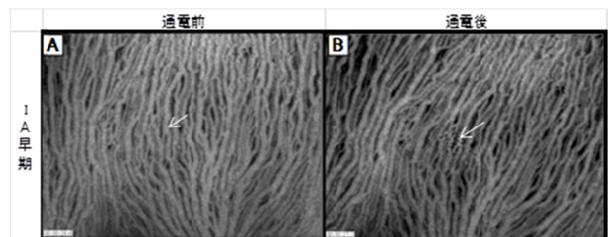


図. 48時間連続通電前後のIA。矢印は電極埋植部位を示す。ここに示した例は@@mA通電群の一例(動物No.@@)で、FAでは蛍光漏出が認められた個体である。

- 強膜への影響 -

強膜への影響は、OCTと病理組織検査から評価した。

OCT検査で測定した電極直上の強膜厚を通電前後で比較をしたところ、一部の個体で電極直上の強膜が通電後に肥厚していることが確認された(図7 - A)。強膜厚の増加量と通電強度の関係について、Pearsonの相関検定を行ったが両者に有意な相関関係は認められなかった。

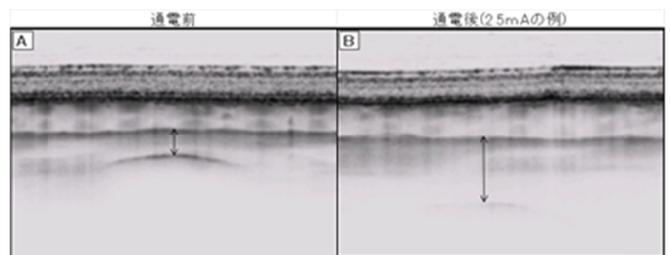


図7. 48時間連続通電前後のOCT像である。矢印は電極先端から脈絡膜までの距離(残存強膜厚)を示す。

D. 考察

今回初めて48時間もの長時間にわたる連続通電から網膜損傷が生じる閾値を測定した。なお、通電損傷の評価にあたり、電極直上の残存強膜厚の大きさによって結果に影響があると考えたため、その影響を排除するために、刺激前にOCTを測定してポケットが厚い場合や薄い場合は再手

術を行った。具体的には電極直上から網膜までの距離が0.2 mm以下の場合や、OCTで電極が確認できない場合は、再手術を実施した。この0.2 mmというのはヒトの脈絡膜厚を参考に算出した値である。

通電強度の上昇に伴って最初に変化が現れたのがFAの蛍光漏出と眼底の点状の色素沈着である。特に蛍光漏出については、発生の有無の判定が容易であったことから、網膜損傷の視標として利用した。網膜損傷の発生頻度（蛍光漏出の発生頻度）と通電強度の関係を図1にプロットした。さらに、毒性試験の評価によく用いられているプロビット関数でフィッティングした。この損傷発生に関するLD50の値は2.4mAと推測された（図1）。さらに、LD10の値は1.9 mA、LD1.0の値は1.4mAと推測された。つまり、当社が臨床研究向けに作製している人工視覚システムの試作機の最大刺激電流の1.2 mAではパルス幅0.5 msの条件下で網膜損傷の発生する確率は1%以下と推測することができる。従って、臨床研究で用いる強度の範囲内では安全性に問題ないと考えられる。

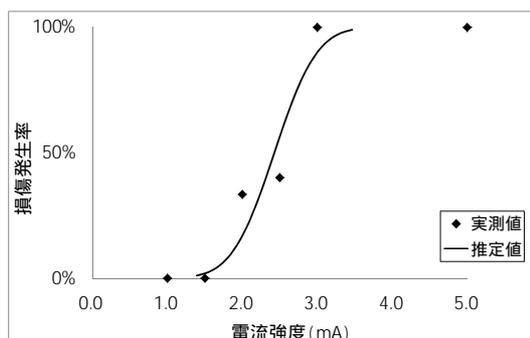


図1. 過蛍光の発生頻度（通電損傷発生頻度）と電流強度の関係

今回得られたLD50の電流値（2.4 mA）は、電極表面における電荷密度に換算すると $290 \mu\text{C} / \text{cm}^2$ に相当する。それに対して、ポラス電極の生体内におけるCharge injection capacityは平均 $143 \mu\text{C} / \text{cm}^2$ （95%信頼区間110 - $180 \mu\text{C} / \text{cm}^2$ ）と有意に低い（Terasawa IEEE 2013）。従来、Charge Injection capacityが安全に通電できる最大強度に関する指標の1つとして用いられてきたが、STS法で生じる網膜損傷はCharge Injection capacityとは別の評価基準を用いる必要性を今回の結果は示している。

そもそもCharge Injection Capacityは通電時に生じる不可逆的な化学変化が起きない最大の通電量のことを示す。もしその値を超えると、電気分解等の化学変化が電極表面で生じ、周辺のpHの変化が生じ組織損傷へと繋がることが予想される。

今回の結果では、電流強度を上げると最初に蛍光漏出が見られた。ウサギの網膜は大部分で網膜血管が無い領域があり、今回刺激電極を留置した部位もその網膜血管が存在しない領域である。従って、蛍光漏出はブルッフ膜による関門を超えて脈絡膜から網膜下へと漏出した蛍光色素がFAで撮影されたのだと考えられる。つまり、蛍光漏出が認められた部分では網膜色素上皮やブルッフ膜が通電により損傷を受けた。もし、この損傷がCharge Injection Capacityを超えたことに起因する化学変化が原因だと仮定すると、電極表面から網膜色素上皮までの強膜や脈絡膜も同様に損傷を受けるはずである。しかし、実際は脈絡膜には異常が認められなかった。また強膜については一部で肥厚が認められたものの、必ずしも蛍光漏出を認めた全ての個体で、強膜肥厚は生じたわけではない。従って、網膜色素上皮の損傷はCharge Injection Capacityを超えたことに起因する化学変化が原因である可能性は低いと考えられる。

一方、Zhou と Greenberg,が編集した“Implantable Neural Prostheses”という教科書には、網膜色素上皮が網膜の各層において最もインピーダンスが高いと記述されている。つまり、同じ電流が通った場合インピーダンスが高いところほどジュール熱が大きくなるため、他の層に比べて網膜色素上皮で高い温度上昇が発生した可能性がある。中内らはSTS通電を網膜に与えて発生する網膜損傷の閾値を、異なるパルス幅で測定して報告している（J. Neural Eng. 200）。それによると、網膜損傷の電流閾値とパルス幅の間には高い線形関係が認められた。これは、STSの損傷が電荷量よりも消費電力量に依存していることを示している。ジュール熱は消費電力量と比例関係にあることから、中内らの結果もSTS通電によって生じる網膜損傷はジュール熱が原因である可能性を支持している。

この仮説を検証するためには、形状は同じでCharge Injection Capacityだけが異なる電極間で通電閾値を比較する必要がある。

今回、複数の検査で網膜損傷の評価を行ったが、最も低い電流で変化を捉えられたのがSLOによるFA検査だった。さらに、この評価系は通電に伴う変化が明瞭に現われるため、網膜損傷の有無の判断が明確に行うことができる。今後、STSの安全性試験において最も有効な検査方法の1つであると考えられる。

一方、STS通電に伴う強膜への影響であるが、通電に伴い強膜が肥厚する事例が一部で見られた。この強膜肥厚が認められた例では、何らかの細胞が電極周囲に浸潤していることが組織学的に確認された。おそらく、通電に伴い強膜が損傷しそ

れに伴い局所的に炎症が発生したのではないかと考えられる。しかし、現時点では強膜肥厚は電流強度とは有意な相関関係が認められない。おそらく、通電以外に電極の強膜への圧迫の程度など、複数の要因が関与していると推測される。ただ、もしも、この変化が患者の眼で発生したとしても、刺激効率の低下が生じるかもしれないが、網膜内の神経細胞を不可逆的に損傷する可能性はほとんどない。従って、重篤な有害事象に繋がる可能性は低いと考えられる。

E . 結論

変化の有無の判定が容易であった、FAの過蛍光の有無を通電損傷のマーカーとし、損傷発生頻度を統計学的に分析した結果、損傷発生頻度が50%を示す通電強度(LD50)は2.4mAと推測された。臨床試験で用いる最大電流(1.2mA)であり、この電流値では通電に伴う影響は発生していない。よって、臨床試験で用いる強度の範囲では安全性に関しては問題ないと考えられる。

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

原著論文

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

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 Feb 2014

総説

神田寛行、不二門尚：【Brain Machine Interface (BMI)の現状と展望】10.視覚 BMI、医学のあゆみ 246(4) pp.324-330、2013年7月

2. 学会発表

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the

Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

Fujikado Takashi, 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. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

Morimoto Takeshi, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田寛行、森本壮、寺澤靖雄、中野由香梨、西田幸二、不二門尚：多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第117回日本眼科学会東京、2013年4月

遠

藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、北澤茂、西田幸二：超低視力者における到達運動のLocalization testによる評価、第117回日本眼科学会東京、2013年4月

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

HMD を用いた人工視覚のシミュレーションシステムの構築
（分担研究課題）

研究分担者 不二門 尚 感覚機能形成学教室 教授
研究協力者 神田 寛行 感覚機能形成学教室 助教

研究要旨：人工網膜で得られる視覚の解像度は健常人の視覚に比べて解像度が低い。限られた視覚情報の中で役に立つ視力を提供するには、適切な画像処理方法の開発が重要である。近年考案された顕著性マップという画像処理方法の応用可能性について、HMD を用いた人工視覚のシミュレーションを用いて検証を行なった。ローカリゼーションテストの結果視標色や背景色などの環境が変化した場合でも、顕著性マップを用いると高い視認性を維持できた。従来法に対する優位性が示されたことで、顕著性マップの第二世代人工網膜への応用可能性が示された。

A．研究目的

網膜色素変性等の難治性の視細胞変性疾患の治療を目的とした医療機器「人工網膜」の開発が進められている。人工網膜は多極電極からの電気刺激で人工の視覚を生み出す。人工網膜で得られる映像の画素数は、多極電極の電極数によって規定される。現在開発中の第二世代STS型人工網膜の電極数は49極である。言い換えると、当該人工網膜で生み出す映像は、最大でも49画素である。

このような低解像度の映像を用いて、患者が日常生活を送るためには、重要な視覚情報のみを選択して呈示することが必要である。現在我々が用いている手法は輝度値に比例させた形で各電極の刺激出力を変調させる方法を採用している。しかしながら、環境によっては、背景映像がノイズとなり、対象物の画像情報をマスクして、視認性が著しく低下するという問題点があった。

我々は、人工網膜に適した画像処理方法を模索している。近年、顕著性マップと呼ばれる画像処理方法(Itti et al 1998)が提案されている。これは、ヒトの一次視覚野の視覚情報処理モデルを模倣した画像処理方法で、ボトムアップで重要な視覚情報のみを抽出する画像処理方法である。

顕著性マップのSTS型人工網膜への応用可能性を検証することを目的に、健康者群を対象に人工網膜シミュレータを用いて、従来法との比較検証試験を行なった。

B．研究方法

<対象>

屈折異常以外に眼疾患を有さない健常ボランティア5名を対象に試験を実施した。年齢は全員

20台前半だった。書面によるインフォームドコンセントを得て試験を実施した。なお、本研究は大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けている。

<人工網膜シミュレータ>

人工網膜シミュレータは我々が自作した装置で、小型カメラとノートPCとヘッドマウントディスプレイ(HMD)で構成された装置である。カメラで捉えた映像をノートPCで画像処理して、HMDに呈示する。これにより、試験対象者は人工網膜同様に外界の画像を光の点の集まりで知覚する。本研究では、被検者の優位眼のみに映像を呈示した。

<画像処理方法>

画像処理は顕著性マップと従来法の2種類準備した。画像処理ソフトはVisual Studio (Microsoft) とOpen CVを用いて、当研究室で自作した。

・顕著性マップ

顕著性マップでは、輝度、色、線の移動方向、光の点滅、の視覚的特徴を用いる。それぞれの特徴に対して、局所的に値の大きい場所が強く強調される。そしてこれらの特徴群にそれぞれで顕著性を求めた後、それらを足し合わせることで顕著性マップが求められる。

小型カメラから得た原画像から、顕著性マップを求め、視野15°の範囲を抽出した。その後、第二世代STS型人工網膜の多極電極数に合わせて、49個の領域に均等に分割し、各領域にて平均輝度を計算した。これを8階調に変換して49個の光の点としてHMD上に表示した。

・従来法

比較対照として輝度値のみをベースに光の点の光量を制御する画像処理方法を行なった。これは第二世代人工網膜に用いられている画像処理方法で、便宜上、本稿においては「従来法」と呼ぶことにする。

原画像から視野15°の範囲を切り取り、これを49個の領域に分割し、各領域で輝度値の平均輝度を計算した。これを、8段階に変換して49個の光点としてHMD上に表示した。

<ローカリゼーションテスト>

視機能評価として、ローカリゼーションテストを実施した。これは当研究室で試作した視機能評価装置である(図1)。この装置では、1280×1024画素のタッチパネルディスプレイ上に四角形の視標を呈示し、被検者に視標中央を指し示させる。タッチパネルディスプレイに接続したPCで被検者が指し示した場所を自動的に記録し、視標中心からの距離を算出する。

