

独立行政法人国立病院機構
東京医療センター
臨床研究センター

研究年報

2019

NO.17

National Institute of Sensory Organs
National Hospital Organization Tokyo Medical Center
Founded in 2003

独立行政法人国立病院機構

東京医療センター

臨床研究センター

研究年報

2019

National Institute of Sensory Organs

National Hospital Organization Tokyo Medical Center

2018 年以來、臨床研究法が施行されるに当たり、臨床研究支援センターでは特定臨床研究遂行のため、各研究者とともに院内の研究支援センターを整えてきた。当院の臨床研究審査委員会で審査したもののみならず、当院の研究者が参加している特定臨床研究についても、書類整備と院内臨床研究のための支援を行ってきており、特定臨床研究は滞りなく遂行されている事となった。今後も臨床研究における重大な逸脱がないように支援する必要があると考えている。

このような中、『小児感覚器疾患の医療－発達障害と難病・希少疾患への展開－』をテーマに第 15 回感覚器シンポジウムを 3 月 6 日に開催予定していたが、新型コロナウイルスの蔓延のため残念ながら中止となった。

一方、聴覚・平衡覚研究部長の松永達雄先生は、慶應義塾大学との iPS 細胞を用いた創薬研究、AMED の臨床ゲノム情報統合データベースにおける遺伝性難聴領域の構築、NIH とも国際統合データベースの構築を行ってきた。さらに視覚聴覚二重障害の研究として研究班を組織しデータベース、診療ガイドラインの確立を目指して研究を行うとともに、新しい難聴遺伝子 SLC12A2 を発見した。人工臓器・機器開発研究部長の角田晃一先生は、Speech と Hearing の中枢での生理的变化を解明して臨床応用すべく研究を進めている。また、国立病院機構の感覚器政策医療としての自己訓練法に加え、口腔咽頭鏡の実用化を進めて成果を得てきた。視聴覚研究部では、角田和繁部長と藤波芳視覚生理学研究室長共に遺伝性網膜疾患の診断と 1300 余例の遺伝性網膜疾患患者データベース構築を行い、さらに高度な診断と治療開発システムの構築を行ってきた。分子細胞生物学研究部長の岩田岳先生は、網膜疾患の病因遺伝子の解明、発症分子機序の解明、治療法の開発を行っている。このため、多くの海外からの留学生を受け入れ、AMED の難治性疾患実用化研究事業として全国の大学、研究施設、更に全世界の拠点施設として全エクソーム解析を含む研究を行い、今後の診断等への実用化へ実績を上げている。また、臨床疫学研究室長の尾藤誠司先生は、人工知能社会における情報のとらえ方の研究を行った。医療経営情報・高齢者ケア研究室長の本田美和子先生は、科研費事業、CREST 研究によりユマニチュードの実証研究を行い、実績を上げている。

今後、新たな臨床研究の枠組みを生かして臨床研究を安全に克つ確実に進めると共に、優秀な研究者が活躍できるような環境を作っていくことが重要な課題であると考えている。

目次

巻頭言 東京医療センター病院長

I. 各研究部の研究報告

1. 政策医療企画研究部

〔臨床疫学研究室〕	1
〔医療経営情報・高齢者ケア研究室〕	4
〔手術支援ロボット技術応用研究室〕	15
〔臨床研究・治験推進室〕	17

2. 視覚研究部

〔視覚生理学研究室 ロービジョン研究室 眼科疫学研究室〕	21
------------------------------	----

3. 聴覚・平衡覚研究部

〔聴覚障害研究室 平衡覚障害研究室 再生医療研究室〕	33
----------------------------	----

4. 人工臓器・機器開発研究部

〔音声・言語コミュニケーション研究室 代用臓器開発研究室 発生医学研究室〕	43
---------------------------------------	----

