



独立行政法人国立病院機構 東京医療センター

感覚器センター・だより



No.4

National Tokyo Medical Center
National Institute of Sensory Organs (NISO)

2013年1月発行

Founded in 2003

<http://www.kankakuki.go.jp/>



ご挨拶

センター長 宇治 幸隆

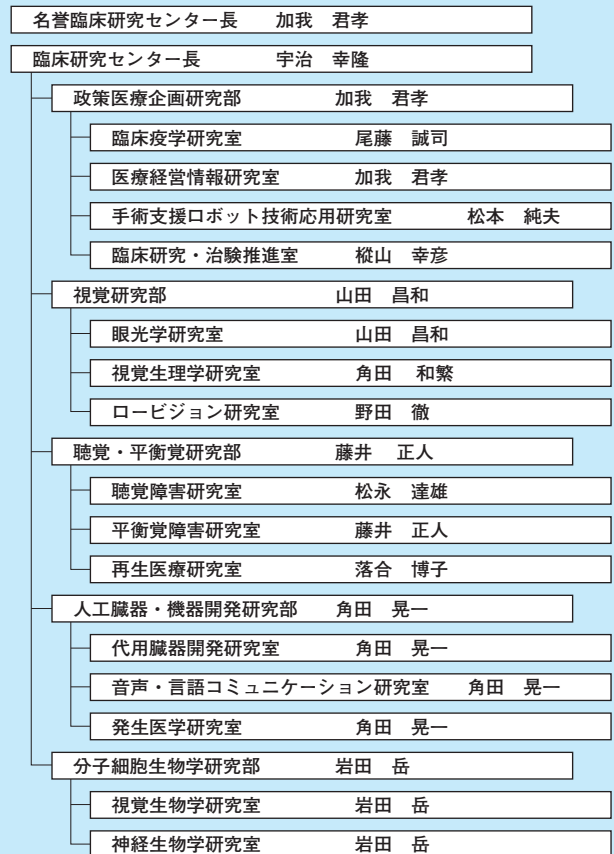
2年ぶりの感覚器センター・だより No.4の発刊に際しご挨拶申し上げます。

感覚器センターは2003年10月に設立されて10年目を迎えました。東京医療センターの臨床部門や他の大学、研究機関と密接に連携をとりながら、

眼科、耳鼻咽喉科を中心とした感覚器疾患の病因解明と、治療法の開発をめざしています。競争的資金を3億円以上獲得し、研究成果が多くの国際誌に掲載されています。さらに政策医療ネットワーク等を活かした臨床研究を進め、障害を持たれた方の苦しみを調査し、現実に即した解決方法を見出すことも目的にして、患者さんに身近な臨床研究を続けています。また2012年には松本病院長が推進された手術支援ロボット技術応用研究室が開設され、動物を使った手術のトレーニングセンターが整備されて、手術手技の向上をめざした訓練が始まりました。

これからの日本はますます高齢化が進み、同時に高度情報化社会になっていきます。人が人生を豊かに過ごすために、情報の収集器官である感覚器の機能を良く長く保つことが必要ですので、その意味からも当センターの役割は大きく、研究をさらに活発化させていかなければなりません。ご支援くださいますようお願い申し上げます。

臨床研究センター組織図



感覚器センターだより No.4 の 発刊に寄せて

～視覚と聴覚の感覚細胞と神経の数の
極端な違いについて～

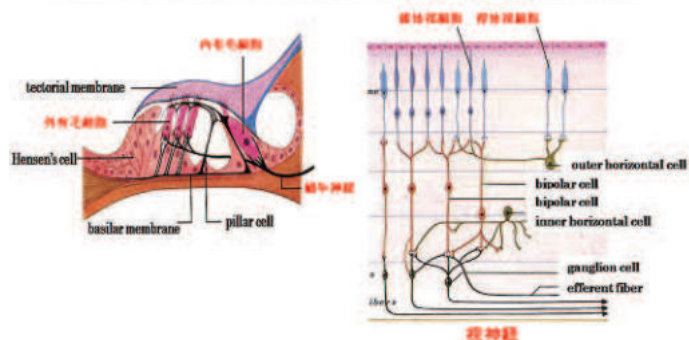
名誉センター長 加我 君孝



私は聴覚を専門としている。感覚器センターで初めて視覚を専門とする先生方と一緒に仕事をするようになり、視覚との違いを少しずつ知るようになって、逆に本職の聴覚の理解がますます深くなってきたような気がする。たまたま朝日新聞の子供向けの解説記事に、「トンボの目の感覚細胞は1万個あり、ヒトでは1億個もある」と書いてあることに気がつき、本当にそうなのか知りたくなった。なぜなら、内耳にある音のセンサーの内毛細胞は片側で3,500個、それを助ける外毛細胞が3倍の12,000個に過ぎないからである。宇治幸隆センター長に伺ったところ、20世紀前半に研究報告があるとのこと、わざわざ文献を取り寄せていただいた。驚くべきことに、ヒトの網膜の視細胞のうち、明暗を担当する杆体視細胞が1億2,000万個、色の知覚を担当する錐体視細胞が600万個もあり、比較にならないくらい多い。このことは、視覚は網膜の中で巧妙に処理されて、聴覚の場合はより中枢で処理されることを示唆している。さらに視覚と聴覚の脳神経は、視覚情報を伝える網膜神経節と視神経の数は200万あるが、内耳から脳へ音情報を伝える蝸牛神経節と蝸牛神経の数は3万に過ぎない。脳神経から大脳皮質の間のニューロンの種類は、視覚では1種類に過ぎないが、聴覚では5種類もあり、複雑である。視覚は空間分解能、一方聴覚は時間分解能の処理をする。光と音の伝わる速度は全く異なる。光の速度は毎秒30万kmと超高速であるが、音の速度は空気中では毎秒340mと遅い。水中でも3,000m程度である。このような極端な違いは人工視覚や人工聴覚の開発にも考えさせることが大である。数値による単純な比較であるが、聴覚と視覚の本質を考えるのに大きな示唆を与えてくれる。

聴覚と視覚の感覚細胞と神経の数

| 聴 覚 | | 視 覚 | |
|------------|--------|-----------|-------------|
| 内毛細胞 | 3,500 | 杆体視細胞 | 120,000,000 |
| 外毛細胞 | 13,000 | 錐体視細胞 | 6,000,000 |
| 蝸牛神経・蝸牛神経節 | 30,000 | 視神経・細胞神経節 | 2,000,000 |



政策医療企画研究部

部長 加我 君孝

臨床疫学研究室

室長 尾藤 誠司

「臨床疫学」ということがば聞きなれない言葉だと思いますが、わかりやすく言いますと、実験室を構えて動物実験をしたり細胞のレベルでの研究をしたりというのではなく、実際の臨床の現場である診断技術や治療技術などがどれほどためになるのか、副作用などはないのか、ということについて、臨床のデータを使用しながら研究を行う部門です。診療記録などから統計的な情報を作り出したり、患者の皆様に対してアンケート調査をしたりすることも疫学研究の一つです。そのため、患者さんの個人情報の取り扱いなどについては細心の注意を払い、倫理的な規範に準拠した上で研究活動を行っています。今年、多施設で行った褥瘡治療に関する臨床試験の結果を国際雑誌で発表しました。

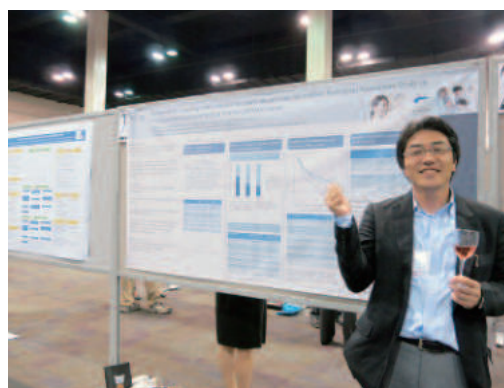
また、当研究室では、医療現場におけるコミュニケーションや終末期医療、さらには、患者安全などに関する研究も行っています。

<図 書>

- ・尾藤誠司「医療専門職自身の悩み」、浅井篤、高橋隆雄編 『シリーズ生命倫理学第13巻 臨床倫理』第13章丸善出版, P247-266, 2012.
- ・尾藤誠司「医師アタマ」との付き合い方 患者と医者はわかりあえるか. 中央公論新社. 2010.