視標の大きさは一辺120画素で、この大きさは被検者の視野上の10°に相当する。視標色は白、黒、緑、赤の4種類を用いた。なお、各視標色に対する背景色は、それぞれ黒、白、赤、緑とした(図2)。

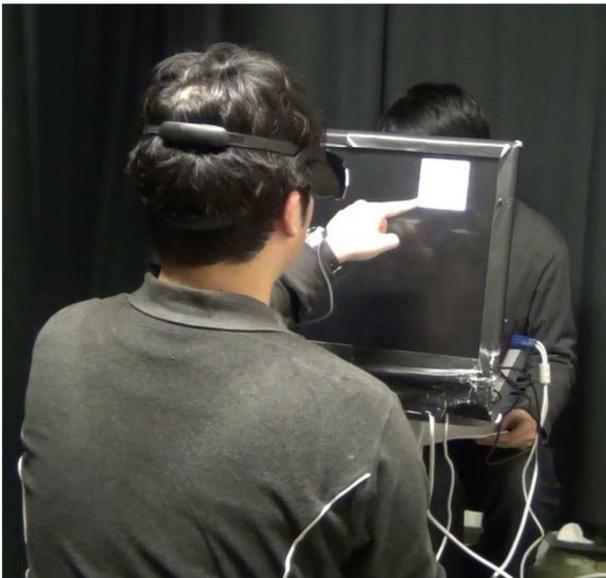


図1. ローカリゼーションテスト

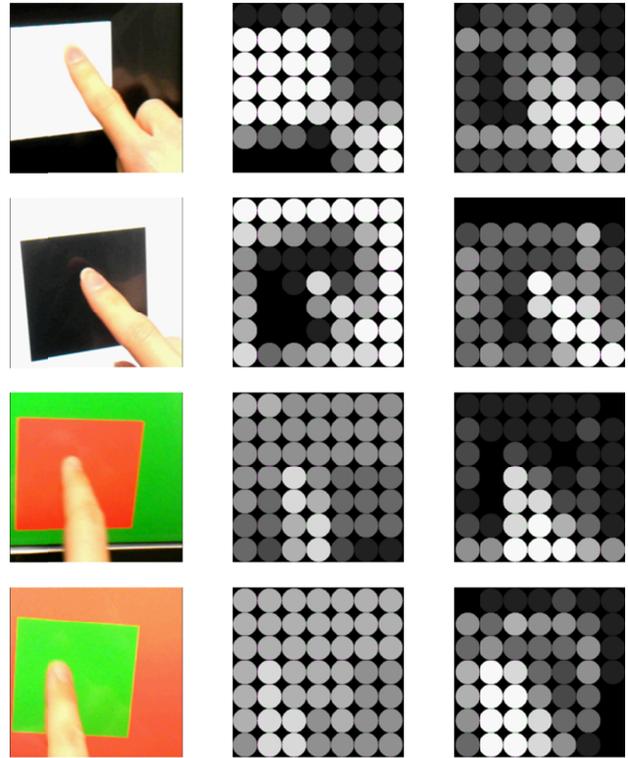


図2. 各視標に対する、原画像(左列)、従来法(中央列)、顕著性マップ(右列)の見える方。上から順に、白視標、黒視標、赤視標、緑視標の見える方の例を示した。

<評価方法>

画像処理方法(2種類)と視標色(4種類)の全条件(2×4=8通り)に対して、ローカリゼーションテストを実施した。条件を無作為に変え、各条件での試行回数が20回となるよう、無作為に条件を変えて試行を繰り返した。被検者に対して条件は伝えず(単盲検) 検者は画像処理方法の種類や視標色を把握した。試行毎に視標中央から指で指し示した場所までの距離(ずれ量)を測定した。

C. 研究結果

実験の一例を示した(図3)。赤枠が視標領域を示し、各青点は指で指し示した場所を示す。従来法では白視標や黒視標の枠内を正確に指し示していたが、赤視標や緑視標では視標領域とは異なる部位を指し示すことが多くなった。一方、顕著性マップでは、視標色に寄らずどの条件においても視標領域内を正確に指し示した。

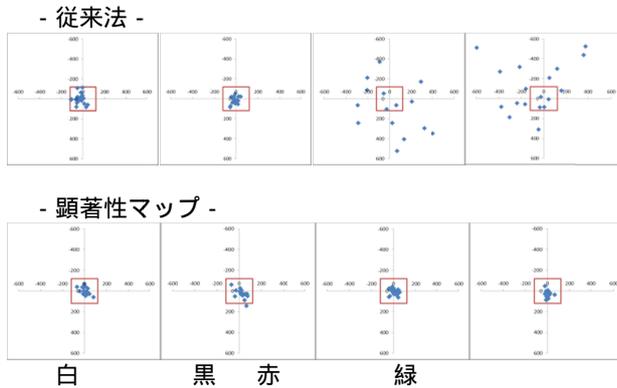


図3．ローカリゼーションテストの結果の例

各被検者毎のずれ量の中央値を求め、それらを全被検者で平均した（図4）。図の破線は中心から視標外枠までの距離を示す。従来法では、緑や赤の視標の際にずれ量が大きくなっているが、顕著性マップではいずれの条件においても、ずれ量はほぼ同等だった。

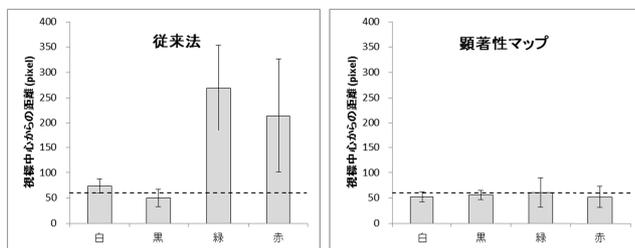


図4．全被検者におけるローカリゼーションテストの平均。

ずれ量の平均値が各視標色で異なる否かについて、統計学的有意性を1次元配置分散分析で評価した。顕著性マップでは $p=0.911$ となり、異なる視標色でずれ量に有意な差は見られなかった。一方、従来法である、従来法では $p=0.001$ となり、視標色によってずれ量が有意に変化することが確認された。

D．考察

本研究の結果は、視標色や背景色などの環境が変化した場合でも、顕著性マップを用いると高い視認性を維持可能であることを示している。環境変化に伴い視認性が影響されるという従来法の問題点を、顕著性マップを応用することで克服できる可能性がある。従来法に対する優位性が示されたことで、顕著性マップの第二世代人工網膜への応用可能性が示された。

既述の通り、顕著性マップはカラーチャンネルを有している。背景と視標の輝度に差が無くとも、互いの色に差があったため、視標と背景の境界部分が特徴抽出され（図2）、視認性向上に繋がっ

たと考えられる。顕著性マップには、運動チャンネルや方向チャンネルなど、一次視覚野の視覚情報処理を模した特徴抽出機能を有する。このような処理により、心理物理的に注意を引く領域のみを強調し、不要な背景情報を消去する事ができると考えられる。

このような手法は特に屋外での歩行時に特に有効であると予想される。屋外では、背景が複雑かつ経時的に変化することが多く、従来法では背景の刺激が障害物の視認性を下げる可能性があるが、背景環境の変化によらず顕著性マップでは一定の視認性を維持できると予測される。今後、実際に、屋外歩行時の有効性について、検証実験を行なう予定である。

一方、今回の白視標の結果や黒視標の結果から文字認識のような単一色の背景で視標のコントラストが高い場合は、従来法でも顕著性マップと同等の視認性を有すると考えられる。文字視標に対する視認性についても、今後評価を行なう予定である。

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 原著論文

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

総説

神田寛行、不二門尚：【Brain Machine Interface (BMI)の現状と展望】10.視覚 BMI、医学のあゆみ 246(4) pp.324-330、2013年7月

2. 学会発表

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Fujikado Takashi, Nakano Yukari, Terasawa Yasuo: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutinos for Neural Disorders, Silverwater Resort, Phillip Island, Australia, Nov 2013

Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Terasawa Yasuo, Nakano Yukari, Nishida Kohji, Fujikado Takashi: Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal prosthesis. ARVO2013 Seattle, USA,

May 2013

Fujikado Takashi, 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. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Morimoto Takeshi, Endo T, Kanda H, Nishida K, Fujikado T: Evaluation of residual retinal preservation by using transcorneal electrical stimulation and optical coherence tomography in patients with advanced retinitis pigmentosa, candidates for retinal prosthesis. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen, Germany, Nov 2013

Endo Takao, Fujikado Takashi, Kanda Hiroyuki, Morimoto Takeshi, Kitazawa Shigeru, Nishida Koji: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 Seattle, USA, May 2013

神田寛行、森本壮、寺澤靖雄、中野由香梨、西田幸二、不二門尚：多孔化処理を施した人工網膜用刺激電極の安全性評価、第 117 回日本眼科学会 東京、2013 年 4 月

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、北澤茂、西田幸二：超低視力者における到達運動の Localization test による評価、第 117 回日本眼科学会 東京、2013 年 4 月

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

脈絡膜上 - 経網膜電気刺激(STS)電極の高さ及び表面加工が
大脳皮質誘発電位に及ぼす影響についての検討（分担研究課題）

分担研究者 瓶井 資弘 大阪大学医学系研究科眼科学 准教授

研究協力者 西田 健太郎 大阪大学医学系研究科眼科学 特任研究員

研究要旨：これまでに我々は脈絡膜上-経網膜電気刺激(以下、STS)法を開発し、亜急性の慢性臨床試験で疑似光覚を誘発することに成功した。このSTS電極は、電気的特性を有利にするために、形状を弾丸型にして表面積を広げていたが、形状が突出しており、高さは0.5mmで作成されていた。この状態でも安全性は高かったが、動物実験を行った際に、数は少ないものの機械的な網膜障害がみられることがあった。そのため、今回、高さが0.3mmの刺激電極を作成し、表面積を増やすために電極表面に微細な凹凸を施した。

この刺激電極の高さの変更と表面加工の有無が、機能的に、また、電気特性的に影響を与えないか今回検討した。その結果、いずれも大脳皮質誘発電位に有意な変化を与えなかった。また、高さを0.5mmから0.3mmに減らし表面加工を行った場合、従来型よりも通電時の刺激電極と硝子体電極間の電位差が従来型より低くなっており、優れた電気特性を有していた。

今回の電極の高さの変更および、表面加工の追加は、従来型と同等の機能を保ちながら、より高い安全性と高い電気特性を付加する優れた改良であると考えられた。

A．研究目的

我々は有効な治療法のない網膜変性疾患に対して、本邦独自の人工網膜である、脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）方式を開発した。動物実験に引き続き、急性臨床試験、亜急性臨床試験を経て、慢性臨床試験にむけて準備を進めている。

その中の一つに、より安全な電極に向けての電極の改良が挙げられる。そもそもSTS方式の電極は、電気特性を有利にするために、形状を弾丸型突出させて表面積を確保している（図1）。当初電極の高さは、0.5mmであり特に問題がなかったが、まれに動物実験でこの突出した形状によるものと思われる機械的な網膜障害がみられることがあった（図2）¹。これを改善するために、高さが0.3mmのSTS方式の弾丸電極を開発した（図3）。しかし、これでは表面積が小さくなり、電気特性が不利になるため、高さ0.3mmの電極表面にフェムトセカンドレーザーを照射し、微細な凹凸を表面に施すことで、表面積を拡大した電極も合わせて作成した（図4、5）¹。

今回、この電極の高さの変更と表面加工を施すことが及ぼす機能的変化、および電気特性の変化を検討するのが今回の目的である。

実験には、実際の臨床試験で用いるサイズの電極を埋植することができる中型実験動物で、かつ扱いやすく、実験にも適していると考えられる有色家兎を用いた。実験動物の視覚誘発の評価として大脳皮質誘発電位（EEP）が一般的に用いられ、これまでもEEPを用いてSTS方式の有用性について報告してきた^{2,3}。

機能変化の評価としてEEPを用いて、STS方式の電極の高さを変えた場合、および電極の表面加工があった場合となかった場合とでEEPを誘発し、それぞれがEEPに及ぼす影響を検討した。

電気特性の評価としては、刺激電極及び硝子体電極間の通電時の電極間電位差を計測した。

B．対象と方法

対象：有色家兎（n=3）

方法：有色家兎(2.0-2.2kg)を0.5%トロピカミド・5%フェニレフリンにて散瞳し、筋肉注射（1cc/1kg、ケタラルール：キシラジン＝2：1）を用いて麻酔を行った。ヒトの黄斑にあたる

部位であるVisual Streak近傍に、強膜ポケットを臨床試験と同じ手技で作成し、STS方式の刺激電極を埋植し、大脳皮質でEEPを測定した。

刺激電極は、高さ0.5mmで表面加工がないもの、高さが0.3mmで表面加工がないもの、高さが0.3mmで表面加工があるものの3種類

(図3,4)を交互に入れてEEPを計測した。EEPを計測する際は、刺激形状は2相性の矩形波(Duration1000 μ s,Interpulse 500 μ s,800 μ A)(図6)で固定し、2秒おきに刺激を行い50回加算平均を行った。1つの電極で50回加算平均できれば、強膜ポケットに先の電極を取り出して、次の電極に入れ代えて、EEPを計測した。これを3セット以上行った。