5. 分子細胞生物学研究部

〔視覚生物学研究室 神経生物学研究室〕	53
---------------------	----

II. 業績集（学会発表、論文、主催シンポジウム）

政策医療企画研究部	77
視覚研究部	95
聴覚・平衡覚研究部	107
人工臓器・機器開発研究部	119
分子細胞生物学研究部	127

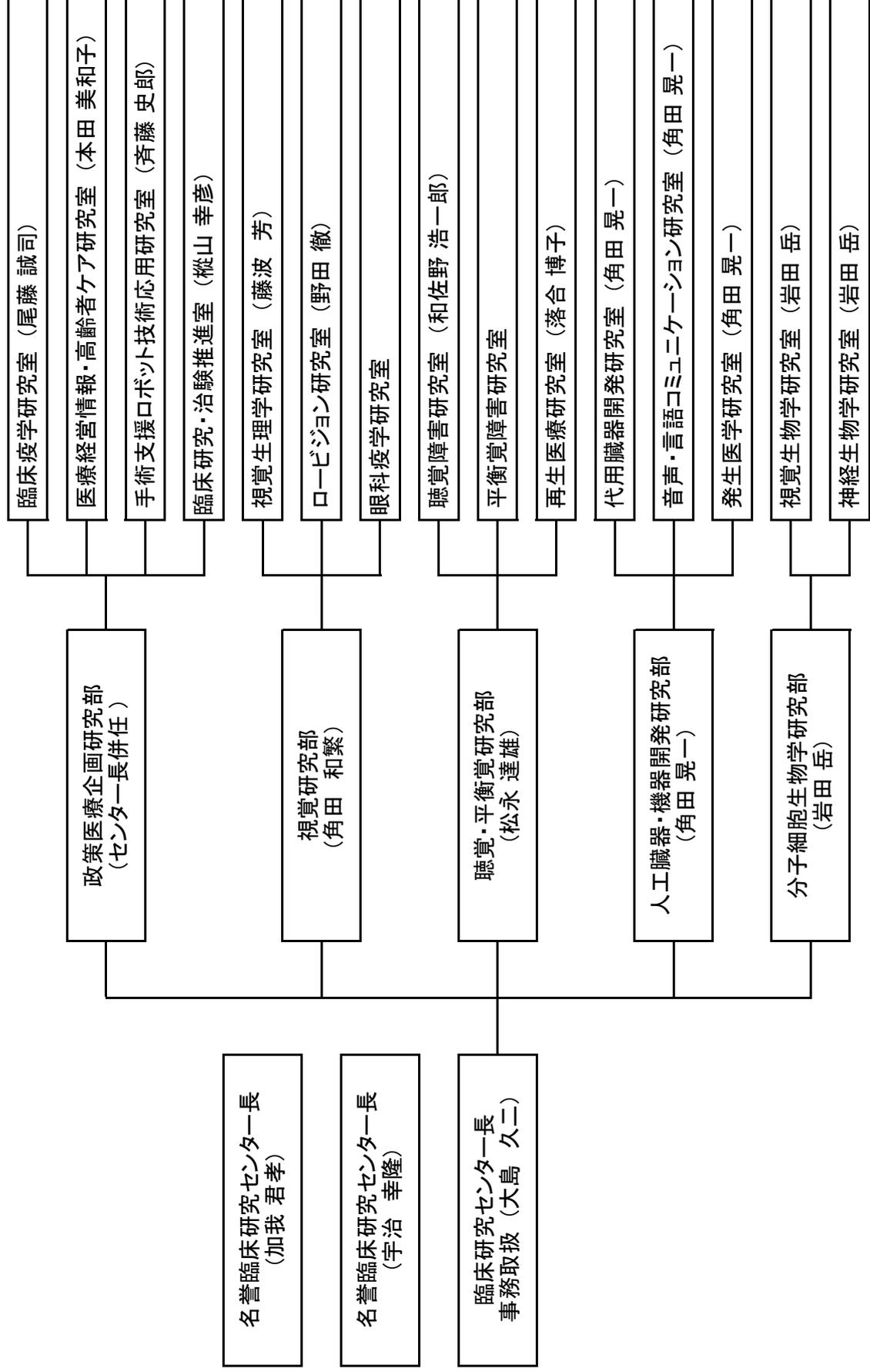
III. 研究費	133
----------	-----

IV. 組織表	141
---------	-----

V. 綱領・規程など	145
------------	-----

編集後記	167
------	-----

臨床研究センター組織図



I 各研究部の研究報告

政策医療企画研究部

部長 センター長併任

臨床疫学研究室 尾藤 誠司 室長

医療経営情報・高齢者ケア研究室 本田 美和子 室長

手術支援ロボット技術応用研究室 斉藤 史郎 室長

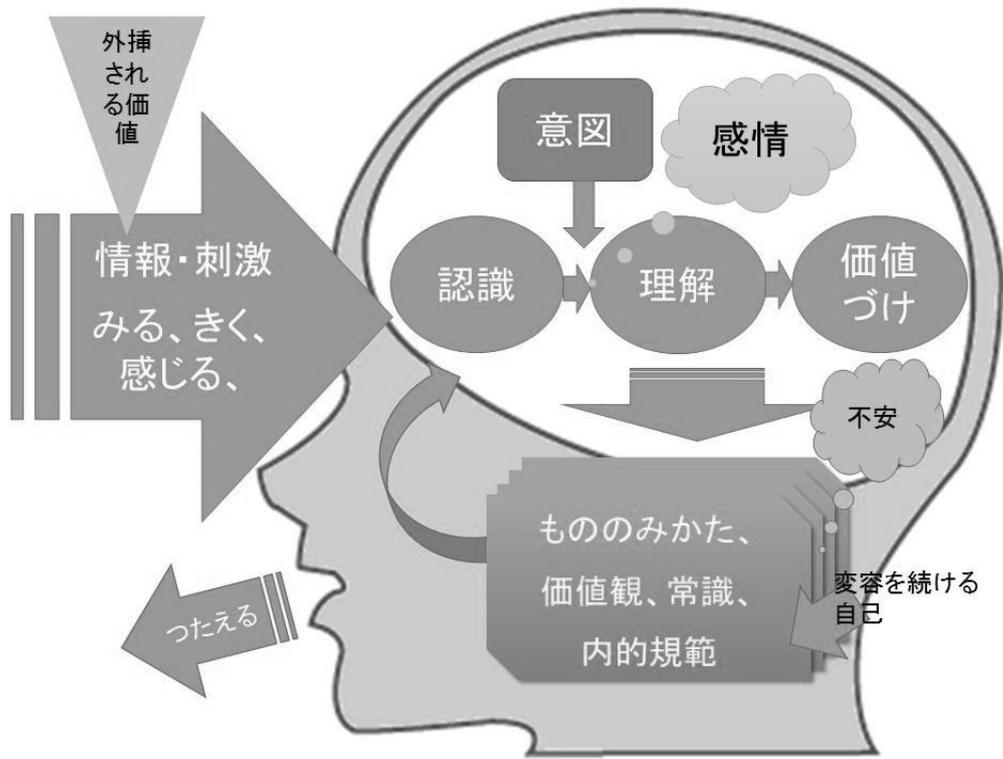
臨床研究・治験推進室 縦山 幸彦 室長

1. 臨床疫学研究室

臨床疫学研究室では、文部科学研究費や国立病院機構運営費交付金研究費で行われる多施設共同臨床研究等、さまざまな臨床研究を行っています。