<論 文>

- ・Bito S, Mizuhara A, Onishi S, Takeuchi K, Suzuki M, Akiyama K, Kobayashi K, Matsunaga K: Randomized Controlled trial evaluating the Efficacy of Wrap Therapy for Wound Healing Acceleration in NPUAP Stage II and III Pressure Ulcer. BMJ Open. Jan 5; 2: e000371, 2012.
- ・Kadooka Y, Asai A, Bito S: Can physician's judgments of futility be accepted by patients? : A comparative survey of Japanese physicians and laypeople. BMC Medical Ethics 13: 7, 2012.



2012年 5月

フロリダ州オーランドで行われた米国一般内科学会での発表

聴覚障害のすべてにわたって臨床・研究にチームで取り組んでおり、乳幼児・小児の難聴から成人・超高齢者の後天性難聴、末梢性から中枢性難聴、保存的治療から人工内耳手術まで対象は幅広い。東京医療センターの「幼小児難聴・言語障害クリニック」で取り組んでいる(図1)。インターネットアクセス数はこの3年間全国1位である。



図1: 幼小児難聴・言語障害クリニックの医師、難聴遺伝子担当医、臨床心理士、言語聴覚士、臨床検査技師、メディカルドクターズクラークよりなるスタッフ

1) 小児の大腸菌 O-157および O-111感染による出血性大腸炎による高度難聴の発見

4歳女児は O-157、3歳男児は O-111の感染により透析治療を受けた。意識障害から回復し退院した。既に入院中に両側高度難聴を呈したと考えられ、われわれの外来受診時には言葉も少なくなっていた。難聴は重度なため、2人とも人工内耳手術を行ったところ、2人とも聴覚を再獲得し、話しができるようになった(図2)。(J. Laryngology & Otology, 2013 in press)

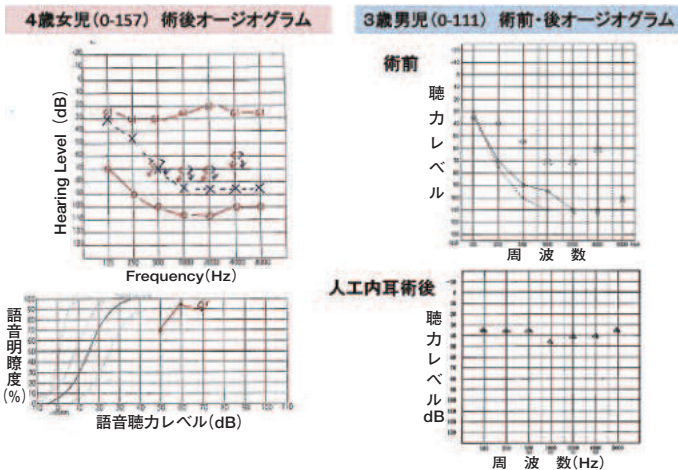


図2: 出血性大腸炎(O-157、O-111)による高度難聴の小児2例の手術前と人工内耳術後のオーディオグラム

2) 温度依存性 Auditory Neuropathy の発見

聴力は体温の変化によって影響を受けない。しかし Kaga と Starr が1996年に別々に発表した Auditory Neuropathy で *OTOF* 遺伝子変異を呈するなかに、体温が上昇すると難聴が生じる症例がある、わが国で初めての症例を発見した(図3)。風呂に入ると聴こえなくなる。恐らく内有毛細胞と蝸牛神経の間のシナプスの一時的伝達障害であろう。

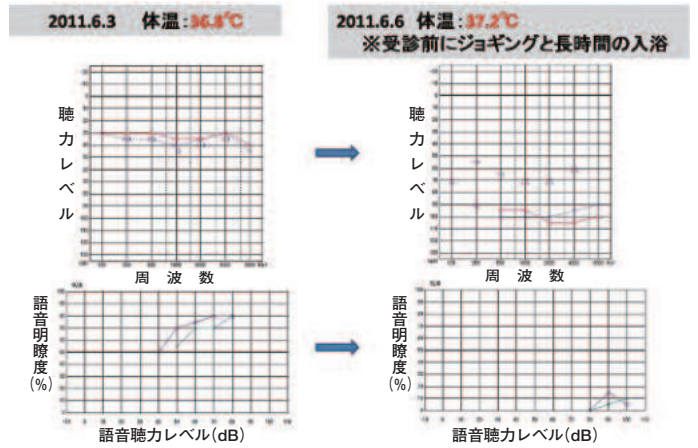


図3: 温度依存性 Auditory Neuropathy の1例 (Otol. Jpn, 2012) ~平熱時と体温上昇時のオーディオグラム~

3) 人工内耳手術中の EABR の開発と応用

先天性難聴児は気導 ABR (聴性脳幹反応) が無反応である。その他の聴覚検査も無反応と診断され、両親は厳しい現実と直面する。人工内耳手術をすると、麻酔がかかっている間に、新たに導入した EABR (電気 ABR) を記録すると正常な反応を示す(図4)。すなわち、脳の聴覚伝導路は正常である。手術直後、両親に結果を伝えることにしている。

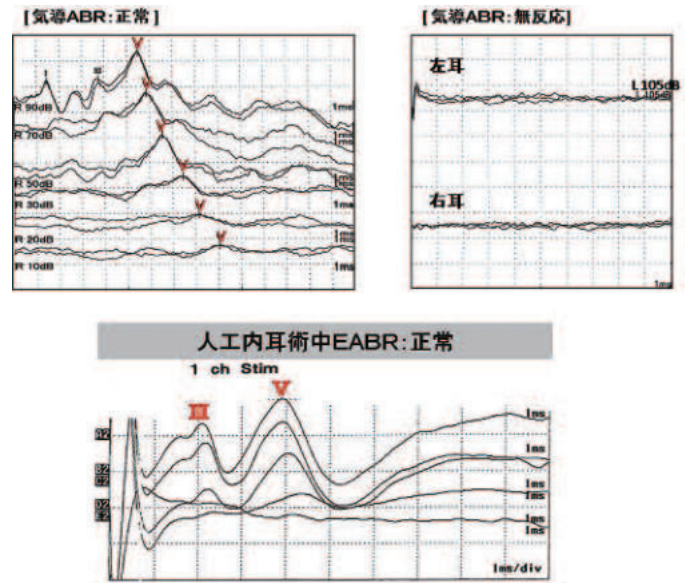


図4: 正常および無反応の ABR 波形と人工内耳術中の EABR

その他、①この1年間の刊行物は10点以上、患者さん用に作成したパンフレットも数点含まれるが、その代表的なものを図5に示した。②10年前の東海村臨界点事故の犠牲者の側頭骨病理研究で、内耳は急性の放射能障害に抵抗性のあることを示した。③内耳奇形の幼児のバランスと運動発達についての研究から、前庭半規管の機能が失われても約2歳6ヶ月までは遅れた機能を獲得することを明らかにした。④盲聾児の追跡研究から、独立歩行の獲得は6歳過ぎまでかかることを明らかにした。⑤高齢者の聴覚障害は主に内耳性であり、中枢の関与が少ないことを高齢者の疫学研究と人工内耳症例の研究から明らかにした。⑥方向感研究で、人工内耳では時間差の認知は失われるが、音圧差は保存されることがわかった。



