

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 24 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 不二門 尚

平成 27（2015）年 5 月

目次

I. 総合研究報告

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：西田幸二、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. 経角膜電気刺激を用いた視機能評価および神経保護賦活	7
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：森本壮)	
2. 49チャンネル臨床研究における視機能評価と 音声フィードバックによる視覚リハビリテーション	13
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：遠藤高生)	
3. HMDを用いた人工視覚シミュレーションシステムの構築	17
分担研究者 不二門尚 (研究協力者：神田寛行)	
4. 49Ch人工網膜システムの電極の安全性、有効性試験	23
分担研究者 瓶井資弘 (研究協力者：西田健太郎)	
5. 患者の選択基準の確立に関する研究	29
分担研究者 西信良嗣	
6. 人工網膜の適応患者の選択基準の確立	35
分担研究者 林篤志	
7. 人工網膜の適応患者の選択基準の確立	39
分担研究者 平形明人	
8. 49Ch-STS体内システムの2次コイルおよびデコーダーの術式確立	45
分担研究者 貴島晴彦 (研究協力者：圓尾知之)	
9. 臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討	55
分担研究者 梅垣昌士	

10 .	STS 人工網膜システムによる人工視覚の評価法、 リハビリテーション法の確立 -----	57
	分担研究者 北澤茂	
11 .	STS 型人工網膜システムの開発に関する研究 (高分解能化を目指して) -----	63
	分担研究者 太田淳	
12 .	STS 型人工網膜システムの開発に関する研究 (体外装置の有効性・体内装置の耐久性について) -----	67
	分担研究者 小澤素生	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	77

研究成果の刊行物・別刷

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合研究報告書

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	西田幸二	大阪大学大学院医学系研究科眼科学	教授
	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大阪大学医学系研究科先端デバイス 医学寄附講座	助教
	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： 本研究は、これまで10年間にわたって開発して来た本邦独自の脈絡膜上-経網膜刺激(STS)法による人工網膜を実用化するための最終段階である。平成24-25年度は、動物実験で49Ch電極による第2世代のSTS人工視覚装置の安全性、有効性試験を行い、平成26年度は1年の臨床試験の実施、評価、視覚リハビリテーション法の実施、刺激パラメータの最適化などを行った。合計3名の進行した網膜色素変性症の患者さんに第2世代のSTS人工視覚装置の埋植手術を行った。1年間の経過観察中(1例は終了)であるが、術中には合併症なく、経過観察中には、1例の患者さんで虹彩炎が発症した他は合併症は生じなかった。虹彩炎も、点眼治療により寛解を得た。機能試験においては、症例1でベースラインの視機能向上が得られ、症例3では、人工視覚による視機能改善が得られた。今後1年間の経過観察を行い、臨床研究の結果をまとめる予定である。

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が開発されている。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、第2世代の49極電極による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ーが搭載されている。

初年度(H24年度)は動物実験で第2世代のSTS人工視覚システムの安全性有効性を確かめた。

H25年度より、我々は大阪大学医学部倫理委員会の承認を経て、第二世代のSTS方式人工視覚システムの1年間の慢性埋植の臨床研究を開始した。プロトコルは添付の資料1である。現在3名の患者さんについて術後の経過観察中であるが、本報告書では現在までの経過観察期間（平成27年3月まで）における、合併症、機械の安全性、

人工視覚の有効性について報告する。

B. 研究方法

I. 動物実験

実験には、成犬（ビーグル種、体重10～12kg）3匹を用いた。電極埋植手術は片眼のみに行った。すべての処置および飼育方法は大阪大学動物実験施設の規定に従い、苦痛を最小限にするよう心がけた。なお、本実験は大阪大学動物実験施設の動物実験委員会の許可を受けている。

[犬への埋植手術]

メドミジン・ミタゾラム・ブトルファノールの三種混合麻酔で導入麻酔を行い、その後、2.0%～2.5%のイソフルランの吸入麻酔で全身麻酔を行った。前肢より静脈ルートを確保し、抗生物質の投与を行った。

最初に頭部皮下への体内装置本体の埋植術から実施した。献体での手術同様に、頭部の二カ所に切開創を作成した。一つ目は、内眼角から6cm尾側かつ正中から2cm外側を起点に正中線と平行に6cmの皮膚切開を行った（切開創）。頭皮と側頭筋を鈍的に剥離し体内装置本体埋植に十分なスペースを作成した。二つ目は、上眼瞼縁から1cm上方にて瞼裂と平行に2.5cm幅の皮膚切開を行った（切開創）。切開創が

ら切開創 まで頭皮を筋膜から鈍的に剥離しトンネルを作成し、脳外科用イントロデューサーを使って電極ケーブルを配線した。さらに角膜全周切開を施し、結膜下から切開創 までトンネルを作成し、電極ケーブルを配線した。

上耳側または上鼻側に幅 7 mm の強膜ポケットを作成した。その後、刺激電極アレーとケーブルを直筋の下を通し、赤道部付近でほぼ眼球 1 周させ配線を行い、アレーの先端を上耳側または上鼻側まで通した。そして電極を強膜ポケットに埋植して、電極の付け根および眼球周囲に配線したケーブルを強膜に縫着後、結膜縫合を行った。

本体デバイスは、切開創 にて筋膜に縫着して固定した。

デバイスの耐久性の評価

・飽和電流チェック

この体内装置には、飽和電流チェック機能が備えられている。これは、断線や電極表面の変化等によるインピーダンス上昇が原因で設定値通りの電流が出力できなくなった電極を検出する機能である。本実験では、手術直後、一ヶ月後、二ヶ月後、三ヶ月後に飽和電流チェックを 9 極の電極すべてに対して実施した。なお、設定電流は 0.7 mA, 1.0 mA の 2 種類である。

・ERG 電極からのアティファクトの記録

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。得られた波形からパルス数と電極数が一致するかどうか、また得られた波形の周波数が設定値と一致するかどうかを確認した（図 1）。なお、刺激パルスは全電極でそれぞれ 1 mA、20 Hz に設定した。

生体安全性の評価

・Flash-ERG

電極埋植手術後から 3 ヶ月後のデバイス摘出直前に flash-ERG を記録し、網膜の機能検査を行った。ERG 電極には、LED 光源付きのコンタクトレンズ型電極（メイヨー）を用いた。LED の発光装置には WLS-20(メイヨー)を用いた。記録には Neuropack μ (日本光電)を用いた。バンドパスフィルタは 0.5 Hz から 1 kHz に設定した。

約 1 時間の暗順応の後、ERG 電極を左右両眼に装着し 10 秒間隔で 5 回のフラッシュ光刺激を行った。5 回の波形を加算平均し ERG データを得た。

・眼底検査、蛍光眼底検査

電極埋植眼について眼底写真および蛍光眼底検査を実施した。眼底検査は、電極埋植後 1 ヶ

月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後に行った。蛍光眼底検査は、電極埋植後 3 ヶ月後に実施した。

・組織学的解析

電極埋植後 3 ヶ月経過時に、ネンブタールの大量投与による安楽死を行った。直後に両眼の眼球摘出を行った。4%パラフォルムアルデヒド：2.5%グルタルアルデヒド = 1：1 混合液にて摘出眼球を約 1 時間固定した。その後、成形してさらに 10%中性緩衝ホルマリン溶液で 24 時間以上固定した。パラフィン包埋の後、電極と視神経が通る面にて 3 ~ 4 μ m 厚で薄切した。切片は H E 法で染色した。これらのパラフィン包埋から染色までの標本作製作業は（株）組織科学研究所で行った。

光学顕微鏡を用いて電極埋植部付近の網膜における損傷の有無について評価した。

II. 臨床研究

<対象>

3症例は、いずれも進行した網膜色素変性で、症例 1 は 63 歳女性で視力は両眼光覚弁、症例 2 は 61 歳男性、視力は両眼手動弁、症例 3 は 41 歳男性視力は右光覚弁、左手動弁であった。いずれの症例も右眼に電極アレーの挿入術を施行した。

症例 Op 日	年 性	視力	Phosphene 閾値 (uA)	術 眼	強膜ポケット:輪部からの距離
1 H26.1	62 F	RV=LP LV=LP	R:700 L:800	R	14mm
2 H26.6	61 M	RV=HM LV=HM	R: 700 L: 800	R	16mm
3 H26.10	41 M	RV=LP LV=HM	R:600 L:550	R	18mm

（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、電極アレーからの刺激パルスが出力される。電極アレーには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>

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症例1:14mm、症例2:16mm、症例3:18mm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。2次コイルデコーダ部の側頭部への固定は2013年度の報告書に記載した通りである。

<Phospheneの閾値評価およびMapping>

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った。使用した電流パルスはパルス幅0.5msのバイフェーズパルスによる20Hzの頻回刺激である。開始音に続いて0.5秒間、700 μ Aの刺激を出力し、フォスフェンを自覚したかどうか被検者に確認した。フォスフェンが得られない場合は、800, 900, 1000 μ A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。

各電極を電気刺激した場合に誘発されるPhospheneの位置のマッピングも施行した。

<機能評価：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。

C. 研究結果

I. 動物実験

[体内装置の耐久性評価]

飽和電流チェックでは1mAに設定して通電を行ったところ、最大3ヶ月に渡り、常に全ての電

極から設定値どおりの電流が出力されることが確認された。なお、設定電流を0.7mAにした試験でも、同様の結果が得られた。

[体内装置の安全性評価]

埋植3ヶ月後のflash-ERG波形は、振幅および潜時間共に正常だった。コントロール眼で得られたERG波形と比べると、振幅および潜時はほぼ一致していた。

眼底写真からは異常所見は見られなかった。また、蛍光眼底写真からも異常所見は認められなかった。

網膜の組織標本の検鏡の結果、電極周囲の網膜内の細胞の欠損および層構造の乱れ等の網膜の変性や損傷を示す兆候は認められなかった。この人工視覚システムに搭載された電極は弾丸形状をしているが、電極は強膜や脈絡膜を貫通しておらず、強膜ポケット内に存在していた。電極先端部直上の残存強膜厚は約0.1mm程度だった。電極基盤の跳ね上がりも認められなかった（図1）。



図1：電極埋植部付近の眼球組織標本。矢印は、電極先端が設置してあった部位を示す。

II. 臨床研究

<埋植手術>

埋植手術は3例とも問題なく終了し（図2, 3）、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。術後のX線検査では、体内装置および電極アレー、帰還電極は予定通りの位置に埋植されていることが、すべての症例で確認された（図4）。電極の位置は眼底検査では同定できなかったが、OCT像から推定することが可能であった（図5）。OCT像から推定された電極アレーの位置は、強膜ポケットが角膜輪部より14mmで作成されたの症例1では中心窩から離れていたが、18mmの症例3では中心窩に近い部位であった（図6）。

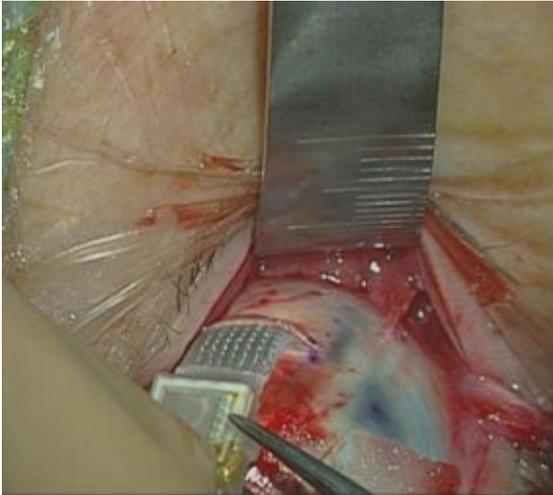


図2 . 多極電極埋植。



図3 . 体内装置の側頭部皮下への埋植

< 術後経過 >

術後経過中、症例1、3では前眼部、透光体、眼底に大きな問題は生じていない。症例2では、術後2か月の時点で虹彩炎が出現した。点眼治療にて寛解したが、術前より軽度であった白内障が進行した。

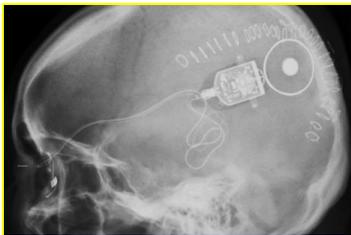


図4 術後のX p 像

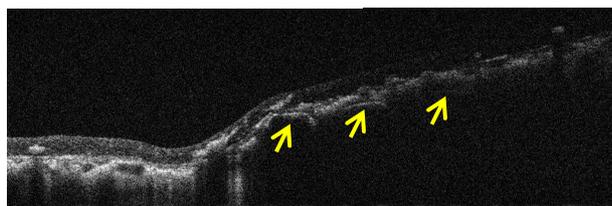
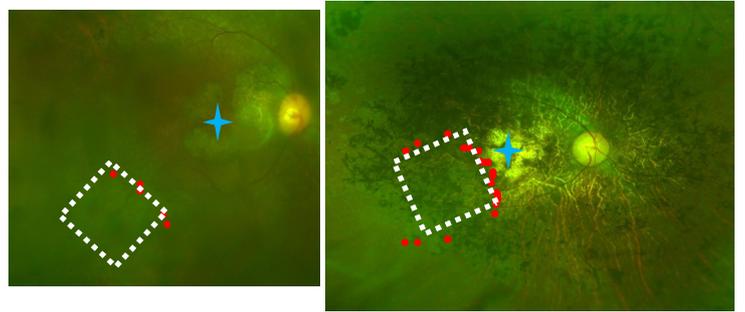


図5 . 症例3のOCT像 (電極の位置を で示す)



< g >

図6 . 症例1 (左)および症例3 (右)OCT像 から推定された電極アレーの位置

・ Phosphene Mapping

電極アレーの49の電極において、phospheneを生じた閾値電流値が1.0mA以下で、接触感覚を伴わなかった電極の数は、症例1で27極、症例2で24極、症例3で18極であった。

Phospheneのマッピングを行うと、症例3においては耳下側に設置した電極の刺激に対して、鼻上側に Phosphene が自覚された (図7)。

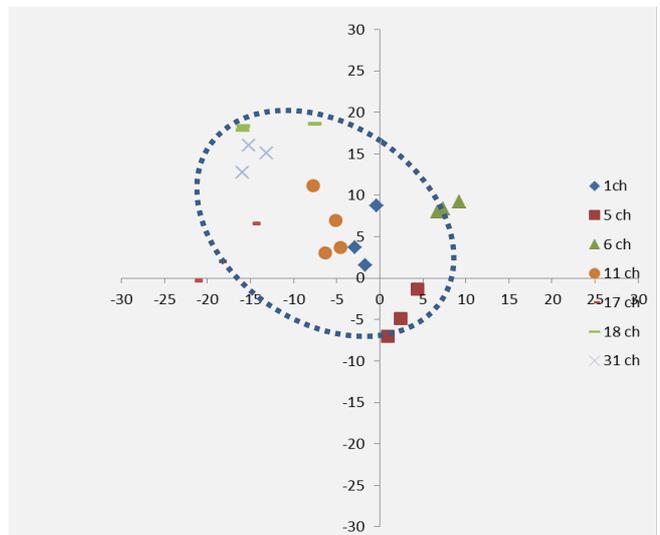


図7 . 症例3において、誘発されたPhospheneの位置

< Localization test >

Localization test は、Patient 1 ではアイマスク装着時に人工網膜 ON/OFF で有意な差は認めなかったが、Base line (System Off、アイマスクなし) での成績の向上が見られ、術前と6か月後の比較では6か月後のほうが有意に視標中心からのずれが小さかった (術前平均 414pixel、6か月後 平均 202pixel、 $P<0.001$)。Patient 2 では術直後はアイマスクをした状態で人工網膜 ON で成績の向上 (ON 平均 290pixel、OFF 平均 464pixel、 $P=0.015$) を認めたが、その後自発 Phosphene との区別がつきにくくなり、有意差を認めない結果となった。

Patient 3 においては、アイマスク装着時に常に System ON で System OFF と比べ、有意に成績が良好であった。Baseline は変動が大きく、調子の良い日には、術前より有意に成績が向上した。

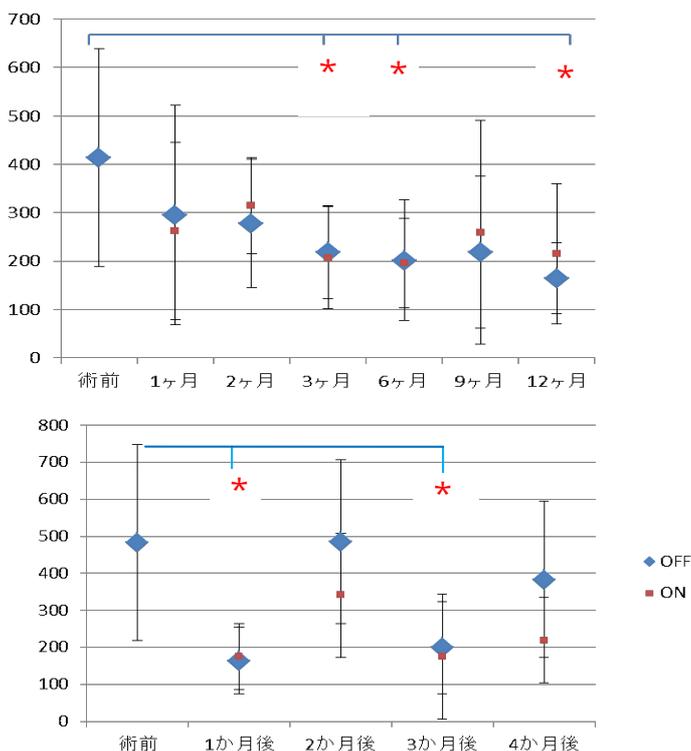


図8.アイマスクなしでのLocalization testの成績
上: Pt 1、下: Pt 3。

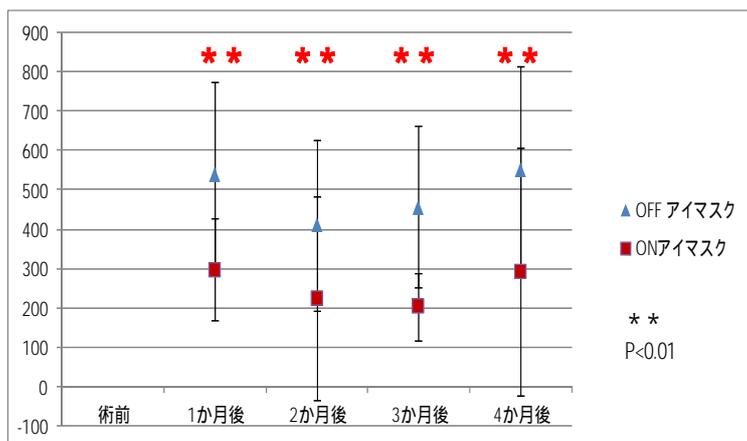


図9.アイマスク装着下でのLocalization testの成績 (Pt 3)。

D. 考察

・動物実験

全ての例において3か月間、装置の故障や断線は発生せず、設定値どおりの電流が出力されることが確認された。また、埋植後に重篤な有害事象は現在までに発生していない。眼所見に関しても電極埋植眼の網膜機能は正常で、電極留置付近の網膜内の細胞構造も正常であった。これらの結果が

ら、開発した臨床試験用モデルは中期臨床研究を行う上で十分な耐久性、信頼性そして安全性を有するといえる。

臨床研究

開発した第二世代 STS 方式人工視覚システムに対する慢性臨床研究(3例、1年埋植)の途中経過を報告した。手術は全例安全に施行され、経過観察中症例2で虹彩炎が見られたが、点眼治療で寛解した、他に問題となる有害事象は発生していない。これらの結果から、途中経過であるが49極 STS 人工網膜の安全性が、確認できた。

患者の体内において体内装置は全例で正常に動作し、指定通りの電流出力が行われていることが確認された。このことは、デバイスの安定性が良好であることを示している。

約半数の電極で、1000 μ A 以下の通電に対して接触感覚が生じ使用を控える結果となった。これは、脈絡膜の知覚神経が刺激されたことに起因する可能性がある。埋植後時間を経るにつれ、電極と組織との接触が改善することが動物実験で確かめられており、Phosphene を生じる電流閾値が下がれば刺激電流値を下げられるので、接触感覚を生じることなく使用できる電極を増やすことができる可能性がある。

アイマスク装着下で人工網膜を使用した場合、使用しなかった場合に比べて電極が中心窩に近いところに設置された、症例3で Localization test において成績が向上した。電極が中心窩から距離があった症例1、2、では phosphene による到達運動の改善は見られなかった。これは、網膜下電極方式をとっているドイツのグループの結果とも類似しており、治験に向けたプロトコール作成の一助となる事実である。

アイマスクを使用しないで Sw off の状態で検討すると、症例1と症例3(調子の良い時)で、術前と比較して到達運動の改善が見られた。これは電気刺激により網膜賦活効果が得られたことに起因する可能性がある。

E. 結論

第二世代 STS 人工網膜の臨床研究の中間報告をした。術中、術後に大きな障害はなく、中心窩に近い部位に電極が挿入された症例3では、人工網膜を使って行動の改善が見られた。これらの事実は STS 型人工網膜の有用性を示唆する。

今後1年間の経過観察を行い、結果をまとめて治験のプロトコールを作成する予定である。

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

・ 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

・ Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, and Fujikado T. Asymmetric Wavefront Aberrations and Pupillary Shapes Induced by Electrical Stimulation of Ciliary Nerve in Cats Measured with Compact Wavefront Aberrometer. PLoS One. 2014 Aug 21;9(8):e105615. doi: 10.1371/journal.pone.0105615. eCollection 2014

総説

・ 神田寛行、不二門尚：電気信号を用いた神経機能再検 人工網膜 (Suprachoroidal-transretinal stimulation STS) 脳 21, 18 巻 1 号 pp.84-88、2015

・ 神田寛行、不二門尚：身体補助具の今 クオリティオブライフの維持に向けてー 1 . 人工網膜よみがえる光感覚、電気通信学会誌 98 巻 4 号 pp.266-271、2015 年 4 月

2. 学会発表

・ Fujiakdo 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. Artificial Vision 2013: The International Symposium on Visual Prosthetics, Aachen,Germany, Nov 2013

・ 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

・ 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

・ Fujikado Takashi: Feasibility of Retinal Prosthesis with Suprachoroidal-transretinal Stimulation. 8th The Eye and the Chip World Research Congress Michigan, USA, Sep. 2014

・ Kanda H, Kanda T, Nagai Y, Asada M, Fujikado T.: Feasibility of a Saliency Map for a 49-channel Retinal Prosthesis. 8th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision Michigan, USA, Sep.2014

・ Takashi Fujikado, Biocompatibility and feasibility of bulk platinum fabricated electrodes for STS-type retinal prosthesis. Bionic Vision Australia Special Symposium on “ Electrode Materials for Biomedical Devices ” , Bionic Vision Australia, Melbourne (Bionics Institute), Oct.15.2014.

・ Takashi Fujikado: Innovative vision in Japan. Melbourne/ Osaka Life Science Linkages, Bionic Vision Australia, Melbourne (Yarra Room, Melbourne Town Hall), Oct.15.2014.

