様 式 C-7-1

平成29年度科学研究費助成事業(科学研究費補助金)実績報告書(研究実績報告書)

			機関番号	1 4 6 0 3
所属研究	機関名称	奈良先端科学技術大学院大学		
研究	HI-7-5	物質創成科学研究科		
研究 代表者	職	教授		
	氏名	太田 淳		
1 . 研究種	<b>重目名</b>	基盤研究(A)(一般) 2.	課題番号	26249051
3 . 研究談	<b>課題名</b>	脳内双方向通信マイクロフォトニックデバイスの研究		
4 . 研究期	間	平成26年度~平成29年度 5.領域番号・区分 -		
十分との結 干渉を避け (2)ネットワ (VTA)など 遺伝子改変 <sup>・</sup> 蛍光計測を§ 可能であっり 現マウスで・ (3)生体外通	論に至り,光 ,高精度ならい での脳深を用い 実施したこれに たこれは本 もVTA,扁桃の 経済式:前年	化に考慮した回路設計等を実施し,低消費電力化を達成した.刺激機能に関しては電気刺激の必検出・光刺激の実現を行った.光検出のための励起光波長と蛍光波長,そして光刺激の波長を全測と刺激を実現した.具体的には,光刺激を青色,蛍光励起を緑色,蛍光を赤色としている.別の双方向通信:脳深部の複数部位における生体活動の記録を行うことに成功した.中脳辺縁系に導いの刺入と蛍光計測を行った.ドーパミン形成に関与するTH-GFPと抑制性神経伝達物質GABA形がた.これらのマウスにアルコールを毎日摂取させ慢性アルコール中毒症状を作り出し,上記中脳た3カ月間の長期飼育を行った.具体的には側坐核と扁桃体の2か所の同時計測に成功している.デバイスが長期間の計測が可能であることを示している.またこの計測はGAD67-GFPとを発現され等での蛍光計測に成功しており,今後はGCaMPを用いた計測に変更をしていく.F度開発したマウス搭載可能な小型・軽量な無線システムの検討を引き続き行った.無線電力供給に搭載したシステム実現を目指した.	で異なるものと 着目し,側坐核 域に関与するGAD 辺縁系にニード 計測は数時間行 せた遺伝子改変で	することによりお互いの ・偏桃体 , 腹側被蓋野 67 - GFPとを発現している ル型デバイスを刺入し , い , また3か月後にも計測 でウスであるが , GCAMP発
7 . キーワイメージセン		埋植デバイス 蛍光計測 光刺激 オプトジェネティクス		
区分 理由	₹での進捗\ 終年度である	ため、記入しない。		

3版

9.	今後の研究の推進方策	
29年	度が最終年度であるため、	記入しない。

10.研究発表(平成29年度の研究成果)	
〔雑誌論文〕 計2件(うち査読付論文 2件/うち国際共著論文 1件/うちオープンアクセス 1件)	4 . 巻
Ohta Jun、Ohta Yasumi、Takehara Hiroaki、Noda Toshihiko、Sasagawa Kiyotaka、Tokuda Takashi、	105
Haruta Makito、Kobayashi Takuma、Akay Yasemin M.、Akay Metin	r 發仁左
2.論文標題 Implantable Microimaging Device for Observing Brain Activities of Rodents	5.発行年 2017年
	こ 目知し目後の五
3.雑誌名   Proc. IEEE	6.最初と最後の頁 158~166
<u> </u>	<u>│</u> │ 査読の有無
10.1109/JPROC.2016.2585585	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	該当する
1.著者名	4 . 巻
Takehara Hiroaki, Kazutaka Osawa, Haruta Makito, Noda Toshihiko, Sasagawa Kiyotaka, Tokuda	7
Takashi、Ohta Jun 2.論文標題	5 . 発行年
2 · 論文信题   On-chip cell analysis platform: Implementation of contact fluorescence microscopy in	2017年
microfluidic chips	て 目知し目後の五
3.雑誌名 API Advances	6.最初と最後の頁 095213~095213
<u> </u>   掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 )	査読の有無
10.1063/1.4986872	有
   オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
〔学会発表〕 計55件(うち招待講演 15件/うち国際学会 24件)	
1 . 発表者名	
春田 牧人	
│ 2 . 発表標題 │ 小型動物用超小型イメージングデバイスによる脳疾患モデルマウスの脳血流・脳機能同時計測	
The state of the s	