また、各電極の電気特性を評価するために、一定の刺激電流(2相性の矩形波、Duration500 μ s,Interpulse 500 μ s,500 μ A)を5分以上通電した場合の刺激電極と硝子体電極間の電位差を測定した(図7)。

(倫理面への配慮)

ARVO 動物実験の規定に準じて動物を取り扱い、最小限の苦痛で実験を行なった。

C. 研究結果

3種類の電極を埋植した場合で、それぞれでEEPを得ることができた。

まず、表面加工がなく高さが0.5mmと0.3mmの電極の比較では、潜時、振幅ともに有意差を認めなかった。(図8)

また、高さが0.3mmで表面加工があるものとならないものの比較でも、潜時、振幅ともに有意差を認めなかった。(図9)

次に、それぞれの電極で一定条件で通電した場合の刺激電極と硝子体電極間の電位差は、(高さ0.3mm、表面加工なし)>(高さ0.5mm、表面加工なし)>(高さ0.3mm、表面加工あり)の順に有意に減少した。(表1)

D. 考察

電極の高さを0.3mmと0.5mmで変化させた場合、電流が流れていく出口が増えることになり、電流の流れ方に何らかの変化があって、刺激される網膜の範囲が変化する可能性があった。しかし、結果としては、EEPに有意な

影響を与えなかった。このことから、仮に電流の流れ方が変わったとしても、硝子体腔内に帰還電極を置いていること、また、刺激電極がもともとある程度の範囲を刺激していると予想されることから、電極の高さの変化による影響は無視できるのではないかと考えられた。

次に、高さが0.3mmで、表面積を増やす加工の有無が与える影響では、そもそも、電極の形状が変わらないため、電流の流れ方にも変化がなく、影響も少ないと予想されたが、結果もその通りであった。

このことから、電極の高さを低くし、表面に加工を施すことは、EEPに影響を与えないと考えられた。

次に、電気特性を評価する指標として、通電中の刺激電極と硝子体電極間の電位差を用いた。当然のことながら、表面加工がない刺激電極で、高さが0.3mmと0.5mmを比較した場合は、表面積の大きい0.5mmの方が低い電極間電位差となった。また、高さが0.3mmで、表面加工の有無で比較した場合は、表面積の加工を施した電極の方が低い電極間電位差となった。

つぎに、高さが0.5mmで表面加工をしていない刺激電極と、高さが0.3mmで表面加工を行った刺激電極の比較では、後者の方が電極間電位差が低くなった。このことは、0.5mmから0.3mmに高さを減らすことで減少した表面積を増やすために行った表面加工が、もともとの0.5mmの電極の表面積を超えるほど、電氣的に有効に働いているということが示唆された。

E. 結論

今回、刺激電極の高さを0.5mmから0.3mmに変更し、表面積を増やすために表面加工を行ったが、従来型と同等の機能を保ちながら、より高い安全性と高い電気特性が得ることができた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし。

2 . 実用新案登録

なし。

3 . その他

なし。

{ 参考文献 }

- 1、Terasawa Y, Tashiro H, Osawa K, et al Porous Platinum Electrodes for Retinal Prostheses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2012;53: ARVO E-Abstract 5538
- 2、Sakaguchi H, Fujikado T, Fang X, et al. Transretinal electrical stimulation with a suprachoroidal multichannel electrode in rabbit eyes. *Jpn J Ophthalmol.*2004;48:256-261
- 3、Nishida K, Kamei M, Kondo M, Sakaguchi H, Suzuki M, Fujikado T, Tano Y. Efficacy of suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit model of retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2010;51:2263-2268



図1 . STS 方式の弾丸電極。弾丸のように突出した形状を持っている。

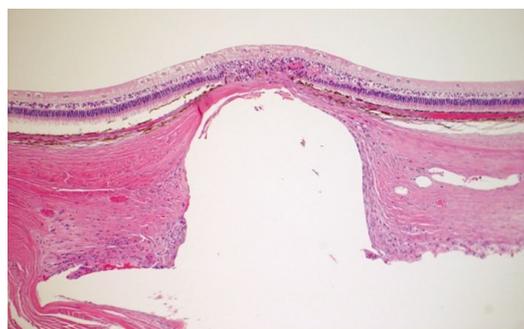


図2 . 家兎でみられた、電極の形状に起因すると考えられる網膜障害。

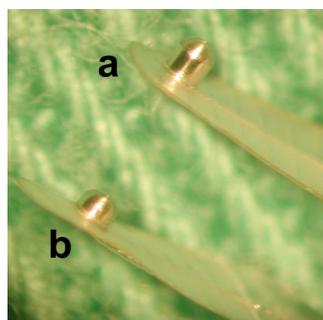


図3 表面加工のないSTS方式の刺激電極(直径は500um)(a,高さ0.5mm、b,高さ0.3mm)

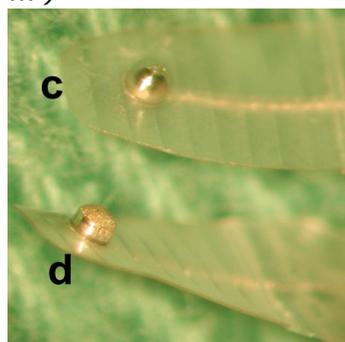


図4 . 高さが0.3mmのSTS方式の刺激電極(直径は500um)(c,表面加工なし、d,表面加工あり)

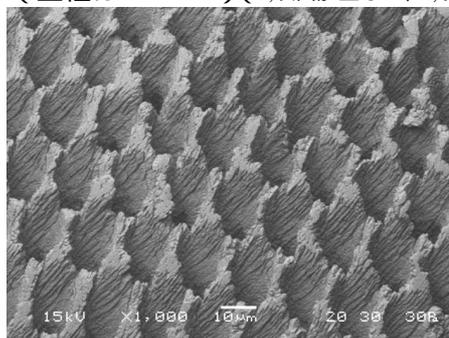


図5 . フェムトセカンドレーザーを用いた表面加工の拡大

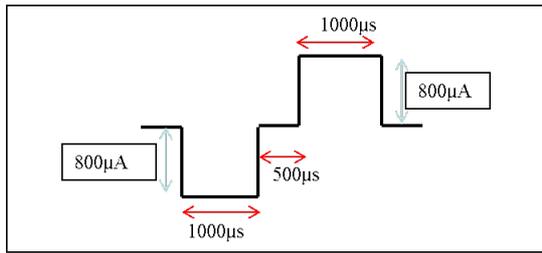
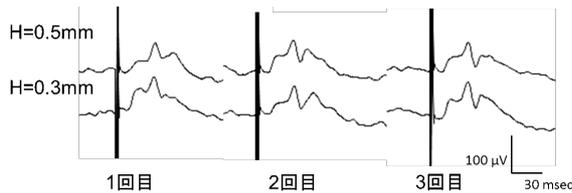


図6 . 今回、EEP を測定する際に用いた刺激電流の波形

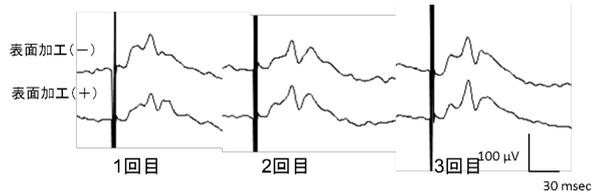


図7 . 刺激電極および硝子体電極間の電位差



潜時	家兎1	家兎2	家兎3
H=0.5mm	31.9±0.75	32.5±0.15	33.4±0.37
H=0.3mm	31.6±0.45	32.8±0.52	33.7±0.28
P	P=0.59	P=0.69	P=0.41
振幅	家兎1	家兎2	家兎3
H=0.5mm	70.0±5.1	46.7±16.5	79.2±20.4
H=0.3mm	78.1±9.5	41.7±10.2	71.4±13.7
P	P=0.26	P=0.58	P=0.61

図8 . 表面加工のない刺激電極で、高さが 0.5 mm と 0.3mm のものを使用して、測定した EEP。潜時、および、振幅に有意差を認めなかった。



潜時	家兎1	家兎2	家兎3
表面加工(-)	31.6±0.45	32.8±0.52	33.7±0.28
表面加工(+)	31.9±0.46	32.7±0.27	32.6±2.2
P	P=0.47	P=0.84	P=0.52
振幅	家兎1	家兎2	家兎3
表面加工(-)	78.1±9.5	41.7±10.2	71.4±13.7
表面加工(+)	76.4±13.0	40.6±11.9	75.2±15.1
P	P=0.86	P=0.88	P=0.75

図9 . 高さが 0.3mm の刺激電極で、表面加工がないものとあるものを使用して、測定した EEP。潜時、および、振幅に有意差を認めなかった

電位差 (V)	家兎1	家兎2	家兎3	Ave.±SD
h=0.5mm, 表面加工なし	3.28	3.48	3.40	3.39±0.10
h=0.3mm, 表面加工なし	3.76	3.8	3.88	3.81±0.06
h=0.3mm, 表面加工あり	2.50	2.36	3.00	2.62±0.34

Wilcoxon/Kruskal-Wallis test * : P<0.05

表1 一定条件で通電した際の刺激電極と硝子体電極間の電位差は、(高さ 0.3mm、表面加工なし) > (高さ 0.5mm、表面加工なし) > (高さ 0.3mm、表面加工あり) の順に有意に減少した

手術術式の評価および対象患者の選択基準の確立に関する研究（分担研究課題）

研究分担者 大路 正人 滋賀医科大学眼科学講座教授

研究要旨：人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立を目的に、ニデック社が開発した超低視力測定装置を用いて研究を行い、この超低視力測定装置の有用性を検討した。visual acuity test 用ソフトウェア、movement test 用ソフトウェア、localization test 用ソフトウェアを用いた超低視力測定装置は、人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激 STS 法）の実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立に有用な検査器械である可能性が証明された。

A．研究目的

前年度の研究成果を踏まえ、現在、大阪大学大学院医学系研究科、奈良先端科学技術大学院大学が開発の中心となって研究開発を進めている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）の実用化に向けて、我々は人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立を目的に、本年度の研究を遂行した。

人工視覚では、人工的な方法で光を受光し、光エネルギーを電気エネルギーに変換し、多極電極を介して、電気信号を網膜内の視細胞以外の神経細胞に伝達する。これにより、網膜神経節細胞に活動電位が生まれ視細胞を経由して視覚中枢に伝わり、フォスフェン（phosphene）と呼ばれる疑似感覚が生まれる。難治性の視細胞変性疾患に対する失明治療として、人工視覚の研究開発が世界各国で進められている。すでに米国、ドイツ、日本の研究グループが臨床試験に着手している。人工視覚システムはその電極埋植の部位によって大きく3つの方式に分類することができる。代表的なものとして網膜下刺激方式（sub-retinal stimulation）、網膜上刺激方式（epi-retinal stimulation）、脈絡膜上-経網膜刺激方式

（suprachoroidal-transretinal stimulation：STS）がある。その他に視神経刺激型、脳刺激型がある。我々が開発中の脈絡膜上-経網膜刺激方式は、プラチナを素材とする多極電極を「強膜半層切除した部位」または「脈絡膜と強膜の間」に設置し、帰還電極を硝子体内に設置して両電極間で網膜を貫通するように刺激電流を流す日本独自の方式である。多極電極が網膜に接触しないため、網膜への侵襲性が他の方式に比べて少ないことが利点である。網膜情報の出力を担う網膜内層、網膜神経節細胞とその軸索が残存していることが前提となると考えられている。そのため、具体的な適応疾患としては網膜色素変性をはじめとした難

治性の視細胞変性疾患や難治性の加齢黄斑変性が考えられている。患者の選択基準の確立のためには、まずは確実な眼科的診断が重要である。両疾患とも難病に認定されており、網膜色素変性は厚生労働省の認定基準に基づき、診断を行っている。加齢黄斑変性は厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮調査研究班の加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループから、2008年に分類と診断基準が作成されており、それ診断基準に基づき診断を行っている。従来の眼科的診断を踏まえた上で、次に光干渉断層計にて網膜の解剖学的な構造を解析し、網膜情報の出力を担う網膜内層と網膜神経節細胞の機能が残存しているかを詳細に確認する。治療対象となる患者の視力はランドルト環を用いた従来の視力測定では手動弁または光覚弁程度と考えられている。認定基準の重症度分類で最重症の度（矯正視力0.2未満）の患者が人工視覚システムの対象候補となる。ランドルト環を用いた従来の視力測定では0.1以下の視力をより詳細に検討することは困難であり、対象候補の患者から適切な対象者を絞り込むことは困難であると考えられる。そのため、我々は治療対象となる患者の選択基準の確立には、0.01以下の視力を詳細に測定することが重要と考えた。今回の研究目的は、ニデック社が開発した超低視力測定装置を用いて研究を行い、対象患者の選択基準の確立に向けたこの超低視力測定装置の有用性をより詳細に検討することである。