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許出願

不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦、視機能評価プログラム及び視機能評価装置 (特願 2012-260735)

経角膜電気刺激を用いた視機能評価および神経保護賦活（分担研究課題）

研究分担者 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
研究協力者 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

研究要旨：本研究では 経角膜電気刺激（TES）によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価の検討、 TES を用いた外傷性視神経症および 網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について検討した。

TES 検査は、人工視覚の適応のための網膜内層機能の評価として有用であり、また TES を用いた治療は、外傷性視神経症や網膜色素変性に対する神経保護効果が認められ、電気刺激は人工視覚として、単に視覚を再建するだけでなく神経保護治療として新たな治療法の可能性が示された。

A．研究目的

人工視覚は眼球に電極を埋植して電気刺激を行い擬似光覚（ホスフェン）を生じさせこれを用いて視覚情報を提示し、視覚を再建する。電気刺激の眼球（網膜視神経）に対する神経保護効果についてこれまで研究を行ってきた。本研究は、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）の実用化という研究課題の中で、人工視覚適応患者を選択するためには、網膜内層の機能が残存していることが重要でそのために 経角膜電気刺激（TES）によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価の検討を行った。さらに人工視覚による電気刺激の神経賦活効果を調べるために TESを用いた外傷性視神経症および 網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について検討した。

B．研究方法

重症網膜色素変性患者の残存視機能検査

両眼ともに視力が手動弁以下の重症網膜色素変性患者24例24眼（年齢51から71歳 中央値64.3歳）に対し、TESを用いたホスフェン検査（周辺閾値、中心閾値）と光干渉断層計を用いた網膜厚の測定を行い、ホスフェン閾値と各網膜厚（Center point、Central subfield、Maximum subfield）との関連を

検討し、内層網膜の残存視機能について評価した。

外傷性視神経症に対するTESによる神経賦活効果

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した外傷性視神経症患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者26例26眼を対象とした。この26例をランダムに選択し、通常刺激群 1mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分と、弱い刺激群 0.3mA、20Hz、10ms/phase、刺激時間30分の2群に分けて刺激を行った。通常刺激群は、17例17眼で年齢は、9 64歳（中央値 27歳）で平均logMAR視力は、1.49 ±0.51で男女比13/4、弱い刺激群は、9例9眼で年齢は、17 52歳（中央値 40歳）で平均logMAR視力は、1.37 ±0.69で男女比7/1であった。視力、年齢、性差について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に6回施行し、治療前と治療後3ヶ月、6ヶ月の視力の変化について検討した。0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

網膜色素変性に対するTESによる神経賦活効果

2012年1月から2014年4月に大阪大学医学部附属病院眼科を受診した網膜色素変性患者のうち、矯正視力は、手動弁以上0.3以下で、年齢は8歳以上、性別は不問で、全身状態の問題のない患者9例18眼、20～58歳(中央値34歳)を対象とした。この9例の治療眼をランダムに選択し、治療眼に対し、1mA、20Hz、10ms/phaseで30分間刺激を行った。治療眼の平均logMAR視力は、 0.35 ± 0.15 で非治療眼の平均logMAR視力は、 0.33 ± 0.14 であった。静的視野計を用いた視野検査での網膜感度の平均閾値は、治療眼は平均 23.3 ± 0.15 (dB)であり、非治療眼は平均 24.6 ± 0.14 (dB)で、視力、網膜感度閾値について両群に有意な差は見られなかった。

電気刺激治療は、1ヶ月毎に1回で1コースとし、3コース9回施行し、治療前と治療後1、3、6、12ヶ月の視力の変化および治療前と治療後6、12ヶ月の網膜感度閾値の変化について検討した。視力については0.2logMAR以上の変化があれば改善または悪化とし、それ未満であれば不変とした。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会での審議を経て、H22年12月24日より研究を行っている。研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法に対する不利益、危険性の排除や説明と理解(インフォームド Consent)

C. 研究結果

重症網膜色素変性患者の残存視機能検査

24眼中20眼で周辺視野にホスフェンを感じた。図1のように周辺ホスフェン閾値と網膜厚の関連について示す。周辺ホスフェン閾値と黄斑部周辺網膜であるMaximum subfieldの網膜厚とが統計学的に有意な相関を示した($R^2=0.1995$ 、 $P=0.0483$)。24眼中15眼で中心ホスフェンが得られた。

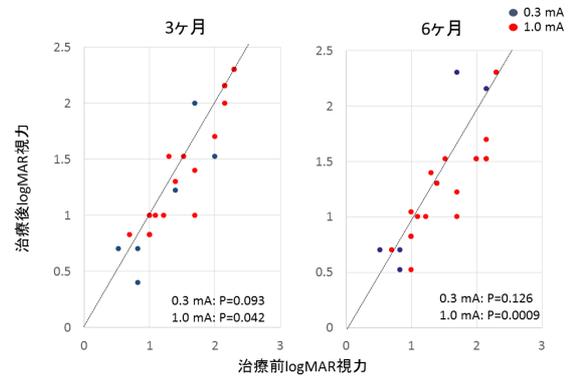


図1 網膜厚と周辺網膜閾値

図2のように中心ホスフェン閾値と網膜厚の関連について示す。中心ホスフェン閾値と黄斑部周辺網膜であるMaximum subfieldの網膜厚とが統計学的に有意な相関を示した($R^2=0.3889$ 、 $P=0.013$)。

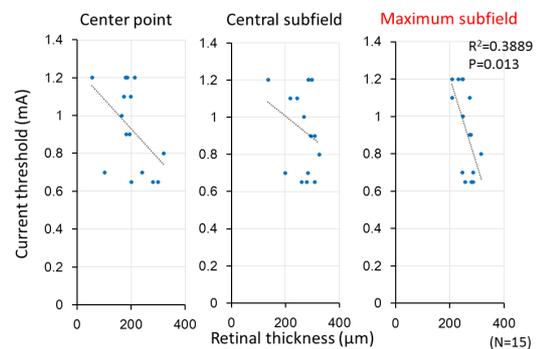


図2 網膜厚と中心網膜閾値

外傷性視神経症に対するTESによる神経賦活効果

通常の刺激群、弱い刺激群ともに電気刺激治療による重篤な副作用は認めなかった。

治療前と治療3ヶ月後のlogMAR視力および治療前と治療6ヶ月後のlogMAR視力の関係について、図3に示す。

図3のように、治療後3ヶ月、治療6ヶ月ともに通常の刺激群のみ治療前に比べ統計学的に有意に視力が上昇した(3ヶ月 $P=0.042$ 、6ヶ月 $P=0.0009$ paired-t test)。

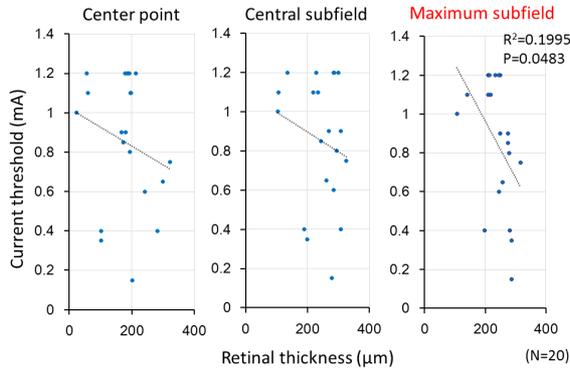


図3 刺激治療前後のlogMAR視力の変化

次に、治療前と治療3ヶ月後、6ヶ月後のlogMAR視力の差の変化について、図4に示す。

図4のように治療3ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.15であり、通常の刺激群では、平均logMAR視力の変化は、0.11であった。0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中4眼23.5%であった。一方、治療6ヶ月後のlogMAR視力の変化について、弱い刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.13であり、通常の刺激群の平均logMAR視力の変化は、0.26であった。

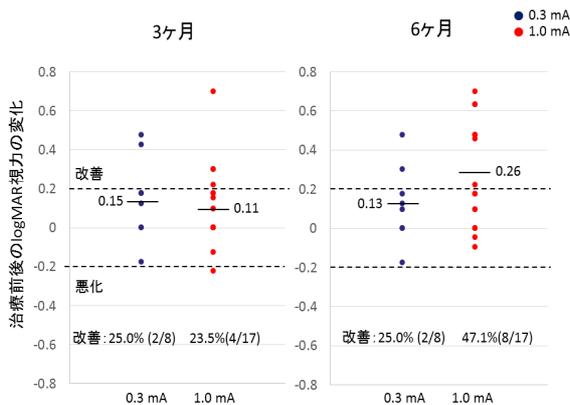


図4 治療前後のlogMAR視力の差の変化

0.2logMAR視力以上の改善が見られたのは、弱い刺激群で8眼中2眼25%であり、通常の刺激群では、17眼中8眼47.1%であった。6ヶ月後では、通常の刺激群の改善率は、弱い刺激群の改善率に比べて大きいですが、カイ二乗検定では、両群の改善率に有意な差は

見られなかった。

網膜色素変性に対するTESによる神経賦活効果

図5に治療前と治療開始6ヶ月後、12ヶ月後のlogMAR視力の変化について示す。6ヶ月、12ヶ月ともに治療眼、非治療眼ともに視力の変化はほとんどなく、統計学的に有意な差は見られなかった。

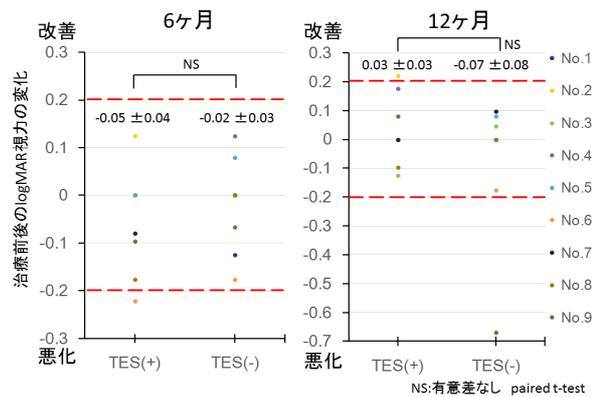


図5 治療前後のlogMAR視力の差の変化

次に静的自動視野計（HFAc10 - 2）で測定した結果の中心4点の網膜感度閾値の平均値を比較した結果を図6に示す。図6のように治療眼は非治療眼に比べ、網膜感度閾値が統計学的に有意に上昇していた(6ヶ月 P=0.0031、6ヶ月 P=0.042 paired-t test)。

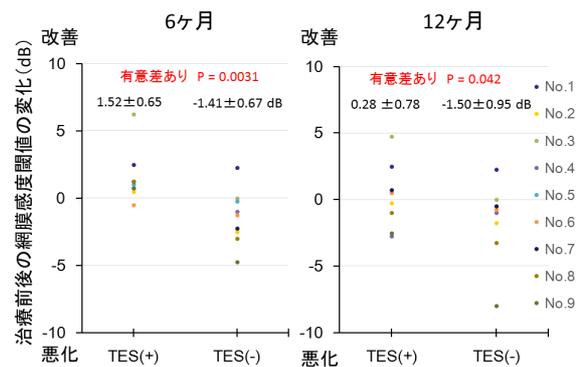


図6 治療前後の網膜感度閾値の差の変化

D . 考察

今回の検討の結果、経角膜電気刺激 (TES) によって生じるホスフェンを用いた重症網膜色素変性患者の残存視機能の評価については、中心ホスフェン閾値、周辺ホスフェン閾値ともに黄斑最周辺部の網膜厚と有意に相関したことから、ホスフェン閾値は網膜内層の残存機能の評価に有用であると考えられた。また TESを用いた外傷性視神経症および網膜色素変性眼における網膜視神経への賦活効果について、両疾患共に電気刺激が神経保護的に作用していることがわかった。

E . 結論

今回の臨床研究によって、経角膜電気刺激を用いた、重症の網膜色素変性患者の網膜内層機能の評価法を開発し、網膜厚と相関し、この評価法は人工視覚の適応患者を選択する上で有用であると考えられる。さらに経角膜電気刺激を用いた治療は、外傷性視神経症や網膜色素変性に対して神経保護的に作用することがわかった。このように電気刺激は単に視覚を再建するだけでなく神経保護効果があることが実証され、新たな治療の可能性が示された。

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

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) Mar. 2014

Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.: Asymmetric wavefront aberrations and pupillary shapes induced by electrical stimulation of ciliary nerve in cats measured with compact wavefront aberrometer. PLoS One 9(8) Aug.2014

Kanda H, Mihashi T, Miyoshi T, Hirohara Y, Morimoto T, Terasawa Y, Fujikado T.: Evaluation of electrochemically treated bulk electrodes for a retinal prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in cats. Jpn J Ophthalmol 58(4) pp.309-319 Jul.2014

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

森本壮【ニューロサイエンスと神経眼科】難治性視神経疾患の治療戦略 電気的賦活による神経保護 神経眼科 30(1) pp.43-52 2013年3月

Miyoshi T, Kanda H, Morimoto T, Hirohara Y, Mihashi T, Fujikado T.: The retinal intrinsic response of suprachoroidal -transretinal stimulation (STS) for retinal prosthesis : relationship between threshold current and features of implantation surgery. JOURNAL OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES 63(1) pp.206-206 Jan.2013

Morimoto T.: Role of Electrical Activity of Neurons for Neuroprotection. International Review of Neurobiology 105 pp.19-38 Dec.2102

遠藤高生、不二門尚、神田寛行、森本壮、西田幸二：超低視力の定量化 コンピュータディスプレイを用いた検討 視覚の科学 33(4) pp.147-151 2012年12月

森本壮【神経眼科-診断から治療へ-】視神経疾患に対する電気刺激療法 神経眼科 29(3) pp.276-285 2012年9月

Morimoto T, Kanda H, Kondo M, Terasaki H,

Nishida K, Fujikado T.: Transcorneal electrical stimulation promotes survival of photoreceptors and improves retinal function in rhodopsin P347L transgenic rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 53(7) pp.4254-4261 Jun.2012

森本壮、不二門尚【神経眼科-最新の話題】非動脈炎性虚血性視神経症に経角膜電気刺激治療は有効か? あたらしい眼科 29(6) pp.771-776 2012年6月

Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, Kanda H, Morimoto T, Ikuno Y, Nishida K, Kishima H, Maruo T, Sawai H, Miyoshi T, Osawa K, Ozawa M.: Clinical Trial of Chronic Implantation of Suprachoroidal-Transretinal Stimulation System for Retinal Prosthesis. SENSORS AND MATERIALS 24(4) pp.181-187 Apr.2012

2. 学会発表

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚：網膜色素変性に対する経角膜電気刺激の治療効果。第119回日本眼科学会総会 2015年4月札幌

不二門尚、瓶井資弘、貴島晴彦、森本壮、神田寛行、広田雅和、坂口裕和、西田健太郎、遠藤高生、圓尾知之、小澤素生、大澤孝治、西田幸二：第2世代49極STS型人工網膜の臨床研究 第119回日本眼科学会総会 2015年4月札幌

Morimoto T.: Evaluation of inner retinal layers by phosphene and OCT in patients with advanced retinitis pigmentosa. ASIA ARVO 2015年2月横浜

森本壮、遠藤高生、西田幸二、不二門尚：外傷性視神経症に対する経角膜電気刺激の刺激条件による治療効果の検討 第52回日本神経眼科学会総会 2014年12月千葉

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Nishida K: Calibration of eye movements using reaching movements under simulated blindness conditions ARVO2014 May2014 Orland,USA

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of

ong-term implantation of an inactive 49-channel electrode array for STS retinal prosthesis ARVO2014 May 2014 Orland,USA

森本壮：視神経炎に対する経角膜電気刺激治療 第118回日本眼科学会総会 2014年4月東京

Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, Nakano Y, Terasawa Y: Evaluating the Relationship between Retinal Damage and Electrical Stimulation Intensity with Suprachoroidal-Transretinal Stimulation. 3rd International Conference on medicalbionics Engineering Solutions for Neural Disorders. Nov.2013 Silverwater Resort, Phillip Island, Australia

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

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 Nov.2013 Aachen,Germany

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会 2013年10月大阪

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 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Sep.2013 Osaka Japan

Endo T, Fujikado T, Kanda H, Morimoto T, Kitazawa S, Nishida K.: Evaluation of localization test under simulated very low vision conditions. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

Kanda H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T. Evaluation of safety of porous surface electrodes for STS Retinal

prosthesis. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

Hirohara Y, Mihashi T, Kanda H, Miyoshi T, Morimoto T, Janes S.Wollfshn, Fujikado Takashi.: Functional imaging of retina in response to defocused grating light stimuli in cats. ARVO2013 May2013 Seattle, USA

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 2013年4月東京
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 2013年4月東京

Morimoto T, Kanda H, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Kitaguchi Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation Of Retinal Reflectance Changes Elicited By Transcorneal Electrical Stimulation In Cat Eyes. ARVO2012 May2012 Fort Lauderdale, USA

Kanda H, Morimoto T, Miyoshi T, Hirohara Y, Mihashi T, Terasawa Y, Osawa K, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of Electrochemically Treated Bulk Electrodes for STS Retinal Prosthesis by Retinal Optical Imaging. ARVO2012 May2012 Fort Lauderdale, USA

Fujikado T, Morimoto T, Kanda H, Nishida K.: Evaluation of inner-retina using OCT and Transcorneal Electrical Stimulation (TES) in Candidates of Retinal Prosthesis by Suprachoroidal-transretinal Stimulation. ARVO2012 May 2012 Fort Lauderdale, USA

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
なし

分担研究課題： 49チャンネル臨床研究における視機能評価と
音声フィードバックによる視覚リハビリテーション

研究分担者 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
研究協力者 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：49チャンネル電極の人工網膜電極埋植患者3名においてPC baseの視機能評価を行った。BRVT PC TEST、Movement test、Localization testの3種類の検査を行ったところ、BRVT PC TEST、Movement testでは人工網膜を使用することによる成績の向上はほとんど見られなかったが、Localization testにおいてはPatient3において明らかな成績の向上が見られた。また、音声フィードバックによるトレーニングにてLocalization testにおける定位の誤認が改善出来る可能性が示された。

A. 研究目的

人工網膜術後患者においては、現状では治療後も0.01以下の低視力となるため、通常の視力検査ではその視機能の評価することは難しい。今回、PC baseの新しい視機能検査法を用いて人工網膜埋植患者における視機能評価を行った。

B. 研究方法

人工網膜埋植患者（Patient1 63歳女性 網膜色素変性、Patient2 60歳男性 網膜色素変性、Patient3 中心型網膜色素変性）に対して3種類の視機能検査を行った。1つ目はBRVT PC TESTで、これは超低視力の視力検査であるBerkeley Rudimentary Vision TestをPCモニタ上で再現したものである。2つ目はMovement testで、これではPCモニタ上を長方形の白色視標（視角 短辺10°、長辺40°）が通過し、被検者にはこの視標を指でなぞってもらい角度のずれの平均を計算することにより動的視力を評価する。3つ目はLocalization testで、これではPCモニタ上に正方形の白色視標（視角：10°）をランダムな位置に表示被験者にはこの視標の中心を人差し指で触れてもらう。タッチした点を自動解析し、視標呈示位置からの関係性を評価する。



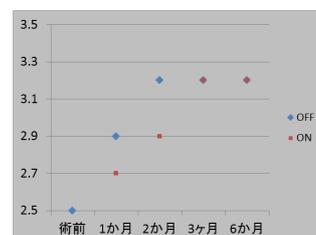
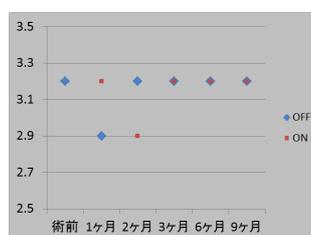
写真はLocalization testの検査風景。

また、Localization testに関しては音声フィードバックによる成績改善が可能かを調べるために正常者10名(男性:5名、女性:5名、年齢22~36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音声フィードバックのありとなしでの成績の比較を行った。

C. 研究結果

現状では、視機能検査は術前から、Patient1では術後11か月まで、Pt2では7か月まで、Pt3では2か月までの検査を行っている。BRVT PC TESTでは、Patient1、Patient3では術前/術後、また人工網膜のON/OFFで大きな変化は検出されていない。Patient2では術後白内障進行により成績の低下が見られ、また人工網膜 ON/OFF で有意な差を認めなかった。

Patient1（縦軸は logMAR） Patient2

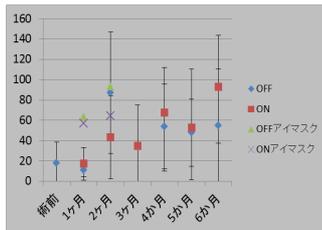
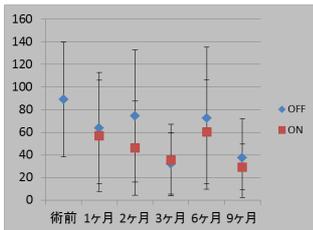


Patient3

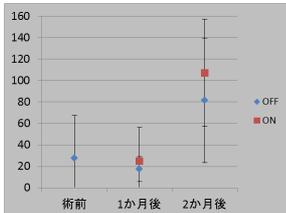


同様に Movement test でも Patient1、Patient3 では術前/術後、また人工網膜の ON/OFF で大きな変化は検出されず Patient2 では術後白内障進行により成績の低下が見られた。

Patient1 (縦軸はズレ角度) Patient2

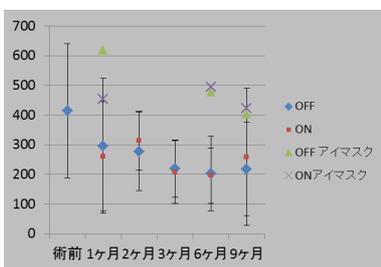


Patient3

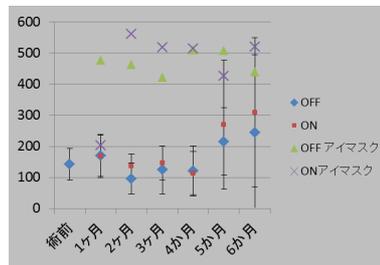


Localization test では、Patient1 では人工網膜 ON/OFF で有意な差は認めなかったが、成績の Base line の向上が見られ、術前と 6 か月後の比較では 6 か月後のほうが有意に視標中心からのずれが小さかった (術前平均 414pixel、6 か月後 平均 202pixel、 $P<0.001$)。Patient2 では術直後はアイマスクをした状態で人工網膜 ON で成績の向上 (ON 平均 290pixel、OFF 平均 464pixel、 $P=0.015$) を認めたが、こちらも白内障の進行後には有意差を認めない結果となった。Patient3 においては、術直後より人工網膜 ON で人工網膜 OFF と比べ、優位に成績が良好 (ON 平均 246pixel、OFF 平均 419pixel、 $P<0.001$) であったが、その結果は変動が大きく有意差が出ない場合も見られた。

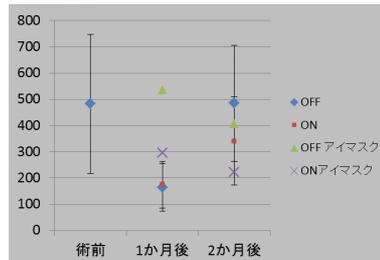
Patient1 (単位は pixel)



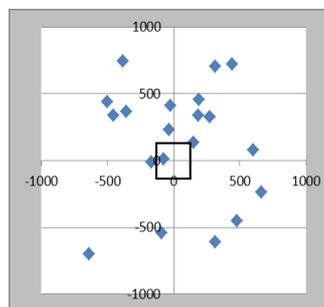
Patient2



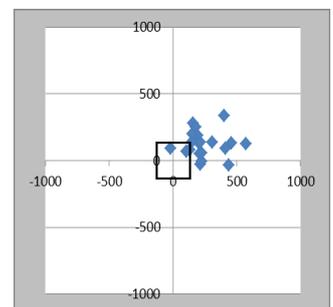
Patient3



しかし、アイマスクをした状態やあるいは検査画面のコントラストを低下させた状態では常に ON 時で有意に成績の向上が見られている。



人工網膜OFF

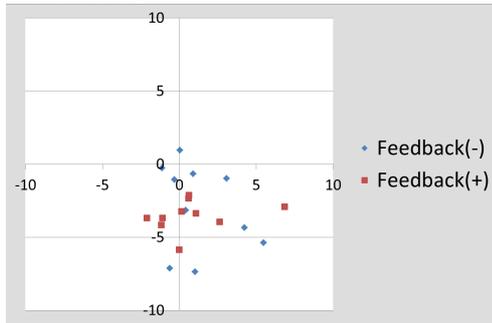


ON

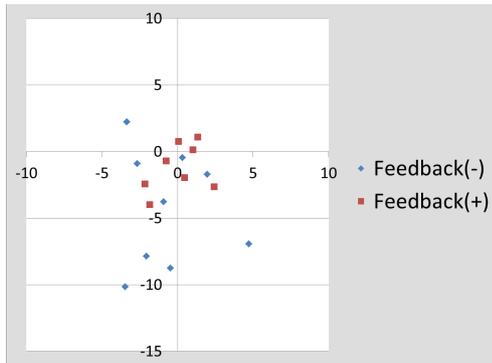
図はPatient3において両眼にアイマスクをした状態で中心の視標からどれだけずれてタッチしているか (単位: pixel) を表した模式図。人工網膜をONにした状態では視標やや右上にタッチした点が収束している。($P<0.001$)

上図のように人工網膜ONにて中心からのずれが小さくても低視力患者では一定方向への定位の誤認が発生しやすい。正常者10名に対して、擬似的な超低視力状態を作り音声フィードバックのありとなしでの成績の比較をしたところ、通常の20回では有意差を認めなかった (feedback(-) 視角 $5.8 \pm 2.3^\circ$, feedback(+) $6.0 \pm 1.8^\circ$, paired t test, $P=0.85$) もの、施行回数を100回としたところ、フィードバックあり群で有意にずれが小さかった (feedback(-) 7.5 ± 2.6 , feedback(+) 視角 $5.1 \pm 1.4^\circ$, paired t test, $P=0.027$)