日本薬学会第138年会(招待講演)

4 . 発表年 2018年

1.発表者名 笹川 清隆,木村 文香,春田 牧人,中元 健太,池田 斉仁,野田 俊彦,徳田 崇,太田 淳
2 . 発表標題
レンズレス蛍光イメージング用ハイブリッド励起光除去フィルタ
3.学会等名
第65回応用物理学会春季学術講演会 
4.発表年
2018年
1 . 発表者名 亀山 愛樹 , 中元 健太 , ヒー ワンシェン , 木村 文香, 春田 牧人 , 野田 俊彦 , 笹川 清隆 , 徳田 崇 , 太田 淳

3.学会等名 第65回応用物理学会春季学術講演会 4.発表年 2018年

FRET 計測用CMOS イメージングデバイスに向けたハイブリッドフィルタの開発

1.発表者名 長沼 京介, 白石 愛香里, 太田 安美, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳 2 . 発表標題 脳表光刺激デバイスの開発へ向けた齧歯類・霊長類脳の光学特性の測定 3 . 学会等名 第65回応用物理学会春季学術講演会 4.発表年 2018年

1.発表者名

徳田 崇,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,太田 淳 2 . 発表標題 CMOS技術によるオンチップエレクトロバイオロジー 3 . 学会等名 H30年電気学会全国大会

4 . 発表年 2018年

2 . 発表標題

3版	
1.発表者名 川野 裕祐,石津 岳明,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,太田 淳	
2 . 発表標題 光電力伝送によるパッテリレス生体埋植光刺激デバイス	
3 . 学会等名 H30年電気学会全国大会	
4 . 発表年 2018年	
1.発表者名 Jun Ohta	
2.発表標題 Optical Measuring and Controlling Biological Functions by Implantable Optoelectronic Devices	
3.学会等名 International Workshop on Nanodevice Technologies 2018(招待講演)(国際学会)	
4 . 発表年 2018年	
1.発表者名 Jun Ohta	
2.発表標題 CMOS Image Sensors and Biomedical Applications	
3.学会等名 Selected,RF,and Mixed-Signal Ics(招待講演)(国際学会)	
4 . 発表年 2018年	
1 . 発表者名 Takashi Tokuda,Makito Haruta,Toshihiko Noda,Kiyotaka Sasawaga, Jun Ohta	
2.発表標題 CMOS-Based optoelectronic devices for biomedical applications	
3.学会等名 IWSBN2017(招待講演)(国際学会)	
4 . 発表年 2017年	

#### 1.発表者名

Wan Shen Hee, Kenta Nakamoto, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta

# 2 . 発表標題

Fabrication of A Small, Compact, Dual Color Prototype FRET Image Sensor for In Vivo FRET Imaging

#### 3.学会等名

IWSBN2017 (国際学会)

# 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

中元 健太, Wsn. Shen. Hee, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳

#### 2 . 発表標題

In vitro FRET計測に向けたオンチップ二色蛍光検出デバイス

## 3 . 学会等名

2017年映像情報メディア学会冬季大会

# 4 . 発表年

2017年

#### 1.発表者名

Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, Takahiro Yamaguchi, Hajime Hayami, Kenta Nakamoto, Koki Fujimoto, Yoshinori Sunaga, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda and Jun Ohta

#### 2 . 発表標題

Implantable Imaging Devices for Observation of Neural Activities

### 3.学会等名

The 2017 International Conference on Brain Informatics(BI2017)(招待講演)(国際学会)

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

Yasumi Ohta, Mamiko Kawahara, Yoshinori Sunaga, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta

#### 2 . 発表標題

Visualizing neural activities in mouse brain under stress and protease activities using implantable imaging device

# 3 . 学会等名

NEUROSCIENCE 2017 (国際学会)

# 4 . 発表年

3版

1	1	彩	丰	耂	夕	

Y. SUNAGA, A. SHIRAISHI, T. YAMAGUCHI, M. HARUTA, T. NODA, K. SASAGAWA, T. TOKUDA, Y. YOSHIMURA, J. OHTA

## 2 . 発表標題

GCaMP imaging associated with visual stimulation by implantable imaging device

#### 3.学会等名

NEUROSCIENCE 2017 (国際学会)

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

Ayaka Kimura, Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta

## 2 . 発表標題

Long-term time-lapse observation of neurite outgrowth by using portable in vitro cell imaging system