B．研究方法

人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立を目的に、ニデック社が開発した超低視力測定装置を用いて研究を行い、視力測定を行った。この装置はマルチディスプレイ、ノート型パソコン、電動光学台から構成されている。パソコン（検者側）とマルチディスプレイ（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。ノート型パソコンには、visual acuity test用ソフトウェア、movement test用ソフトウェア、localization test用ソフトウェアがインストールされている。これらのソフトウェアはロービジョン向けの視機能定量検査や人工視覚の効果確認を目的として開発されたものであり、静的、動的視標をマルチディスプレイ（患者側）に呈示することで視力を測定することができる。visual acuity test用ソフトウェアでは、呈示可能な視標は、アルファベットの‘E’の向きを判断する検査であるE視標、縞の向きを判断する検査である縞視標、長方形または正方形の呈示位置を判断する検査である視標位置同定、全面黒または全面白を判別する検査である白黒弁別の4種類の視標である。movement test用ソフトウェアでは、呈示可能な視標は、縞の移動方向を判別する検査である縞視標、単一棒の移動方向を判別する検査である単一棒視標、水玉の移動方向を判別する検査である水玉視標、タッチスクリーンにタッチして移動方向にあわせて指をスライドさせる運動方向識別検査である4種類の視標である。localization test用ソフトウェアでは、呈示可能な視標は、タッチスクリーンに長方形を左、真ん中、右のどこかに呈示し、それをタッチする検査である長方形の視標、タッチスクリーンに正方形を4x4の配列のどこかに呈示し、それをタッチする検査である正方形の視標の2種類の視標である。今回、我々は、使用訓練として矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて視力測定を行いこの超低視力測定装置の有用性をより詳細に検討した。

（倫理面への配慮）

通常の臨床や研究で用いられている一般的な視力測定は、標準照度200ルクスの明るさの下で、ランドルト環や文字の並んだ視力検査表を5メートル離れた距離から見て、輪の切れ目の位置を正しく答えられるかどうかで視力の能力を判定する。視力が良好な正常者の場合、一人の視力測定に要する時間は数分以内である。一方、開発中の人工視覚システムの治療対象となる患者はランドルト環を用いた従来の視力測定では手動弁または光覚弁と考えられ、視力測定に要する時間は正常者の数倍と考えられる。そのため、倫理的な観点より静穏な環境の保持が重要であると考え、一般的な視力検査表が数台並んでいる大部屋の検査室ではなく、静穏な個室において超低視力測定装置による視力検査を実施した。

C. 研究結果

初めにvisual acuity test用ソフトウェアを用いて研究を遂行した。視力測定開始の準備段階として、まず被験者（患者）の体格にあわせて高さを調整

した。検査距離は1m、25cmの2種類が選択可能であった。初めは、アルファベットの‘E’の向きを判断する検査であるE視標を用いて視力測定を開始した。

‘E’の向きの呈示方向は上下左右の4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示可能であった。まず、1mの検査距離で視力測定を行い、次に25cmの検査距離で視力測定を行った。通常は白地に黒い文字視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い文字視標を呈示することも可能であった。通常の白地に黒い文字視標だけでなく、黒字に白い文字視標を呈示しての検査も行った。3名は黒い文字視標の方が判別しやすいことがわかった。1mの検査距離では、小数視力0.04000（視角25分、logMAR1.40）、小数視力0.02500（視角40分、logMAR1.60）、小数視力0.01587（視角63分、logMAR1.80）、小数視力0.01000（視角100分、logMAR2.00）の4段階が測定可能であった。25cmの検査距離では、小数視力0.01000（視角100分、logMAR2.00）、小数視力0.00625（視角160分、logMAR2.20）、小数視力0.00397（視角252分、logMAR2.40）、小数視力0.00250（視角400分、logMAR2.60）の4段階が測定可能であった。E視標は視標呈示時間を、時間制限有り、無しの2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。デフォルトでは時間制限なしになっている。5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。パソコン（検者側）のディスプレイで現在の検査画面の状態を把握できた。

縞視標は、縞の向きを判別する検査であった。前出のE視標では、検査距離は1m、25cmの2種類が選択可能であったが、この縞視標では検査距離は25cmの1種類であった。縞視標の呈示方向は縦・横・右斜め・左斜めの4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示することが可能であった。E視標と同様に縞視標も通常は白地に黒い視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い視標を呈示することも可能であった。通常の白地に黒い視標だけでなく、黒字に白い視標を呈示しての検査も行った。3名は黒い視標の方が判別しやすいと答えた。25cmの検査距離では、小数視力0.00500（視角200分、logMAR2.30）、小数視力0.00313（視角320分、logMAR2.51）、小数視力0.00200（視角500分、logMAR2.70）、小数視力0.00125（視角800分、logMAR2.90）の4段階が測定可能であった。縞視標も視標呈示時間を、時間制限有り、無しの2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。縞視標においても、5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。3名は縦の縞視標に比べて横の

縞視標の方が判別しやすいことが判明した。

視標位置同定は、長方形または正方形の呈示位置を判別する検査であった。検査距離は25cmの1種類であった。長方形の場合は、呈示方向は上下左右の4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示可能であった。正方形の場合は、呈示方向は左上・右上・右下・左下の4種類で、呈示方向をランダムに変えて呈示可能であった。視標位置同定は、視標サイズを変更できなかった。E視標、縞視標と同様に通常は白地に黒い視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い視標を呈示することも可能であった。検査距離は25cmのみであり、小数視力0.00064（視角1560分、logMAR3.19）、1段階が測定可能であった。視標位置同定も視標呈示時間を、時間制限有り、無し2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。視標位置同定においても5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。

最後に全面黒または全面白を判別する検査である白黒弁別を行った。検査距離は25cmの1種類であった。この検査には、視標の呈示方向、呈示位置を選択する項目はなく、マルチディスプレイ（患者側）の全画面が黒または白に変化し、判別する検査であった。この検査は光覚の有無を判別する検査であることがわかった。

次にmovement test用ソフトウェアを用いて研究を遂行した。初めは、縞の移動方向を判別する検査である縞視標を用いて視力測定を開始した。縞視標の向きの呈示方向は、縞の方位を縦に固定して呈示毎に移動方向を左右にランダムに変える、縞の方位を横に固定して呈示毎に移動方向を上下にランダムに変える、呈示毎に縞の方位および移動方向をランダムに変える、の3種類であった。25cmの検査距離で視力測定を行った。通常は白地に黒い縞視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い縞視標を呈示することも可能であった。25cmの検査距離では、小数視力0.00500（視角200分、logMAR2.30）、小数視力0.00313（視角320分、logMAR2.51）、小数視力0.00200（視角500分、logMAR2.70）、小数視力0.00125（視角800分、logMAR2.90）の4段階が測定可能であった。縞視標は視標の移動速度の設定が可能であった。角速度または通過時間（画面の端から端まで通過する時間）で指定可能であり、角速度と通過時間は連動していた。3名は縞の方位を縦に固定して呈示毎に移動方向を左右にランダムに変える方が判別しやすいと、2名は縞の方位を横に固定して呈示毎に移動方向を上下にランダムに変える方が判別しやすいことがわかった。

D．考察

日常の臨床においても0.01以下の超低視力の定量、数値化が必要となる状況は少なくない。過去に報告されている低視力者向けの検査方法には、Bailey-LovieチャートやColenbrander1m視力表、新井氏1m視力表などがある。各検査の視力の測定可能範囲は、Bailey-Lovieチャートは小数視力1.995-0.02であり、Colenbrander1m視力表、新井氏1m視力表は1.0-0.02である。これらの検査は、比較的安価で簡便に検査を行うことが可能であるため臨床の場において使用しやすいが、これらの検査方法は測定下限が0.02であり、十分なものではないと考えられる。さらに低視力者の視力測定にはFreiburg visual acuity test（FrACT）やBasic Assessment of Light and Motionなど、パソコンを用いた方法が報告されている。実際の臨床においてパソコンを用いた視力検査はあまり普及しておらず、0.01以下の超低視力の測定に関して確立した定量方法がない。0.01以下の超低視力の測定に関しては、指数弁や手動弁は小数値をあてはめて対応するか、計算式を用いて対応しているのが実情である。これらの検査方法でも視力のおおまかな評価は可能であるが、詳細な視力の測定や数値化は困難である。人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立には、詳細な視力の測定や定量化が重要である。今回、我々は、使用訓練として矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて視力測定を行いこの超低視力測定装置の有用性をより詳細に検討した。visual acuity test用ソフトウェアでは、まず初めにE視標、次に縞視標、視標位置同定の順に検査を行い、最終的に白黒弁別検査を行うことによって、全部で4種類の視標による視力検査を行うことが可能であった。次にmovement test用ソフトウェアを用いて検査を行った。movement test用ソフトウェアでは、縞の移動方向を判別する検査である縞視標を用いて視力測定を行うことが可能であった。従来では、視標の輝度や検査室の照度に検査結果が大きく影響されたが、今回の超低視力測定装置ではほぼ一定の結果が得られた。設定を同一にすれば環境によらず、正確で再現性の高い超低視力の視力検査を実現できる可能性がある。通常は白地に黒い文字視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い文字視標を呈示することも可能であった。5名中3名は黒い文字視標の方が判別しやすいことがわかった。これは疾患によって後天的な色覚異常を来している可能性が十分に推測された。また、対象者や対象疾患の違いによって、対象者のコントラスト感度などの個人差が結果の相違に影響した可能性も考えられる。そのため、

対象患者の選択基準の確立を目指すためには、得られた視力の差異の有無に関して注意深く検討する必要があると考えられた。視標呈示時間を、時間制限有り、無し2種類が選択可能であり、時間制限の設定は1秒から60秒まで1秒単位で設定可能であった。矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて視力測定を行った。今回は5名全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。対象患者の選択基準の確立を目指すためには、今後は対象者や対象疾患を増やして測定して、各視票提示における視標呈示時間を検討する必要があると考えられた。visual acuity test用ソフトウェアの縞視標において、3名は縦の縞視標に比べて横の縞視標の方が判別しやすいことが判明した。movement test用ソフトウェアの縞視標において、3名は縞の方位を縦に固定して呈示毎に移動方向を左右にランダムに変える方が判別しやすい、2名は縞の方位を横に固定して呈示毎に移動方向を上下にランダムに変える方が判別しやすいことがわかった。対象者や対象疾患の違いによって、対象者の視野などの差が結果の相違に影響した可能性も考えられる。そのため、対象患者の選択基準の確立を目指すためには、視野の差異の有無に関して注意深く検討する必要があると考えられた。

E．結論

今年度の研究結果からニデック社が開発したvisual acuity test用ソフトウェア、movement test用ソフトウェアを用いた超低視力測定装置は、人工視覚システム（脈絡膜上-経網膜電気刺激STS法）の実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立に有用な検査器械である可能性がより詳細に証明された。今後は0.01以下の超低視力者の視力の定量、数値化が必要とされる状況がますます増えて行くことが予想される。そのため、この超低視力測定装置は、人工視覚システムを生体に埋め込む手術術式の評価および実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立の目的だけでなく、より様々な場面で有用である可能性が証明された。

F．健康危険情報

該当する危険なし

本研究で使用した超低視力測定装置は、ディスプレイに投影されたE指標、縞指標、長方形の指標、正方形の指標を非接触で自覚的に判断する検査装置である。従って、この測定装置の使用に伴う危険はないと考える。

G．研究発表

1. 論文発表

Masato Fujikawa, Osamu Sawada, Taichiro Miyake, Masashi Kakinoki, Tomoko Sawada, Hajime Kawamura, and Masahito Ohji: Correlation between vascular endothelial growth factor and nonperfused areas in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. Clinical Ophthalmology 2013(7) pp.1497-1501

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

Fujikawa M, Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Sakaguchi H, Gomi F, Ohji M: Comparison of pneumatic displacement for submacular hemorrhages with gas alone and gas plus tissue plasminogen activator. 33(9) pp.1-7 Oct 2013

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

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
（分担研究課題）

研究分担者 林 篤志 富山大学眼科学講座教授
デバイス安全性評価

研究要旨：本邦の視覚障害原因第3位の網膜色素変性に対して、脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）法を用いた人工視覚システムの開発を行うため、低視力患者の視力を従来よりも定量的に測定できる機器を開発し、多数例で臨床での有用性を検討した。
また、疑似光覚の有無を進行した網膜色素変性症例で検討し、中心窩網膜厚の測定も行った。

A．研究目的

本邦独自の人工網膜のシステム（脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法）を用いた、49チャンネル電極の人工網膜に関してトータルシステムの安全性、有効性を動物実験で確認した後、臨床研究を行い実用化する。また、人工網膜埋植後の資格評価法、リハビリテーション法を確立し、読書可能な人工視覚を実現する。

B．研究方法

人工網膜の適応患者の選択基準の確立のため、低視力者の視力を評価するため、視力0.01未満の視力を独自に開発した低視力測定器により測定し、実際の臨床における有用性を多数例で検討する。また、経角膜電気刺激装置を用いて、進行した網膜色素変性症例において疑似光覚が誘発される電流閾値を測定し、光干渉断層計（OCT）での中心窩網膜厚を検討する。

倫理面への配慮

本研究は大阪大学医学部倫理委員会での承認を得た研究計画を富山大学倫理委員会においても承認を得て実施されている。

C．研究結果

富山大学附属病院眼科に通院中の視力0.01未満の患者に対して、低視力表を用いた視力測定を行った延べ眼数262眼の結果を集

計した。

昨年の報告よりもさらに眼数を増やした結果、従来は指数弁、手動弁、光覚弁の3段階しか分類できなかった低視力を0.01、0.00625、0.005、0.00397、0.00313、0.0025、0.002、0.00125、0.00064、0.00025、視標位置同定あり、白黒弁別ありおよびなしに分類することができた。この結果を眼数とともにグラフ化したものを図1に示す。
また、視力が手動弁以下の網膜色素変性症例2例に対して経角膜電気刺激装置を用いて疑似光覚の閾値を検討した結果、1例は疑似光覚を検出できなかった。もう1例では、右眼は50mA、左眼は46mAであった。この症例の視力は右0.01、左手動弁であった。疑似光覚を測定できた症例の中心窩網膜厚は、61 μ mと菲薄化していた。

D．考察

我々が用いている低視力測定器は、多数眼の臨床例において0.01未満の低視力を正確に評価できることがわかった。また、同じ視力の網膜色素変性症例であっても疑似光覚が得られた症例と得られなかった症例が存在することが明らかとなり、人工網膜移植の適応選択に必要な疑似光覚の閾値を測定できたことは、今後の適応決定に役立つと考えられた。

E．結論

低視力測定器は0.01未満の視力を正確に測定することが可能であった。また、経角膜電気刺激装置による疑似光覚の閾値測定は、人工網膜の適応決定に有用である。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. 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.
2. Yunoki T, Mitarai K, Yanagisawa S, Kato T, Ishida N, Hayashi A. Effects of Vitrectomy on Recurrent Macular Edema due to Branch Retinal Vein Occlusion after Intravitreal Injection of Bevacizumab. J Ophthalmol. 2013 Feb 20 :415974.
3. Tojo N, Nakamura T, Ozaki H, Oka M, Oiwake T, Hayashi A. Analysis of macular cone photoreceptors in a case of occult macular dystrophy. Clin Ophthalmol. 2013 May 8 ;7:859-64
4. Hayashi A, Cekic O, Hangai M, Mitamura Y, Weinberger AW. Multimodal imaging of the fundus. J Ophthalmol. 2013 Jun 18 : 956761.