図5：この1年間に刊行した出版物と患者説明用パンフレット

手術支援ロボット技術応用研究室

東京医療トレーニングセンターについて

統括診療部長 磯部 陽

2012年5月17日、臨床研究センター7階に内視鏡手術等のトレーニングを行う「東京医療トレーニングセンター」が開設された。トレーニングセンターは、ブタを用いた手術が可能な動物手術室、シミュレーションルーム、セミナールーム、更衣室、事務室等からなり、内視鏡手術支援ロボットである da Vinci S およびその後継の最新機種 da Vinci Si、da Vinci シミュレーター、内視鏡手術シミュレーター、消化器・気管支内視鏡シミュレーター、内視鏡下縫合結紮練習用ドライボックス、眼科手術用顕微鏡などの機器が配置されている。当センターは、da Vinci の臨床使用のために受講が義務付けられている研修の実施施設として認定され、全国の da Vinci 導入施設からの研修を受け入れている。また、国立病院機構の外科系医師と手術室看護師を対象とした内視鏡手術セミナー、東京医療保健大学看護大学院生の縫合実習なども行われ、当院外科系医師、内視鏡施行医師もトレーニングのため各種のシミュレーターを利用している。da Vinci を用いた手術は、2012年4月の前立腺全摘術に対する初の保険適用を契機に国内でも普及していくことが予想され、ロボット支援手術トレーニングセンターとしての当センターの重要性は、今後ますます高まっていくものと思われる。



臨床研究・治験推進室

わが国における臨床研究・治験の環境整備については、2012年3月30日に文科省・厚労省により発出された「臨床研究・治験活性化5ヵ年計画2012」に示されているとおり、企業主導の治験に関しては一定の成果が得られており、欧米並みのレベルまで達していると言われております。他方、治験以外の臨床研究では、欧米は当然のこと、アジア近隣諸国と比べても、そのレベルは高くないと言われております。実際、インパクトファクターの高い信頼性のある医学論文に対するわが国における臨床研究成績の掲載数は、国際的に見て決して高い順位ではなく、臨床研究の環境整備はわが国における喫緊の課題となっております。

このような状況下、当室においても、治験以外の臨床研究への支援、整備を進めています。その一例として、これまで事務部管理課が倫理審査委員会の事務局を担っておりましたが、2010年度より当室でも、その役割を果たしております。さらに、国立病院機構のスケールメリットを活かした「EBM推進のための大規模臨床研究」のCRC支援を2012年度より開始しており、臨床における重要な疑問に対して良質な医学的根拠を創出すべく、重要な役割を果たしております。また、2013年度には、「臨床研究・治験推進室」に名称を変更することになっており、企業主導の治験は当然のこと、採算性の低い難病等を対象とする医師主導治験の実施や、質の高い臨床研究の支援、管理を遂行する責務にあると考えています。さらに当室は、大学病院、国立高度専門医療研究センター等、臨床研究・治験をリードする全国54施設にて構成する「臨床研究・治験活性化協議会」や、「関信地区国立病院等治験連絡会」の事務局を担っており、これらの機関等を通して、国民、行政、製薬企業団体、研究者とともに、日本の医療水準の向上、日本発のイノベーションを世界に発信することに少しでも寄与できればと考えております。



写真 2：第22回関信地区国立病院等治験連絡会
(2012年6月29日)



写真 3：第27回市民公開講座・頭頸部癌
(平成24年9月26日)



写真 1：第1回臨床研究・治験活性化協議会
(2012年7月12日)



写真 4：スタッフ集合！

視覚研究部

眼光学研究室

視覚研究部長 山田 昌和



視覚研究部・眼光学研究室では、臨床疫学・医療経済学的研究と基礎研究の2つを柱にして、様々な研究を行っている。主なメンバーは重安千花医員、水野嘉信研究員（非常勤）、川島素子研究員（非常勤）、阿久根陽子研究員であり、吉川恵美子、三瓶英子が事務スタッフとして研究室を切り盛りしている。

臨床疫学・医療経済学的研究としては、国立病院機構感覚器ネットワークを用いた多施設研究を推進するとともに、厚生省科学研究費の助成をうけてマルコフモデルを用いた成人眼検診プログラムの理論的評価を行った。

感覚器ネットワークを用いた多施設研究では、EBM 推進のための大規模臨床研究「眼手術周術期の抗凝固薬、抗血小板薬休薬による眼合併症、全身合併症に関する研究（MAC-OS）」と「弱視治療の開始時期と治療方法による視機能予後に関する研究」を行っており、前者では2,534例、後者では395例と目標を上回る症例を登録することができた。また、新規課題として、内因性真菌性眼内炎の発症リスク要因と予後に関する研究が採択されている。この他に、白内障やドライアイ、斜視などの日常生活機能（QOL）、医療介入の効用分析を行い、その成果を論文として公表した。

成人眼検診プログラムの理論的評価に関する研究では、メルボルン大学、順天堂大学、京都大学などと研究班を組織し、視覚障害の主要な原因疾患を対象として、眼検診とその後の医療介入による医学的効果、費用対効果を理論的に検討している。白内障、緑内障、糖尿病網膜症について解析を終了し、成果の一部を論文発表した。この成果は日本眼科啓発会議の記者発表会で公表し、新聞やテレビなどマスメディアにも取り上げられた。

基礎研究としては、培養ヒト角膜内皮細胞株の樹立、涙液のプロテオーム・シアル酸分析などによるドライアイの評価、抗がん剤による角膜上皮障害の機序解明などについての研究を行っている。いずれも臨床の場での問題認識から発展した研究テーマであり、その成果を臨床に還元できるように努力を続けていきたい。

主な発表論文（2012年）

- ・山田昌和, 他: 成人眼検診プログラムの効用分析. 日本の眼科 83: 1042, 2012.
- ・Mizuno Y, et al.: Annual direct cost of dry eye in Japan. J Clin Ophthalmol 6: 755, 2012.
- ・Yamada M, et al.: Impact of dry eye on work productivity. Clin Econom Outcome Res 4: 307, 2012.
- ・Yokoi T, et al.: Establishment of Functioning Human Corneal Endothelial Cell Line with High Growth Potential. PLoS ONE 7: e29677, 2012.

- ・Shigeyasu C, et al.: Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. Cornea. 31: 293-298, 2012.