#### 3 . 学会等名

NEUROSCIENCE 2017 (国際学会)

# 4 . 発表年

2017年

#### 1.発表者名

Nattakarn Wuthibenjaphonchai, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta

# 2 . 発表標題

CMOS-base optical energy harvesting for biomedical and IoT devices

### 3.学会等名

日本光学会年次学術講演会

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

Wan Shen Hee, Kenta Nakamoto, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda and Jun Ohta

#### 2 . 発表標題

Dual Color In-vivo FRET Image Sensor ? Fabrication and Development Using CMOS Technology

# 3 . 学会等名

GNN Symposium2017 (国際学会)

# 4 . 発表年

1	1	発	丰	耂	夕

中元 健太, W. S. Hee, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳

# 2 . 発表標題

CMOSイメージセンサを用いたFRETシグナル計測用 2色イメージング対応型オンチップ計測システム

#### 3.学会等名

「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

須永圭紀,白石愛香里,山口貴大,太田安美,春田牧人,野田俊彦,笹川清隆,徳田崇,太田淳

## 2 . 発表標題

Miniaturized-implantable device for optical imaging and stimulation

# 3 . 学会等名

第9回光操作研究会2017 (招待講演)

#### 4.発表年

2017年

#### 1.発表者名

Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, Koki Fujimoto, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, Jun Ohta

### 2 . 発表標題

Fluorescence Imaging Device with an Ultra-Thin Micro-LED

# 3 . 学会等名

The 13th IEEE BioCAS (BioCAS2017) (国際学会)

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

Nattakarn Wuthibenjaphonchai, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Mohamad Sawan and Jun Ohta

#### 2 . 発表標題

CMOS-based Opical Energy Harvesting Circuit for Implantable and IoT Devices

# 3 . 学会等名

2017 International Conference on Solid State Devices and Materials(SSDM2017)(国際学会)

# 4. 発表年

3版

1	<b> </b>

Makito Haruta, Minoru Kubo, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta

# 2 . 発表標題

A potable bioactive monitoring device for observing water transport in plants with a non-invasive technique

#### 3.学会等名

2017 International Conference on Solid State Devices and Materials(SSDM2017)(国際学会)

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

石津 岳明, Nattakarn Wuthibenjaphonchai, 春田 牧人, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 太田 淳

# 2 . 発表標題

エナジーハーベスティングによる生体埋植型光刺激デバイス

### 3.学会等名

第78回応用物理学会 秋季学術講演会

#### 4.発表年

2017年

#### 1.発表者名

白石 愛香里,太田 安美,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,太田 淳

### 2 . 発表標題

脳表用光刺激デバイスの開発に向けた霊長類脳の光学シミュレーション

## 3.学会等名

第78回応用物理学会 秋季学術講演会

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

山口 貴大

#### 2 . 発表標題

Implantable self-reset CMOS image sensor and its application to hemodynamic response detection in living mouse brain

# 3 . 学会等名

第78回応用物理学会 秋季学術講演会

# 4 . 発表年

	3 版
1.発表者名	
藤本 光輝	
2 . 発表標題	
干渉フィルタ積層LED光源を搭載した生体埋植用CMOSイメージングデバイス	
3 . 学会等名	
VDECデザイナーズフォーラム2017	
4 · 光农中	
2011-	
1.発表者名	
速水一	
2 . 発表標題	
LDOレギュレータ/鋸波発振器搭載多機能PWM出力イメージセンサ	
3.学会等名	
VDECデザイナーズフォーラム2017	
4 . 発表年 2017年	
2011—	
1.発表者名	
山口 貴大	
イメージセンサのフレキシブルデバイス応用に向けた実装法の開発	
VDECデザイナーズフォーラム2017	
4 . 発表年 2017年	
2017-	
1.発表者名	
藤本 光輝	
干渉フィルタ積層LED光源を搭載した生体埋植用CMOSイメージングデバイス	
VDECデザイナーズフォーラム2017	
4 . 発表年 2017年	
2017年	

3版

1	1	淼	曲	耂	Þ	

Wan Shen Hee, Kenta Nakamoto, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda and Jun Ohta

# 2 . 発表標題

Fabrication of a Prototype Dual Filter CMOS Image Sensor for FRET ImagingA Dual Color CMOS Image Sensor for In-Vivo FRET Imaging