20回の施行

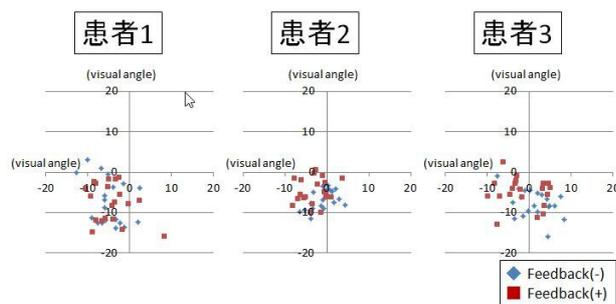


100回の施行

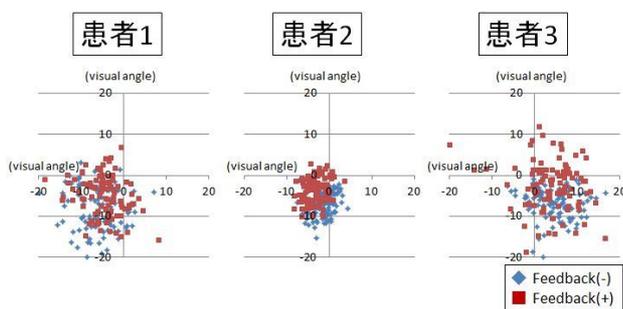


同様の施行を人工網膜埋植患者3名に施行したところ、20回の施行では3名ともに有意差を認めなかった (Patient1 : $P=0.78$ 、 Patient2 : $P=0.56$ 、 Patient3 : $P=0.32$) が、100回の施行ではPatient1,2において音声フィードバックありで有意にずれが小さい結果となった (Patient1,2 : $P<0.001$ 、 Patient3 : $P=0.71$)。

20回の施行



100回の施行



D . 考察

BRVT PC TEST、 Movement testにおいては、画面の局所をピンポイントで見る能力、視標の移動前と移動後の位置を認識する能力が必要であり、現在の1枚電極を用いた人工網膜では視野が狭いためなかなか良好な結果を出すことが難しい。今後、2枚電極を用いた次世代人工網膜においてこれらの検査の成績が向上することが期待される。

E . 結論

現状としては、 Localization testにおいては、人工網膜により得られた光覚を適切に評価することが出来、また比較条件を変更することにより、更に顕著に視機能の差異を検出することが出来ると考えられる。また、低視力状態では定位の誤認が発生しやすいが、音声フィードバックはこの誤認の修正のトレーニングとして有用と考えられる。

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

- ・遠藤 高生、不二門 尚、神田 寛行、森本 壮、西田 幸二
- ・超低視力の定量化 コンピュータディスプレイを用いた検討：視覚の科学(0916-8273)33 巻4号 Page147-151(2012.12)

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 Ophthalmology2013(Seattle, USA,May 5-9 2013)

H . 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦、視機能評価プログラム及び視機能評価装置 (特願 2012-260735)

分担研究課題：HMDを用いた人工視覚シミュレーションシステムの構築

研究分担者 不二門 尚 大阪大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者 神田 寛行 大阪大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨：電極デザインや画像処理の有効性の比較を検証するには、患者を対象とした臨床試験だけでは限界がある。そこで、ヘッドマウントディスプレイ（HMD）を用いた人工視覚シミュレーターを構築した。このシステムを用いて、画像処理方法の評価を実施した。その結果、顕著性マップを用いることで背景輝度の変化によらず高い視認性を維持できることが分かった。また、当該システムを用いて電極デザインの評価も行なった。その結果電極基板を2枚に増やし、人工視覚の視野を広げることで対象物の視認に要する時間を短縮できることを実証した。

A. 研究目的

我々は網膜色素変性等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」の開発を進めている。これは外界の画像をカメラで取得して、画像情報に応じて多極電極から網膜へ電気刺激を行なうことで、視覚を再建する医療機器である。電気刺激によって網膜内の残存する神経細胞が興奮し光感覚が生まれる。

現在、多極電極のデザインや画像処理方法を最適化することで人工網膜による視機能の向上に向けた研究が進められている。理想的には、患者さんを対象とした臨床試験を通じて評価が行なわれることが望ましいが、このような試験の場合、手術等の負担が大きいことや多くの被験者数を募集が難しいなど制限が多い。

そこで今回、我々は人工網膜同様に光の点の集まりで外界の映像を呈示する装置である人工視覚シミュレーターの試作を行なった。これは、ヘッドマウントディスプレイ（以下、HMD）と小型カメラとノートPCとHMDで構成される。このシステムでは、カメラで捉えた映像をPCで多点電極と同数の光の点に変換してヘッドマウントディスプレイに呈示する。これにより健常被験者が人工網膜の見え方を疑似体験できる。

加えて本研究では、人工視覚シミュレーターを用いて画像処理方法の検討と多極電極デザインの検討を行なった。

B. 研究方法

<人工視覚シミュレーターの試作>

体外撮像カメラには小型ウェブカメラ（固定焦点型、640×480画素、BSW13K10H、パツファロー社製）を用いた（図1）。HMDには視野角45度で画素数1280×720の完全没入型のHMD（HMZ-T3、ソニー社製）を用いた（図1）。ウェブ

カメラとHMDをノートPCに接続し、自作の画像処理ソフトを使ってカメラ画像をリアルタイムで49個（7×7画素）あるいは98画素（7×14画素）に変換して、HMD内に表示させた。なお、カメラで取得した画像は画角15度の領域を抽出した。また、HMD内の表示領域は視野角15度に設定した。これは、第二世代型STS人工網膜で得られる人工視覚の視野に対応させるためである。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。実験で用いるときには、被験者の優位眼のみに映像を呈示した。

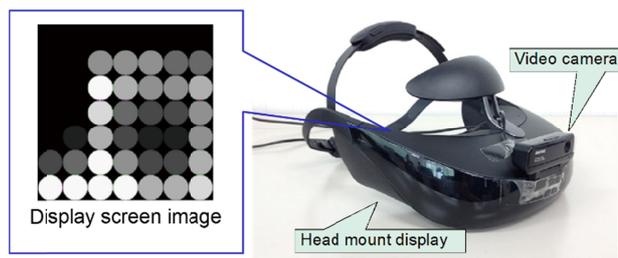


図1. 試作した人工視覚シミュレーター

<研究1. 画像処理方法の検討>

試作した人工視覚シミュレーターを用い画像処理方法の検討を行なった。画像処理は顕著性マップと従来法の2種類検討した。

・顕著性マップ

顕著性マップは、輝度、色、線の移動方向、光の点滅、の視覚的特徴に分類して処理が行なわれる。それぞれの特徴に対して、局所的に顕著性の高い場所が強く強調される。そしてこれらの特徴群を足し合わせることによって顕著性マップが算出される。

試作した画像処理ソフトでは、体外撮像カメラから取得した原画像から、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。

・グレースケール

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。

・評価試験

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)。

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。被検者に対して視標色や背景色は伝えずに実施した(単盲検)。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。

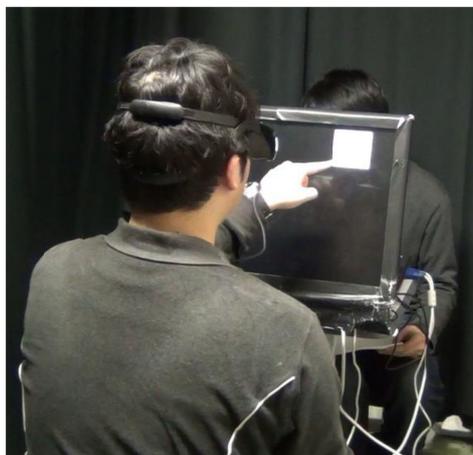


図2. ローカリゼーションテスト

<研究2. 電極デザインの検討>

電極デザインの検討として、電極基板一枚の場合(7×7画素、49ch)と電極基板2枚の場合(7×7×2、98画素)の見え方を人工視覚シミュレーターで比較を行ない、電極基板が増えることによりどのように視機能向上に寄与するかどうか検討した。

一枚基板の場合、二枚基板の場合、それぞれでローカリゼーションテストを実施した。二枚電極、一枚電極の順番でこの試行を20回ずつ行った。視標からのずれ量と、視標が呈示されてからタッチするまでの所要時間を測定した。

解析は、線形混合モデルを用いた。これは、同一被験者から経時的に複数回のデータを取得したからである。二群間(二枚電極 vs 一枚電極)の測定値の差、一枚電極の経時変化、二群間の経時変化の差の検定を行った。なお、所要時間の項目は分布を正規分布に近づけることで統計検定の検出力を上げる目的で、対数化してから解析した。

C. 研究結果

<研究1. 画像処理方法の検討>

図3に各視標における原画像と、従来法、顕著性マップの見え方を示す。白/黒の組み合わせによるハイコントラスト視標の場合は、従来法および顕著性マップ共に視標の位置が確認できる。従来法の場合は、視標の領域が白あるいは黒で表現されたのに対して、顕著性マップの場合は視標の縁が強調されて表示された。

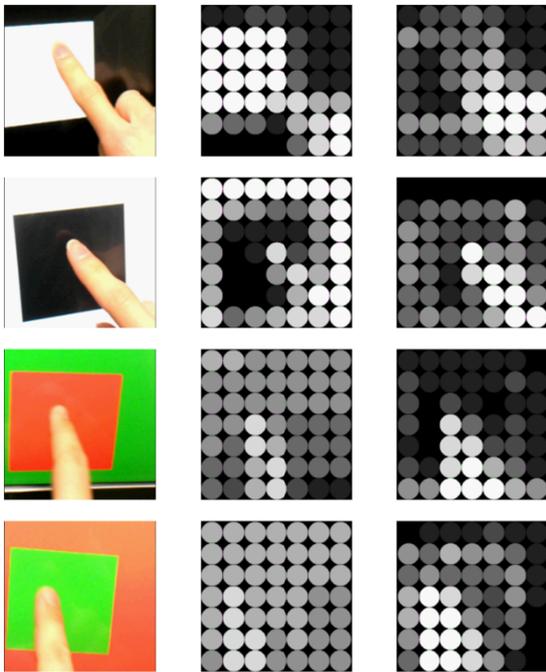


図3 .各視標に対する、原画像(左列)、従来法(中央列)、顕著性マップ(右列)の見え方。上から順に、白視標、黒視標、赤視標、緑視標の見え方の例を示した。

ローカリゼーションテストの結果の一例を図4に示した。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かった。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。

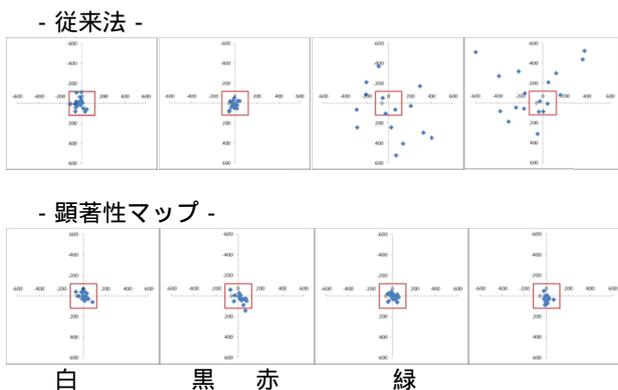


図4 .ローカリゼーションテストの結果の例

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5)。図の破線は中心から視標外枠までの距離を示す。視標の組み合わせの変化に伴うずれ量の変化について1次元配置分散分析で評価したところ、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。一方、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。この結果は、顕著性マップでは視標条件が変わっても、ずれ量は変化しないことを示唆する。

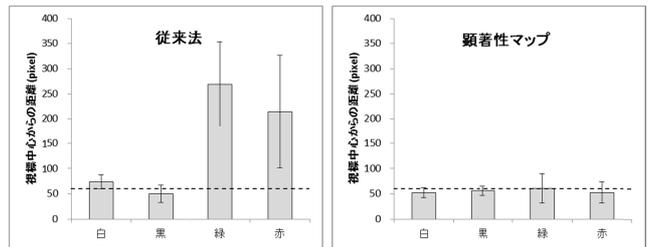


図5 .全被検者におけるローカリゼーションテストの平均

< 研究2. 電極デザインの検討 >

この研究では1枚電極と2枚電極で、ローカリゼーションテストの結果にどのような違いが見られるか評価した。ずれ量に関して評価した結果が図6の左図である。これはずれ量の平均値を試行回数毎に分けて示した図で、青が二枚電極の結果を、緑が一枚電極の結果を表している。線形混合モデルによる解析の結果、試行回数増加に伴う経時変化について両者の差は認められなかった($p=0.368$)。またずれ量の平均値についても両者で有意な差は認められなかった($p=0.076$)

次に所用時間に関する解析結果を図6の右図に示した。両者に経時変化の違いは認められなかったが($p=0.095$)、その平均値については2枚電極の方が1枚電極に比べて有意に短かった($p<0.001$)。

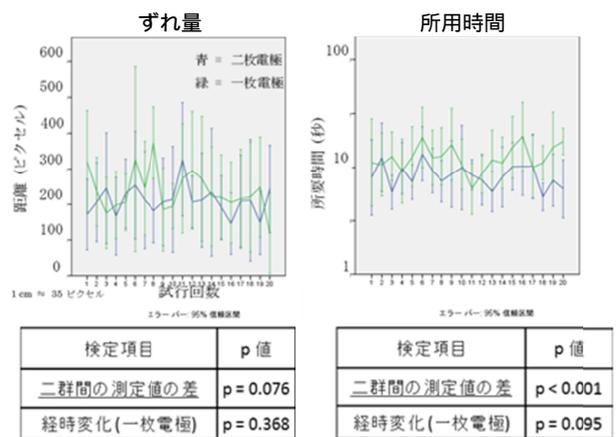


図6 .各電極デザインにおけるローカリゼーションテストの結果。左図: ずれ量の経時変化。右図: 所用時間の経時変化。

D . 考察

試作した人工視覚シミュレーターにより、健常被験者を対象とした試験で、画像処理方法の評価および電極デザインの評価を行なうことができ

た。このことから、今回構築した人工視覚シミュレーターの有効性が実証された。本研究を通して新たな知見を得ることができた。

まず、研究1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。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3)、高い視認性を維持することができたのではないかと考えられる。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のだと考えられる。

顕著性マップ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。

研究2の結果、電極基板を1枚から2枚に増やし人工視覚の視野を広げることによって、対象物の視認に至るまでの時間短縮に繋がることが示唆された。電極デザインを1枚から2枚へと増やすことで、人工視覚の視野を獲得することができれば、障害物の回避など歩行時の安全性が高まることが期待される。

E . 結論

今回、人工視覚シミュレーターを構築した。このシステムを用いて画像処理方法の検討を行なったところ、顕著性マップを用いることで背景ノイズを軽減でき、高い視認性を維持できることが分かった。また、電極デザインの検討を行なったところ、多極電極の枚数を増やし視野を広げることで、対象物の視認にかかる時間を短縮できることが分かった。

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

原著論文

Kanda H, Mihashi T, Miyoshi T, Hirohara Y, Morimoto T, Terasawa Y, Fujikado T: Evaluation of electrochemically treated bulk electrodes for a retinal prosthesis by examination of retinal intrinsic signals in cats. Jpn J Ophthalmol 58(4), pp.309-319, Jul 2014

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: 電気信号を用いた神経機能再建、脳 2 1 18(1), pp.84-88, 2015年1月

神田寛行, 不二門尚: 【Brain Machine Interfaceの現状と展望】10.視覚 BMI、別冊医学のあゆみ pp.67-73, 2014年1月

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 H, Morimoto T, Terasawa Y, Nakano Y, Nishida K, Fujikado T.: Evaluation of long-term implantation of an inactive 49-channel electrode. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014, Orland USA, May 2014

Kanda H, Kanda T, Nagai Y, Asada M, Fujikado T.: Feasibility of a Saliency Map for a 49-channel Retinal Prosthesis. 8th Biennial World Research Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision, Detroit USA, Sep. 2014

Kanda H, Nagatani H, Fujikado T.: Evaluation of the Accommodation Response While Viewing Stereoscopic. XII Meeting of the ISA 2014, Kyoto Japan, Dec. 2014

Kanda H.: Research and development of STS type retinal prosthesis. International Workshop on Cognitive Neuroscience Robotics 大阪, 2014年12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

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

分担研究課題：49Ch 人工網膜システムの電極の安全性、有効性試験

研究分担者 瓶井 資弘 大阪大学医学系研究科眼科学教室 准教授
研究協力者 西田 健太郎 大阪大学医学系研究科先端デバイス医学寄付講座 助教

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、現在、慢性臨床試験を行っている。STSでは刺激電極が直接網膜に触れないことから、他の人工視覚システムと比較して安全性が高い点で有利である。さらに、安全性を高めるために主に、2つの検討を行った。

1つ目は、STS電極の安全性を高めることである。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確保していたが、突出した形状を有し高さは0.5mmであった。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電極によると思われる機械的な網膜障害がみられることがあった。そのため、高さが0.3mmの刺激電極を作成し、表面積が減少する分を補うために、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、機能性、及び電気特性に影響を与えないか検討した。

2つ目は、STSシステムの安全性を高めるために、帰還電極の位置を変えることの可能性についての検討である。STSでは、帰還電極を硝子体腔内(眼内)に設置する方式を取っているが、もし帰還電極を強膜上に置くことができれば、眼内操作がなくなり、感染リスクをさらに減少させ、STSの安全性がより一層高まることが期待できる。

そこで、帰還電極を硝子体腔内に置いた場合と、強膜上に置いた場合とで、機能性、及び電気特性に影響を与えないか検討を行った。

1つ目の検討の結果、電極の高さを変えること、および、電極表面に微細な加工を行うことは、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ことが示された。

2つ目の検討の結果、帰還電極を硝子体腔内に置いた場合の方が閾値の平均値は低かったが、有意差を認めなかった。また、帰還電極の位置を変えても、通電時の刺激電極と帰還電極間の電位差に有意な変化を認めなかった。したがって、帰還電極の位置を強膜上に変更することで、効率をほとんど変えないか、または若干効率が劣る可能性はあるものの、STSの安全性をより高めることができる可能性が示唆された。

以上の結果から、今回の検討によりSTSの実用化に向けてさらに前進したと考えられる。

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、慢性臨床試験が進行中である。STSでは刺激電極が直接網膜に触れないことから、他の人工視覚システムと比較して安全性が高い点で有利である。さらに、安全性を高めるために主に、2つの検討を行った。

1つ目は、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)。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、これでは電極の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)。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の検討を行った。

2つ目は、STSシステムの安全性の追求である。欧米のグループが、刺激電極を網膜に直接設置するのに対して、STSでは網膜には直接触れずに脈絡膜側から刺激する方式をとっているため、埋植に複雑な手技を必要とせず、網膜に対する長期の安全性は高い。このSTSでは、帰還電極を硝子体腔内（眼内）に設置する方式を取っているが、もし帰還電極を強膜上に置くことができれば、眼内操作が全くなり、感染リスクをさらに減少させ、STSの有利な点である安全性がより一層高まることが期待できる。しかし、帰還電極の位置が変化することによる機能的変化、および電気特性の変化の検討を行った。

いずれの実験でも、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。

機能変化の評価としてEEPを、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．研究方法

対象1：有色家兎（n=3）

方法1：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0.3mmで表面加工がないもの、高さ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150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）。

対象2：有色家兎（n=3）

方法2：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、臨床試験で用いられているものと同じの高さ0.3mmで表面加工を施したSTS方式の刺激電極（図4，5）を埋植した（図8）。次に同じ表面積の帰還電極を3種類作成し（図9）硝子体腔内、強膜上（刺激電極の対側）、強膜上（刺激電極近傍）に埋植した（図10）。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）で電流値を変化させ刺激を行い、閾値を測定した。これまでの刺激方法（図11）では、大脳皮質誘発電位は麻酔の影響を受ける可能性があるため、今回、実験方法を改良し（図12）より麻酔の影響を受けにくい条件下で大脳皮質誘発電位の閾値の測定を行った。

（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1

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13）

また、高さが0.3mmで表面加工があるものとな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14）

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。（図15）

研究結果2

いずれの帰還電極の場合でもEEPを得ることができた。それぞれの閾値は、300 \pm 173 μ A（硝子体腔内、 \quad ）、367 \pm 231 μ A（ \quad ）、467 \pm 58 μ A（ \quad ）となった。帰還電極を硝子体腔内に置いた場合の方が閾値の平均値は低かったが、有意差を認めなかった。また、帰還電極の位置を変えても、通電時の刺激電極と帰還電極間の電位差に有意な変化を認めなかった。（図16）

D．考察1

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を施すことにより、もともとの 0.5mm の電極の表面積を超え、電氣的に有利に働いているということが示唆された。

考察 2

今回、麻酔深度の影響を受けにくい刺激パターン（図 1 1）で刺激を行い、各帰還電極で EEP を測定することができた。効率を評価する指標としては、閾値がもっとも好ましいため、今回、各帰還電極を用いた EEP を測定する際の閾値測定した。その結果、帰還電極間で閾値の有意差を認めなかったものの、閾値の平均値では、（硝子体腔内）

＜（強膜上電極・刺激電極の対側）＞＜（強膜上電極・刺激電極近傍）＞の順序になった。これは、帰還電極が刺激電極に最も近い の場合は、電流が広がって帰還電極に伝わりやすく、標的となる網膜を通過する電流が相対的に少なくなるためと考えられた。 の場合は、帰還電極が刺激電極に対して対側でかつ、刺激電極に近い箇所が点となるため、電流は広がりやすく、標的となる網膜に対しても、効率よく電流が伝わるためと考えられた。 はその中間で、刺激電極からは対側であるものの、刺激電極に近い箇所が、点状では

なく線状になっていると考えられるため、 よりも電流が相対的に若干広がって伝わるため、やや効率が下がると考えられた。

EEP の閾値は、刺激電極の埋植位置によって大きく左右されるため、今回も個体間で差があり、標準偏差が大きくなった。そのため、今回は有意差が出なかったものの、より刺激電極の埋植条件が似通ったものが揃えば、有意差が出る可能性は否定できない。しかし、仮にそうであったとしても、極端な閾値の差が出る可能性は低いと考えられた。

E . 結論

今回、STS 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施すことで、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もった STS 刺激電極の改良がおこなうことができた。

また帰還電極の位置を強膜上に変更した場合、効率をほとんど変えないか、または若干効率が劣る可能性はあるものの、STS の安全性をより高めることができる可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

該当する危険あり（詳細）/なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Nishida K, Sakaguchi H, Kamei M, et al. Visual Sensation by Electrical Stimulation Using a New Direct Optic Nerve Electrode Device. *Brain Stimulation* in press

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

2. 学会発表

Nishida K

The statue of retinal prosthesis

Oral Presentation at APAO Grand Rounds Around the World, December, 2014, Suita, Osaka, Japan

Nishida K, Sakaguchi H, Kamei M, Fujikado T, Nishida K

The effect of electrical stimulation of optic nerve on rat brain

Poster presentation at Neuroscience 2014 Annual Meeting, November, 2014, Washington, DC, USA

汎網膜光凝固術での照射間隔と照射時間が照射面積へ及ぼす影響の検討

西田健太郎、瓶井資弘、坂口裕和、生野恭司、福田全克、西田幸二 第 20 回糖尿病眼学会総会 2015 年 3 月 6 日～8 日 東京

シミュレーションを用いた汎網膜光凝固術の照射面積の検討

西田健太郎、坂口裕和、生野恭司、瓶井資弘、西

田幸二 第53回日本網膜硝子体学会総会 2014
年11月28日～11月30日 大阪

Nishida K, Sakaguchi H, Fujikado T, Kamei M,
Nishida K
The effect of the locations of return electrodes on the
electrical evoked potentials elicited by
suprachoroidal-transretinal stimulation in rabbit eye.
Poster presentation at The 8th Biennial World
Congress, September, 2014, Detroit, MI, USA

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
なし



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。

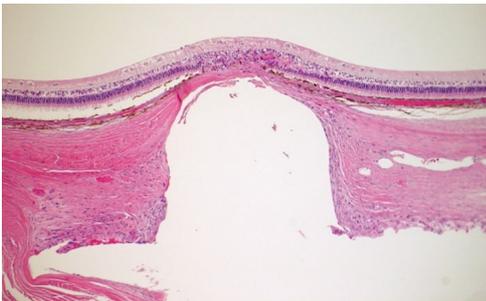


図2. 家兎でみられた、電極の形状に起因すると考えられる網膜障害。

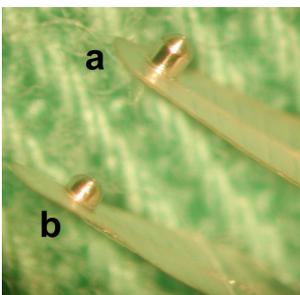


図3. 表面加工のないSTS方式の刺激電極(直径は500um)(a,高さ0.5mm、b,高さ0.3mm)

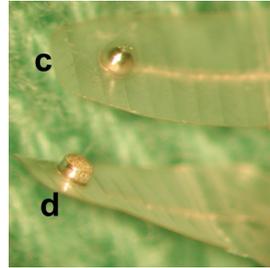


図4. 高さが0.3mmのSTS方式の刺激電極(直径は500um)(c,表面加工なし、d,表面加工あり)