- ・ 社会技術研究開発センター委託事業“「内省と対話によって変容し続ける自己」に関するヘルスケアからの提案”（研究代表者 尾藤誠司）：将来、人工知能が普及した社会で、人と情報が「なじみの良い状態」を保つために、人間の心の在り方を解き明かしながら、人が情報に対してどのようなとらえ方をすべきかに関する研究。いわば「考えることについて考える」研究です。3年6か月の計画の全研究課程を令和2年3月に終了しました。
- ・ WEBサイト「うまくいかないからだところ」の運営：上記事業の一環として、AI/IoT時代の人と情報との付き合い方、さらにはセルフケアのあり方について発信するWEBサイトを立ち上げ、配信を開始しました。以下がサイトのURLです。
<http://umakara.net/>
- ・ 厚生労働省委託事業「人生の最終段階における医療体制整備事業」の分担実施者として受託主体の神戸大学とともに全国での研修会の教育コンテンツの開発を行いました。また、関東信越ブロックの講習会を企画し実施しました。実施は令和元年度で5年目となります。
- ・ 日本医療機能評価機構が受託主体者となる厚生労働省補助金事業「医療の質向上のための体制整備事業」の初年度において、室長の尾藤が「QI活用支援部会」の部会長として参与し、全国の臨床評価指標（クオリティ・インディケーター）の標準的な運用の普及に資する活動を行いました。

「内省と対話によって変容し続ける自己」の概念図



「情報時代のセルフケア」および「セルフケア支援」メソッドの開発

尾藤誠司
(臨床疫学研究室)