#### 3.学会等名

映像情報メディア学会年次大会2017

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

藤本 光輝, 笹川 清隆, 太田 安美, 春田 牧人, 野田 俊彦. 徳田 崇, 太田 淳

## 2 . 発表標題

生体埋植用ニードル型ADC搭載CMOSイメージセンサのノイズ特性評価

### 3.学会等名

映像情報メディア学会年次大会2017

## 4.発表年

2017年

#### 1.発表者名

Jun Ohta

## 2 . 発表標題

CMOS Image Sensors and Their biomedical Applications

### 3.学会等名

2017 Tutorials on Circuits and Systems: Selected Topics in Power, RF, and Mixed-Signal Ics(招待講演)(国際学会)

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

速水 一,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,太田 淳

#### 2 . 発表標題

複数の脳内埋植型イメージセンサによる多点撮像と近赤外光を用いた無線画像伝送システム

# 3 . 学会等名

電気学会E部門フィジカルセンサ バイオ・マイクロシステム合同研究会

# 4 . 発表年

日本子門派を立に観然仲(延四)も近安はのりると70。	3版
1.発表者名 山口 貴大,速水 一,須永 圭紀,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,太田 淳	
2.発表標題 薄膜を基板とするCMOSイメージングデバイスの脳機能計測に向けた実証	
3.学会等名 電気学会E部門フィジカルセンサ バイオ・マイクロシステム合同研究会	
4 . 発表年 2017年	
1 . 発表者名 Takashi Tokuda, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Jun Ohta	
2. 発表標題 CMOS-Based Opto-Electric Neural Interface Devices for Optogenetics	
3.学会等名 60th IEEE International Midwest Symposium on Circuits and Systems(招待講演)(国際学会)	
4 . 発表年 2017年	
1 . 発表者名 Jun Ohta,Takashi Tokuda,Kiyotaka Sasagawa,Toshihiko Noda,Makito Hatura	
2. 発表標題 Implantable Microphotonic Device For Brain Imaging And Manipulation	
3.学会等名 PHOTONICS@SG 2017(招待講演)(国際学会)	
4 . 発表年 2017年	
1.発表者名 春田 牧人、中元 健太、野田 俊彦、笹川 清隆、徳田 崇、太田 淳	
2.発表標題 細胞観察用蛍光・明視野ポータブルイメージングシステム	

3 . 学会等名 第40回日本神経科学大会

4 . 発表年 2017年

3版

1.発表者名

太田安美、河原麻実子、須永佳紀、春田牧人、野田俊彦、笹川清隆、徳田崇、太田淳

2 . 発表標題

埋植用微小イメージングデバイスを用いたストレス下マウス脳神経活動とてんかん発作時のプロテアーゼ活性の計測

3.学会等名

第40回日本神経科学大会

4.発表年

2017年

1.発表者名

Kiyotaka Sasagawa, Makito Haruta, Takahiro Yamaguchi, Koki Fujimoto, Yoshinori Sunaga, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, and Jun Ohta

2.発表標題

Implantable Optoelectronic Devices for Measurement and Control of Neural Functions

3. 学会等名

The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'17)(国際学会)

4 . 発表年

2017年

1.発表者名

Nattakarn Wuthibenjaphonchai, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, and Jun Ohta

2.発表標題

CMOS-based Optical Energy Harvesting Circuit for Medical and IoT Devices

3 . 学会等名

The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC '17) (国際学会)

4.発表年

2017年

1.発表者名

Hajime Hayami, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda and Jun Ohta

2 . 発表標題

, Implantable Multi-Area Imaging Device with an Optical Data Transmitter for Brain Function Measurement

3.学会等名

The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'17)(国際学会)

4.発表年

	- 707
1. 発表者名 春田 牧人	
2.発表標題 小型埋植型バイオセンシングデバイスの開発と共同研究	
3.学会等名 平成29年度電気学会E部門総合研究会(招待講演)(国際学会)	
4 . 発表年 2017年	
1. 発表者名 須永 圭紀,白石 愛香里,山口 貴大,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,吉村 由美子,太田 淳	
2 . 発表標題 埋植型イメージングデバイスを用いた視覚刺激に伴うGCaMP蛍光計測	
3.学会等名 平成29年度電気学会E部門総合研究会	
4 . 発表年 2017年	
1. 発表者名 Kiyotaka Sasagawa, Koki Fujimoto, Takahiro Yamaguchi, Makito Haruta, Yasumi Ohta, Toshihiko Noda, Takashi Tokuda, 、	Jun Ohta
2. 発表標題 An ultra-thin LED light source with excitation filters for an implantable imaging devices	
3. 学会等名 9th International Conference on Molecular Electronics and bioelectronics(M&BE9)(国際学会)	
4.発表年 2017年	