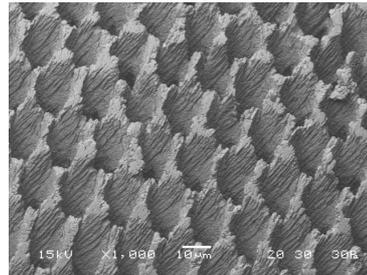


図5. フェムト秒レーザーを用いた表面加工の拡大

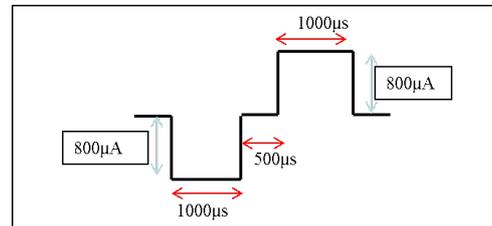


図6. 今回、EEPを測定する際に用いた刺激電流の波形

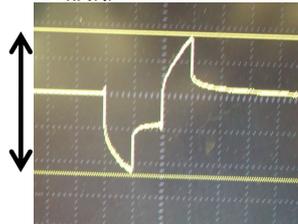


図7. 刺激電極および硝子体電極間の電位差



図8. STS刺激電極の強膜ポケットへの埋植



図 9 . 表面積が同じ 3 種類の帰還電極

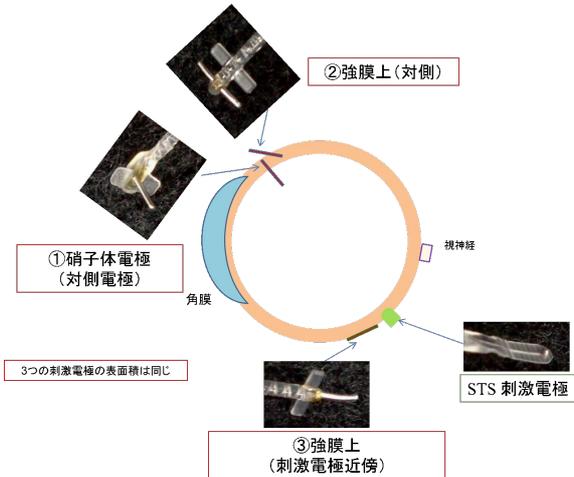


図 10 . 刺激電極と 3 種類の帰還電極の位置関係

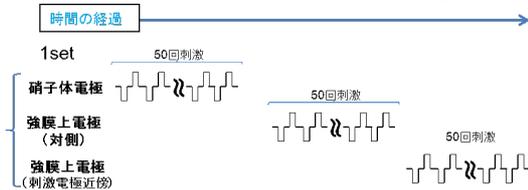


図 11 . 従来の刺激方法。EEP が帰還電極の位置の変化のほかに、時間経過の影響を受ける可能性がある。

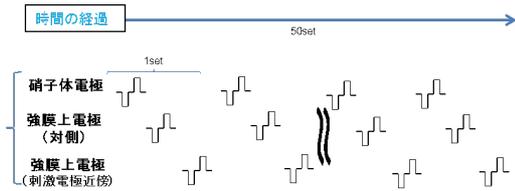
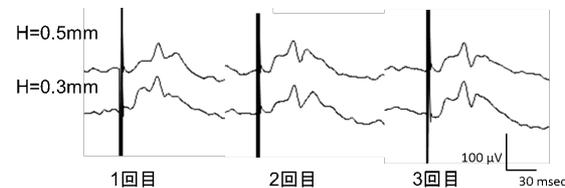


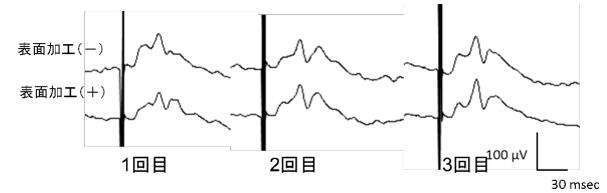
図 12 今回の刺激方法。麻酔の時間経過の影響はゼロにはできないが、各帰還電極間での麻酔深度による EEP への影響は少なくなると考えられる



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 13 . 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。



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

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

図 14 . 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

図 15 . 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

電位差 (V)	家兎1	家兎2	家兎3	Ave.±SD (V)	P
硝子体電極①	3.96	3.4	4.04	3.80±0.35	P=0.70
強膜上電極② (対側)	4.72	3.6	3.76	4.03±0.61	
強膜上電極③ (刺激電極近傍)	4.76	3.56	4.2	4.17±0.60	

図 16 . 帰還電極の位置を代えても、一定条件で通電した際の刺激電極と帰還電極の電位差に有意差を認めなかった。

分担研究課題：患者の選択基準の確立に関する研究

研究分担者 西信 良嗣 滋賀医科大学眼科学講座講師

研究要旨：人工視覚システムにおける手術術式の評価および治療対象となる患者の選択基準の確立を目的に、3年間の研究を遂行した。ニデック社が開発した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

現在、大阪大学大学院医学系研究科の不二門尚教授が開発の中心とり、複数の大学が協力し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）の実用化に向けての準備として、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、3年間の研究を遂行した。

人工視覚は世界各国で研究開発が進められており、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。このことにより、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。通常、失明した眼では眼内にグリア組織が増加することによって、網膜色素上皮細胞と視細胞とのシナプス形成が困難になる。そのため、iPS細胞による再生医療は困難になると考えられている。グリア細胞の増加に影響されない人工視覚は適応範囲が広く、難治性の視細胞変性疾患に対する失明治療として期待されている。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ドイツが中心として開発している網膜下刺激方式（sub-retinal stimulation）、米国が中心となって開発している網膜上刺激方式

（epi-retinal stimulation）我々が研究開発を行っている脈絡膜上-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。電気で網膜を刺激すると網膜の賦活効果があるが、米国の方式では電極により網膜への光が遮られるため、もし賦活効果があったとしても判別不可能である。ドイツの方式では脈絡膜からの血流を阻害するため、網膜が賦活されにくい。我々の方

式では網膜を遮らず、脈絡膜からの血流も阻害しないので、網膜の賦活効果が最も現れやすいという大きな利点がある。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。多極電極が網膜に直接接触しないため、網膜への侵襲性が他の方式に比べて少なく、電極の安定性が高いことも大きな利点である。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人工視覚の実用化の際に治療対象となる患者の選択基準の確立の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とその軸索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治療対象の候補となる。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。また、手術術式の評価のためには人工視覚装置装着後の視覚機能評価が何よりも重要と考えた。今回の3年間の研究目的は、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、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として、この超低視力測定装置の有用性を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、電動光学位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装着後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。長方形の視標の検査では、患者は視標（長方形）の位置を指で指し示し、その精度を測定する検査である。視標の方向は縦または横の2種類である。視標の呈示位置は、方向が縦の場合には左・真ん中・右の3種類、方向が

横の場合には上・真ん中・下の3種類で、呈示する毎にランダムに呈示位置を変えることができる。正方形の視標の検査では、患者は視標（正方形）の位置を指で指し示し、その精度を測定する検査である。呈示位置は、4x4の配列のどこかで、呈示する毎にランダムに呈示位置を変えることができる。今回、我々は、1年目はこの超低視力測定装置の使用訓練として正常者を用いて視力測定を行い、2年目は矯正視力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詳細に検討した。3年目は屈折異常以外の眼疾患を有さない矯正視力(1.0)以上の正常者5名と矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて、ピンホールを装着させて網膜色素変性と同様の求心性視野狭窄のシミュレーションを行い、ピンホールの有無による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）

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の場合、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、一般的な視力検査機器が数台並んでいる大部屋の検査室ではなく、静穏な環境を十分に維持できる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。通常は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。1年目に行った正常者では視標の色による差異はなかったが、2年前に行った網膜静脈閉塞症患者で

は、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。正常者では全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名においても全員が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。通常は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。正常者では縞視標の色による差異はなかったが、矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者では、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。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、正常者、網膜静脈閉塞症患者とも全員が60秒以内に応答可能であることがわかった。正常者では縞視標の向きによる差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、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。視標位置同定においても正常者、矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者とも全員が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。正常者、矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者とも全員が60秒以内に応答可能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。1年目、2年目に行った、正常者は縞視標の呈示方法による差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、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。3年目に行ったピンホールを装着した場合、求心性視野狭窄と同じような状況下になり正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よ

りも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。次に単一棒の移動方向を判別する検査である単一棒視標を用いて視力測定を実施した。単一棒視標の呈示方向は、単一棒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、単一棒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、呈示毎に単一棒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。通常は白地に黒い単一棒視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い単一棒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。単一棒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。正常者は単一棒視標の呈示方法による差異はなかったが、網膜静脈閉塞症患者では、3名は単一棒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名は単一棒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。また、3年目の研究で行った、ピンホールを装着した場合、縞視標を用いた視力測定の結果と同様、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。次に水玉視標を用いて視力測定を行った。水玉視標、呈示毎に移動方向を上下左右にランダムに変えることによって、水玉の移動方向を判別する検査である。25cmの検査距離で視力測定を行った。通常は白地に水玉視標であるが、白黒を反転させ、黒字に白い水玉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0.00800（視角125分, logMAR2.10）、小数視力0.01250（視角80分, logMAR1.90）、小数視力0.02000（視角50分, logMAR1.70）の4段階が測定可能であった。水玉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。検査中に、視標の移動速度、移動方法、視標サイズを変更することが可能であった。正常者、網膜静脈閉塞症患者とも、水玉視標の呈示方法による差異はなかった。この検査においても、3年目の研究でピンホールを装着した場合、縞視標、単一棒視標を用いた視力測定の結果と同

様、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。最後に、運動方向識別検査を行った。長方形の視標を画面の端から端まで1回通過し、視標が画面から外れた後、患者はタッチスクリーンにタッチして視標の移動方向に合わせて指をスライドさせる検査である。検査距離は25cmだけである。移動方向は0度から360度であり、視標の移動角度と、被験者の指のスライドの角度を記録する。視標サイズは、最大（短辺）小数視力0.00167（視角10度, logMAR2.78）から最小（短辺）小数視力0.01667（視角1度, logMAR1.78）最大（長辺）小数視力0.00017（視角100度, logMAR3.78）最小（長辺）小数視力0.00167（視角10度, logMAR2.78）の範囲で設定可能であった。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。検査中に、視標の移動速度、移動方法、視標サイズを変更することが可能であった。正常者、網膜静脈閉塞症患者とも、水玉視標の呈示方法による差異はなかった。この検査においても、3年目の研究でピンホールを装着した場合、縞視標、単一棒視標を用いた視力測定の結果と同様、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することがわかった。縞視標、単一棒視標、水玉視標については、視標サイズを追加することが可能であった。

D. 考察

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として、3年間の研究を遂行した。通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 Colenbrander 1m 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、Colenbrander 1m 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、使用訓練として屈折異常以外の眼疾患を有さない矯正視力(1.0)以上の正常者5名と矯正視力0.1以下の網膜静脈閉塞症患者5名を用いて、3年目の研究ではピンホールを装着させて網膜色素変性と同様の求心性視野狭窄のシミュレーションを行い、ピンホールの有無による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。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、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、長方形の視標の運動方向を判別する運動方向識別検査を用いて視力測定を行うことが可能であった。従来の方法では、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、今回の研究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ことが分かった。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。この結果から網膜静脈閉塞症によって後天的な色覚異常を来している可能性が推測された。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の個人差が結果の相違に影響した可能性も推測される。このことから、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結論づけられる。視標呈示時間は、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。今回の結果では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、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。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く、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。対象疾患の違いによって、対象者の視野などの差が結果に影響した可能性も考えられる。この結果は、正常者、網膜静脈閉塞症患者の両者において、ピンホール無しの場合よりも有りの場合の方が応答に時間を要することからもわかる。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。今回の研究では、正常者、網膜静脈閉塞症患者であったが、人工網膜装着患者では、自身の視機能の上昇、変動などが他疾患より大きいと予想される。安定した視力検査結果が出すため、患者個々人の状況に応じた視力検査設定の調整が必要であると考察される。

E．結論

3年間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、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）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有用だけでなく、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

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

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合研究報告書

分担研究課題：人工網膜の適応患者の選択基準の確立

研究分担者 林 篤志 富山大学眼科学講座教授

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。さらに補償光学眼底カメラを用いて網膜色素変性症例やオカルトマクラジストロフィー症例の黄斑部視細胞を観察した。また、網膜の血管酸素飽和度を非侵襲的に測定できるオキシマップを搭載した眼底カメラを用いて、網膜色素変性症例の網膜血管の酸素飽和度および網膜血管径を測定し、網膜変性の進行度を残存視野面積として相関関係を検討した。

さらに、動物実験として白色ウサギを用いて人工網膜移植に伴う手術侵襲を減らすためのステロイド薬の効果を検討するとともに、カリジノゲナーゼの網膜血管拡張作用に関する予備実験を行った。

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

1. 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。
2. 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。
3. 網膜色素変性症例およびオカルトマクラジストロフィー症例の黄斑部視細胞を補償光学眼底カメラを用いて観察した。
4. 健常人 14 例および富山大学附属病院眼科に通院中の網膜色素変性症例 63 例に対してオキシマップを用いて視神経乳頭を中

心とする眼底写真を撮影し、網膜血管酸素飽和度および網膜血管径を算出した。健常人と網膜色素変性症例の結果を比較検討した。網膜色素変性症例ではゴールドマン視野測定を行い、V-4eの残存視野面積を算出し、オキシマップで得られた結果との相関を検討した。

5. 人工網膜の手術術式を検討するため白色ウサギを用いて網膜手術に関する検討を行い、その組織学的変化を検討する。
6. 白色ウサギを用いて血管拡張作用をもつカリジノゲナーゼの濃度を 1000 単位、50 単位、10 単位と変えて眼内に投与し、網膜血管拡張作用の有無について眼底写真を用いて検討した。

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。動物実験は富山大学動物実験指針に基づいて行った。

C. 研究結果

1. 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。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。

2. 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。
3. 網膜色素変性症例およびオカルトマクラジストロフィー症例では黄斑部視細胞を生体眼で観察したところ、健常人にくらべ著明に低下していた。
4. 網膜色素変性症例の網膜静脈の平均酸素飽和度は60.2 \pm 6.5%であり、健常人のそれに比べて有意に高くなっていた(54.6 \pm 6.3%, $p = 0.0089$)。また、網膜色素変性症例の網膜静脈の酸素飽和度はV-4eの残存視野面積に有意に相関していた($r = -0.50$; $p = 0.0030$)。また、網膜色素変性症例の網膜動脈径および網膜静脈径は健常人に比べ有意に狭窄していた($p < 0.001$)。網膜色素変性症例の動脈径および静脈径は残存視野面積に有意に相関していた($r = 0.43$; $p = 0.033$, $r = 0.45$; $p = 0.011$)
5. 白色ウサギの網膜手術に関する検討を行った。網膜手術侵襲の軽減のため、硝子体手術を施行後にステロイド眼内投与を行い、手術侵襲を検眼鏡的、組織学的に検討した結果、ステロイド眼内投与により術後炎症が抑えられ、網膜の組織障害もごく軽度であった。
6. 白色ウサギを用いた網膜血管拡張に関する予備実験では、1000単位では網膜出血を生じ、過剰に反応した。50単位以下では網膜出血は見られなかった。網膜血管の拡張は軽度であった。

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。

網膜色素変性では視細胞が変性、消失し、視野狭窄、視力低下を生じる。補償光学眼底カメラは生体眼で視細胞を観察できる優れたカメラであり、網膜色素変性症例、オカルトマクラジストロフィー症例で黄斑部視細胞が著明に減少していた。網膜色素変性では、網膜の酸素需要が減少するため網膜動脈および静脈が狭窄すると考えられている。また、網膜血管の酸素飽和度も変化していると考えられていたが、オキシマップを用いて非侵襲的に酸素飽和度を検討し、網膜静脈で有意に増加していることが明らかになった。網膜変性の進行度と残存視野面積は関連しているため、残存視野面積と網膜血管の酸素飽和度との相関関係を検討したところ、有意な相関を認めた。

網膜手術侵襲を抑制するためのステロイド投与はウサギにおいて検眼鏡的にも組織学的にも有効であることがわかったので、人工網膜の手術時にもステロイド投与を考慮するべきと考えられる。

網膜色素変性では網膜血管が狭細化するが、薬物などで網膜血管を拡張させることは網膜保護に役立つ可能性があり、網膜血管を拡張させる薬物に関する基礎実験を行うことは重要である。今回、カリジノゲナーゼを用い眼内に投与する方法で予備実験を施行し、用量をある程度設定することができた。今後はさらに研究を進めていく予定である。

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。網膜色素変性症例では、黄斑部視細胞が著明に減少しているとともに、網膜静脈の酸素飽和度が健常人よりも上昇しており、網膜変性に伴って網膜における酸素消費が減少していることが明らかになった。また、網膜血管径および静脈の酸素飽和度は網膜

変性の進行程度とも相関することが明らかになった。

人工網膜の移植手術時にはステロイドによる消炎治療を併用するほうがよいと考えられる。網膜血管拡張作用をもつ薬物の予備実験を行った。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表
論文発表

- 1 . Nakamura T., Miyakoshi A., Fujita K., Yunoki T., Mitarai K., Yanagisawa S., Fuchizawa C., and Hayashi A.: One-year results of photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. J Ophthalmol,2012;154659 .
- 2 . Ueda-consolvo T., Miyakoshi A., Ozaki H., Houki S., and Hayashi A. Near-infrared fundus autofluorescence-visualized melanin in the choroidal abnormalities of neurofibromatosis type 1.Clin Ophthalmol, 6:1191-1194, 2012.
- 3 . Yunoki T., Miyakoshi A., Nakamura T., Fujita K., Fuchizawa C., and Hayashi A. Treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion with single or multiple intravitreal injections of bevacizumab.Jpn J Ophthalmol 56(2):159-164,2012.
- 4 . 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.
- 5 . 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.
- 6 . 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

- 7 . Hayashi A, Cekic O, Hangai M, Mitamura Y, Weinberger AW. Multimodal imaging of the fundus. J Ophthalmol. 2013 Jun 18 : 956761.
- 8 . Ueda-Consolvo T , Fuchizawa C , Otsuka M , Nakagawa T , Hayashi A . Analysis of retinal vessels in eyes with retinitis pigmentosa by retinal oximeter . Acta Ophthalmol . 2014 Nov 17 : doi:10.1111/aos.12597.
- 9 . 林 篤志 : アダプティブオプティクス眼底カメラによる視細胞の観察 . 眼科手術 , 25 , 3 : 383-386 , 2012 .

学会発表

- 1 . Tojo N., Ueda T., Oiwake T., Nakamura T., Miyakoshi A., Yagou T., Oka M., and Hayashi A.: Changes in cone photoreceptors with an adaptive optics fundus camera in cases of occult macular dystrophy, light-damaged maculopathy, and cone-rod dystrophy. ARVO Annual meeting Fort Lauderdale Florida 2012,5,5-10,USA .
- 2 . Nakamura T., Yunoki T., Mitarai K., Yanagisawa S., Fuchizawa C., and Hayashi A.: Reduced -fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. The 27th APAO Congress 2012,4,13-16,Busan Korea .
- 3 . 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.
- 4 . 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.
- 5 . 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.

- 6 . 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.
- 7 . 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.
- 8 . Hayashi A. Retinal oximetry in patients with retinitis pigmentosa and optic atrophy.OXIMETRY WORKSHOP,2014 Jan 17-18,BIRMINGHAM,UK.
- 9 . Nakamura T, Tojo N, Oiwake T, Fuchizawa C, Hayashi A. Macular Photoreceptor Changes in Adaptive Optics Images of Patients with Retinitis Pigmentosa. WOC 2014, Apr 2-6,Tokyo.
- 10 . Ueda Consolvo T, Fuchizawa C, Otsuka M, Nakagawa T, Hayashi A. Oxymap T1 Analysis of Retinal Vessels in Eyes with Retinitis Pigmentosa. WOC 2014, Apr 2-6,Tokyo.

H . 知的財産権の出願、登録状況
なし

分担研究課題：人工網膜の適応患者の選択基準の確立

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：脈絡膜上 - 経網膜電気刺激（STS）法の適応病態や手術後の評価法を検討することは大切である。眼底画像検査のなかで、眼底自発蛍光（FAF）と網膜光干渉断層計（OCT）と超広角眼底写真（Optos200Tx）の意義について検討した。FAFはSTSが適応とする病態の変性程度及び範囲を把握するうえで有用であり、とくにOptos200TxのFAFは視野検査における狭窄部位の全体像を反映することが可能であった。OCTのなかでSD-OCTの網膜外層の変化は良好な視力の形態的指標となりえた。一方SS-OCTはSTS装着手術施行後に予想される眼球変形眼の網脈絡膜状態を評価するうえにSD-OCTよりも有意であった。これらの画像検査の特徴を利用して、STS術前後の形態的評価項目を作成することが本研究の実用化に向けての評価に役立つと考えられた。

A．研究目的

進行した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あるいは術後評価を検討するための客観的指標は重要である。近年眼底画像検査の進歩は著しく、特に網膜光干渉断層計（OCT）で網膜の層構造が把握可能になった。さらに、眼底自発蛍光（FAF）検査も進歩し、網膜機能特に網膜色素上皮細胞の病態を推測することが可能となった。また超広角眼底写真（Optos200Tx）も登場し広範囲の眼底病変の評価も可能となった。これらの臨床応用可能な画像検査を用いて、STS適応病態あるいはSTS手術前後の眼底病変把握にどのような指標が有用であるか検討した。

B．研究方法

網膜色素変性症及び類縁疾患あるいはSTS装着後に生じるであろう眼球変形に類似する疾患の眼底検査に眼底写真、OCT（SD-OCT）、swept source OCT（SS-OCT）、眼底自発蛍光（FAF）、Optos200Txの検査意義を検討した。

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））、CX-1（波長530-580 nm（エキサイトフィルター）波長650 nm（バリアフィルター））の3機種を用いた。OCTはスペクトラルドメインOCT、swept source OCT（トプコン社）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）FAFの有用性

網膜色素変性及び類縁疾患において、FAFは黄斑以外の視野狭窄の部位の把握及び、経時的進行の程度の検討に、眼底検査あるいはOCTよりも有用であった。黄斑部位のFAFはブルー光では黄斑色素（キサントフィル）の影響を強く受けて低蛍光となるために、中心暗点の推測には不利であった。グリーン光は黄斑色素の影響を受けにくく、中心暗点の進行程度を把握するのに有用であった。FAFで異常部位を推測し、その部位のOCTを撮影することが網膜異常の層別異常を詳細に把握するのに有用であった。またOptos200TxのFAFは網膜変性部位を広範囲に把握することが可能であり、動的視野検査（GP）と密接に相関する異常範囲を把握するのに有用であった。

STS装着手術合併症で生じる可能性のある網膜剥離範囲を把握するためには、HRA-2及びOptos200TxによるFAF撮影が有用であったが、Cx-1では剥離境界部の判定が難しかった。網膜下液がある部位は原則的に低蛍光を示した。剥離境界部はやや過蛍光を示した。遷延する網膜剥離、手術後の残存網膜剥離、網膜下索、網膜裂孔、網膜格子状変性部位は過蛍光を呈する 경우가多い傾向であった。

Optos200Tx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った。

2）SS-OCTの有用性

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。

STS装着によって装着部位の網脈絡膜の変形が予測される。その場合、強度近視眼の後部ぶどう腫の変形に類似すると考えられる。強度近視眼の後部ぶどう腫による変形した網膜硝子体断面像の病質はSD-OCTに比較して供覧する範囲が広く鮮明に病質できる深度の幅が広いために明らかにSS-OCTが優位であった。

3) SD-OCTの有用性

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んなことがわかった。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。STS装着眼における視力に相関する因子としてSD-OCTを用いた網膜層構造の評価は意義が高いと考えられた。

D . 考察

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有用であることが注目されている。本研究のSTS実用化のために最初に適応となる網膜色素変性症及び類縁疾患の進行例では、視力や視野異常が進行しているために自覚的な検査が不十分で、視野異常の把握が難しい。そのような症例でSTSを装着後に視機能が変化した場合、客観的な指標となる検査、さらに手術の合併症の有無を検討するための検査が求められる。FAFとOCT検査で経時的に非侵襲的に眼底記録を検討することは、STSの適応病態や術後の合併症の有無を検討する上で意義があると考えられた。そして広範囲の把握や黄斑色素部位の評価にはOptos200TxFAFあるいはグリーン光を用いたFAFが有用であると考えられた。

SS-OCTやOptos200Txは手術前後の眼球変形に影響を受けにくいので網膜全体像把握に有用である。一方、SD-OCTは網膜層構造の視機能評価との相関にSS-OCTよりも感度が高いと考えられた。

E . 結論

STS法の適応病態や術前後の眼底評価に画像検査の客観的指標は必要であり、そのためには機種や撮影法や評価項目の基準を作成することが大

切である。

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

Hirakata A, Inoue M, Hiraoka T, McCuen BW 2nd 1 (1Department Ophthalmology, Duke Univ, Durham, NC): Vitrectomy without Laser Treatment or Gas Tamponade for Macular Detachment Associated with an Optic Disc Pit. *Ophthalmology*119:810-818,2012

Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A: Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 153:111-9.e1, 2012

Rii T, Itoh Y, Inoue M, Hirakata A: Foveal cone outer segment tips line and disruption artifacts in spectral-domain optical coherence tomographic images of normal eyes. *Am J Ophthalmol* 153:524-529, 2012

Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A: Correlation between Length of Foveal Cone Outer Segment Tips Line Defect and Visual Acuity after Macular Hole Closure. *Ophthalmology* 119:1438-46,2012

Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Hirakata A, Tokoro T: Intrachoroidal Cavitation in Macular Area of Eyes With Pathologic Myopia. *Am J Ophthalmol* 54:382-93,2012

Itoh-Tanimura M, Hirakata A, Itoh Y, Sano ME, Inoue M, Ishida H: Relationship between compliance with ophthalmic examinations preoperatively and visual outcome after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 56:481-7,2012

Hirota K, Itoh Y, Rii T, Inoue M, Hirakata A: Correlation between foveal interdigitation zone band defect and visual acuity after surgery for macular pseudohole. *Retina*. 2014 Dec 29. [Epub ahead of print]

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

Hirakata A: Complications of Vitrectomy for Traction Maculopathy in High Myopic Eyes. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology

Congress, Busan Korea, 2012.4.13-16.