【目的】 AI/IoT が実装された社会において懸念される、個人や社会が情報に隷属してしまう危険性を持つ環境を想定したときに必要となるであろう「セルフケア」あるいは専門家による「セルフケア支援」のかたちを探索し、メソッドとして具現化する。

【内容・方法・活動】 日々の診療の継続、診療の振り返り、多職種でのミーティング、ワークショップ、シンポジウムの実施を通して、「情報時代のセルフケア」および「セルフケア支援」の具体的な形を探索した。また「セルフケア支援メソッドワーキング」のタスクチームを作り、事例分析なども含め検討を行いながら、ケアメソッド開発を行った。

【結果】 開発ワーキングを通じて、いくつかの臨床上で行動様式を見出すことができた。以下はその一部として紹介する。

臨床上の意思決定を行ううえで立ち上がる“不安を手なずける”ためのメソッド

- 人間には後述する「知恵の樹の実システム」が実装されている。当該システムの中で、自らのリスク情報を知ることになる当事者は、「知る」ことによって自己変容を起こす。自己変容の際にその変容に抗い「とどまろうとする自分」がそこにあらわれる。変容を起こす自分ととどまろうとする自分との間に起こる摩擦熱が「不安」の正体である。
- 「不安」を払しょくすることはできない。だとしたら、「知る」ことによって自動的に立ち現れる不安を受け止めることを前提に、それを海に押し寄せる波のように乗り越えていくスキルが近未来の人間にはより必要になるであろう。同様に「変容する自己」を前提とし、変化に抗うことに関心を向けないようなスキルも必要となる。
- ヘルスケア領域において、自分に対して行われる治療等に関する決断のプロセスを、既存の枠組みである「Shared Decision Making」モデルから応用させた形で「ともに考える医療」として情報発信を行った。さらにその総括的なイベントとして日本医療評価機構とジョイントし、Minds フォーラム「「おまかせ」しない医療に向けて：患者と医療者は何をシェアしていくべきか？」を開催した。その全容については以下に公開されている。 https://minds.icqhc.or.jp/activity/annual_report/T0012452

2019年、医療経営情報・高齢者ケア研究室では HIV 陽性高齢者の長期療養に関する研究および知覚・感情・言語による包括的ケア技法：ユマニチュード(Humanitude)に関する研究・発表・教育を実施した。

研究事業

- ① **厚生労働行政推進調査事業** HIV 感染症の医療対策の整備に関する研究：認知症を含む高齢 HIV 陽性者の長期療養に関する課題抽出（研究代表者・名古屋医療センター横幕能行 分担研究者・本田美和子）
- ② **国立研究開発法人科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業(CREST)** 人間と情報環境の共生インタラクション基盤技術の創出と展開：優しい介護インタラクションの計算的・脳科学的解明（研究代表者・京都大学中澤篤志 分担研究者・本田美和子）
- ③ **日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 B** ウェラブルセンサーによる介護ケアスキルの定量化（研究代表者・京都大学中澤篤志 分担研究者・本田美和子）
- ④ **内閣府戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)** ビッグデータ・AI を活用したサイバー空間基盤技術-介護支援技術(研究代表者・エクサウィザーズ石山洸 分担研究者・本田美和子)

1) HIV 感染症の医療対策の整備に関する研究

HIV 感染者の余命が抗 HIV 治療薬の進歩により飛躍的に向上した一方で、新たに生じた HIV 感染者の高齢化に伴う長期療養の場の圧倒的な不足に患者は直面している。本研究では、とりわけ薬害エイズ患者の長期療養の場の確保のために必要とされている課題の抽出とその解決策の検討を政策医療の観点から行っている。感染経路を問わず、急性期を脱した患者の長期療養受け入れ先として、療養型病院、介護施設、訪問看護ステーション等での聞き取り調査を継続して行い、政策提言を行なっている。

2) 優しい介護インタラクションの計算的・脳科学的解明

本研究は、5年半にわたり情報学、機械工学、心理学の専門家と共に介護スキルの定量化に取り組んでいます。本年度は、高齢者ケアの行動学的評価を人工知能モデルを用いて行うシステムを開発し、それを用いたケア専門職、自治体救急隊員の職務に用いる技術を撮影して映像分析を行った。