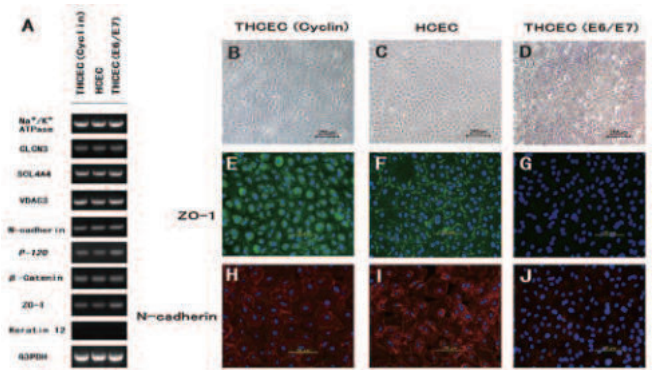


図 1: 培養ヒト角膜内皮細胞株の樹立

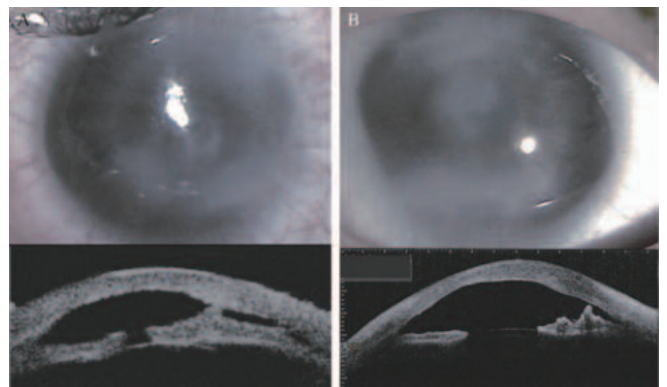


図 2: 前眼部形成異常の臨床像

視覚生理学研究室

イメージングによる網膜生理の解明
および遺伝性網膜疾患研究

室長 角田 和繁

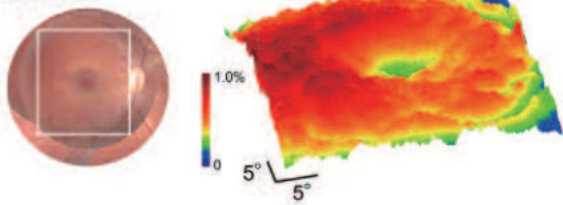


網膜とは眼球の奥に存在するフィルム状の神経組織で、光を電気信号に変換して脳に伝える重要な役割をしています。視覚生理学研究室では、さまざまな方法を用いて網膜の生理的機能を研究しています。

基礎的な研究としては、Retinal Densitometry（図 1、色素褪色変化を用いた網膜視細胞の機能的マッピング）や機能的 OCT（網膜断面の機能撮像装置）等を用いて網膜の神経反応を画像化する試みを行っています。また、臨床的な研究としては、黄斑部局所網膜電図（ERG）をはじめとした電気生理学的検査および分子遺伝学的検査により、三宅病（オカルト黄斑ジストロフィー）をはじめとした、各種網膜疾患の病態の解明に努めています（図 2、3）。

実際の眼科臨床においてはこれまでに確立された各種のイメージング技術および電気生理学的手法を用いて、いまだに詳細な病態や原因が分かっていない網膜疾患の診断、病態解明に努めています。外来には全国各地の大学病院からも様々な患者さんが紹介受診されています。

桿体視細胞



S-錐体視細胞

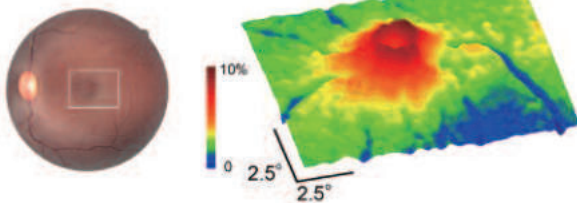


図 1：Retinal Densitometry の技術によって、これまで画像化の難しかった桿体視細胞および S-錐体視細胞の空間的分布が明らかになりました。



図 2：本年 6 月にスペインで行われた国際臨床視覚電気生理学学会 (ISCEV 2012) にて。

宇治 幸隆センター長 (前列左より 4 番目)、三宅 養三名誉センター長 (同 5 番目) らとともに。

本学会において前列左端の藤波芳研究員は、最優秀の若手研究者に贈られる「Dodt 賞」を日本人として初めて受賞しました。

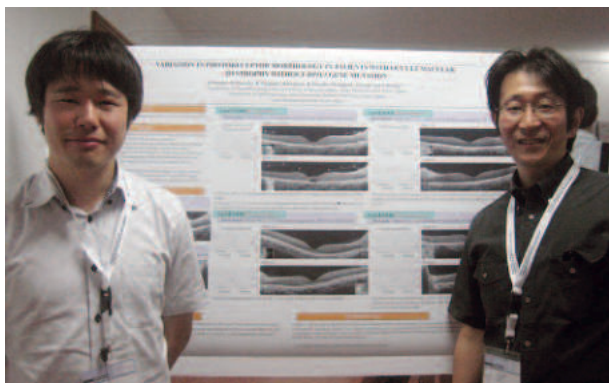


図 3：ISCEV 2012 にて成果発表をする田中 宏樹研究員 (写真左)

(最近の主な業績)

- ・Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, Usui T, Noda T: Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. Ophthalmology, 2012.
- ・Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K,

Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y: Clinical characteristics of occult macular dystrophy in family with mutation of RP1L1 gene. Retina, 2012.

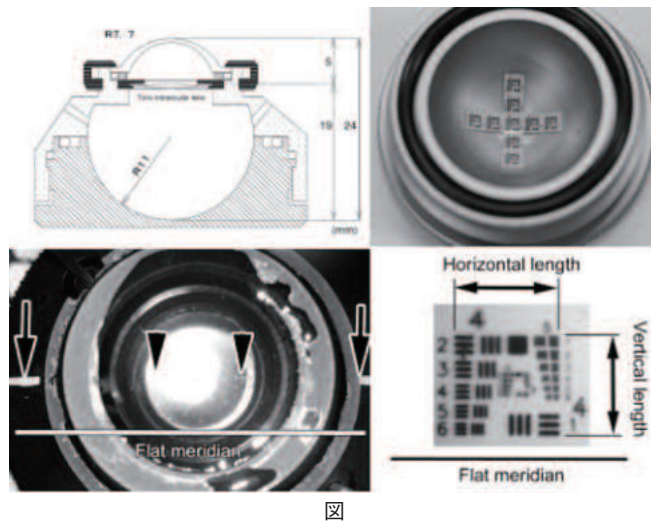
- ・Hanazono G, Tsunoda K, Kazato Y, Suzuki W, and Tanifuji M: Functional topography of rod and cone photoreceptors in macaque retina determined by retinal densitometry. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2012.

ロービジョン研究室

室長 野田 徹

ロービジョン研究室では、眼内レンズの光学特性評価、正常児・未熟児の視覚発達期における眼球光学系の変化に関する解析を進めています。

近年の白内障手術では、非球面、多焦点、乱視矯正など、特殊機能をもつ眼内レンズが普及しつつありますが、それらの中には、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症などに対するレーザー治療や硝子体手術において眼底が観察しにくい場合が報告されており、今後の眼内レンズのモデル開発には、視覚特性と共に眼底観察特性を確認する必要が生じました。当研究室では、人眼の角膜に近い球面収差をもち、臨床で用いられる眼内レンズを実際に挿入してその眼底視認性を評価できる眼球モデルを開発し (Inoue M, Noda T, Ohnuma K, et al., Am J Ophthalmol 2011)、眼内レンズの眼底視認性の評価研究を進めています (図)。



(最近の主な業績)

- ・Inoue M, Noda T, Ohnuma K, et al.: Quality of Image of Grating Target Placed in Model Eye and Observed Through Toric Intraocular Lenses. Am J Ophthalmol 2012, in press
- ・Kawamura R, Inoue M, Noda T, Ohnuma K, et al.: Images of intracameral objects projected onto posterior surface of model eye. Acta Ophthalmol 2012, in press

聴覚・平衡覚研究部

部長 藤井 正人

聴覚平衡覚研究部は聴覚障害研究室と平衡覚障害研究室、そして再生医療研究室の3室に分かれています。聴覚障害研究室は松永達雄室長、再生医療研究室は落合博子室長（形成外科 医長）が担当し、平衡覚研究室は藤井（併任）が担当しています。