Inoue M, Kawamura R¹, Shinoda K^{1,2}, Noda T³, Hirakata A(¹ Department of Ophthalmology, Keio Univ School of Med, ² Department of Ophthalmology, Teikyo Univ School of Med, ³ Departement of Ophthalmology, National Hosp Organization Tokyo Medical Center): Reproducing subjective visual sensations experienced during vitreous surgery. The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress, Busan Korea, 2012.4.13-16.

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

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

Gonin, Reykjavik Iceland, 2012.6.20-23.

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

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

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

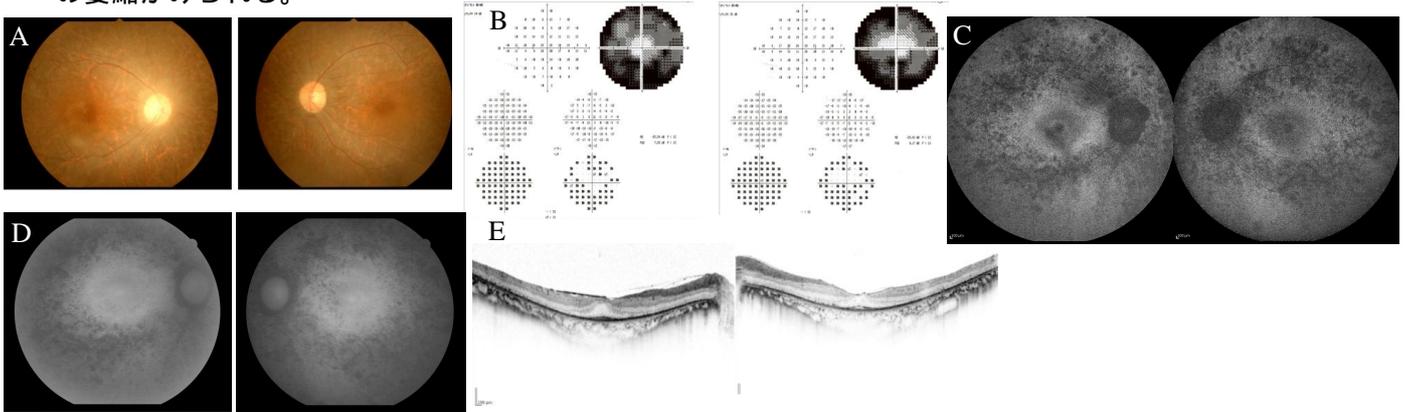


図2. 70歳男性。網膜色素変性症の症例。Vd=(1.2), Vs=(1.2) A)右眼底写真。B)右眼 Optos200Tx 写真。C)HRA2 の FAF 写真。D)Optos200Tx の FAF 写真。色素変性症の範囲が Optos200Tx で全体像の把握が有利であった。

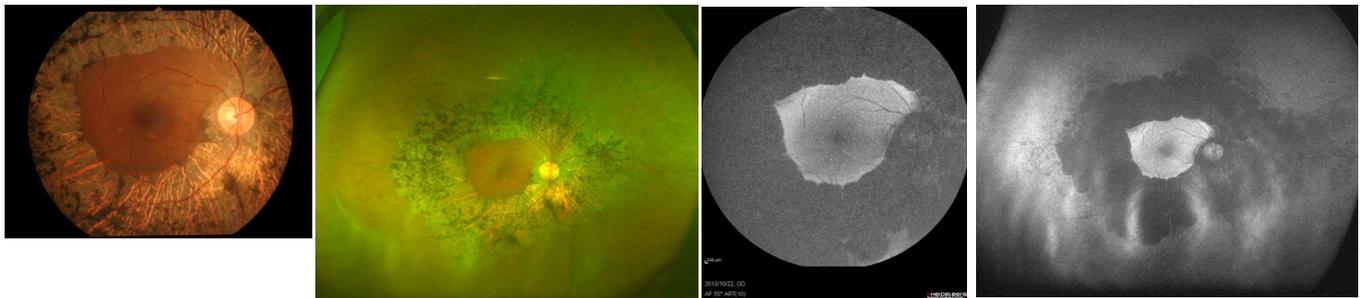


図3. 下方ぶどう腫の症例。A)左眼底写真。乳頭の変形と下方の脈絡膜血管の透見が示される。B)SD-OCT 所見。眼球のブドウ酒による変形により、変形部位の網膜や脈絡膜の描出がむずかしい。C,D)SS-OCT 所見。眼球の変形があっても網膜、脈絡膜の描出が可能であった。

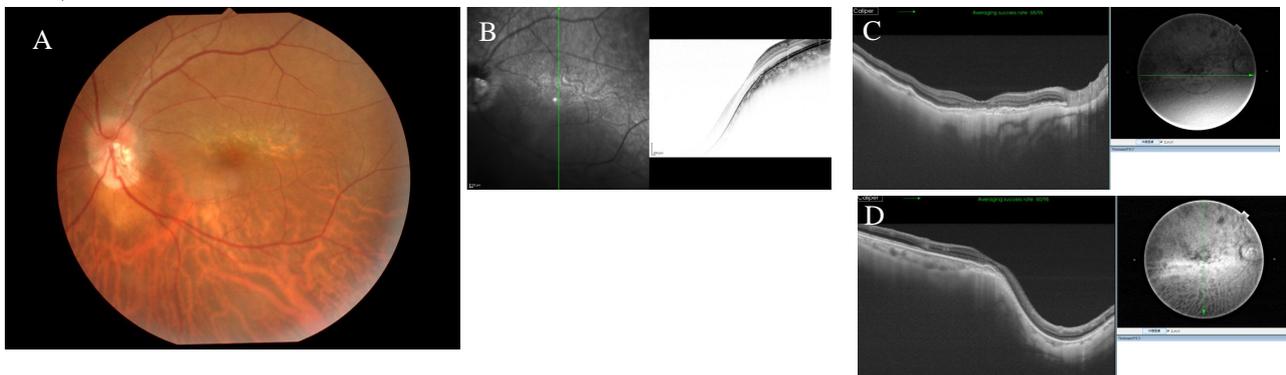
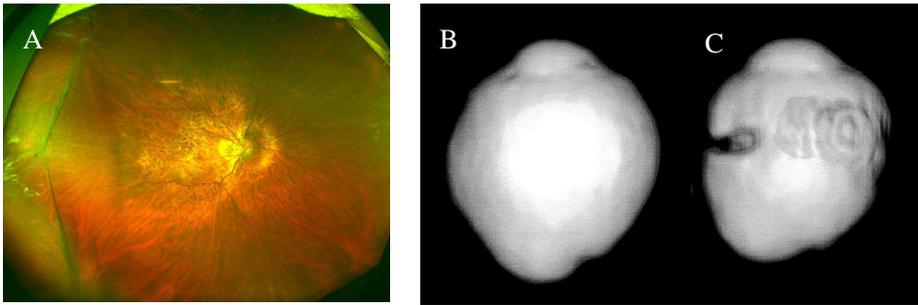


図 4. 62 歳女性 黄斑円孔網膜剥離

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



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

研究分担者 貴島 晴彦、大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学講師
研究協力者 圓尾 知之 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学特任助教

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

A. 研究目的

研究分担者である脳神経外科のパートでは、脈絡膜上-経網膜電気刺激(STIS)法の1年間の慢性臨床試験に対応できるデバイスの植え込み方法を確立し、その実用化への基礎的データとすることを目的とした。具体的には、安全かつデバイスが損傷されることなく、安定して作動する頭部装置の植え込み方法を検討すること、ならびにそれに応じた頭部デバイスの形状の改良を行うこと、さらに実際の植え込みを行うことを目的とした。また、慢性臨床試験が終了した患者からデバイスを患者の安全を保ちつつデバイスを最も損傷なく摘出することも目的とした。

B. 研究方法

1. ビーグル犬を用いた体内装置の植え込み

まず、ビーグル犬3頭を用いて体内装置の植え込みを行い、6ヶ月間観察した。

2. ヒト被験者への植え込みまでの準備と術式の検討

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

術前のCT、MRIの画像を撮像し、そのデータからの植え込み位置のシュミレーションを行う。対象患者の頭部を3次元で再構成し皮膚、筋肉、頭蓋骨の形状を把握したうえで、皮膚切開部位、筋層の取り扱い、埋植位置、頭蓋骨の切開などの手順を決定する。3例目ではMRIの情報を用いず、CTからの情報のみで手術計画が施行できるかの検討を行った。

3. 被験者への植え込み

上記手順、方法に従い慢性臨床試験にむけたSTISデバイス(頭部)埋植を施行した。

4. 被験者からのデバイスの摘出

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

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

C. 研究結果

1. ビーグル犬を用いた体内装置の植え込み

ビーグル犬を挿管下の全身麻酔で管理した。次に眼窩内強膜にポケットを作成し多点電極を挿入し、その後脳神経外科のパートの手技を行った。まず眼窩縁状に約1.0 cmの切開をもうけ眼窩縁を露出した。眼窩縁を約5 mmの幅で切削し、リード線が通過するスペースを作成した。眼窩内からこの切開部までトロッカーのガイド下にリード線を誘導した。眼窩縁部ではチタンプレートを用いリードを固定した(図1)。この方法により、リードと骨の摩擦をなくし、リードの損傷が回避できる。1頭目ではリード線に接続された専用のシリコンカバーでリード線を覆い、チタンプレートをそれを通して固定した。2頭目ではリード線と分離されたフリーなシリコンカバー、3頭目はさらに改良型のシリコンカバーを使用した。

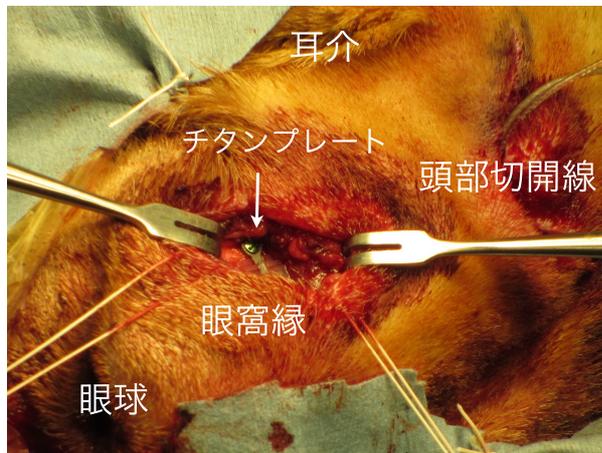


図1 右眼窩縁部でのチタンプレートを用いたリード線の固定

次に体内装置を留置すべく、頭部に弧状の切開線を設けた。眼窩縁上の創から頭部の創まで再びトロッカーのガイド下に側頭筋と頭蓋骨の間にリード線を誘導し、体内装置と接続した。1頭目では側頭筋のtemporal line をまたがる様に体内装置の金属部分に相応する大きさで頭蓋骨をドリルで切削した。コイル部分は側頭筋に切開をもうけ筋膜上に誘導した。2頭目ならびに3頭目では側頭筋上に体内装置の全体を留置した。

そこで、システムの動作性の確認を行った後に、装置は絹糸で筋膜に固定した。体内装置をチタンスクリューで固定する方法を試みたが、ビーグル犬の頭蓋骨の厚さがヒトと比較すると薄いため、スクリュー固定は行えなかった。

皮下、皮膚を縫合し終了している。最後にもう一度システムの動作性の確認を行った。

眼窩縁での固定について。

眼窩縁の骨の切削は問題なく行えた。ビーグル犬では眼窩縁骨が一部軟骨化している部位があったが、チタンプレートスクリューの固定には問題を認めなかった。また、シリコンをリードと骨の緩衝物として用いることにより、この部位でのリード線の断線、プレートの脱落は認められていない。

頭部での体内装置の固定について

1頭目のビーグル犬では体内装置の金属部分を骨に埋設すべく骨切削を行い、コイル部分を側頭筋にくぐらせた上で側頭筋の上に固定する方法で行ったが、コイルの接続部分での断線が後に認められた。そのため2ヶ月後に体内装置のみの入れ替えを施行した。また、他に経過中7ヶ月から通信不良を認めた。摘出し検索したところ体内コイルの断線を認めた。

2. ヒト被験者への植え込みまでの準備と術式の検討

ビーグル犬での断線は繰り返されたため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2)。

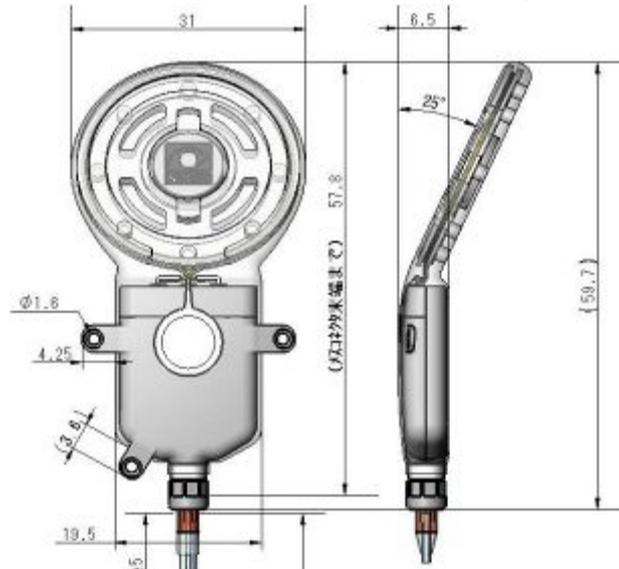


図2 慢性臨床試験用の頭部装置の形状

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

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

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

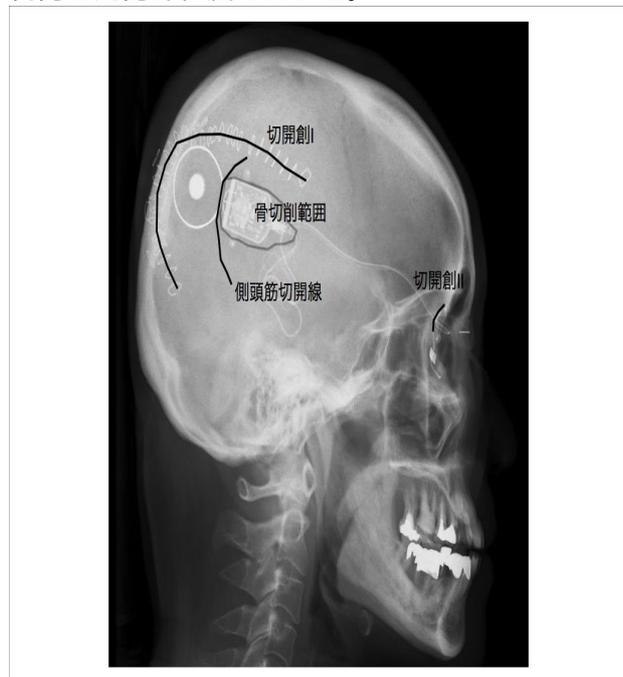
以上のような術前計画とした。

3. 被験者への植え込み

慢性臨床試験用の人工視覚システムの植え込みを3例の被験者で施行した。

1例目は2014年1月30日に施行した。被験者は64歳女性の右眼。原疾患は網膜色素変性症である。

視覚は光覚弁程度であった。



14年2月26日 日本曜日

図3 手術の概要

手術に先立ち

頭部皮切のマーキング（局所麻酔手術前）

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

眼科の局所麻酔下による眼球手術に引き続き全身麻酔後

仰臥位で頭部を約45°左へ回旋させた状態で固定した後。右眼窩外側縁に1.5cmの皮膚切開（切開創）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、ピールオフ可能なロッカ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。次にロッカ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切除部分に留置して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3 手術の概要

術後の動作性も問題なく経過している。

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

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

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

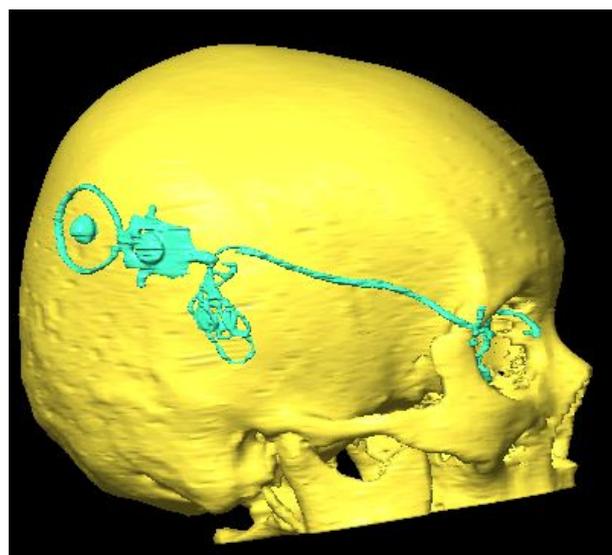


図4 A 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像（側面）

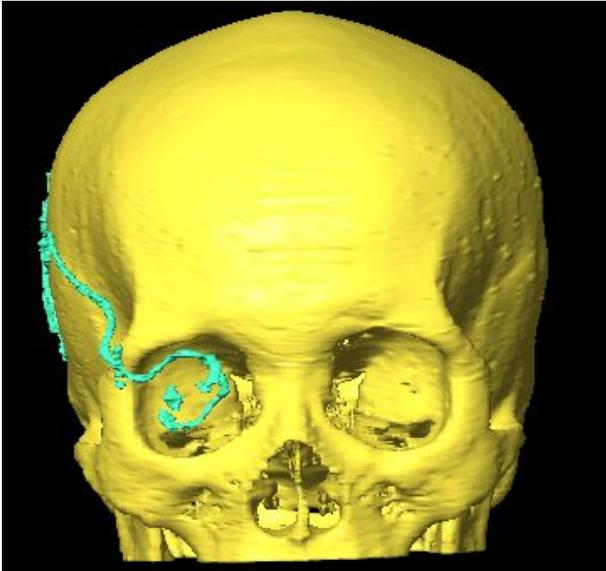


図4B 術後の頭蓋骨、デバイスの3D再構築画像（正面）

4. 被験者からのデバイスの摘出

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

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

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

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

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

眼窩縁の創部を開創し、残存ケーブルがないことを確認した。

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

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

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

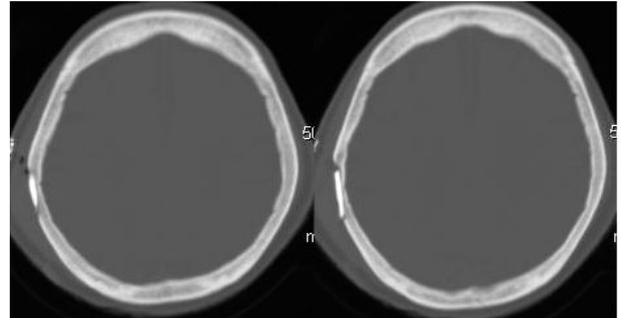


図5 患者1デバイス抜去後の頭蓋骨CT画像

D. 考察

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

頭部での体内装置の留置は、ヒトとイヌでは頭蓋骨の形状や厚さ、筋の大きさや付着部などで大きな違いがあるが、体内装置内でのコイルの損傷を避けるためには、シリコンで覆われたコイル部分と金属部分を安定して固定する必要があると考えられた。さらに、ヒトで用いる場合は、皮膚への圧迫を避けるために体外装置の厚みを軽減することも必要である。そのためには骨を切削した上で体内装置を固定することが必要である。これらの知見からデバイスの形状、術式を検討し、ヒト被験者に応用した。

3例のヒト被験者で脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法での人工視覚システムの1年間の留置を行う慢性臨床試験を施行した。手術は術前の計画通りに行うことができ、観察期間では大きなトラブルを認めなかった。ただし、頭蓋骨の厚さには個人差があり、頭蓋骨の切削する厚さには注意が必要であることが確認できた。また、デバイスは3ヶ所で固定することが可能であるように設計されているが、その形状や骨の厚さのため、せいぜい2ヶ所で固定するのみであり、十分な固定が得られた。

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

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

E . 結論

ビーグル犬での検証後、ヒト被験者で施行した脈絡膜上-経網膜電気刺激(STS)法での人工視覚システムの1年間の留置を行う慢性臨床試験、頭部装置は安全に施行できた。感染や通信についても観察期間では大きな問題を認めず、基本的には本手術法でさらなる長期観察さらには臨床応用が可能であると考えられた。

F . 健康危険情報

該当する危険あり(詳細)/なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Khoo HM, Kishima H, Tani N, Oshino S, Maruo T, Hosomi K, Yanagisawa T, Kazui H, Watanabe Y, Shimokawa T, Aso T, Kawaguchi A, Yamashita F, Saitoh S, Yoshimine T. Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurgery*, in press.
2. Hirata M, Morris S, Sugata H, Matsushita K, Yanagisawa T, Kishima H, Yoshimine T. Patient-specific contour-fitting sheet electrodes for electrocorticographic brain machine interfaces. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 5204-7. 2014
3. Severely affected ALS patients have broad and high expectations for brain-machine interfaces. Kageyama Y, Hirata M, Yanagisawa T, Shimokawa T, Sawada J, Morris S, Mizushima N, Kishima H, Sakura O, Yoshimine T. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 15(7-8):513-9. 2014
4. Morris S, Hirata M, Sugata H, Goto T, Matsushita K, Yanagisawa T, Saitoh Y, Kishima H, Yoshimine T. Patient Specific Cortical Electrodes for Sulcal and Gyral Implantation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014 Jul 11. [Epub ahead of print]
5. Nakanishi Y, Yanagisawa T, Shin D, Chen C, Kambara H, Yoshimura N, Fukuma R, Kishima H, Hirata M, Koike Y. Decoding fingertip trajectory from electrocorticographic signals in humans. *Neurosci Res*. 85:20-7. 2014c
6. Ishihara M, Mochizuki-Oda N, Iwatsuki K, Kishima H, Ohnishi Y, Moriwaki T, Umegaki M, Yoshimine T. Primary olfactory mucosal cells promote axonal outgrowth in a three-dimensional assay. *J Neurosci Res*. 92(7):847-55. 2014
7. Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, Maruo T, Tani

N, Oshino S, Shimokawa T, Yokoe M, Mochizuki H, Saitoh Y, Yoshimine T. Low-Frequency Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized, Clinical Trial. *Mov Disord*. 29 (2): 270-4, 2014.