1.発表者名

Takashi Tokuda, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, and Jun Ohta

2 . 発表標題

CMOS-based integrated opto-electric neural interface devices

3 . 学会等名

9th International Conference on Molecular Electronics and bioelectronics (M&BE9) (招待講演) (国際学会)

4 . 発表年 2017年

3版
1.発表者名 須永 圭紀,白石 愛香里,山口 貴大,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,吉村 由美子,太田 淳
2 . 発表標題 GCaMP蛍光計測用埋植型CMOSイメージングデバイスの開発とin vivo性能評価
3.学会等名 映像情報メディア学会情報センシング研究会(IST)
4 . 発表年 2017年
1.発表者名 Jun Ohta
2.発表標題 Optical sensor and interface technologies for implantable biomedical devices
3.学会等名 IEEE IWASI2017(招待講演)(国際学会)
4.発表年 2017年
1.発表者名 Kiyotaka Sasagawa,Makito Haruta,Takahiro Yamaguchi,Yasumi Ohta,Toshihiko Noda,Takashi Tokuda,Jun Ohta
2.発表標題 A Miniature Imaging Device Using a Self-Reset Image Sensor for Hemodynamic Imaging
3.学会等名 2017 International Image Sensor Workshop (IISW)(国際学会)
4 . 発表年 2017年
1 . 発表者名 Nattakarn Wuthibenjaphonchai, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa,Takashi Tokuda, and Jun Ohta
2. 発表標題 CMOS-based Optical Energy Harvesting for Bio-implantable Device

# 3 . 学会等名

LSIとシステムのワークショップ2017 (招待講演)

# 4.発表年

1	- K	٤:	#	Ħ	Ì

藤本 光輝, 笹川 清隆, 太田 安美, 野田 俊彦, 春田 牧人, 徳田 崇, 太田 淳

# 2 . 発表標題

高感度蛍光検出に向けた干渉フィルタ積層LED搭載生体埋植CMOSイメージングデバイス

#### 3. 学会等名

LSIとシステムのワークショップ2017

# 4 . 発表年

2017年

## 1.発表者名

Wan Shen Hee, Kenta Nakamoto, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Jun Ohta

## 2 . 発表標題

Fabrication of A Small, Compact, Dual Color Prototype FRET Image Sensor

### 3.学会等名

LSIとシステムのワークショップ2017

#### 4.発表年

2017年

#### 1.発表者名

速水 一,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,太田 淳

### 2 . 発表標題

複数の脳内埋植型イメージセンサを搭載した多点撮像デバイスと近赤外線光を利用した画像伝送によるマウス用脳機能計測システム

### 3.学会等名

LSIとシステムのワークショップ2017

## 4.発表年

2017年

## 1.発表者名

山口 貴大,須永 圭紀,春田 牧人,野田 俊彦,笹川 清隆,徳田 崇,太田 淳

#### 2.発表標題

脳機能計測に向けた埋植型フレキシブルイメージングデバイスの開発

# 3 . 学会等名

LSIとシステムのワークショップ2017

# 4 . 発表年

# 日本学術振興会に紙媒体で提出する必要はありません。

1.発表者名
大田 淳
2 . 発表標題
生体内埋植CMOSデバイスによるバイオイメージング
主体内理値UMOS アバイスによるバイオイグータング
3.学会等名
OPIE'17(招待講演)
4.発表年
2017年

1. 発表者名
Jun Ohta, Makito Haruta, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda

2. 発表標題
Implantable micro photonic devices for biomedical applications

3. 学会等名
IEEE NEMS2017 (招待講演) (国際学会)

4. 発表年
2017年

〔図書〕 計1件

1.著者名	4 . 発行年
Jun Ohta	2018年
2.出版社	5.総ページ数
River Publishers	45
3.書名	
CMOS Image Sensors and Biomedical Applications	

11.研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件(うち出願0件/うち取得0件)

12.科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

# 13. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

相手方研究機関					
University of Houston	-	-	-		
-	-	-	-		
-	-	-	-		
-	-	-	-		
-	-	-	-		
	-	University of Houston	University of Houston		

14.備考

\_