2 . 学会発表

1. Hayashi A, Sato S. Histologic Changes in the Retina and the Choroid After Atelocollagen Gel Injection into the Suprachoroidal Space of Rabbit Eyes. 10th ISOPT Clinical – The International

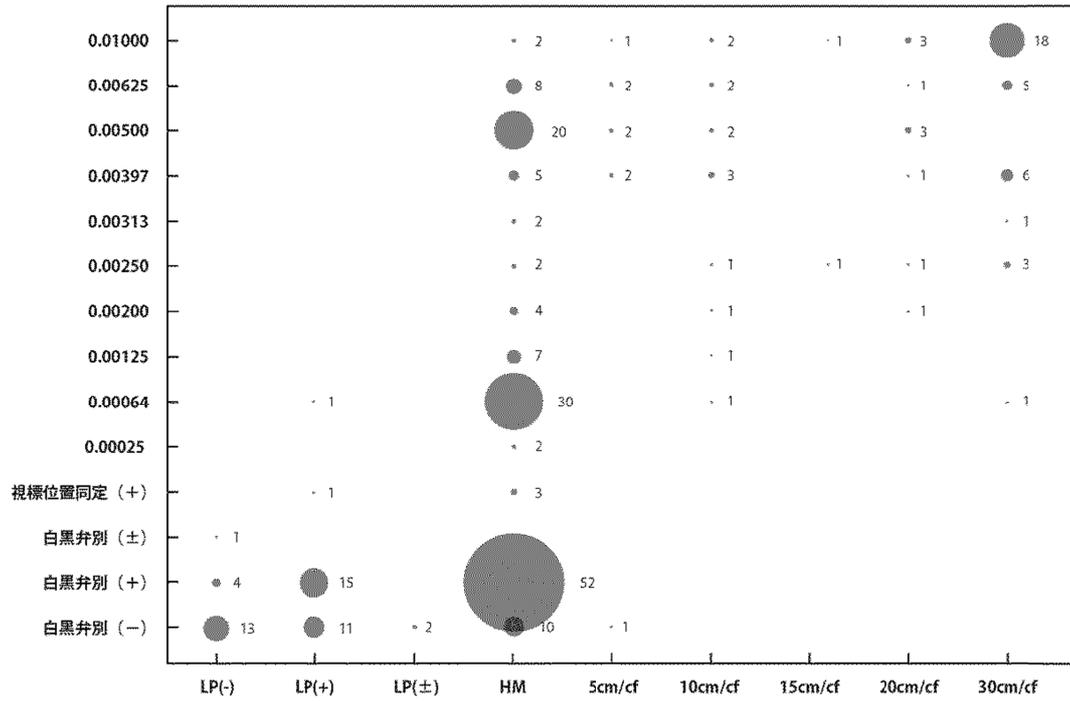
Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics; 2013 Mar 7-10;Paris.

2. Tojo N, Mitarai K, Oka M, Miyakoshi A, Hayashi A. Comparison of fluctuations of intraocular pressure before and after selective laser trabeculoplasty in normal tension glaucoma. ARVO Annual Meeting 2013 ; 2013 May 5-9; Seattle, Washington.
3. Nakamura T, Tojo N, Ueda T, Oiwake T, Miyakoshi A, Ozaki H, Hayashi A. Cone photoreceptors at the fovea after serous retinal detachment observed with adaptive optics fundus camera(rtx1). ARVO Annual Meeting 2013 ; 2013 May 5-9 ; Seattle, Washington.
4. Nakamura T, Oiwake T, Ueda T, Miyakoshi A, Hayashi A. Recovery of photoreceptors in the macula of idiopathic choroidal neovascularization observed with adaptive optics fundus camera. ARVO Annual Meeting 2013 ; 2013 May 5-9 ; Seattle ,Washington.
5. Nakamura T, Tojo N, Ueda T, Oiwake T, Chiharu F, Hayashi A. Macular photoreceptor changes in adaptive optics images of patients with retinitis pigmentosa. The 8th Congress of Asia Pacific Vitreo-retina Society (APVRS) ; 2013 Dec 6-8 ; Nagoya.

H . 知的財産権の出願、登録状況
なし

図 1.

低視力・標準視力相関図



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 平形 明人 杏林大学医学部眼科学教室

研究要旨：術式評価及び適応病態把握のための画像診断の検討

A．研究目的

網膜色素変性症及び類縁疾患に対して脈絡膜上 経網膜電気刺激（STS）法を実施するにあたり、適応病態や術式評価を検討するための客観的指標は重要である。昨年度は、近年進歩した網膜光干渉断層計（OCT）や眼底自発蛍光（FAF）検査が、STS適応眼や手術による合併症の評価に、どの程度の画像評価が可能であるかの指標を検討した。今回は、さらにOCTやFAFの網膜評価の指標の検討を進めるために、swept source OCT（SS-OCT）および超広角眼底撮影装置であるOptos 200Txの意義を検討した。

B．研究方法

網膜色素変性症及び類縁疾患あるいは硝子体手術を施行した眼底検査の際に、通常の眼底写真と超広角眼底写真（Optos200Tx）FAF撮影のために昨年度にCx-1より有用としたSpectralis HRA-2とOptos200Txで記録し、それぞれを比較した。また、スペクトラルドメインOCT（SD-OCT）による術後評価の程度を把握するために、黄斑上膜や黄斑偽円孔術後の評価を進めた。OCTに関しては、波長が長く撮影速度の速いswept source OCT（SS-OCT）をSD-OCTと比較した。術後可能な症例においては視野検査、或いは網膜電位図（ERG）を施行し、FAFの病態把握における意義を検討した。

使用したFAF撮影装置は、Spectralis HRA-2（波長488 nm（ブルー）（788 nm（IR）））、Optos 200Tx（波長532 nm（グリーン））、Optos200Txの3機種を用いた。SD-OCTはSpectralis、SS-OCTはスペクトラルドメインOCTを使用した。

（倫理面への配慮）

患者に検査の意義を説明し同意を得た。OCT及びFAFは非侵襲的な検査で、経時的検査をすることにも同意を得た。

C．研究結果

1）Optos 200Txの有用性

Optos 200Tx撮影は、眼振を有する症例、散瞳不

良例、小児例などの網膜変性部位を記録するために他の機種よりも有用であることは昨年度に報告した。今回は、眼内をガスタンポナーデした硝子体手術直後の眼底把握に非常に有用であった。散瞳不良例に加えて、中間透光体混濁例にも有用な可能性が示唆された。記録範囲は鼻側、耳側の水平位では硝子体基底後縁、上下位では赤道部までであった。また、Optos200TxのFAFは、網膜色素変性の視野異常を他覚的に把握するために、FA造影検査と同程度に示唆できることがわかった。

2）SS-OCT

波長が長く、撮影速度が速いため、眼底の到達深度が深く、硝子体線維の描出もSD-OCTより有利である。そのため眼底変形例（後部ぶどう腫、下方ぶどう腫など）眼底周辺部の網脈絡膜断層像、視神経の篩状板所見を得ることが可能となり、STS眼において非常に有利なOCTと考えられた。網膜色素変性における脈絡膜所見や硝子体所見呈示にも有利であった。また、硝子体手術後のガス注入眼においても網膜、脈絡膜の断層所見をSD-OCTよりも容易に詳細に記録することができた。

3）SD-OCTの術後視力に影響する所見

黄斑上膜や偽円孔を呈する黄斑上膜の硝子体手術後にSD-OCTの錐体細胞外節先端線（Cone outer segment tips（COST）line）が術後最高視力と相関し、その欠損幅から最高視力の予測が可能でありそうなることがわかった。ただし、最高視力が0.5以下の症例では、COST lineよりも内節・外節接合線（IS/OS line）の方が有用であった。

D．考察

Optos 200Txの超広角眼底撮影は、眼底全体の記録において、散瞳不良例や中間透光体混濁例においても有利であり、とくにそのFAFは網膜色素上皮の機能低下及びリポフスチンの異常沈着を把握するために網膜色素変性症の視野異常の程度を他覚的に示唆するために有用であった。また、SS-OCTは眼底変形例や眼底のやや周辺部の網脈絡膜断層所見を得るために、SD-OCTより有利であり、STS眼の術前、術後評価に非常に有用と考

えられた。STS自体あるいはSTSより深部の所見をどの程度描出できるかは注目すべき課題と考えられた。SD-OCTで描出するCOST lineはIS/OS lineよりも高度な最高視力を反映している可能性が示唆された。

E . 結論

Optos200Txによる超広角眼底撮影のFAF装置は網膜色素変性の視野異常を他覚的に示唆するのに有用であり、SS-OCTは広範囲にわたる網脈絡膜断層像を広範囲に描出するためにSD-OCTより有利だった。最高視力の把握には黄斑部の外層断層像が有用であった。

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

柴田朋宏，井上真，廣田和成，平岡智之，平形明人，大槻勝紀¹，宇多重員¹（¹二本松眼科）：眼内レンズ縫着術後に生じた後眼部合併症の臨床的特徴．日眼会誌 117:19-26,2013.

Ito Y, Inoue M, Rii T, Hirota K, Hirakata A: Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:7302-7308, 2013

Kawamura R¹, Shinoda K^{1,2}, Inoue M, Noda T³, Ohnuma K⁴, Hirakata A(¹Department of Ophthalmology, Keio Univ., Department of Ophthalmology, ²Teikyo Univ., Department of Ophthalmology, ³National Hospital Organization Tokyo Medical Center, ⁴Department of Medical System Engineering, Chiba Univ.): Images of intravitreal objects projected onto posterior surface of model eye. Acta Ophthalmol 91:e561-566,2013

Hirota K, Keino H, Inoue M, Watanabe T, Ishida H, Hirakata A: Analysis of micro RNA expression in vitreous humor from patients with macula hole and diabetic retinopathy. (in preparation)

Hirota K, Ito Y, Rii T, Inoue M, Hirakata A: Correlation between foveal cone outer segment tips line defect and visual acuity after surgery for macular pseudohole. (in preparation)

2. 学会発表

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.

安藤良将，平形明人，横田怜二，折原唯史，厚東隆志，井上真：強度近視研究会 近視性牽引性黄斑症あるいは黄斑円孔網膜剥離における強膜短縮術の画像解析．第67回日本臨床眼科学会，横浜市，2013.10.31-11.3.