8. Kishima H, Oshino S, Tani N, Maruo T, Morris S, Khoo HM, Yanagisawa T, Shimono K, Okinaga T, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Which is the Most Appropriate Disconnection Surgery for Refractory Epilepsy in Childhood? *NeuroMedico Chir*. 53(11):814-20, 2013

9. Ohnishi Y, Iwatsuki K, Shinzawa K, Ishihara M, Moriwaki T, Umegaki M, Umegaki M, Kishima H, Yoshimine T. Adult Olfactory Sphere Cells are a Source of Oligodendrocyte and Schwann Cell Progenitors. *Stem Cell Res*. 11(3):1178-1190, 2013

10. Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino S, Morris S, Kageyama Y, Yokoe M, Yoshimine T, Saitoh Y. High-Frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over primary foot motor area in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 6(6):884-91, 2013

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

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

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

14. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 103(2-3), 195-204. 2013

15. Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A, Nagai T, Ozono K. Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Res*. 102(1-2): 60-70. 2012

16. Kinoshita M, Arita H, Goto T, Okita Y, Isohashi K, Watabe T, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H,

Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T. A novel PET index, 18F-FDG-11C-methionine uptake decoupling score, reflects glioma cell infiltration. *J Nucl Med.* 53(11):1701-8. 2012

17. Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Mohri I, Kishima H, Kato A, Sanefuji W, Yamamoto T, Tatsumi A, Murata E, Taniike M, Nagai T, Ozono K. Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain Dev.* 34(9):731-8. 2012

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

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

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

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

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

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

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

2. 学会発表

1. 押野 悟、貴島晴彦、枝川光太郎、柳澤琢史、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷 直樹、圓尾知之、柳澤琢史、枝川光太郎、井上 洋、平田雅之、小林真紀、吉峰俊樹 難治性てんかんの術前評価に対する開頭下のフレームレスイメージガイド定位手術による深部電極留置術 第 48 回日本てんかん学会学術集会 2014/10/02 東京 口演

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

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

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

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

21. 枝川光太郎、貴島晴彦、柳澤琢史、井上 洋、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

31. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、圓尾知之、谷 直樹、柳澤琢史、青天目 信、下野 九理子、平田雅之、吉峰俊樹、髄内巨大嚢胞性病変を伴った難治性てんかんの診断治療 第 37 回日本てんかん外科学会 2014/2/6 Poster

32. 柳澤琢史、福間良平、平田雅之、齋藤洋一、貴島晴彦、押野 悟、菅田陽怜、松下光次郎、神谷

之康. 吉峰俊樹. BMI 神経義手による新たなニューロ・モジュレーション 第53回 日本定位・機能神経外科学会 2014/2/8 シンポジウム

33. 平田雅之. 柳澤琢史. 菅田陽怜. 森脇 崇. 松下光次郎. モリス シェイン. 影山 悠. 貴島晴彦. 押野 悟. 鈴木隆文. 横井浩史. 神谷之康. 吉峰俊樹. 皮質脳波を用いた体内埋込型 BMI: イノベーションの実用化に向けた取り組み 第53回 日本定位・機能神経外科学会 2014/2/8 シンポジウム

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

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

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

37. 圓尾知之. 横江 勝. 清水豪士. 影山 悠. 貴島晴彦. 押野 悟. 枝川光太郎. 吉峰俊樹. 齋藤洋一. パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) - 刺激部位別の有効性の検討 - 第53回 日本定位・機能神経外科学会 2014/2/8 口演

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

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

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

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

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

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

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

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

45. 圓尾知之. 細見晃一. 横江 勝. 貴島晴彦. 押野 悟. 影山 悠. 後藤雄子. 清水豪士. 吉峰俊樹. 齋藤洋一. パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の有効性 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/18 Poster

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

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

48. 柳澤琢史. 福間良平. 平田雅之. 齋藤洋一. 貴島晴彦. 押野 悟. 菅田陽怜. 松下光次郎. 神谷之康. 吉峰俊樹. 運動機能障害に対する神経義手を用いたニューロフィードバック療法 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013/10/18 口演

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

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

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

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

47回 日本てんかん学会学術集会 2013/10/12
口演

53. 谷直樹、貴島晴彦、クー ウイミン、押野 悟、
圓尾知之、細見晃一、柳澤琢史、平田雅之、吉峰
俊樹 側頭葉てんかんにおける機能的結合の
変化 第47回 日本てんかん学会学術集会
2013/10/11 Poster

54. 圓尾知之、貴島晴彦、押野 悟、中村 元、谷
直樹、クー ウイミン、枝川 光太郎、吉峰俊
樹 レーザースペックル脳血流計 (LSF) を用い
たてんかんモデルにおける経時的脳機能解析
第47回 日本てんかん学会学術集会
2013/10/11 Poster

55. 貴島晴彦、押野 悟、圓尾知之、クー ウイミ
ン、後藤雄子、枝川光太郎、清水豪士、柳澤琢
史、平田雅之、齋藤洋一、吉峰俊樹、痙攣に対
するバクロフェン髄腔内投与療法 第7回 パー
キンソン病・運動障害疾患コンgres 京王プラ
ザホテル 2013/10/11 教育講演

56. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷直
樹、細見晃一、圓尾知之、齋藤洋一、吉峰俊樹、
パーキンソン病に対する低頻度視床下核脳刺激
療法 -慢性刺激の効果と安全性について 第7
回 パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
2013/10/12 Poster

57. 横江 勝、圓尾知之、細見晃一、貴島晴彦、
押野 悟、影山 悠、後藤雄子、清水豪士、吉
峰俊樹、望月秀樹、齋藤洋一、パーキンソン病
患者に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法での最
適刺激部位の検討 第7回 パーキンソン病・運
動障害疾患コンgres 2013/10/12 Poster
58.

59. 枝川光太郎、押野 悟、貴島晴彦、圓尾知之、
Khoo 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 口演

60. 谷直樹、貴島晴彦、押野悟、圓尾知之、Khoo
Hui Ming、小林真紀、後藤恵、須貝文宣、山口
浩司、三原雅史、木村康義、高橋正紀、西川嘉
郎、生塩之敬、望月秀樹、吉峰俊樹 両側 Gpi-DBS
により改善を認めた Myoclonus-Dystonia の2例
九州山口機能神経外科セミナー 2013/8/17-18
口演

61. 貴島晴彦、小児てんかんの諸問題 第41回
日本小児神経外科学会 2013/6/9 教育セミナー

62. 貴島晴彦、平田雅之、柳澤琢史、森脇 崇、
Morris Shayne、不二門 尚、吉峰俊樹、ヒトにお
ける侵襲的研究の課題と展望 Neuro2013
2013/6/21 シンポジウム

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

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

演

65. 平田雅之、松下光次郎、鈴木隆文、吉田 毅、
佐藤文博、梅田達也、西村幸男、長谷川 功、
安藤博士、シェイン モリス、柳澤琢史、貴島
晴彦、川人光男、吉峰俊樹、脳表脳波を用い
たワイヤレス体内埋込型ブレインマシンインタ
ーフェイス装置 : W-HERBS Neuro 2013
2013/6/21 口演

66. 谷直樹、貴島晴彦、クー ウイミン、押野 悟、
圓尾知之、細見晃一、柳澤琢史、平田雅之、吉
峰俊樹、側頭葉てんかんにおける神経機能結合
変化 Neuro2013 2013/6/20 Poster

67. 圓尾知之、貴島晴彦、押野 悟、中村 元、谷
直樹、Khoo Hui Ming、吉峰俊樹、レーザースペ
ックル脳血流計 (LSF) を用いたてんかんモデル
における経時的脳機能解析 Neuro2013 2013/6/20
Poster

68. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷直
樹、細見晃一、圓尾知之、齋藤洋一、吉峰俊
樹、パーキンソン病に対する低頻度視床下核脳
刺激療法 慢性刺激の効果と安全性について
第27回 日本ニューロモデュレーション学会
2013/5/18 口演

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

70. 圓尾知之、貴島晴彦、押野悟、中村 元、谷直
樹、Khoo Hui Ming、吉峰俊樹、レーザースペ
ックル脳血流計 (LSF) を用いたてんかんモデルに
おける経時的脳機能解析 第36回日本てんかん
外科学会 2013/1/17 口演

71. 谷直樹、貴島晴彦、Khoo Hui Ming、押野 悟、
圓尾知之、細見晃一、平田雅之、柳澤琢史、吉峰
俊樹、側頭葉てんかんでの脳内機能結合変化
第36回日本てんかん外科学会 2013/1/17 口演

72. 貴島晴彦、押野 悟、クー ウイミン、細見晃
一、圓尾知之、谷直樹、柳澤琢史、平田雅之、
加藤天美、吉峰俊樹、限局した皮質病変に対す
るてんかん手術の工夫 第36回日本てんかん外
科学会 2013/1/17 ビデオシンポジウム

73. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷直樹、
圓尾知之、細見晃一、柳澤琢史、平田雅之、吉
峰俊樹、開頭下のフレームレスイメージガイド
定位手術による深部電極留置術 第36回日本て
んかん外科学会 2013/1/18 口演

74. 押野 悟、貴島晴彦、Khoo Hui Ming、圓尾知
之、谷直樹、加藤天美、沖永剛志、下野九里子、
吉峰俊樹、Posterior Quadrantectomy 術後の神経
機能について 第36回日本てんかん外科学会
2013/1/18 口演

75. 二宮宏智、中野直樹、貴島晴彦、加藤天美、
吉峰俊樹、難治性てんかんに対する当院での迷
走神経刺激療法の初期治療効果 第36回日本て
んかん外科学会 2013/1/18 口演

76. 谷直樹、貴島晴彦、押野 悟、圓尾知之、Khoo
Hui Ming、小林真紀、後藤恵、須貝文宣、山口

浩司、三原雅史、木村康義、高橋正紀、西川嘉郎、生塩之敬、望月秀樹、齋藤洋一、吉峰俊樹。両側 GPI-DBS により改善を認めた myoclonusdystonia の 2 例 第 52 回日本定位・機能神経外科学会 2013/1/18 口演

77. 貴島晴彦、柳澤琢史、押野 悟、後藤雄子、圓尾知之、Khoo Hui Ming、谷 直樹 平田雅之、齋藤洋一、吉峰俊樹。バクロフェン髄腔内投与療法は呼吸機能にどう働くのか？ 第 52 回日本定位・機能神経外科学会 2013/1/19 口演

78. 押野 悟、貴島晴彦、圓尾知之、Khoo Hui Ming、後藤雄子、平田雅之、谷 直樹 齋藤洋一、吉峰俊樹。脊髄小脳変性症に対する髄腔内バクロフェン持続投与療法 第 52 回日本定位・機能神経外科学会 2013/1/19 口演

79. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷 直樹、細見晃一、圓尾知之、齋藤洋一、吉峰俊樹。パーキンソン病に対する低頻度視床下核脳刺激療法の長期経過 第 52 回日本定位・機能神経外科学会 2013/1/19 口演

80. 柳澤琢史、福間良平、松下光次郎、平田雅之、菅田陽怜、貴島晴彦、齋藤洋一、Morris Shayne、神谷之康、吉峰俊樹。リアルタイム脳磁計を用いた B M I による神経義手制御 第 52 回日本定位・機能神経外科学会 2013/1/19 岡山コンベンションセンター 口演

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

SOCIETY 2012 2012/12/1

82. 貴島晴彦。脳の発達から考える小児乳幼児難治性てんかんに対する適正な離断範囲について。第 71 回 日本脳神経外科学会学術総会 2012/10/18

83. H.Kishima, S.Oshino, N.Tani, M.Hirata, K.Hosomi, T.Maruo, H.Khoo, T.Yanagisawa, S.Morris, A.Kato, T.Yoshimine. Recovery Of Memory Function Following Selective Amygdalohippocampectomy Via The Inferior Temporal Gyrus. AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 2012 2012/12/1

84. Khoo Hui Ming、貴島晴彦、押野 悟、谷 直樹 細見晃一、圓尾知之、齋藤洋一 吉峰俊樹。パーキンソン病に対する低頻度 - 視床下核脳刺激療法の試み。第 26 回 日本ニューロモデュレーション学会 2012/5/26

85. 圓尾知之、細見晃一、貴島晴彦、押野悟、Morris Shayne、影山悠、Khoo Hui Ming、吉峰俊樹、齋藤洋一。パーキンソン病に対する反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)。第 26 回 日本ニューロモデュレーション学会 2012/5/26

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

厚生科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合研究報告書

分担研究課題：臨床試験実施に向けた体制整備と研究デザインの検討

研究分担者 梅垣 昌士 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学特任研究員

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

A．研究目的

分担者は、研究代表者らが開発を進める49Chによる脈絡膜上経網膜電気刺激（STS）法デバイスの臨床試験実施にあたっての必要な情報収集、実施体制の整備等を行うことを研究目的とした。

B．研究方法

大阪大学医学部附属病院において医師主導臨床研究を実施するにあたり、臨床研究デザイン（実施計画書）立案に必要な情報収集、実施体制の整備を大阪大学医学部附属病院未来医療開発部との協力のものに進める（倫理面への配慮）

今年度の研究活動内容においては特段倫理面で配慮を要する事項はなかった。研究全体としては、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に基づきおこなった。

C．研究結果

本研究の臨床研究プロトコルデザイン策定にあたり、神経眼科領域ならびにプロトコルデザイン策定に関して必要と思われる基礎資料収集を行い、実施計画立案に寄与した。

D．考察

今年度は、当初計画通り、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部におけるサポート体制のもと、プロトコル策定を終え、慢性臨床試験を開始した。今後将来的な治験の実施を見据え、現在実施中の臨床試験において生じうる問題点を十分観察し、さらなる情報収集を継続すべきと考えられた。

E．結論

当初計画通り、今年度より慢性臨床試験が開始された。

F．健康危険情報

該当する危険あり（詳細）/なし

G．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究課題
STS 人工網膜システムによる人工視覚の評価法、リハビリテーション法の確立

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

研究要旨：

人工視覚を使った視機能回復のためのリハビリテーション法開発のために、1) 目標と手先の位置の情報のほかに、背景情報が到達運動の学習に利用されているかどうか、2) 背景に対して目標位置を表現する「背景座標系」が脳のどこにあるか、3) 健常被験者の視線移動の時系列の規則性を解析し、定量的なモデルとして表現できるかどうかを検討した。その結果、1) 我々の脳は背景の中で目標の位置を特定して、運動の修正信号の生成に利用していること、2) 「背景座標系」が頭頂葉 前頭葉 側頭葉を含む神経ネットワークに表現されていること、さらに3) 顔の動き、大きさ、新規性、口の動き、の4項目で定義される「顔の顕著性」が最も大きい顔を選んで視線を移動させていることが明らかになった。これらの成果は人工視覚を使った機能回復のリハビリテーションに応用可能である。

A. 研究目的

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

最近の研究によると、我々は認識対象の位置を背景を基準にした座標系でも表現しているらしい(Boi ら, *Current Biology* 2011)。しかし、背景の情報が到達運動の修正にも影響を与えるかどうかについてはなんら知見がない。そこで、H24年度は、まず、目標と手先の位置の誤差に基づく修正過程のモデルとして「プリズム順応」の実験系を採用し、四角等で表現した単純な背景の情報が「プリズム順応」を促進したり阻害したりするかどうかを調べた(実験1)。

もし背景の情報も有効に利用されているとすれば、脳の中には背景を基準として目標位置を表現する「背景座標系」が存在することを強く示唆する。H24年度の成果を受けたH25年度は、「背景座標系」の神経基盤を解明することを目的として、機能的磁気共鳴画像法(fMRI法)を用いた研究を

行った(実験2)。

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

B. 研究方法

実験1

対象：37名の健常自発参加者を対象として研究を行った。参加者には規定の謝金を支払った。
課題：1) 背景として枠を置き、ランダムな場所に提示した目標に到達運動を行わせた。2) 運動中(0.3秒程度)は液晶シャッターで視覚を遮断し、画面に触れた瞬間に視覚フィードバックを0.3秒与えて、誤差の信号をフィードバックした。3)

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

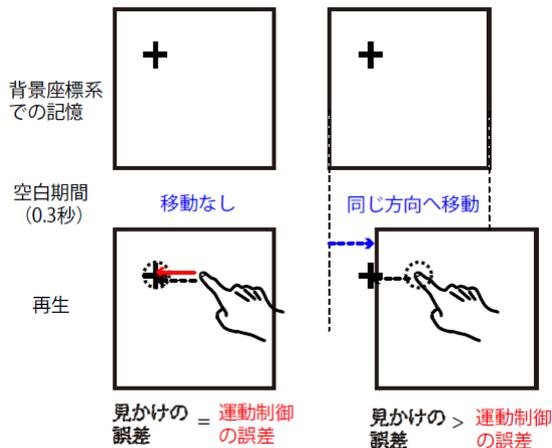


図1 実験1のデザイン。

(倫理面への配慮)

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

実験2

対象: 45名の健常自発参加者を対象として研究を行った。参加者には規定の謝金を支払った。
 課題: 1) 被験者はMRIスキャナーの中に仰臥して、ミラーに映る画像中の十字を固視する(図1a)。2) 2-8秒の後、枠が右または左に提示される。3) その2秒後にターゲットが左・中・右の3箇所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グかを弁別して、リングであれば手元のボタンを押す。**目標の位置を背景座標系で表現する脳の領域では、背景の枠に関して同じ場所に目標が提示されると、順応によって徐々に反応が低下すると予想される。一方、目や頭に固定された座標系を表現する脳の領域では、画面上の同じ位置に目標が提示されると順応を起こすと予想される。** 得られたMRIデータ時系列をStatistical

Parametric Mappingソフトウェアを用いて解析して、各条件で順応する脳の領域を描出した。

(倫理面への配慮)

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

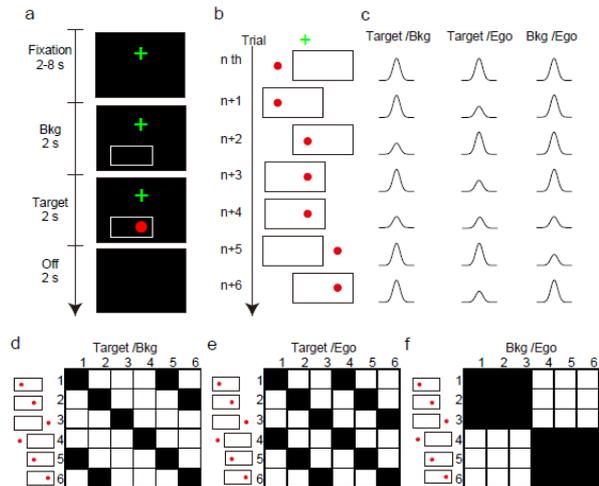


図2 実験2のデザイン。被験者はMRIスキャナーの中で画面の十字を固視する。枠が出た後に提示されるターゲットが、単なる丸かリングかを弁別する課題を行っている際の脳活動を計測した(a)。枠は左右2箇所、ターゲットは左・中・右の3箇所のいずれかに提示されるので、刺激パターンは6通りある(b)。枠に対して同じ位置にターゲットが提示されたときに、順応して脳活動が低下する領域を探した。

実験3

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

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

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

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

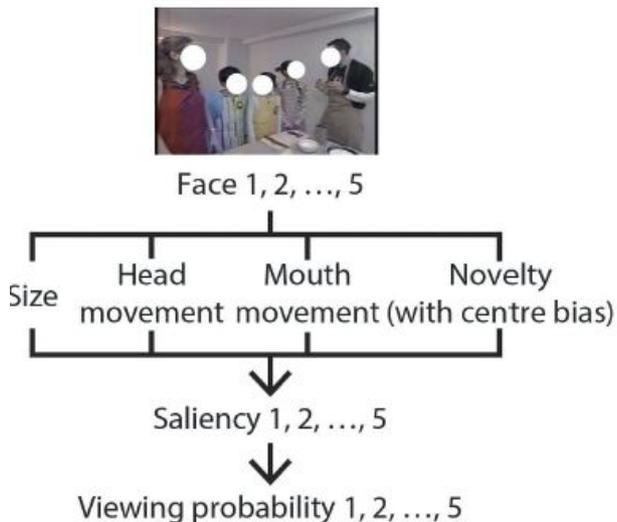


図3 顔顕著性モデル（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

実験1

移動なし条件では、通常プリズム順応が生じた。つまり、プリズムを入れると視野の移動方向に誤差が生じ、試行とともに減少した（図4中央）。そしてプリズムを外すと（61試行目）逆向きに大きな誤差が生じた（残効、矢印）。2）一方、**同方向移動条件ではプリズム順応が生じなかった**（図

2左）。反対方向条件では逆に促進された（図2右）。これらの結果は、**運動誤差の計算に背景座標系が使われていることを明瞭に示す**（Uchimuraら、*Journal of Neuroscience* 2013）。

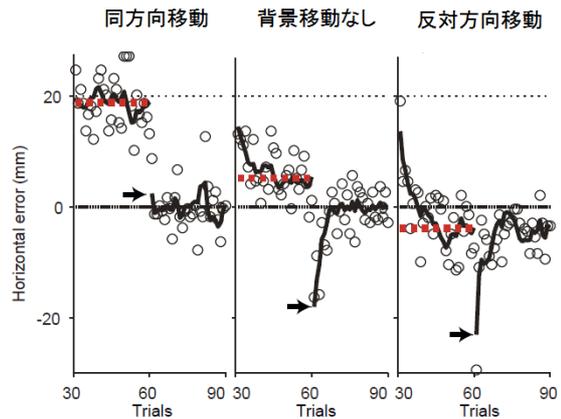


図4 背景移動の効果。背景を移動することでプリズム順応を加速（右、反対方向移動）あるいは原則（左、同方向移動）することができた。

実験2

背景に関して同じ位置にターゲットを提示した場合には、図5の暖色で示す領域に有意な順応が生じた。一方、目や頭に固定した自己中心座標系ではターゲットに関する有意な順応は生じなかった。背景が自己中心座標系に関して同じ場所に提示された場合は、寒色の領域に有意な順応が観察された。（Uchimuraら、投稿中）。

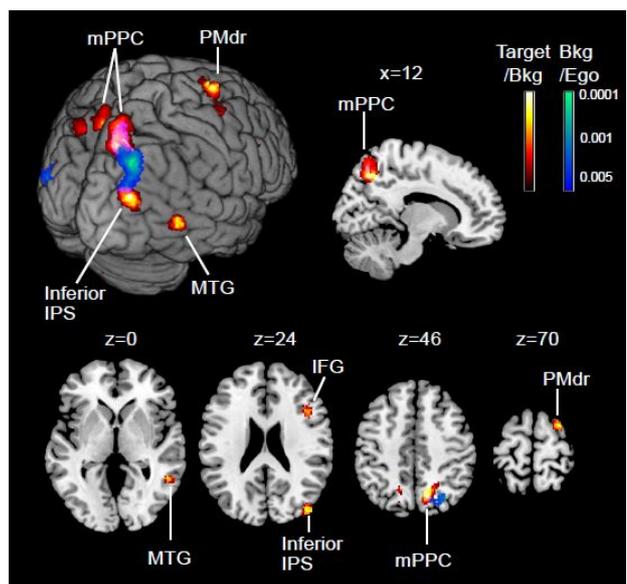


図5 背景座標系の神経基盤。mPPC: 後部頭頂葉内側領域, Inferior IPS: 下部頭頂間溝, PMdr: 背側運動前野吻側領域, MTG: 中側頭回。

実験3

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

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

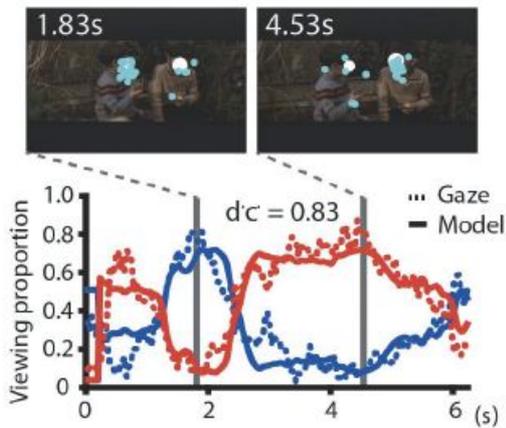


図6 視聴率変化とモデル予測の一例
視線の視聴率変化(点線)とモデル予測(実線)はよく一致した。d.c.は決定係数を表す。

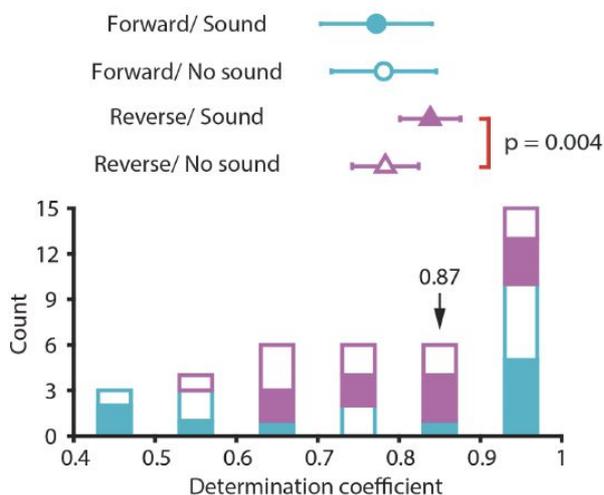


図7 顔顕著性モデルの決定係数の分布
中央値は0.87であった。

D. 考察

プリズム順応は背景を視野をずらす方向と同じ方向に移動するとキャンセルされ、反対方向に移動すると促進された。この結果は到達運動の修正過程に、目標と手先の位置情報だけでなく、背景の情報も利用されていることを明瞭に示している。つまり、我々は脳には背景座標系が存在することを示すことに成功した(実験1, Uchimura & Kitazawa, 2013)。

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

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

人工視覚の入力装置には、通常のCCDあるいはCMOSカメラが想定されている。軽量小型のCMOSカメラですら画素数は数十万を数え、視野の中の人や物、さらには背景の情報まで、多くの情報を含んでいる。

一方、現在開発中の人工視覚装置の刺激電極数は7x7の49個である。数十万の画素数の情報からいかに有効な情報を49個に圧縮して提示するのがよいのだろうか。実験1の結果は、カメラの情報から手の位置と目標の位置を抽出するだけでなく、机の輪郭等の単純な背景情報を抽出して提示することが、到達運動の誤差修正に寄与していることを示している。また、実験3の結果は、1) 顔の抽出、2) 大きさの計算、3) 顔全体の動きの計算、4) 口の抽出、5) 口の動きの有無の検出、6) 新規に登場してからの時間経過、の情報さえあれば、すぐに応用することが可能である。顔の抽出に関してはすでにデジタルカメラに搭載されているし、表情検出アルゴリズムを使えば口の動きの検出も容易だろう。顔の大きさや顔全体の動きの検出はさらに容易なはずである。つまり、既存の画像処理技術を応用するだけで、現在の視野のどの顔に眼を向けるのが自然か、が瞬時に計算できるはずである。

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

E . 結論

我々の脳は、1) 到達運動の修正に、目標と手先の位置だけでなく背景の情報も有効に利用していること、2) 顔を検出して、大きさや動きなどの少数の情報を組み合わせて比較して、眼を向けるべき顔を選んでいることが明らかになった。これらの成果は人工視覚を使った到達運動のリハビリテーションと、適切なタイミングで人の顔を見る、という行動を回復するためのリハビリテーションに応用できるだろう。

F . 健康危険情報

該当する危険なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uchimura M & Kitazawa S. Cancelling prism adaptation by a shift of background: a novel utility of allocentric coordinates for extracting motor errors. *The Journal of Neuroscience* 33:7595-7602, 2013.
- 2) Suda Y & Kitazawa S. A model of face selection in viewing video stories. *Scientific Reports* 5: 7666, 2015.