臨床に即した研究をモットーに、聴覚障害、再生医療に関する研究を行っています。国立病院機能のネットワークを生かした臨床研究も、平成22年度から新たに発足し、「補聴器装用による聴覚コミュニケーション環境改善因子の検討」として、国立病院機構7施設が参加して加齢性難聴の研究を行っています。また、今年度から、平衡障害研究室に五島史行研究員（耳鼻咽喉科 医員）が着任し平衡障害の臨床研究を開始しています。

一方、耳鼻咽喉科の臨床で多くの割合を占める頭頸部がん患者の治療に対する基礎的研究も行っており、頭頸部がんにおけるヒト乳頭腫ウイルス感染の調査研究、がん細胞を使った基礎研究を行っています。以下に各研究室の御紹介をいたします。

聴覚障害研究室

松永 達雄 室長 務台 英樹 研究員

難波 一徳 研究員 鈴木 直大 研究員

室長 松永 達雄

聴覚障害研究室では内耳障害の分子病態を解明すること、それに基づいた聴平衡覚障害の治療法を開発することを目的として研究を行なっています。当研究室では、専任の基礎研究者と耳鼻咽喉科医師が協力して、最先端の情報・技術・施設を駆使して難聴の病態解明および診断、治療、予防、リハビリテーションの開発のための研究を行っています。現在の主たる研究課題は以下のとおりです。

1) 難聴の遺伝子解析

近年、原因不明とされていた感音難聴における遺伝子変異の関与が明らかとなってきました。当研究室では、難聴者のDNAを解析し、新たな難聴遺伝子の同定、臨床的特徴と病態の解明、より効果的な検査・診断・予防・治療法の開発に取り組んでいます。

2) 難聴の病態解明と新規治療法の開発

難聴モデル動物（文献参考）および器官培養、細胞培養を用いて、内耳の細胞死と傷害修復、内耳幹細胞の同定と分化増殖機構、加齢性難聴のメカニズムなどの解明に取り組んでいます。特に、蝸牛のイオン恒常性の維持に大きな役割を果たしている蝸牛外側壁線維細胞の障害と再生のメカニズムの解明を中心に研究を進めています。また、内耳障害に対する新規治療法の開発のための基礎的研究を進めています。具体的には、幹細胞移植による治療効果の検討、難聴以外の疾患を対象として開発された新規薬剤から難聴に対する効果も期待できる薬剤の検討などを進めています。



平衡障害研究室

藤井 正人 室長（併任）

五島 史行（耳鼻咽喉科）

めまいの集学的治療

めまいの治療といえば一般に薬物治療が行われ、それ以外の治療はあまり積極的には行われていません。感覚器センターとしてめまいの集学的治療の取り組みを始めています。従来の治療で3ヶ月以上の期間改善がみられない難治例を対象として、めまいのリハビリテーションを4泊5日の入院にて行います。これはめまいの原因となる前庭機能を刺激し前庭代償を促進するものです。リハビリテーションには耳鼻咽喉科の医師が担当としてつきますが、難治例に対してはリハビリ科の協力を得て、より高度なリハビリテーションを行う予定です。また、めまいは心理的な要因が強い疾患であり、不安に対する対応が重要です。精神科の臨床心理士の協力をえて、一部の心因性の強いめまいに対しては心理的介入を行っています。より高度な治療を行うためには、耳鼻咽喉科には心理的介入が必要な症例も多く今後は耳鼻咽喉科においても直接心理的介入が行えるような体勢作りが必要であると考えています。

再生医療研究室

室長 落合 博子

当研究室は2007年5月に発足しました。私が形成外科医長を併任しており、臨床応用がしやすい環境で研究を行っています。

研究内容のテーマのひとつは Scarless wound healing の追及です。動物実験において、骨髄より採取される間葉系幹細胞 (MSC) を傷に移植すると瘢痕が目立たなくなることをご報告してまいりましたが、実際に臨床応用を開始しております。今後、この臨床応用が先天性疾患の治療や美容形成手術に大きく貢献することが期待されています。

また、形成外科・整形外科領域において人工骨が使用される頻度が増えています。人工骨は、再生医療が最も早く実現した素材であり、人体と一体化する特徴を有しています。この人工骨の伝導能や親和性のしくみを検討し、適切かつ有効な使用方法を研究しています。これらの内容は、形成外科学会のセミナーなどで報告され、臨床に役立てられています。そのほか、乳房再建手術の基礎研究、森林浴によるアンチエイジング効果に関する研究も並行して行っています。



頭頸部がん研究

藤井 正人 部長

徳丸 裕 医師 (研究員 併任)

羽生 昇 (外部研究員)

馬場 優 (外部研究員)

1) 頭頸部扁平上皮癌における EGFR インヒビター耐性機構の解明とその克服法に関する研究

頭頸部扁平上皮癌では、EGFR が高発現しており、また EGFR の高発現と予後との相関関係が言われていますが、EGFR インヒビター単剤での奏効率は決して高いとはいえません。その原因の一つとして、EGFR と IGF1R との、PI3kinase/Akt pathway を介した cross talk の存在、また、NF κ B と STAT3 との cross talk の存在が考えられます。我々の研究では、EGFR インヒビターと、Akt および NF κ B の活性を抑制する薬剤との併用が EGFR インヒビター耐性を克服することが示唆されています。

(馬場 優 外部研究員)

2) 頭頸部癌におけるがん幹細胞の同定とその機能に関する研究

近年、がん幹細胞の概念が提唱され、頭頸部扁平上皮癌における Side Population (SP) 細胞の同定とそのがん幹細胞としての可能性が報告されています。我々は舌扁平上皮癌細胞株 SAS、HSC4 を用いて SP 細胞の有無とがん幹細胞としての機能を検討しています。フローサイトメトリーにより DNA 結合色素である Hoechst333432 を用い SP 細胞を回収し、Oct3/4、Nanog などの幹細胞のマーカーを non SP 細胞と比較して検討しています。頭頸部癌におけるがん幹細胞の同定とその機能の評価はがんの生物学的悪性度の指標となる可能性が考えられます。

(羽生 昇 外部研究員)

3) 頭頸部癌におけるヒト乳頭腫ウイルス感染との関連に関する研究

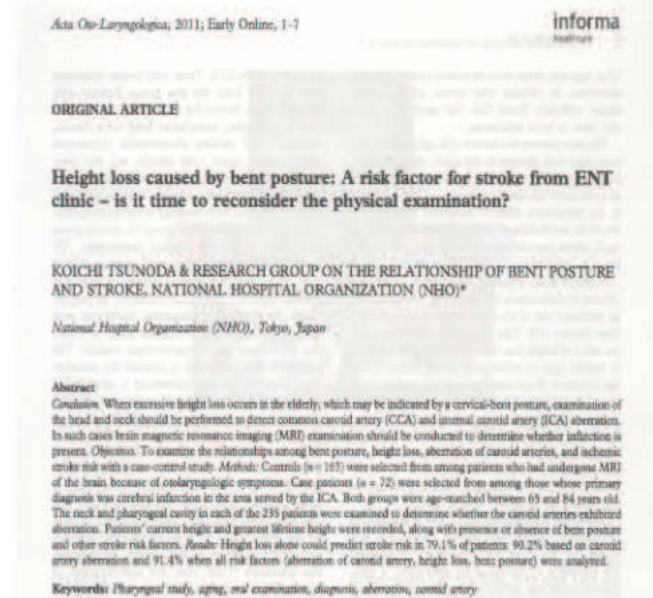
近年、頭頸部癌におけるヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus: HPV) の関与が注目されており、欧米では若年者の性活動の活発化、多様化に伴い HPV 関連の頭頸部癌の発生率が上昇しています。本邦においても HPV 関連の頭頸部癌が増加する可能性が示唆されていますが、我々は当院にて加療した頭頸部癌を対象に HPV 感染の有無を検討し治療効果との関連を検討しています。そして、全国レベルでの多施設共同研究を行って、頭頸部癌における HPV 感染の実態を調査しています。