3) ウェラブルセンサーによる介護ケアスキルの定量化

ケアを行う人、ケアを受ける人の様子をビデオカメラで撮影し、情報学的に分析する研究を行なっています。本年度は CREST と共同で救急隊員のトレーニングにウェアラブルカメラを用いてコミュニケーション技術の分析を行った。福岡市と共同で実施しているこの研究プロジェクトは次年度も継続する。

4) ビッグデータ・AI を活用したサイバー空間基盤技術-介護支援技術

ケア技術の標準化を行い、教育システムを情報学の観点から作成し、評価指導に用いるこの研究は、対面のみならず遠隔地においても実施できることも目指している。本年度は福岡市と共同で自宅で家族を介護している市民を対象とした遠隔コーチング教育を行った。

5) 教育活動

マルチモーダルケア技術ユマニチュードは、専門職への教育にも大きく関与している。本年度は京都大学附属病院、東京大学大学院、長崎大学医学部、旭川大学医学部、岡山大学医学部、富山県立大学看護学部などで医学部学生、情報学修士学生、教員、看護職員等を対象とした講義を行った。また、海外ではシンガポール政府、韓国仁川市に招聘され集中講義を行った。市民向けには東京医療センターが主催する市民公開講座を本年度も実施し、定期的にユマニチュードの研修会を開催している。

医療経営情報研究室

当研究室は名誉臨床研究センター長の加我君孝を中心に研究員 12 名（医師 6 名、言語聴覚士 5 名、研究秘書 1 名）により臨床・研究・教育を行っている。主な活動は下記の通りである。

<臨床>

1. 先天性難聴児の診断と治療

加我が代表を務める「幼小児難聴・言語障害クリニック」には年間約 70 名の新生児・乳幼児が難聴を疑われ東京・神奈川・千葉・埼玉を中心に全国より両親に連れられて受診している。精密聴力検査で高度難聴と診断された場合、療育先を紹介し、補聴器の効果が得られない場合は人工内耳埋め込み術により良好な聴覚・言語を獲得している。診断には希望者に対して難聴遺伝子診断も併用している。

2. 幼児、成人の人工内耳埋め込み術

当院の人工内耳埋め込み術の件数は高いレベルを維持している（図 1）。手術件数はこの約 10 年間全国のトップファイブにある。対象は①先天性難聴児、②内耳奇形を伴う先天性難聴児、③後天性難聴児（者）、③盲および視覚障害を伴う難聴児（者）、④高齢者（最高年齢 90 歳）で、特に⑤Auditory Neuropathy (Auditory Neuropathy Spectrum Disorder) 症例に対する人工内耳手術が多いのが当院の特徴である。小児が 2/3、高齢者が 1/3 を占めている。

<研究>

□ NHO ネットワーク共同研究 「先天性中・高度難聴児の就学年齢（6 歳）における聴覚・言語・音声の獲得レベルに関する研究」

2018 年度～2020 年度 研究代表者 加我君孝

本研究は、精密聴力検査で中・高度難聴と診断された症例について、治療として補聴器あるいは人工内耳装用下に療育・教育施設で教育を受け、6 歳の就学時に聴覚認知・言語発達・

音声発達の獲得レベルを評価することで今後の先天性難聴児の医療をより良いものにすることを目的としている。

□ 両耳人工内耳と両耳聴研究（文部科学省科研費基盤 C）

両側人工内耳の装用で両耳分離能、両耳融合能、方向感の 3 つの能力について研究している。

□ 先天性難聴児の姿勢反射運動の発達に関する研究と評価法の標準化

先天性難聴には三半規管や耳石器の障害が約 10～20%合併する。われわれは高性能の回転椅子眼振検査装置と音刺激による VEMP を用いて研究している。

□ Galvanic VEMP（文部科学省科研費基盤 C）

新たに電気刺激による Galvanic VEMP が記録できるようになり、その Auditory Neuropathy に Vestibular Neuropathy の合併の有無を研究している。現在のところ約 50% に合併していることがわかった。

□ 先天性小耳症・外耳道閉鎖症の手術の開発

小耳症・外耳道閉鎖症は片側と両側の場合がある。片側あるいは両側の耳介形成術と外耳道形成術を行っている。方向感検査を行い、術後補聴下に両耳聴が成立することを明らかにして報告した。（獨協医科大学形成外科との共同研究）