Otsuki M, Uda S, Inoue M, Hirakata A: Association between the extent of nonperfusion areas and macular edema in untreated branch retinal vein occlusion. The 8th Asia Pacific Vitreo-Retina Society Congress & the 52th Annual Meeting of Japanese Retina and Vitreous Society, Nagoya, 2013.12.6-8.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

図1 . 66歳女性。黄斑円孔術後1日目。A)空気タンポナーデ下での眼底写真。B)Aと同日のOptos200Tx眼底写真。空気下でも網膜所見の記録が可能であった。C) Aと同日のOptos200TxのFAF写真。網膜血管や網膜変性部位の把握が可能であった。

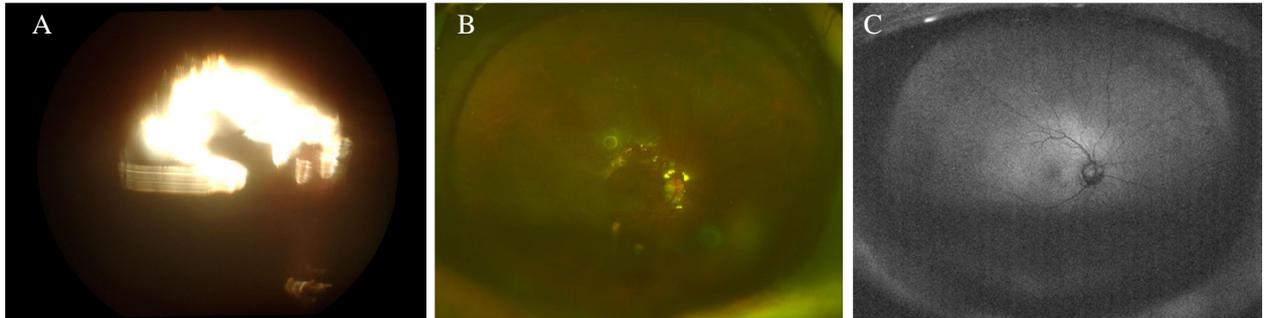


図2 . 79歳女性。強度近視黄斑円孔網膜剥離術後1日目。C3F8ガスタンポナーデ下のOptos200Tx眼底写真。強度近視眼のガス下での眼底記録が可能であった。

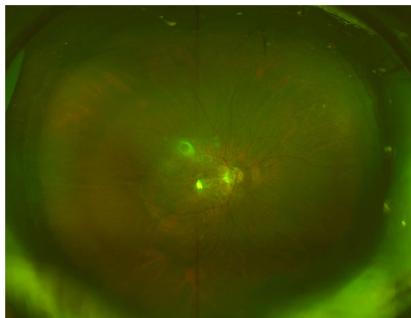


図3 . 70歳男性。網膜色素変性症の症例。Vd=(1.2) ,Vs=(1.2) A)右眼眼底写真。B)右眼 Optos200Tx 写真。C)HRA2 の FAF 写真。D)Optos200Tx の FAF 写真。色素変性症の範囲が Optos200Tx で全体像の把握が有利であった。

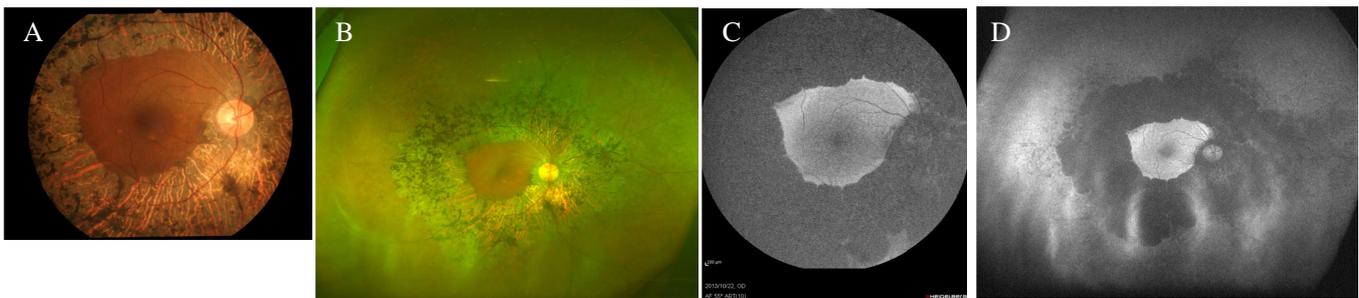


図4 . 66 歳男性。網膜色素変性症の症例。A)右眼 Optos200Tx 写真。Vd=(0.3x-6.5D) B)Optos200Tx FA 造影眼底写真。C) Optos200Tx FAF 写真。D)GP 視野検査。E)左眼 Optos200Tx 写真。Vs=(1.2x-3.5D) F)Optos200Tx FA 造影眼底写真。G) Optos200Tx FAF 写真。H)GP 視野検査。両眼とも Optos 眼底写真は網膜全体像の記録に有用で、FA 造影検査で変性部位が正確に描出され FAF でも FA に類似した変性部位を示唆することは可能であった。さらに、GP 視野検査と FA 造影検査あるいは FAF での異常部位が対応していた。

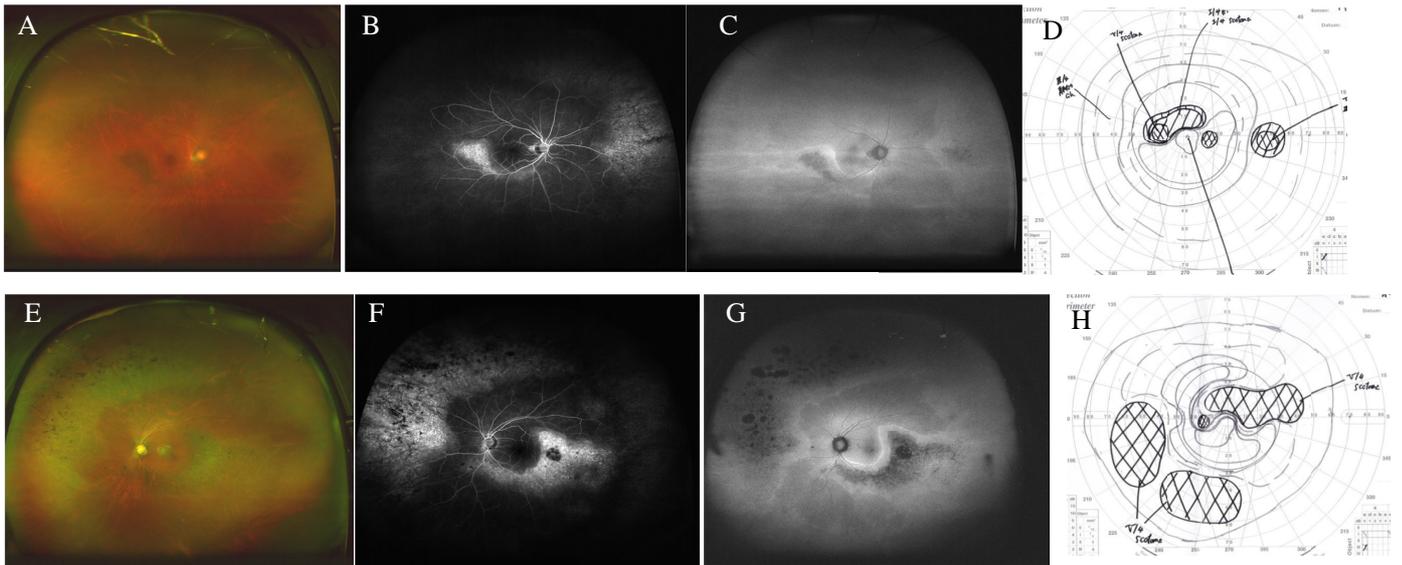


図5 27 歳男性。von Hippel-Lindau 病に滲出性網膜剥離を合併した症例の広角眼底写真と SS-OCT 所見。A)Optos200Tx 写真。周辺部の血管腫と滲出性剥離が記録される。B,C)赤道部の SS-OCT 所見。周辺部の滲出性剥離、網膜下の線維性増殖膜の存在、脈絡膜の病態が描出される。

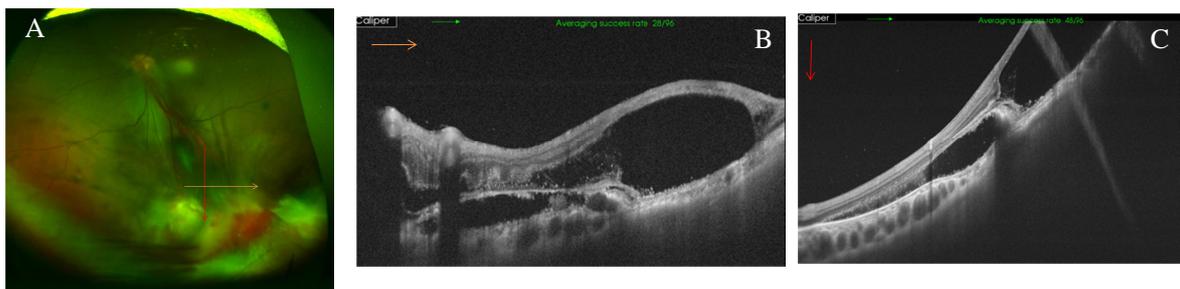


図6 . 48 歳男性 . 網膜色素変性に黄斑円孔を合併した症例。A)後極眼底写真。黄斑円孔がみられる。B,C,)黄斑円孔手術後2日目のガス下のSD-OCT 写真。黄斑円孔が閉鎖しているのが観察される。D,E) B,C と比較した SS-OCT 写真。SD-OCT よりもガス下で更に鮮明に網膜の層構造や脈絡膜の所見を描出した。

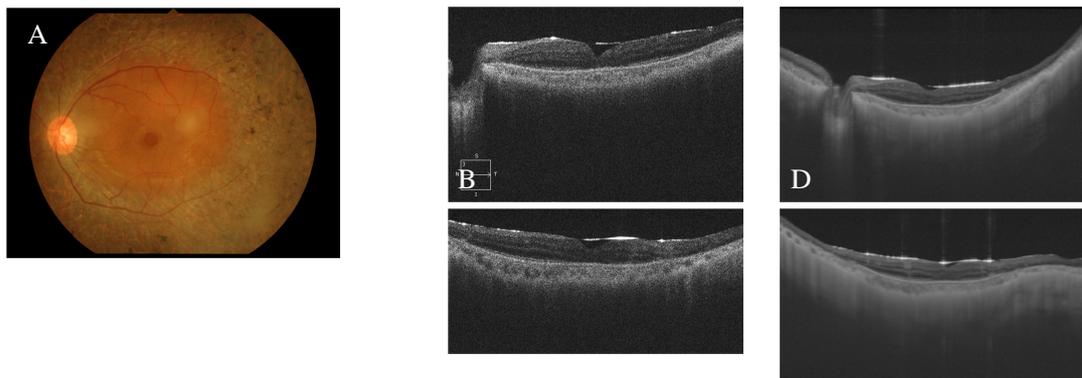


図7 . 52 歳 男性。 血管周囲網膜色素変性の症例。A)右眼眼底写真。Vd=(1.5)。B,C)SS-OCT 所見。網膜の変性部位の層構造をきれいに描出し、さらに脈絡膜の病態も把握しやすい。D)左眼眼底写真。Vs=(1.5)。E,F) SS-OCT 所見。視神経篩状板や強膜の描出が SD-OCT よりも優れていた。

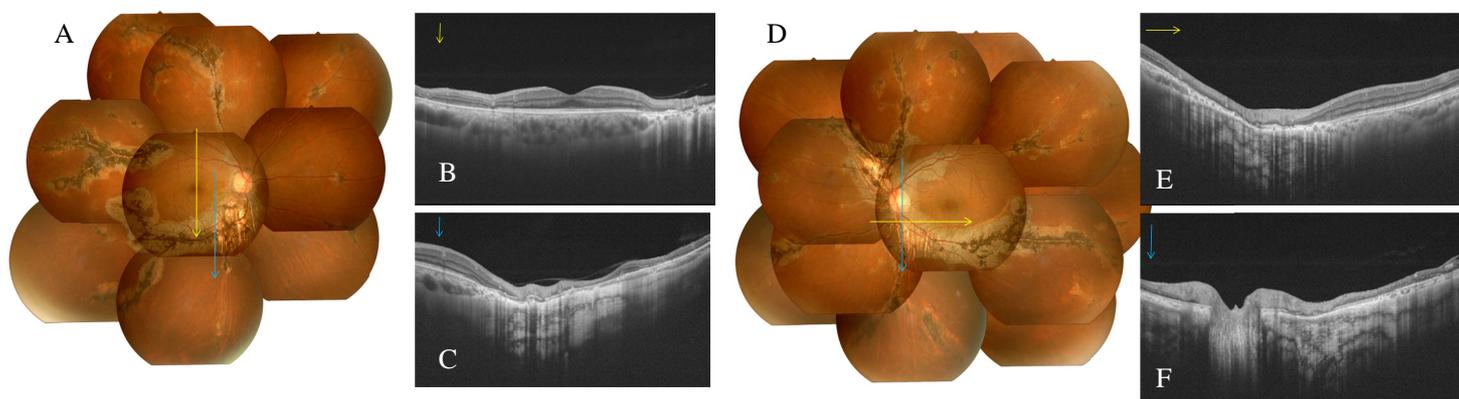
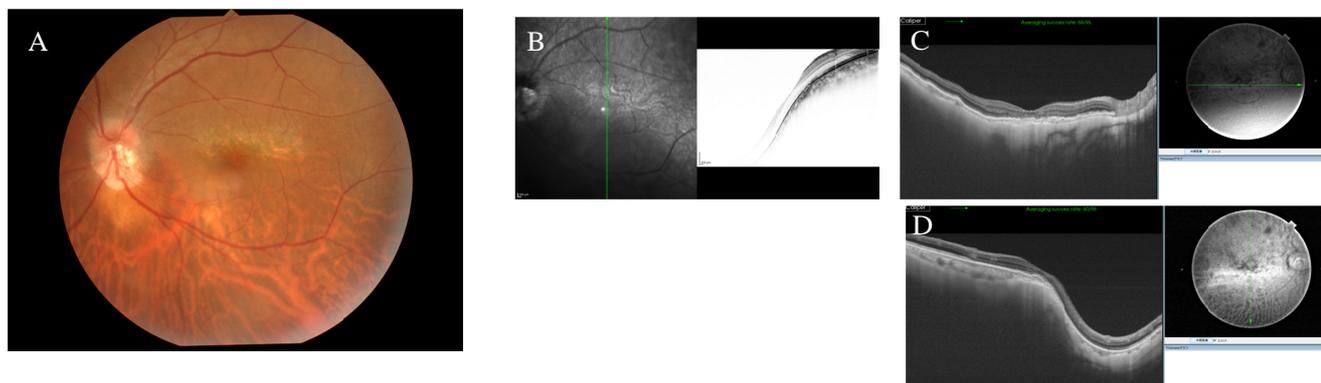