(徳丸 裕 研究員 併任)

当研究部門は、2003年12月の発足以来、今年12月で満9年を迎える。再生医療の臨床基礎研究、医療機器の開発、感覚器の聴覚・視覚・嗅覚と音声言語のコミュニケーションと脳に関する、感覚器 input と感覚器の output の総合的研究を行っている。これまで得られたオリジナルの新治験は *Lancet* (2005, 2007, 2009), *PNAS* (2010), 耳鼻咽喉科では *Laryngoscope* (5件) など Top Journal に掲載されている。そのうち *PNAS*, *Journal of Laryngology and Otology* それぞれ1編ずつと *Laryngoscope* のうち2編はそれぞれの号の巻頭表紙 (cover) に採用されていることは大変名誉なことである。

今回は、宇治センター長着任期間2011、12年度10月までの2年間弱の報告であるが、これまで2003年12月の発足以来ずっと続けてきた幾多の研究が花開いた実り多い期間となった。この場を借りて報告したい。

2004年度から7年間にわたり施行した「虚血性脳梗塞の危険因子としての、頸動脈の変位走行異常」の大規模 case-control study による検証を、国立病院機構の政策医療研究としてまとめた。国立病院機構の12施設 (釜石、仙台医療、水戸医療、千葉医療、災害医療、東京医療、相模原、京都医療、神戸医療、九州医療、長崎医療、熊本医療) と、それら関連大学の共同研究であり、著者数も50名以上になった。加齢による頸部前屈症例で頸動脈の走行異常をきたした場合、Odds 比で23.4倍の頻度で脳梗塞になりやすいことが明らかになった。詳細は *Acta Otolaryngol.* 2011 Oct; 131(10): 1079-85.



本研究施行中に新知見を多く見出した。その代表が内頸動脈の変位蛇行が起きた段階の早期 (約2ヶ月間) は、咽頭の違和感 Unusual strange sensation (USS) を患者は訴え、その症状は咽頭の後壁を椎前靭帯から、蛇行した

頸動脈が剥離することにより出現すると考えられた。このため初期は可動性で座位・立位で出現し、仰臥位では消失、またこの間 USS を訴えたと考えられた。したがって変位発症2ヶ月の間では、仰臥位でなされる超音波やMRAではその蛇行は頸部の伸展により消失、画像では確認できないことも明らかになり、昔ながらの触診と視診を改めて見直す「老人診断学」の必要性を示唆した。

詳細は *J Am Geriatr Soc.* 2011 Oct; 59(10): 1963-4.

これらの加齢に伴う内頸動脈変位走行異常の研究は今後益々なされるべきであり、「医療」2012年6月号にまとめた。

fMRIの臨床への応用を目指し当院放射線科の全面協力の下、心因性失声症の実験モデルとしての「ささやき声」の脳活動を解明した (*Medical Hypotheses* 2011)。

これらの結果と臨床例から、心因性失声症を2つのタイプに分類し、報告した (*J Voice* 2012)。fMRIの臨床応用は、117dBの騒音環境への被爆など多くの問題点があり、現在赤外線トポグラフィーによる臨床応用に向けてのこれまでの検証と、聴覚言語の処理機構について研究中であり、その成果が出つつある。



政策医療として行っている、「加齢による生理的声帯萎縮による発声障害患者に対する自己訓練法の治療介入効果に関する実験研究」は、これまで多くの新聞、テレビなどマスコミに紹介され、その有効性のためのランダムイズドトリアルを病院機構内12施設で施行中である。

(参照 http://www.kankakuki.go.jp/lab_d.html)

嚥下障害は人間に生まれた以上、加齢により個人差はあるが必須の問題であり、嚥下に重要な喉頭の位置が下降することで、人間はことばと音声による会話を獲得した。一方で会話言語の習得により誤嚥しやすくなった。人間に生まれたために許された会話を生涯続けることで、萎縮した声帯による声門閉鎖不全を強化し、誤嚥を防ぐ簡単な方法であり、本年6月の日本耳鼻咽喉科学会総会でもマスコミの3社が取材に訪れ、その有効性は国立病院機構の臨床評価指標である、「嚥下障害患者に対する喉頭ファイバースコープあるいは嚥下造影検査の施行

率」とともに広く新聞や雑誌、ネットで紹介された。

客観的のみならず自主的にも啓蒙活動を行っており、その活動はカレンダーや手ぬぐい、CD、カルタなど作成し一部は市販化も検討されるに至っている。



写真1 啓蒙配布（カレンダー、パンフレット、CD）

啓蒙配布

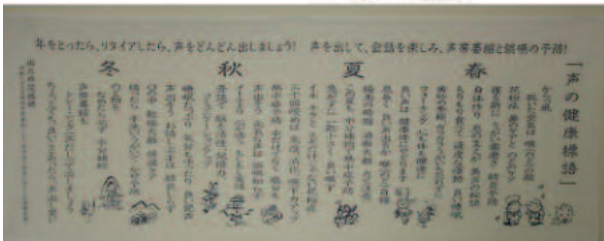


写真2 啓蒙配布（標語手ぬぐいとシール）

その他、耳鼻咽喉科臨床医であるからこそ発見できた新治験として、今後高齢化社会において増えるであろう、鼻咽腔閉鎖不全患者に対する喘息吸入薬の投与法 (*J Allergy Clin Immunol.* 2012)、ロックコンサートにおけるHead-Bangingの危険性について (*Ann Thoracic Surgery* 2012) など耳鼻咽喉科以外の Top Journal に発表している。



洗練された優秀な客員研究員と非常勤の事務員に恵まれ、限られた予算と、たった1人という常勤人数の割りに研究部は業績を出し続けている。

客員研究員のこの2年間弱の活動をここに振り返る。関本荘太郎は、人工内耳シミュレータ信号処理回路の検討、および1ビット信号処理を用いたハイブリッド型人工内耳の処理回路をMATLAB上でソフトウェアシミュレ-

ーションして検討した。内藤理恵は、進行性核上性麻痺症例のごく初期において、疾患特異的な神経科学的所見を認めることを報告した。佐々木徹は、単著にて「日常診療に役立つ耳鼻咽喉科疾患診療のこつ」が医療文化社より出版された。また、症例研究が *BMJ case report* に publish された。伊藤憲治は、聞こえと視空間の脳連関機能を NIRS と他の計測を総合して解析している。4月から帝京平成大学大学院教授に就任した。野村務は、鼻中隔穿孔患者の閉鎖術前後の3次元気流解析を行い、術前にみられた乱流は術後に改善をみる事を明らかにした。矢部多加夫は、聴覚障害災害時要援護者支援情報システム開発研究で平成24年度厚生労働科学研究費補助金を獲得した。小林理香は、音声外来で音声治療に携わっており、おかげで病院の収入も増え、現在声帯ポリープ、声帯結節症例の保存的治療の有効性について研究中である。藤巻葉子は、米国ペンシルバニア州ピッツバーグ大学のUPMCのVoice centerで音声疾患の臨床・基礎研究を行っている。上羽瑠美も同じく米国ミシガン大学で、未解明の喘息患者の感冒罹患後嗅覚障害の機序、喘息とウイルス感染による嗅覚障害への影響に関して、粘膜上皮や嗅球を中心に免疫学的観点から研究中である。