□ 超磁歪型骨導補聴器開発および新しい皮膚接着型の薄い骨導端子による方向感研究

近年開発された超磁歪型骨導端子は 30,000Hz までの骨導刺激が可能である。これを両耳骨導補聴器のプロトタイプとして開発し、特に音楽のために用いることを目的に実用化した。最近 MED-EL 社の ADHEAR、リオン社の軟骨伝導補聴器というシート状の骨導端子を用いた骨導聴陽気が開発された。両耳装用による方向感能力を研究する。

□ 聴覚理解の障害と皮質聾

左半球側頭頭頂葉の損傷による聴覚的理解の障害症例を 1 例、両側聴皮質、聴放線障害が原因の聴覚失認 3 例、皮質聾 1 例の言語訓練を外来で行い脳の認知機能を調べている。

□ Auditory Processing Disorder (APD : 聴覚情報処理障害)

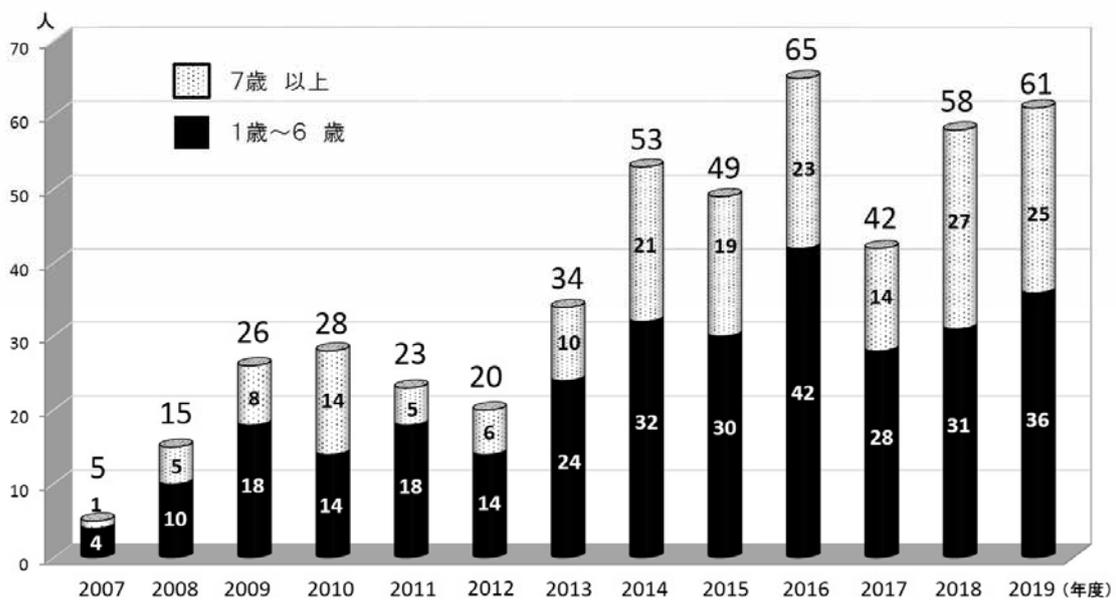
言語聴覚センター（国際医療福祉大学）で 5 年間に約 60 件の主に成人の APD を診察した。この問題の東京の拠点として共同研究を開始した。APD は疾患であるか否かからのスタートとなる。国際医療福祉大学の小淵千絵教授との共同研究である。

□ 聴覚の進化・発生研究

各種脊椎動物、ヒト側頭骨組織標本を用いて聴覚の進化・発生の形態学的研究を行っている。

（文責：加我君孝）

図 1. 東京医療センター 人工内耳手術件数 (2007.4~2020.3)



First-person Video Analysis for Evaluating Skill Level in the Humanitude Tender-Care Technique

Atsushi Nakazawa¹ · Yu Mitsuzumi² · Yuki Watanabe¹
Ryo Kurazume³ · Sakiko Yoshikawa⁴ · Miwako Honda⁵