2. 学会発表

- 1) Uchimura M & Kitazawa S. Cancelling prism adaptation by a shift of landmarks during reaching. Human Frontier Science Program Group Meeting, July 13, 2012, Lyon, France.
- 2) 内村元昭 北澤茂. 背景の移動によるプリズム順応の無効化. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ ポスター発表 2012年7月26日, 仙台.
- 3) Uchimura M & Kitazawa S. Cancelling prism adaptation by a shift of landmarks during reaching. Nanosymposium in 37th Annual meeting of the Society for Neuroscience, 830.10. October 17, 2012, New Orleans, USA.
- 4) 北澤茂 .眼を動かしても世界が動かない理由 . The 70-th BioMecForum 21 招待講演, 大阪大学 シグマホール, 大阪, 2013年10月5日
- 5) 北澤茂 .目を動かしても世界が動かないのはなぜか . 第31回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会特別講演, ホテルグランヴィア大阪, 大阪, 2013年8月24日
- 6) 北澤茂 . ころの時間・ころの空間 . 国際高等研究所・研究プロジェクト「心の起源」「心の先端研究の新たな地平」, 国際高等研究所, 京都, 2013年7月7日
- 7) Inoue M, Uchimura M, & Kitazawa S. Increase of end-point errors in reaching induced by microstimulation to the primary motor and premotor cortices. 38th Annual meeting of the

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

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

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

H . 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

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

研究分担者 太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学 教授

研究要旨：高分解能化，視野広角化を実現するスマート電極型の人工網膜システムについての研究を行った。広範囲な刺激を可能とするスマート電極を 2 式駆動するシステムの開発として，機能解析用の電極プロトタイプと術式評価用の二叉刺激電極アレイを試作し，その基本実証を行った。また，高い安全性と耐久性が見込める半導体チップ内蔵型スマート電極構造を提案し，プロトタイプを試作した。試作した電極を摘出豚眼に埋植し，刺激機能を実証した。

A．研究目的

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

B．研究方法

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

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

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

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

C．研究結果

図1に示すようなスマート電極を作製した。Pt弾丸電極は亜急性臨床試験に使用された電極とほぼ同じ構造，材質である。Pt弾丸電極のフレキシブル基板への接合は，Ptワッシャーを用いてPt弾丸電極をかしめて固定する方法を新たに開発し，良好な固定を得ることに成功した。またCMOSチップはフリップチップ実装によりフレキシブル基板に実装した。実装したスマート電極を用い

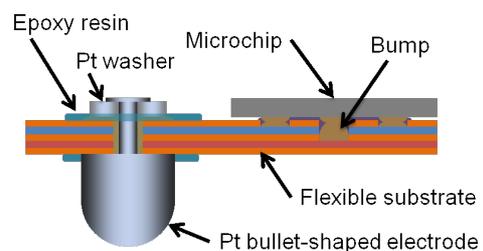


図1 スマート電極構造模式図

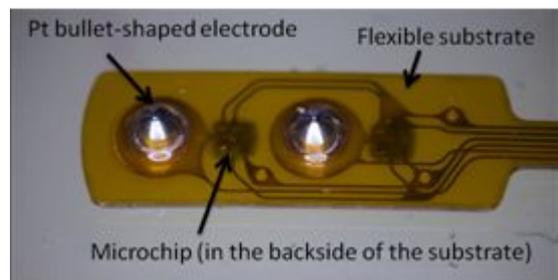


図2 ネコ埋植実験用スマート電極（2極）

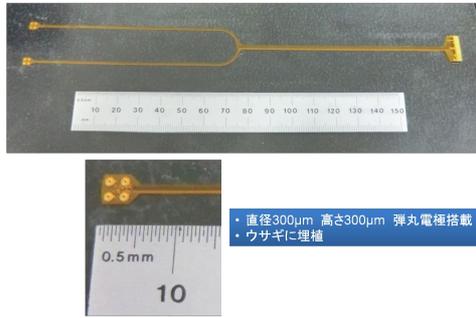


図3 2叉刺激電極アレイ

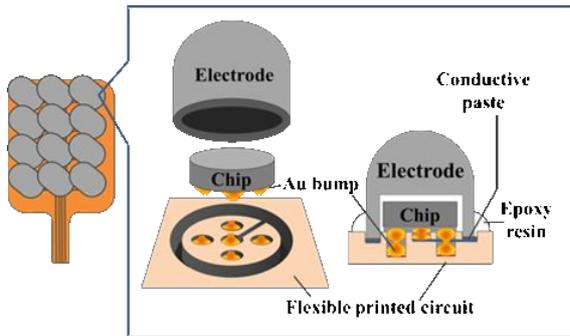


図4 半導体チップ内蔵スマート電極構造図

て、PBS中での電荷注入実験を行い正常の動作を確認した。更に、このスマート電極を2極実装した電極アレイデバイスを試作し(図2)、ネコによる *in vivo*での機能実証を行った。ネコ眼球に試作デバイスを埋植し、双極性パルスにより網膜を電気刺激した結果、視交叉に刺入した電極により神経応答を観測することができた。

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

電極内蔵型のスマート電極(図4)については、専用半導体チップを設計した。チップ試作サービスによってチップを作製し、シリコンエッチング加工により直径 $400\mu\text{m}$ の小型円形チップを切り出した。このチップを組み込む電極はチタン製とし、電極表面は白金コーティングした。電極の弾丸型の形状は、亜急性臨床試験に使用した電極とほぼ同一の直径 $550\mu\text{m}$ 、高さ $500\mu\text{m}$ とし、内部にチップ組み込み用キャビティを形成した。作製したチップと電極をポリイミド製のフレキシブル基板に実装した。まず半導体チップをフリップチップ実装し、続いて電極で覆って基部を樹脂シーリングした。試作した電極を図5に示す。

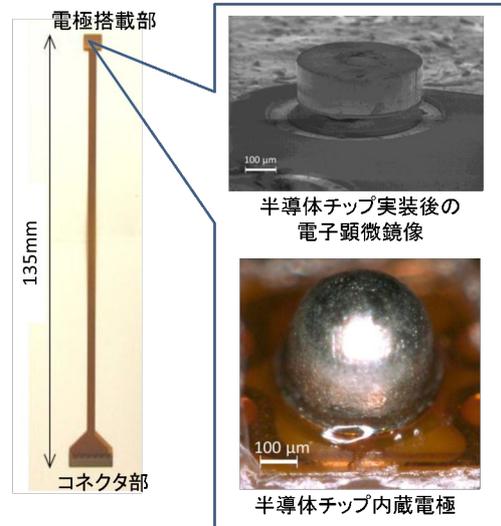


図5 試作した半導体チップ内蔵電極



図6 摘出豚眼を用いた機能評価

図6に示すように、試作した電極を摘出豚眼に埋植して、機能評価を実施した。電極は埋植した状態で正常に動作し、外部からの制御信号で設定した波形と強度で刺激電流を出力可能であることを確かめた。

D. 考察

試作したプロトタイプ電極が正常動作したことから、提案したスマート電極を用いた高機能人工網膜システムのコンセプトが実証された。今後は長期埋植時の耐久性についても評価する必要がある。また、より高性能な刺激電極とするために、電荷注入効率が高いフェムト秒レーザー加工Pt電極やIrOx, TiN等をコーティングした高性能電極を試作して特性を評価すると共に、長期安定性を確認する必要がある。

E. 結論

CMOSチップとPt弾丸電極から構成されるスマート電極の試作とその基本特性評価をPBS中およびネコ眼内埋植による網膜刺激実験で行い、正常な動作を確認した。またより広い視野を獲得する

ための二又デバイスを試作し，基本特性の評価と術式の確認を行い，良好な結果を得た。さらに半導体チップ内蔵型のスマート電極も提案した。専用チップと電極を設計試作して，チップ内蔵電極を完成させた。試作した電極を摘出豚眼に埋植して評価し，集積化した機能が正常動作する事を確かめた。

F．健康危険情報

該当する危険なし

G．研究発表

1. 論文発表

- Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Takashi Fujikado and Jun Ohta, "Fabrication of Fork-Shaped Retinal Stimulator Integrated with CMOS Microchips for Extension of Viewing Angle," Sensors and Materials, Vol. 26, No. 8, pp. 637-648, 2014.
 - Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Performance improvement and functionalization of an electrode array for retinal prosthesis by iridium oxide coating and introduction of smart-wiring technology using CMOS microchips," Sensors and Actuators A: Physical, Vol. 211, pp.27-37, 2014.
 - 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 Transactions on Electrical and Electronic Engineering, Vol. 8, No. 3, pp.310-312, 2013.
 - Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Smart electrode array device with CMOS multi-chip architecture for neural interface," Electronics Letters, Vol. 48, No. 21, 1328-1329, 2012.
 - Yi-Li Pan, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Optimization of Sputtering Condition of IrOx Thin Film Stimulation Electrode for Retinal Prosthesis Application," Journal of Physics: Conference Series, 352, 012005-8, 2012.
- ### 2. 学会発表
- Toshihiko Noda, Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China. (Invited), (keynote)
 - Takumi Fujisawa, Toshihiko Noda, Yasuo Terasawa,

Hiroaki Takehara, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "Smart electrode devices with CMOS microchips for retinal prosthesis," International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2014 (Bio4Apps 2014), Nov. 17-19, 2014, Shanghai, China.

- Toshihiko Noda, Takumi Fujisawa, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Hiroaki Takehara, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Fabrication of a smart electrode array with built-in CMOS microchips for STS retinal prosthesis," The 8th Biennial World Congress on the Relationship between Neurobiology and Nano-Electronics Focusing on Artificial Vision (The Eye & the Chip), Sep. 29, 2014, Michigan, USA.
- 藤沢 匠, 野田 俊彦, 寺澤 靖雄, 田代 洋行, 竹原 宏明, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳, "人工視覚用 CMOS チップ内蔵型スマート電極デバイスの刺激機能実証," 平成 26 年応用物理学学会秋季学術講演会, 2014/9/17.
- Jun 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.
- Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "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, 黒木 渉平, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 寺澤 靖雄, 太田 淳, "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," 平成 25 年応用物理学学会秋季学術講演会, 16a-C4-5, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2013/9/16.
- Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta, "A Smart Electrode Array Devices with CMOS Microchip for Neural Interface," International Conference on BioElectronics, BioSensors, Biomedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2012 (Bio4Apps 2012)" Nov., 2012, Singapore.
- 平松 祐樹, 東丸 幸江, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 寺澤 靖雄, 神田 寛行, 不二門 尚, 太田 淳, "CMOS チップ搭載フォーク形人工視覚デバイスの作製と機能実証", 平成 24 年応用物理学学会秋季学術講演会, 愛媛大学, 2012/9/12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

野田俊彦，笹川清隆，徳田崇，太田淳，“生体
用高機能電極”，特願 2013-028006，平成 25
(2013) 年 2 月 15 日

分担研究課題： STS 型人工網膜システムの開発に関する研究
（体外装置の有効性・体内装置の耐久性について）

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：49ch 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にあたり、以下の研究を行った。

人工視覚で S/N の高い光覚を得るには刺激電極数を抑制しつつ識別のし易い変換処理が有効である。カメラの撮影画像から網膜を刺激する 7 × 7 ch の電極アレイへ刺激信号を出力する二値化処理と輪郭抽出の変換処理の違いを人工視覚シミュレーターで比較した。カメラに写る対象物のサイズが大きくなると、輪郭抽出の方が二値化処理より刺激電極数が少なくなる傾向が確認された。但し、シミュレーターを装着した健常者の見え方と、人工視覚システムを埋植した患者の見え方は同じでなく、疾患の状態もシミュレーターに反映するアルゴリズムを追加する必要がある。

1 年間の臨床研究で使用する体内埋植装置の耐用期間を生理食塩水中での加速試験を行いアレニウスプロットにより 484 日と推定した。装置の主な故障原因はエポキシ樹脂封止部への浸水であり、アンカー効果から化学結合が期待されるシリコン樹脂包埋及び金粒子の拡散接合技術に改善して、耐用期間の大幅な改善効果が得られた。

単極電極での慢性通電試験から、長期慢性刺激の生体に対する安全性を示したのに続き、家兎眼に 49 極電極アレイを留置し、一日 8 時間の通電を 1 ヶ月間行い網膜に損傷が生じるか否かを調べた。試験を行った 5 眼すべてについて、蛍光眼底観察、組織標本観察等で電気刺激に伴う明らかな損傷は認められなかった。一方で残存強膜厚は通電に伴い増加する傾向のあることが示唆された。

カメラ画像の刺激信号への変換処理

A．研究目的

STS方式の人工視覚システムで網膜への電気刺激を続けると、視野に霞がかたがり自己発火が生じて、S/Nの低下が起きることが2010年に実施した亜急性臨床研究で確認されている。これを低減する為に、単位時間あたりに刺激出力する電極数を減らすとともに、対象物の認識をし易くする効果的な刺激方法を探索する。

B．研究方法

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

図 1-1の操作画面で以下の各種設定を変更しながらその効果を確認できるジグを開発した。

カメラで取得した画像（図 1-1の ）に対し、画像処理（輪郭抽出(Sobel)・輪郭強調）の処理を加える。（処理無しも可能）（図 1-1の ）

7 × 7 の電極エリアに画像を分割した各電極

用画像の二値変換出力または多値出力（グレースケール化）する。（図 1-1の ）

7 × 7 の画像に対して画像処理（輪郭抽出(Sobel)・輪郭抽出(Canny)）の処理を加える。（画像処理無しも可能）（図 1-1の ）

画像処理の結果を表示してカメラ入力画像と比較し評価する。（図 1-1の 、 ）

これらの条件を組み合わせると刺激電極数を減らしても対象物の認識がし易い画像処理工程について定性的に検討し、視認性と通電電極数を抑える効果について調査した。具体的にはヘッドマウントディスプレイ(HMD)にビデオカメラを接続した人工視覚シミュレーター（図 1-2）で液晶モニターに表示した視標を撮影して社内ボランティアの健常者の5名（24～42歳、中央値37歳）使って調査した。（図 1-2）初めに被験者5人が平均正答率50%で識別できる図形(三角)視標と文字(E)視標の二値化及び輪郭抽出処理の最小視角を測定し、（図 1-2）このサイズを1倍、1.5倍、2.5倍にして二値化処理と輪郭抽出処理の画素数を比較した。

（倫理面への配慮）輝度、使用時間に配慮し人工視覚シミュレーターの使用による眼精疲労を

回避する。

C．研究結果

図1-3、図1-5に示す輪郭抽出後に二値化する処理が有効であると考えられた。

(A) 数字の0を入力画像にして、輪郭抽出のオフ(図1-2)/オン(図1-3)を比較した。輪郭抽出オンにすると白い背景は黒くなり文字の輪郭部分が白くなる。この結果、刺激する電極数を32%減らして(31ch 21ch)0と識別することができた。

(B) 黒い背景に比較的大きい面積で単純な形状の対象物(白いコーヒーマグ)を入力画像にして、輪郭抽出のオフ(図1-4)/オン(図1-5)を比較した。輪郭抽出をオンにすることで輪郭のみの刺激となり、刺激出力する電極数を10%低減して(20ch 18ch)形を認識することができた。

(C) 人工視覚シミュレーターによる調査で基準となる視標サイズ(認識出来る最小のサイズ)は、図形(三角)視標では、二値化、輪郭抽出ともに視角5.3度、文字(E)視標では、二値化が8.3度、輪郭抽出では16.7度になった。そしてこの最小サイズを基準に、1倍、1.5倍、2.5倍のサイズで認識した図形(三角)視標及び文字(E)視標視標の平均通電電極数をカウントした結果を(図1-9)(図1-10)に示す。両方の視票で視標サイズが1倍では、二値化の方が通電電極数は少なくなり、2.5倍では、輪郭抽出の方が少なくなった。

D．考察

(A)文字については輪郭抽出を行う事で線の輪郭を検出するため、白地に黒い文字が書かれていても黒字に白い文字が書かれていても同じ画素で刺激する事が出来る。

(B)一方、視角に対して白い部分の面積比が大きくなる食器等では輪郭抽出を行う事で刺激画素数を減少させる効果が見られる。

(C) 二値化処理では黒地に白で表示される視標が大きくなると画面に占める高輝度の箇所が増え、通電電極数が増加するのに対し、輪郭抽出では、視標が大きくなると視標の一部が視角からはみ出すことで、輪郭線の本数が減り、通電電極数が減少する。(図1-11)但し、白黒が反転した視標では逆の状況となり二値化処理は見るものの明るさとサイズにより刺激電極数が大きく変化するのに対して、輪郭抽出では通電電極数の変化が少なくなる傾向がある事が推察される。

但し、手術を受けた患者が光覚を認識できる電極数は疾患の状態に依存(1例目:28/49、2

例目:47/49)し、視野内のPhospheneの位置と電極の配置も必ずしも一致しないため、実際に患者の見え方を反映したシミュレーターの表示アルゴリズムを検討をする必要が有る。

E．結論

カメラ画像から刺激電極の刺激信号への変換処理について、二値化と輪郭抽出処理の比較をして、輪郭抽出処理が刺激電極数を減らして形が認識できる処理技術としてより適している事を、健常者が人工視覚シミュレーターを装着した調査で確認したが、Phospheneを誘発しない電極があったり、電極配置とPhospheneを感じる位置が異なる電極があり、このような事も含めてカメラ画像の刺激信号への変換処理方法について引き続き検討する。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表
無し
2. 学会発表
第50回日本眼科学会総会、通電電極数の抑制を目指した人工視覚システム向け画像処理法の検討、伊藤邦彦(ニデック)

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特願2012-260735(出願日H24.11.29)
視機能評価プログラム及び視機能評価装置
発明者:不二門尚、神田寛行、杉浦基弘、伊藤邦彦
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

体内埋植装置の耐用期間(加速試験)

A．研究目的

(A)1年間の慢性臨床研究を実施するにあたり研究期間中装置が故障せずに動作することを加速試験によって予測する。

(B)また、治験装置として10年間以上の耐用期間を目指すして改良を加える。

B．研究方法

(A)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）で予測するために、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）に工業試験用の体内装置（図 2-1）を浸し、49ch、Cathodic first・Biphasic Pulses、First pulse duration:500 μ sec、Inter pulse duration:50 μ sec、1st/2nd pulse ratio 1:1、Current Amplitude:1.2mA、Energization:24h/day の連続通試験を行い、故障するまでの時間を調べる。これらの異なる温度での装置寿命から 37（体温）での装置寿命を予測して 1 年間の臨床研究が遂行できる事を確認する。

(B)上記試験での故障原因を調べて、対策を施し耐用期間の改善効果を確認する。

（倫理面への配慮）

使用材料の生体安全性を確保する。

C．研究結果

(A)50 と 80 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 日目と 13 日目、50 の試験では 121 日目と 156 日目にマルチプレクサ IC の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）であった。（図 2-2）

(B)故障原因はポキシ樹脂包埋部への浸水とマルチプレクサ IC 封止ガラス材料の腐食であった。

エポキシ樹脂とセラミックの接着は主にアンカー効果によると考えられ、これを酸素プラズマと生体適合性のあるカップリング剤を併用したシリコン樹脂との化学的な接合へ改善した。この効果を確認するために片面に楕形金属配線を施したセラミック基板の配線面のみをエポキシ樹脂で覆った試料（界面有り）及び表裏面をエポキシ樹脂で覆った試料（界面無し）そしてシリコン樹脂で配線面のみを覆った試料を 70 の PBS（リン酸緩衝生理食塩水）に浸して（図 2-3）端子間のインピーダンスの経時変化を FRA インピーダンスアナライザー（AutoLab）で測定した結果が（図 2-4）である。エポキシ（界面有り）試料が 3 日目、エポキシ（界面無し）試料が 100～165 日目に線間インピーダンスが 100k Ω 以下まで低下したが、シリコン樹脂で絶縁した試料は 340 日経過しても高いインピーダンスを保持している。

マルチプレクサ IC 封止ガラス材料は熱処理工程に配慮してアルミナセラミック（熱膨張係数 6.9×10^{-6} ）と熱膨張係が極力近い光学ガラス材料（OHARA 製 S-BAL35、熱膨張係数 6.7×10^{-6} ）を使用していたが、耐食性を改善するために材

質を見直した。（SCHOTT 製 D263T、熱膨張係数 7.2×10^{-6} ）また、ガラスリッドとアルミナセラミックの気密封止に金粒子の拡散接合（図 2-5）を導入して製作した評価用試料は 70 の PBS（リン酸緩衝生理食塩水）中に連続 19 ヶ月浸漬しても浸水やヘリウムリーク試験で異常が認められない性能を得ており、改良した封止技術の効果が確認されている。

D．考察

図 2-2 の準用予測のプロットは 50、80 各温度で N=2 の試験であったが各温度で大きいばらつきは無く品質が比較的安定している事が推測された。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。なお、1 例目の臨床研究の装置埋植期間は 2014/1/30～2015/2/12 であり、1 年間の臨床研究が終了して装置は既に摘出されている。臨床研究期間中、安全機能が働いて一時的に運転の制約を受ける事はあったが概ね計画された期間装置は動作し、大きな問題は無かった。摘出した体内装置の状態を調査してその結果を治験装置に反映させていく。

E．結論

新しい医療技術を基礎研究から臨床研究、更に治験へと適切な段階で効率良く移行するためには新しいフェーズに向けての課題解決や研究成果のタイムリーなフィードバックが大切である。一年間の慢性臨床研究に必要な耐用期間は概ね確保しており、治験で使用する医療機器に求められる更に長期の耐用期間についても封止技術を根本的に改善した事で良好なデータが得られており、引き続き 10 年以上の信頼性確保のために検証をして行く。

F．健康危険情報

なし。

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

なし

網膜への電気刺激の安全性検証（動物実験）

A．研究目的

これまでに行ってきた単極電極での慢性通電試験から、長期慢性刺激の生体に対する安全性が示されてきた。また臨床研究に用いる49極電極アレイを長期間生体に通電することなく埋植しても、損傷は発生しないことを報告してきた。一方でこの49極電極アレイを用いて実際に通電を行う試験はこれまで行われていなかった。49極の電極すべてを用いた電気刺激は、単位時間当たり投入される電荷量は、全体としては単極電極刺激で投入される電荷量より著しく大きい。このような電気刺激が生体に及ぼす影響は明らかではない。本研究では、49極電極アレイを用いた電気刺激が生体に与える影響を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

本研究では、家兔（日本白色種）5羽を使用した。

[埋植手術]

まず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、頭蓋骨上の頭皮を切開し頭蓋骨を露出させ、頭蓋骨上にアンカーネジおよび骨セメントを用いて電子回路基板を内蔵した中継ボックスを固定した。その数日後に眼球手術を実施した。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、片眼を対象に手術を施した。刺激電極は、下方の結膜を円蓋部切開し、後極部強膜を露出して、角膜輪部より10mm付近から強膜ポケットを作成した。強膜ポケットに刺激電極（図3-1）を挿入し、電極基盤を強膜に縫着した。硝子体電極は、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。それぞれの電極から延びるケーブルを強膜に縫着し、固定した。眼窩から頭蓋に至る皮下トンネルを形成し、これを用いてケーブルを眼窩より頭蓋へと導いた。最後にケーブルの末端を頭蓋骨上に設置された電子回路基板上の端子に接合した。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の点眼（1回/日）を行った。