図8 . 下方ぶどう腫の症例。A)左眼眼底写真。乳頭の変形と下方の脈絡膜血管の透見が示される。B)SD-OCT 所見。眼球のブドウ酒による変形により、変形部位の網膜や脈絡膜の描出がむずかしい。C,D)SS-OCT 所見。眼球の変形があっても網膜、脈絡膜の描出が可能であった。



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
（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ューを留置するネジ穴を複数箇所設けた（図1）。

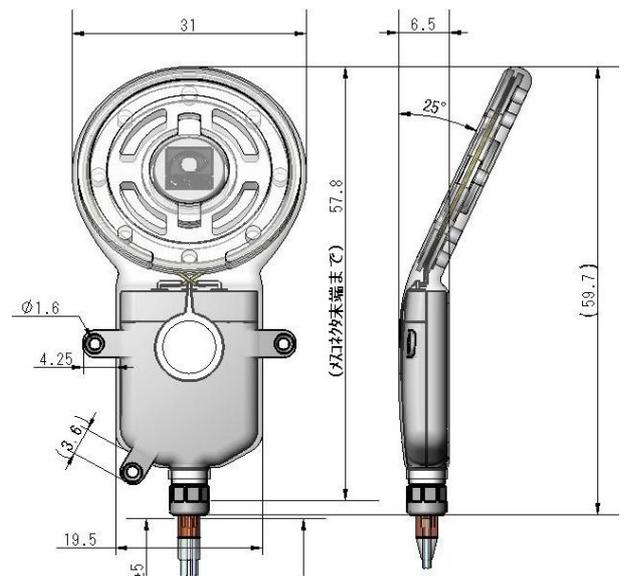


図1 慢性臨床試験用の頭部装置の形状

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（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。

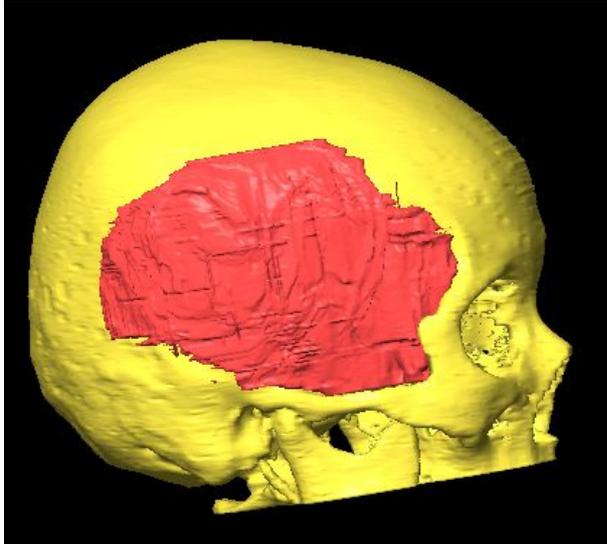


図2 術前の頭蓋骨、側頭筋の3D再構築画像

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）、その皮膚切開線に沿って幅1.5 cm程度剃毛した。

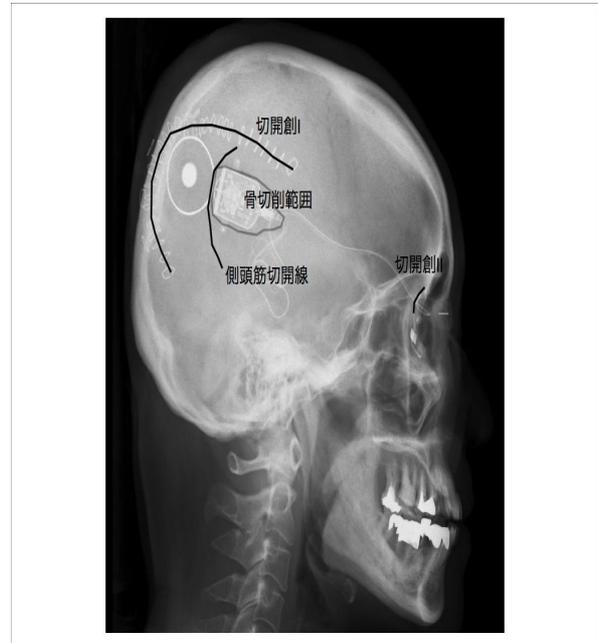


図3 手術の概要

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）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5 mm、深さ3 mm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（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（6.5 mm）に合わせ側頭骨を4.5 mm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から切開創まで側頭筋下（頭蓋骨表面に沿って）にリードを切開創まで誘導し、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バイクルルにて縫合閉鎖し、切開創は帽状腱膜、皮下を3-0バイクルル、表皮はステープラにて層々縫合した。また切開創は皮下を3-0バイクルル、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）。

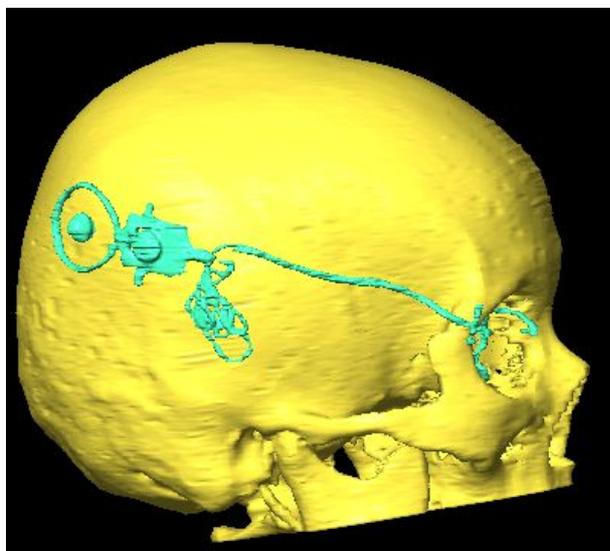


図4A 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像（側面）

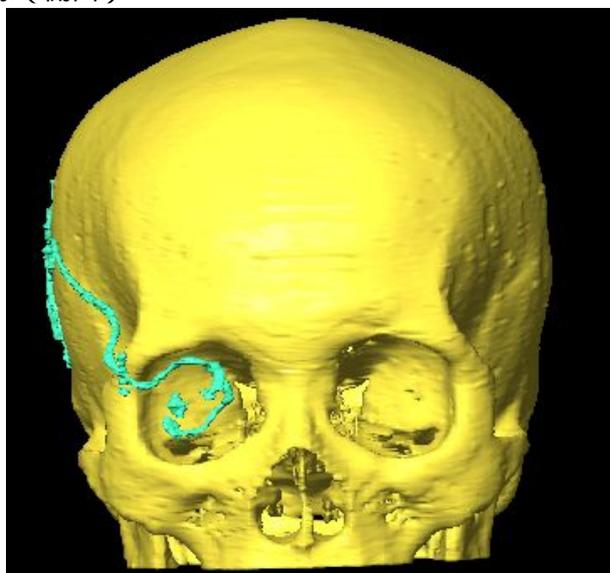


図4B 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像（正面）

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たと考えた。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, 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, 痙縮に対するパ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, 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, 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
オンセミナー

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 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箇所の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ゴかを弁別して、リンゴ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。

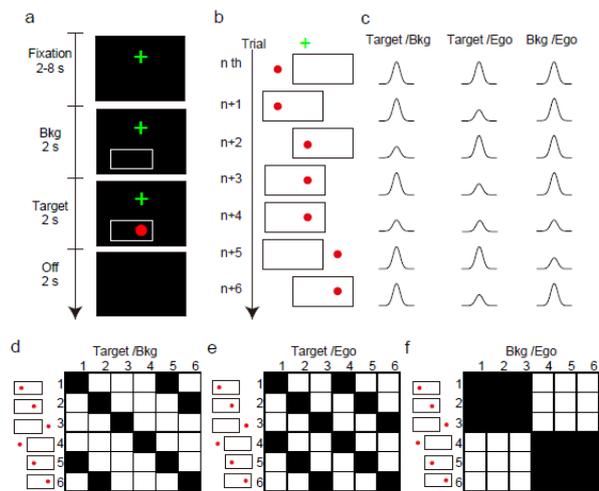


図1 実験のデザイン。被験者はMRIスキャナーの中で画面の十字を固視する。枠が出た後に提示されるターゲットが、単なる丸かリンゴかを弁別する課題を行っている際の脳活動を計測した(a)。枠は左右2箇所、ターゲットは左・中・右の3箇所のいずれかに提示されるので、刺激パターンは6通りある(b)。枠に対して同じ位置にターゲットが提示されたときに、順応して脳活動が低下する領域を探した。

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)

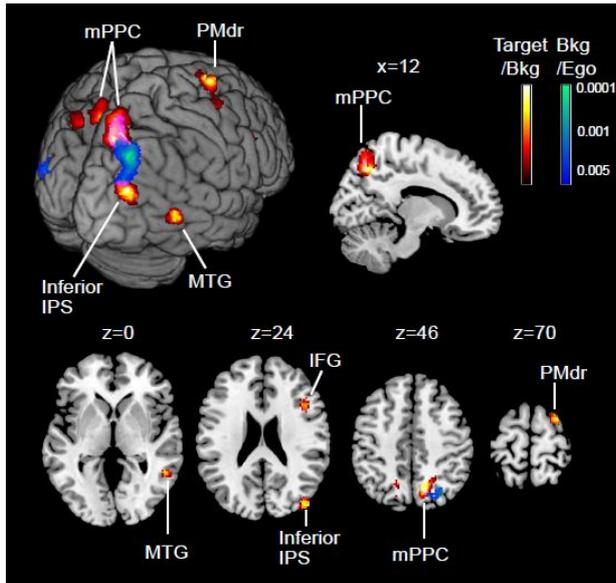


図2 背景座標系の神経基盤。mPPC: 後部頭頂葉内側領域, Inferior IPS: 下部頭頂間溝, PMdr: 背側運動前野吻側領域, MTG: 中側頭回。

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。

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 .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
- 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。

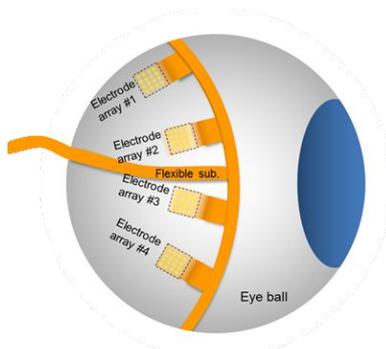


図1：広視野を実現する分散方式STS人工視覚デバ

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弾丸電極をかし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。図2はスマート電極の断面構造図である。

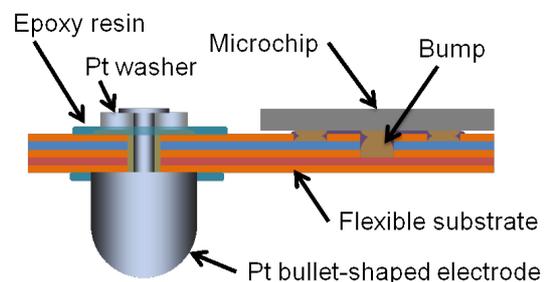


図2：接続部の改良を施したスマート電極断面構造図

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。

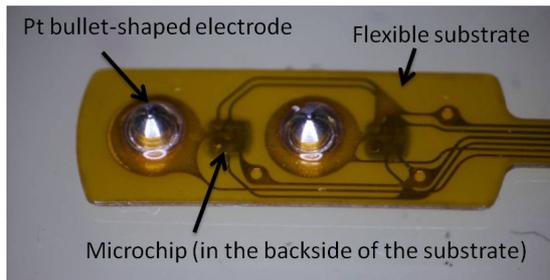


図3：試作した改良型スマート電極アレイ

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で加工することに成功した。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。

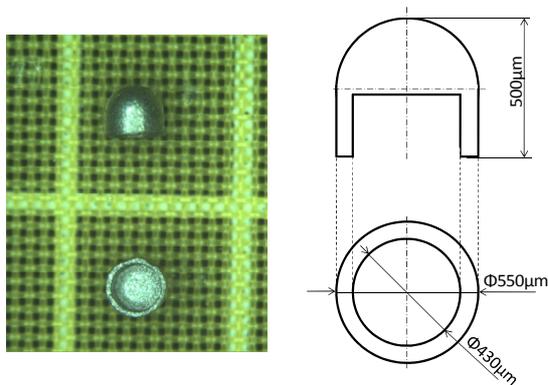


図4：マイクロチップ内蔵用の穴加工を施したPt弾丸電極

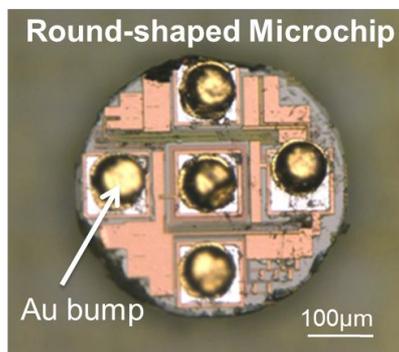


図5：円形加工を行ったマイクロチップ

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。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。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。