この9年間振り返れば相変わらず常勤は部長のみで、かつての三宅センター長や宇治センター長からもそれぞれの先生から着任早々、室長をなんとしても採用するのが最優先と言われ、実際努力もしていただいたが、その予算などどこに頼み続けても反応は無く、どうすれば他の部門並みに常勤室長や研究員枠を獲得できるか不明であり、誰に聞いても回答は得られない。幸い研究費でやりくりして、外来で週に1回STに来ていただいているが、研究費が当たらなくなった場合の恐怖を考えると日々不安との戦いであり、何とか病院から安定した雇用を願いたい。政治的に疎く、向いていない様で、実際そのような教育を受けたこともない。唯一教育を受けた科学者としての、臨床医としての私に出来ることは、国益を考えて新知見を世界に向けて発明・発見・啓蒙活動を行い、社会に還元することが、一番効率がよいと考え精進している。好きな研究と専門の臨床を出来る範囲でさせていただけ、幸せなのだから贅沢かもしれないが、更なる発展のためには『3人寄れば文殊の知恵』である。どなたか良い方法をご教授、あるいは人知れず助けていただければ幸いである。



視覚生物学研究室 神経生物学研究室

部長 岩田 岳



分子細胞生物学研究部は主任研究員、研究員、研究補助員、外部研究員、大学院生、秘書からなる合計13名の研究部である（写真1）。当研究部では網膜にかかわる難治性眼疾患（加齢黄斑変性、網膜色素変性、黄斑ジストロフィー、緑内障）を対象に遺伝子探索、患者 iPS 細胞作製から網膜細胞の分化誘導、さらに遺伝子改変マウス、カンクイザルを用いた動物実験、そして新薬の薬効試験まで幅広く研究している。

加齢黄斑変性では日本で初めての全ゲノム相関解析によって日本人の滲出型加齢黄斑変性において染色体10番の HtrA1 遺伝子の転写領域が顕著に相関することを報告した（Goto, Akahori et al., JOBDI 2009）（図1）。加齢黄斑変性の感受性遺伝子 HtrA1 についてはこれを発現するトランスジェニック・マウスを作製したところ、加齢とともに血管新生を誘導できることが明らかとなった。さらに喫煙暴露による環境因子の変化によって、さらにこれが加速されることから、ヒトと同様な病態を観察している。さらに HtrA1 のプロモーターについても解析が進められており、日本人に多い、滲出型加齢黄斑変性の病態初期の分子メカニズムについて、新たな知見が得られると期待している。

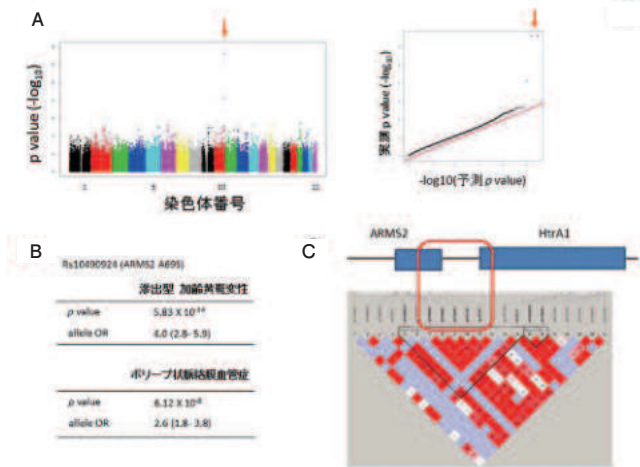


図1 日本人滲出型加齢黄斑変性の全ゲノム相関解析

A. 前ゲノム相関解析によって染色体10番に強い相関が観察された（矢印）。B. この領域のタグ SNP rs10490924の加齢黄斑変性およびポリブ状脈絡膜血管症における p 値とオッズ比。C. rs10490924と連鎖不平衡を共有する領域は ARMS2 から HtrA1 の 2 遺伝子にまたがり、何れの遺伝子が疾患に関与するのが研究されている（Goto, Akahori, et al. 2009）。



写真1
分子細胞生物学研究集合写真

また、当研究部では生後まもなくドルーゼンが黄斑部に観察されるカンクイザルの病態機序解明にむけて、医薬基盤研霊長類医科学研究センターと共同研究をしている。このカンクイザルのドルーゼン組成はヒトときわめて類似しており、これまでヒトで報告されてきたバイオマーカーが確認できる、きわめて貴重な黄斑疾患動物モデルである。このサルを加齢黄斑変性の治療薬の開発に利用する試みがこの数年間厚労省や NIH からの研究費をいただいて進行している。特に病態初期に現れるドルーゼンを消失させる薬については日米の製薬企業を含む複数の研究グループと徐放剤の改良を含めて研究している（図2）。

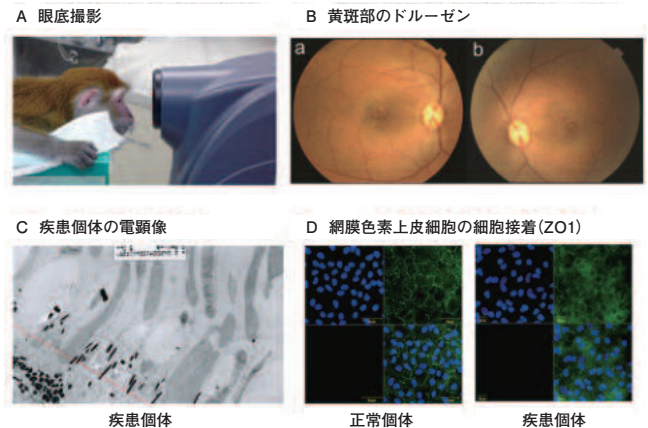


図2 黄斑変性カンクイザルの病理学的解析

A. 全身麻酔下においての眼底撮影（独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター）。B. 疾患個体の眼底像。黄斑部に黄色のドルーゼンが集中して存在する。C. 疾患サルの網膜と網膜色素上皮細胞との境界（赤線点線）を撮影した電子顕微鏡写真。網膜色素上皮細胞の貪食作用の機能低下によって未消化の桿体細胞外節が観察された。D. 正常個体と疾患個体の網膜色素上皮細胞の細胞接着機能の観察。ZO-1 染色（緑）によって疾患サルの細胞では接着機能が破綻していることが観察された。青は細胞核（DAPI 染色）。

黄斑部の錐体細胞のみが障害されるオカルト黄斑ジストロフィー（三宅病）の原因遺伝子 *RP1L1* も網羅的遺伝子探索としては日本では初めて解明した（Akahori et al, AJHG 2010）（図 3）。黄斑部の錐体細胞のみが障害されるこの病気の原因を解明するために、*RP1L1* の機能解析が進められている。

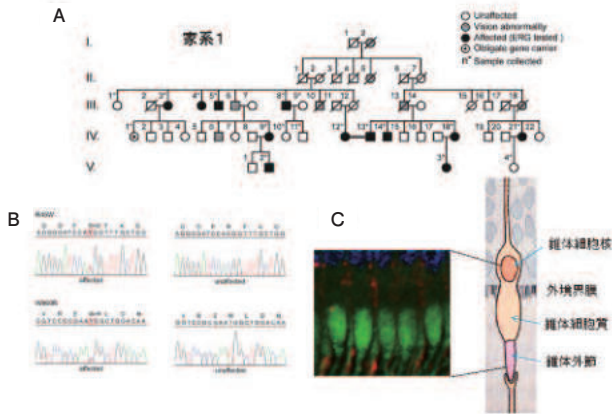


図 3 オカルト黄斑ジストロフィーと *RP1L1* 遺伝子

A. オカルト黄斑ジストロフィーの家系。この優性遺伝の家系を用いて SNPHitLink 連鎖解析法を行い、8 番染色体短腕にマッピングされた。B. 患者に観察された *RP1L1* R45W と W960R 遺伝子変異。2 つの変異はコントロール876人では検出されなかった。C. *RP1L1* の免疫染色（緑）。*RP1L1* の N 末端に対して作製された抗体を用いて行われた。視細胞の外境界膜から外節に染色された。赤はロドプシンの免疫染色。桿体細胞の外節が染色されている。