[通電]

家兔にジャケットを装着させ、背部のポケットに設置された刺激装置を用いて通電を行っ

た。49極中40極の電極に対して、Cathodic-First、パルス高さ1.2mA、パルス長さ0.5ms（1st phase）+0.5ms（2nd phase）、繰り返し周波数20Hzの通電を行った。49極全てに通電しなかった理由は、刺激装置が複数の電極に同時に通電できない仕様上、20Hzの繰り返し周波数を実現するために通電電極数を減らす必要があったためである。

[観察]

慢性通電開始前および通電後に、眼底写真撮影、蛍光眼底造影、前眼部観察、OCTによる断層撮影、およびデバイスの動作確認のための通電波形記録を行った。慢性通電終了後に動物を屠殺し眼球の組織標本を作成し、HE染色後に観察を行った。

（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

[前眼部観察]

1/5例においてMUX部分と硝子体電極埋植部周辺結膜における結膜裂傷の兆候が見られた（図3-2）。その他の4/5例については結膜裂傷に至るほどの兆候は認められなかったがMUXの角部分結膜にテンションがかかっていた。以上の結果からデバイスの形状の改良を行なった方が良いことが示唆された。

[眼底および蛍光眼底検査]

眼底観察にて、5例全てにおいて通電期間を通し眼内の出血や混濁眼等の異常所見は認められなかった。蛍光眼底検査では、一部MUX側の電極上に若干低蛍光箇所が見られたが（2/5例）通電期間を通し、顕著な血管閉塞や損傷等の異常所見が認められたものはなかった。

[OCT検査]

4ch、25ch、46chを観察箇所として埋植期間を通して網膜断層像の観察を行った。残存強膜厚の変動は見られたものの5例全てにおいて、網膜の層構造に異常所見は認められなかった。

[残存強膜厚の経時変化]

5例全てにおいて4ch、25ch、46chの3カ所の残存強膜厚は通電前と比較し通電1週目に増加した。これは統計学的にも有意傾向にあると言える（4ch：p = 0.06、25ch：p = 0.04、46ch：p = 0.09、paired t-test）。同様に、通電期間中1ヵ月間の残存強膜厚の変動につ

いては個体差が見られるが、通電前と比較し1ヵ月間の通電後では、残存強膜厚は増加傾向にあると言える(4ch : p = 0.06, 25ch : p = 0.02, 46ch : p = 0.01, paired t-test)。また、1ヵ月間通電を行った本試験と、過去に行った非通電試験(本試験と同じ49ch多極電極を埋植)との残存強膜厚変化量平均値の比較を行った(図3-3)。本試験(通電有)では術後1週目から刺激1ヵ月後の変化量平均値(4ch, 25ch : n=4, 46ch : n=5)、非通電試験では術後1週目から術後1ヶ月目の変化量平均値(4ch, 25ch, 46ch : n=3)で評価を行った。図3-3より、4ch, 25ch, 46chの3カ所全てにおいて通電無では残存強膜厚が減少、通電有では肥厚していた。統計学的にも、4chについては通電の有無による残存強膜厚変化量に有意な差が認められた(4ch : p = 0.004, 25ch : p = 0.06, 46ch : p = 0.86, Unpaired t-test)。変化量を見るポイントが通電1ヵ月目、術後1ヵ月目と通電、非通電とで違いがあるため断定はできないが、これらの結果より、残存強膜厚の変化量に通電の有無の影響があると推測された。本試験にて、通電による残存強膜厚の肥厚傾向が示唆されたが、網膜機能に異常は認められていない。その他、電極周辺組織において炎症や損傷等の明らかな異常所見は認められていないため、慢性刺激による網膜への安全性は確認できたと示唆される。

[組織学的検査]

1ヶ月通電後の網膜の組織学的評価より、5例全てにおいて電極周辺強膜に線維芽細胞の発生が認められたが、特に目立った異常所見は見られなかった。

[刺激電流波形]

5例すべてについて電流波形および振幅は試験期間全体を通して正常であり、問題なく機能することが確認された。

[摘出後のデバイス動作確認]

摘出後のデバイスの動作を確認した。5例中4例に1ヶ月間埋植されたデバイスは摘出後も正常動作することが確認された。1例については、摘出後の検査で異常動作を示したが、一晚の乾燥処理後の再検査では正常動作した。

D. 考察

本試験で採用した刺激条件は40極から装置が出力可能な最大出力で刺激し続けるという過酷条件である。しかしながら電気刺激に起因する明らかな組織損傷は発生しなかった。従って49極電極を用いた1ヶ月間の電気刺激の安全性は確認されたと考えられる。一方で通電に伴い強膜は肥厚する傾向を示した。この現象は安全性に影響を及ぼすものではないが、機能性には影響する可能性があるため、より長期の試験を通じて傾向を把握する必要があるものと考

えられる。

E. 結論

過去に実施した単極電極を用いた慢性刺激試験、多極電極を非通電で長期埋植した試験、および多極電極を通電しながら1ヶ月埋植した本試験の結果を総合して、STS方式の49ch電極を用いた電気刺激は安全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
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。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

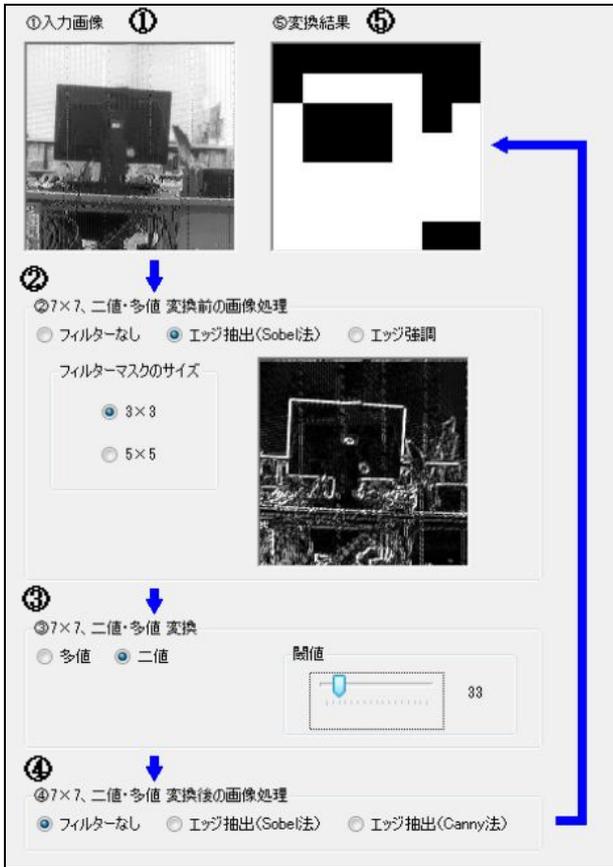


図 1-1. 評価用ソフトウェアの操作画面

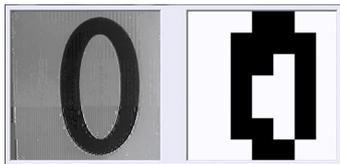


図 1-2. 数字の0を2値の7×7に変換

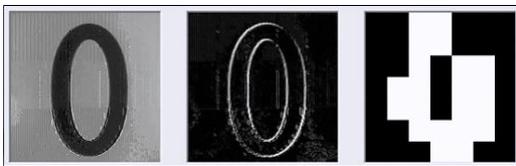


図 1-3. 数字の0を輪郭抽出(Sobel)し、2値の7×7に変換

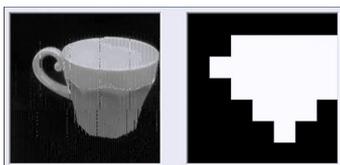


図 1-4. コーヒーカップを2値の7×7変換に変換



図 1-5. コーヒーカップを輪郭抽出(Sobel)し、2値の7×7に変換



図 1-6. 人工視覚シミュレーター



図 1-7. 検査の様子とHMD内の映像

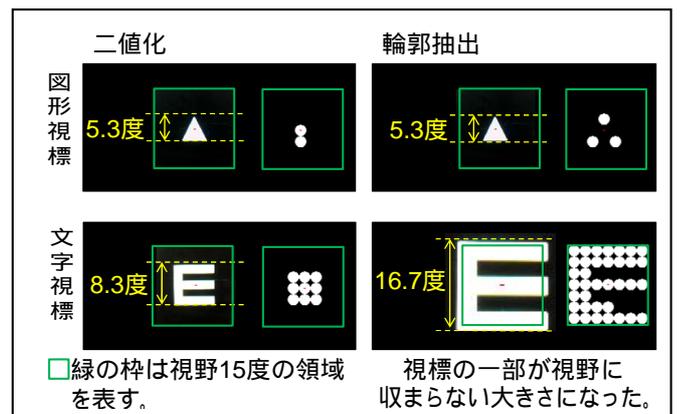


図 1-8. 識別可能な指標と処理の最小視角

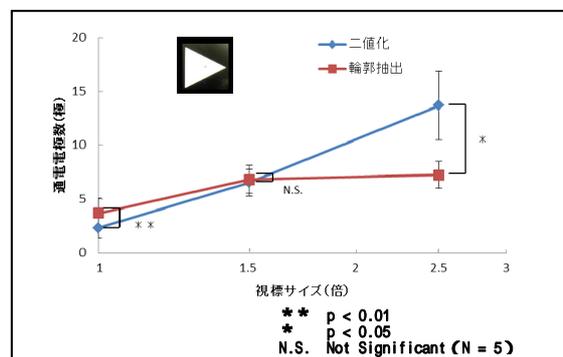


図 1-9. 図形視標

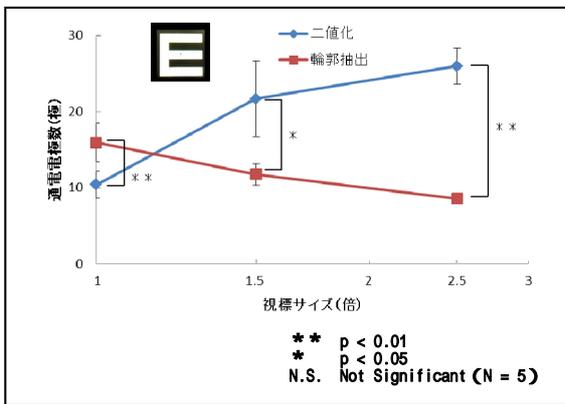


図 1-10. 文字視標のサイズと通電電極数

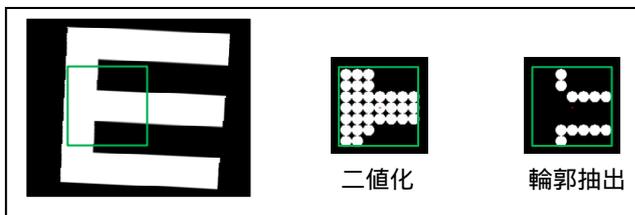


図 1-11. 視標が視角より大きい時の二値化と輪郭抽出の刺激電極数

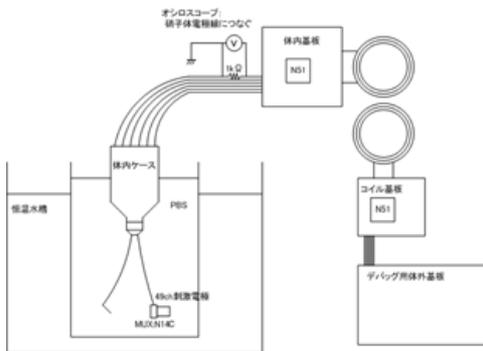


図 2-1. 耐久試験の装置環境

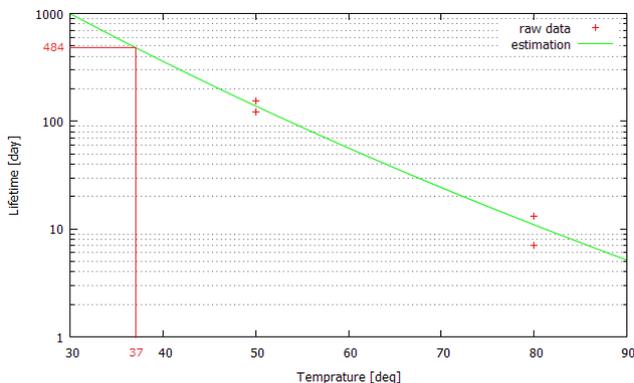


図 2-2. 50 と80 の試験結果より予測される 37 での装置寿命(484日)

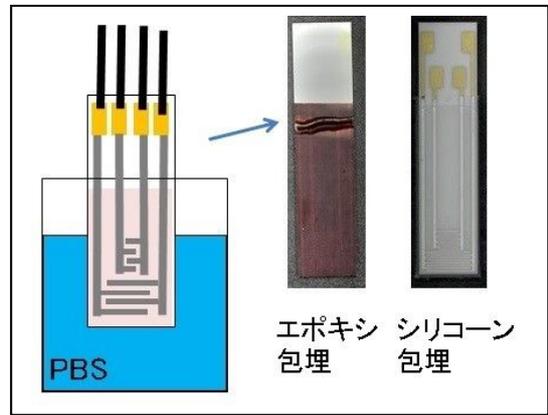


図 2-3. 楕形金属配線を施した試料

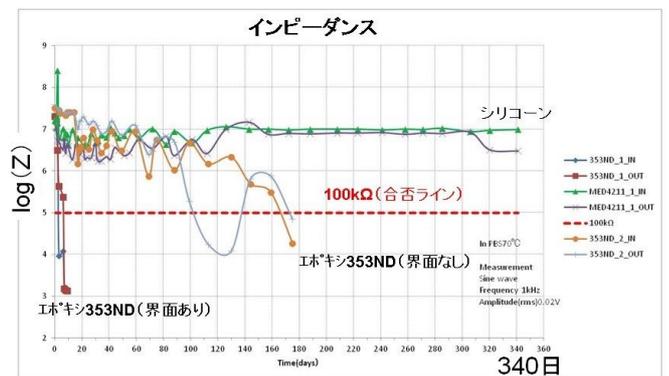


図 2-4. 樹脂被覆した楕型配線基板の 70 PBS 中でのインピーダンス変化

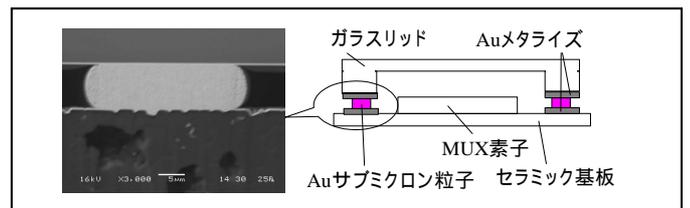


図 2-5. Au粒子の拡散接合

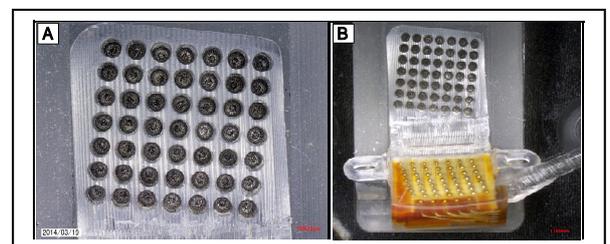


図 3-1. パルク電極 49 極アレイ写真 (A) 刺激電極ユニット全体写真 (B)

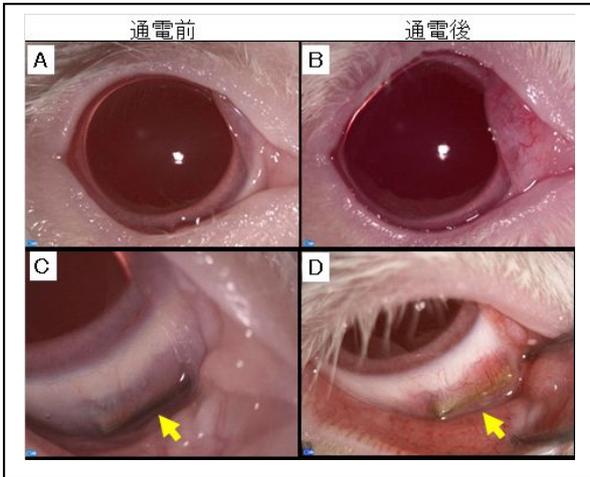


図3-2 .MUX 部分の結膜において、結膜裂創の兆候が認められた V503 の通電前後の前眼部写真(通電前 : A,C、通電後 : B,C) である。通電前後の前眼部写真 C,D は MUX 埋植箇所(黄矢印部分)を観察したものである。通電前と比較し、通電後は MUX 箇所の結膜が薄くなっており、結膜裂傷の兆候が認められた。

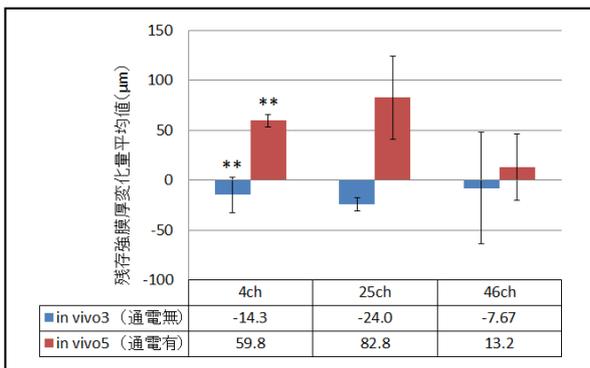


図3-3 . 本試験と、本試験と同じ型の 49ch 多極電極を埋植し通電を実施していない試験 (in vivo3) との残存強膜厚変化量平均値の比較。縦軸が残存強膜厚変化量、エラーバーは標準偏差である。有意差がある場合に*としている。in vivo5(通電有)は術後1週目から刺激1ヵ月後の変化量平均値(4ch,25ch : n=4、46ch : n=5)、in vivo3(通電無)は術後1週目から術後1ヶ月目の変化量平均値(4ch,25ch,46ch : n=3)である。4ch,25chについては、グラフより通電無では、残存強膜厚が減少、通電有では肥厚している。統計学的にも、4chについては通電の有無による残存強膜厚変化量に有意な差が見られた(4ch : $p = 0.004$, 25ch : $p = 0.06$, 46ch : $p = 0.86$, Unpaired t-test)。

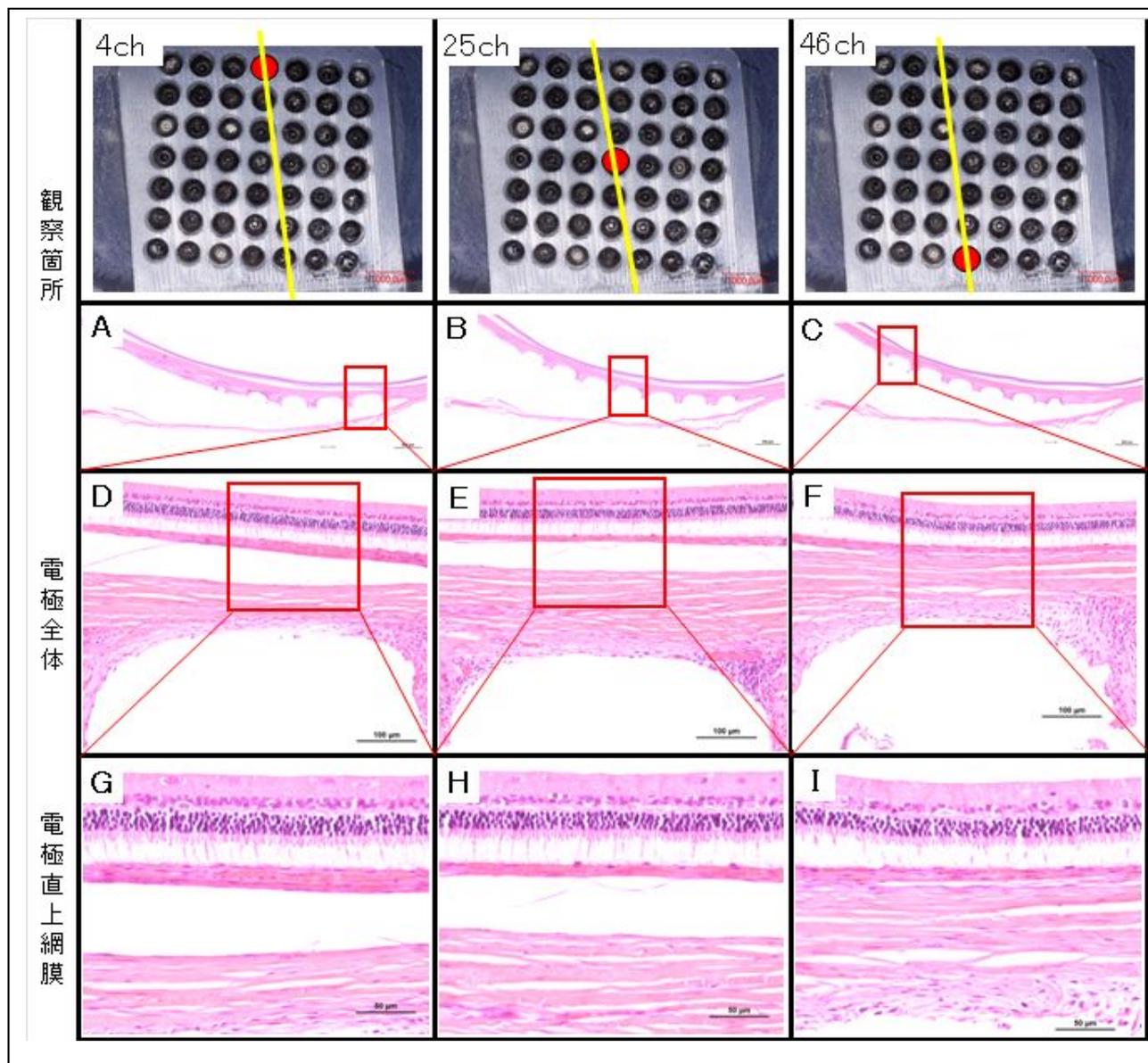


図3-4 . 代表例としてV503の1ヶ月通電後の電極埋植部付近網膜切片のHE染色を示す。観察箇所は、4ch : 通電 (A, D, G) 25ch : 非通電 (B, E, H) 46ch : 通電 (C, F, I) であり、全ての組織において脈絡膜または色素上皮細胞層より網膜が剥離しているが、OCT観察では網膜剥離がみられないことから、組織標本作製時に剥離したものと推察される。電極直上および電極周辺部の組織に一部錐芽細胞の発生が認められるが (青矢印部分) 特に目立った異常所見は見られなかった。

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. Miyagawa S, Mihashi T, Kanda H, Hirohara Y, Endo T, Morimoto T, Miyoshi T, and Fujikado T. Asymmetric Wavefront Aberrations and Pupillary Shapes Induced by Electrical Stimulation of Ciliary Nerve in Cats Measured with Compact Wavefront Aberrometer. *PLoS One.* 2014 Aug 21;9(8):e105615. doi: 10.1371/journal.pone.0105615. eCollection 2014
3. 神田寛行、不二門尚：電気信号を用いた神経機能再検 人工網膜 (Suprachoroidal-transretinal stimulation STS) *脳* 21, 18巻1号 pp.84-88、2015
4. 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) Mar. 2014
5. Ito Y, Saishin Y, Sawada O, Kakinoki M, Miyake T, Sawada T, Kawamura H, Ohji M.; Comparison of single injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2015 Jan 23;9:175-80. doi: 10.2147/OPHTH.S76261. eCollection 2015.
6. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, Kawamura H, Ohji M; Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug 24;53(9):5877-80. doi: 10.1167/iovs.12-10164.
7. 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

8. Hirakata A, Inoue M, Hiraoka T, McCuen BW 2nd 1 (1Department Ophthalmology, Duke Univ, Durham, NC): Vitrectomy without Laser Treatment or Gas Tamponade for Macular Detachment Associated with an Optic Disc Pit. *Ophthalmology*119:810-818,2012
9. Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, Maruo T, Tani N, Oshino S, Shimokawa T, Yokoe M, Mochizuki H, Saitoh Y, Yoshimine T. Low-Frequency Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson ' s Disease: A Randomized, Clinical Trial. *Mov Disord.* 29 (2): 270-4, 2014.
10. 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.
11. Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Yasuo Terasawa, Hiroyuki Tashiro, Hiroyuki Kanda, Takashi Fujikado, Jun Ohta, "Performance improvement and functionalization of an electrode array for retinal prosthesis by iridium oxide coating and introduction of smart-wiring technology using CMOS microchips," *Sensors and Actuators A: Physical*, Vol. 211, pp.27-37, 2014.