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:500μsec、Inter pulse duration:50μsec、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有り、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

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>

有色家兎（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-15s、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

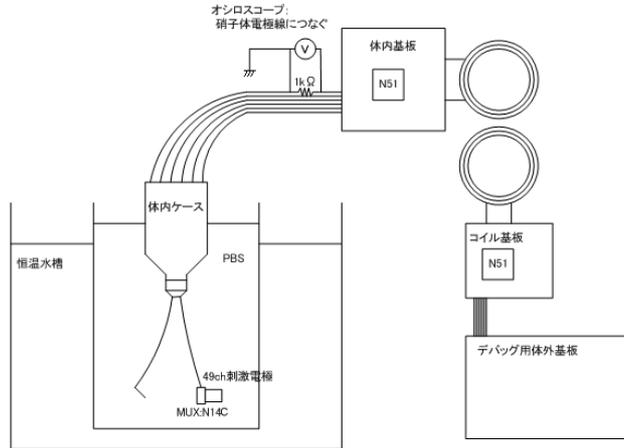
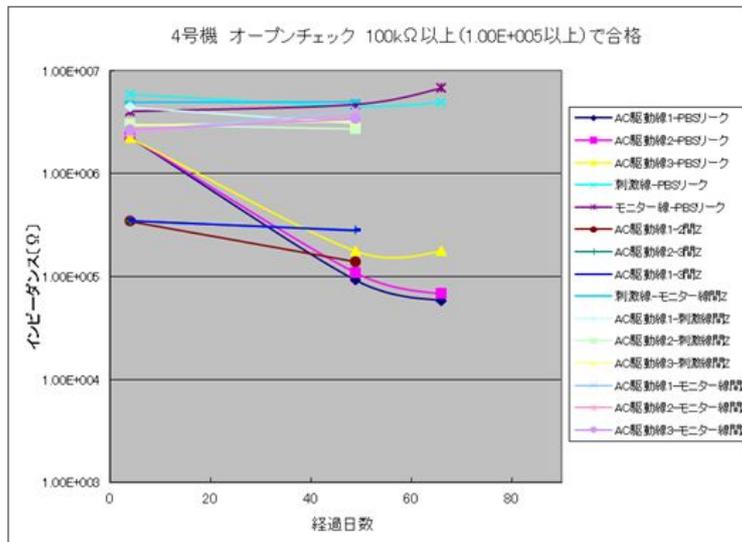
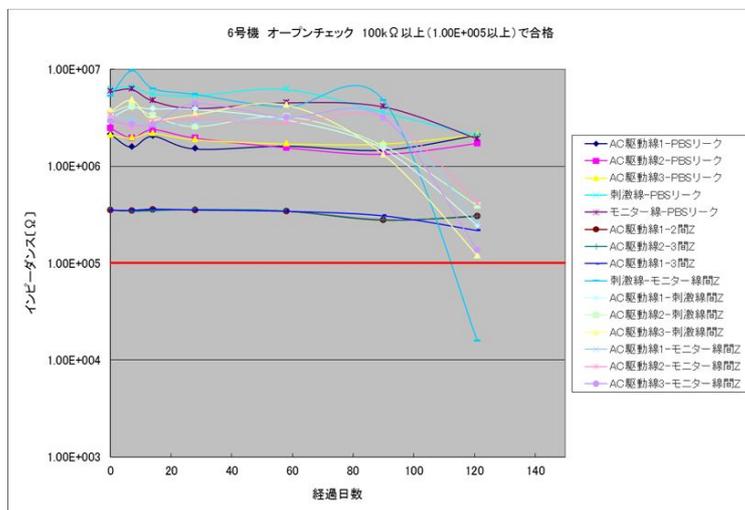


図 1-1. 耐久試験の装置環境



(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

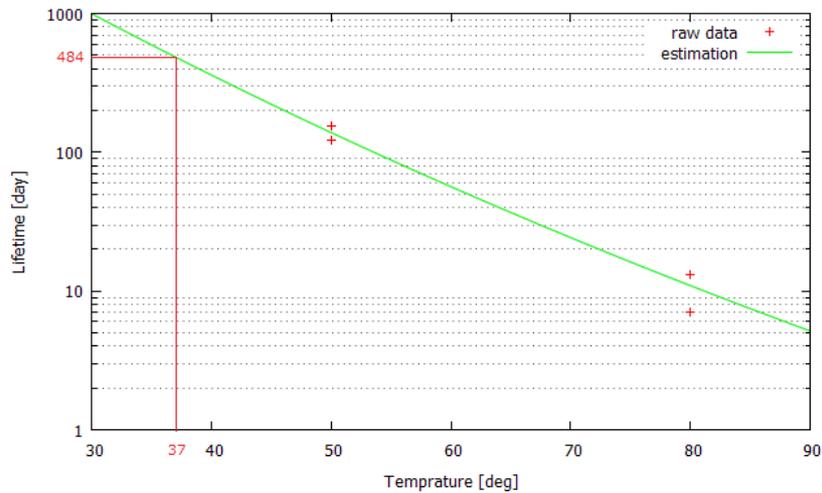


図 1-3. #7 (50 156日)、#8(50 121日)、#9(80 13日)、#10(80 7日)の試験結果よりアレニウスプロットで求められる 37 での装置寿命

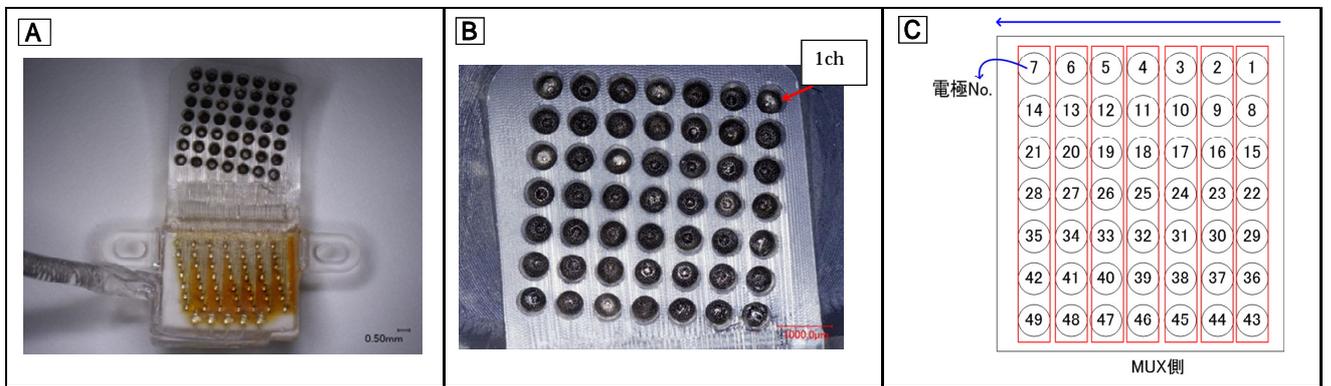


図2-1. バルク電極49 極アレイ外観全体写真 (A)、電極基板写真 (B)、電極No.図 (C)

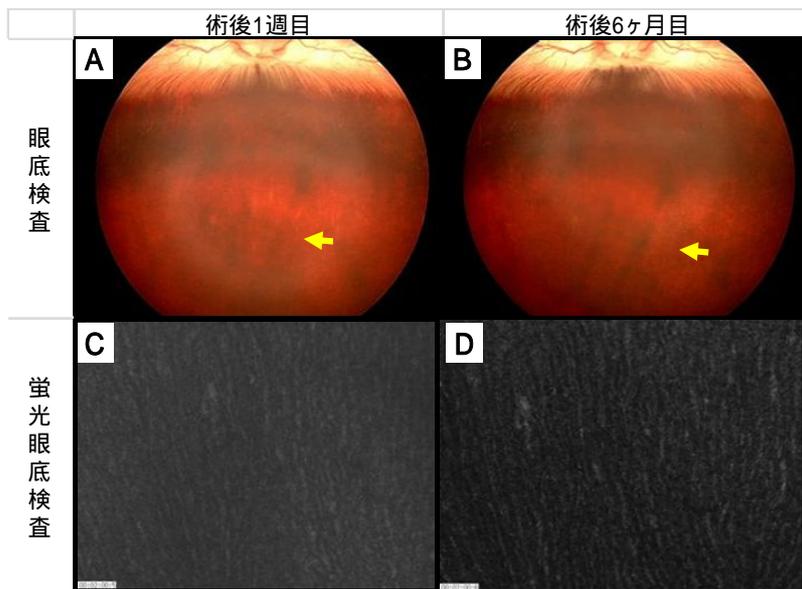


図2-2. 術後1週目、6ヶ月目の眼底写真 (A, B) とFA造影剤静注後の蛍光眼底写真 (C, D) である。眼底写真では、強膜内に埋植された刺激電極に可視化できた (黄矢印部分)。蛍光眼底検査では、低蛍光、過蛍光箇所はなく、血管閉塞や損傷等の異常所見は認められなかった。

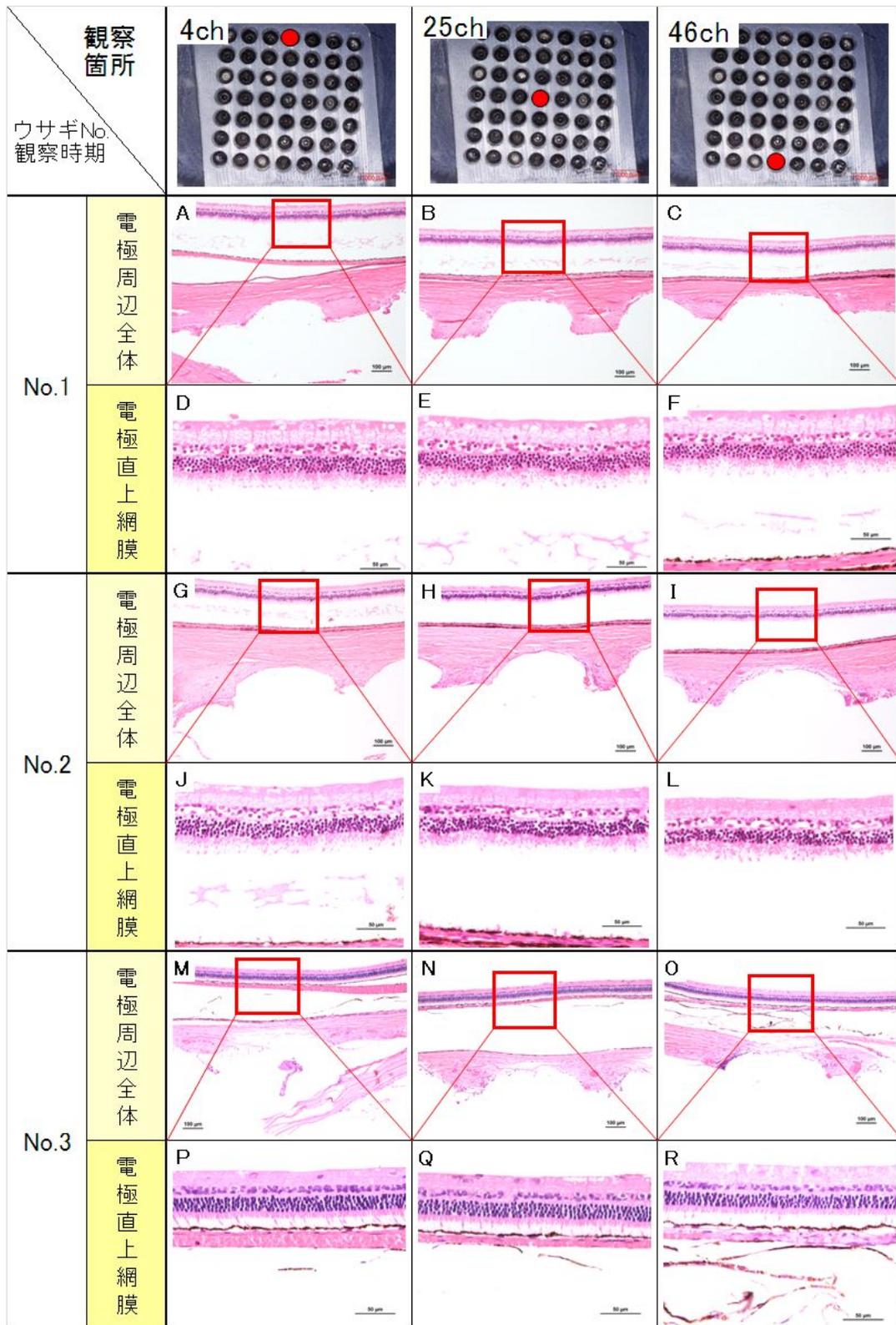


図2-3. 6ヶ月埋植後の電極埋植部付近網膜切片のHE染色。観察箇所は、4ch、25ch、46ch。全ての組織において脈絡膜より網膜が剥離しているが、OCT観察では網膜剥離がみられないことから、組織標本作製時に剥離したものと推察される。電極直上および電極周辺部の組織に増殖性組織の発生はほとんどなく、特に目立った異常所見は見られなかった。

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.
Angiogenic Role for Adrenomedullin in Choroidal Neovascularization. PLOS ONE 8(3) pp.1-8 Mar.2013

7. Xiying 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.