当研究部の緑内障研究は網膜に関係するものに限られ、そのために正常眼圧緑内障に関係する遺伝子（オプチニューリン、*WDR36*）を中心とした研究になっている。遺伝子改変マウスを作製し、加齢とともに変化する網膜を観察した（Chi et al., Hum Mol Genet 2010）。マウスの解析に加え、オプチニューリン変異体の細胞内での局在やタンパク質相互作用の実験から、正常眼圧緑内障の病態初期における仕組みが明らかになってきた（図 4）。

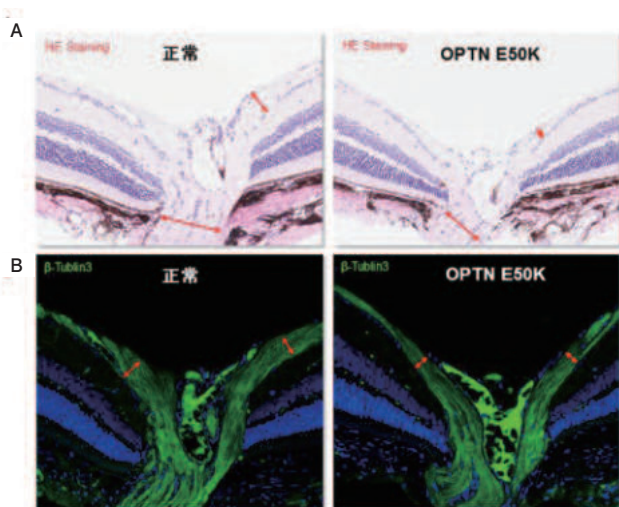


図 4 正常眼圧緑内障遺伝子オプチニューリンの変異体を発現するマウスの作製（正常マウス（左）と変異体マウス（右）の視神経乳頭）

このようにして作製されたマウスから多くの情報が得られるが、近年の iPS 細胞と分化誘導の技術によって、網膜の細胞を間接的に手に入れることができるようになってきた。当研究部でも慶應義塾大学医学部の福田先生らのご協力を得て、リンパ球から iPS 細胞を樹立し、神経細胞や網膜色素上皮細胞に分化させて、緑内障や加齢黄斑変性の研究に利用している（図 5）。今後創薬などの分野で威力を発揮すると考えられる。

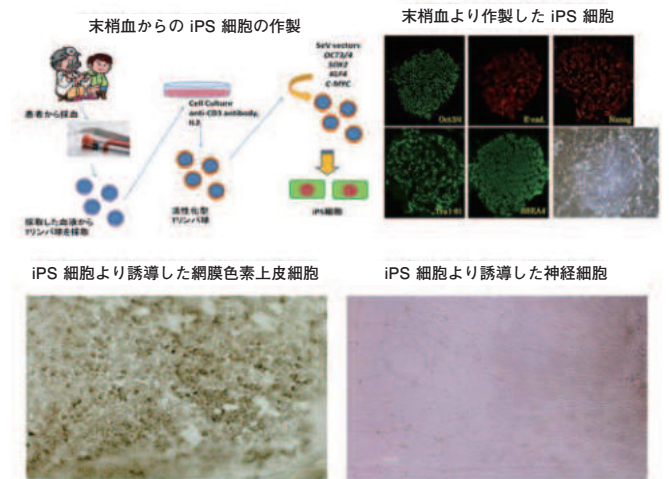


図 5 患者 iPS 細胞の作製

遺伝子解析済みの患者について iPS 細胞を作製し、神経細胞や網膜色素上皮細胞への分化誘導を行い、遺伝子変異による細胞への影響を分子レベルで研究している。

近年の著しい技術革新によって、全ゲノム、RNA、プロテオームの大規模な網羅的発現解析が加速している。遺伝子以外のゲノム領域についても重要な生理学的な機能を持っていることが明らかになってきた。当研究部ではこれらの発現データを統合的に理解するための数学的解析が今後眼科研究においても必要になると考え、理化学研究所や国立遺伝学研究所との共同研究によって数学者や物理学者を交えた共同プロジェクトを立ち上げた。新たな知見が得られると期待している。



写真 2 International Society for Eye Research 2012授賞式の模様

感覚器センターは2016年に日本で開催されることが決定した ISER で中心的な役割を果たす予定です。

出来事カレンダー (2011.1～2012.12)

2011年

- 1月29日 第6回市民公開講座
(聴覚障害シリーズ)
「聴覚障害と高等教育への新たな挑戦
(新しい聴覚保障の発展)」
- 3月4日 第6回感覚器シンポジウム
- 4月1日 宇治 幸隆センター長就任
- 5月 第6回感覚器シンポジウム記録集発行
- 6月 臨床研究センター研究年報2010発行
- 7月22日 NHO 研究ネットワークグループ会議 (感覚器)
- 10月8日 NHO 研究ネットワークグループ会議 (眼科)
- 10月14日 若手研究者発表会2011
- 10月15日 第32回東日本音声外科研究会
- 11月22日 特別講演会「成功する研究と世界に通用する創薬」
日高 弘義 先生
(デ・ウエスタン・セラピテクス研究所
取締役最高科学責任者兼開発研究所長)
- 12月17日 第7回市民公開講座 (聴覚障害シリーズ)
「聴覚障害と社会での新たな活躍」



感覚器センターから見える富士山

2012年

- 3月7日 The 1st International Conference, Otology & Neurotology
- 3月10日 NHO 研究ネットワークグループ会議 (感覚器)
第7回 感覚器シンポジウム
- 4月18日 動物実験講習会
- 6月 臨床研究センター研究年報2011発行
- 8月3日 NHO 研究ネットワークグループ会議 (耳鼻科)
- 8月 第7回感覚器シンポジウム記録集発行
- 9月13日 動物実験講演会
「動物実験に関わる動物倫理及び実験動物の
取り扱い等について」
柴田 宏昭 先生
(独立行政法人医薬基盤研究所霊長類医科学
研究センター)
- 9月20日 実験動物慰霊祭
- 9月26日 市民公開講座
「もっと知ってほしい頭頸部がん—治療の最前線」
- 10月26日 NHO 研究ネットワークグループ会議 (眼科)
- 11月2日 若手研究者発表会2012
- 11月16日 シンポジウム
「進行頭頸部がんに対する集学的治療としての薬
物治療と放射線療法—実臨床での実践に向けて」
- 11月21日 The 2nd International Conference, Otology & Neurotology
- 12月6日 特別講演会「インターロイキン6 発見物語」
平野 俊夫 先生
(国立大学法人大阪大学 第17代総長)
- 12月8日 第5回 Retina Research Meeting



平成24年度動物慰霊祭



感覚器センターから見える風景

発行 平成25年1月
 発行人 センター長 宇治 幸隆
 発行所 独立行政法人国立病院機構
 東京医療センター
 臨床(感覚器)研究センター
 〒152-8902
 東京都目黒区東が丘2-5-1
 ☎03-3411-0111
 印刷所 株式会社 学術社