Abstract

In this paper, we describe a wearable first-person video (FPV) analysis system for evaluating the skill levels of caregivers. This is a part of our project that aims to quantize and analyze the tender-care technique known as Humanitude by using wearable sensing and AI technology devices. Using our system, caregivers can evaluate and elevate their care levels by themselves. From the FPVs of care sessions taken by wearable cameras worn by caregivers, we obtained the 3D facial distance, pose and eye-contact states between caregivers and receivers by using facial landmark detection and deep neural network (DNN)-based eye contact detection. We applied statistical analysis to these features and developed algorithms that provide scores for tender-care skill. In experiments, we first evaluated the performance of our DNN-based eye contact detection by using eye contact datasets prepared from YouTube videos and FPVs that assume conversational scenes. We then performed skill evaluations by using Humanitude training scenes involving three novice caregivers, two Humanitude experts and seven middle-level students. The results showed that our eye contact detection outperformed existing methods and that our skill evaluations can estimate the care skill levels.

Keywords

Dementia · Care · Deep neural network (DNN) · Skill evaluation · Wearable system · Computer vision · First person video

概要(プレスリリース原稿)

優しさを伝える介護技術の習熟度を AI で評価する手法を開発 —画像認識で熟練者と初心者の違いを見つける—

京都大学大学院情報学研究科 中澤篤志 准教授、九州大学大学院システム情報科学研究院 倉爪亮 教授、京都大学こころの未来研究センター 吉川左紀子 特定教授、東京医療センター 本田美和子医師らは、JST 戦略的創造研究推進事業において、優しさを伝える介護技術として知られているユマニチュードの技術を AI で評価する手法を開発しました。

認知症の人が増えるにつれ、その介護問題、特に人材の不足や介護者の疲弊が社会問題となっています。これに対し本研究グループは、認知症の介護者・被介護者の負担感を減らす優しい介護技術ユマニチュードを介護の初学者や家族介護者が確実に学べる方法の開発に取り組んできました。

今回の研究成果では、介護者の被介護者に対する 見る技術、具体的には目線の使い方などのコミュニケーション技術の違いを、ユマニチュードの熟練介護者・初学者の間で明らかにしました。この方法を用いることで、優しい介護技術を学ぼうとする人が自分の介護技術を

客観的に見ることができます。今後は、本成果に基づいて、よりよい介護技術を学習できるシステムの開発を目指しています。

本研究成果は、2019年7月4日に国際学術誌 *Journal of Intelligent Robotics Systems* 誌のオンライン版に掲載されました。

図 1



図 2

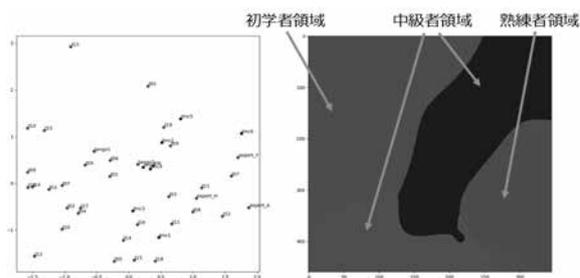


図 2 (左) データ解析の結果。赤丸が初学者、青/紫が中級者、緑が熟練者を表す。(右) 左図から得られたデータ領域。ここから、学習者のスキルレベルが推定できる。

1. 背景

高齢者人口の増加に伴い、認知症の人々の数が増大しています。日本では、2025年に認知症の人々の人口は700万人を超えると予測されており、認知症のケアが同時に社会的に問題となってきています。例えば、2025年に必要となる介護者の数は253万人と推定されているにもかかわらず、実際の介護者数は215万人と推定されており、大幅な不足が予想されています。認知症は、アルツハイマー病やレビー小体型認知症などの疾患によって脳細胞の変性がおこり、記憶や判断、認識力が低下し、日常生活に支障をきたすようになります。また、認知症行動心理症状(BPSD)と呼ばれる暴力的な言動を伴うことがあり、これが介護者の精神的・身体的負担を増大させ、介護者の疲弊や介護専門職の離職を招いています。この問題に対し、研究グループ中の東京医療センターの本田美和子医師を中心に、フランス発祥の優しさを伝える介護技術であるユマニチュードが日本に導入され、病院や介護現場を中心に広まりを見せています。一方で、この技術の習得は人対人による訓練によるみ行われるため、多くの人に確実に伝えることは困難でした。

これに対し本研究グループは、画像認識やセンシングといった技術を使い、AIを用いて解

析することで、優しい介護技術の 技術のコツを見出し、自己学習システムなどを通して、技術レベルを自動的に評価・自己学習できるようにする手法の開発を目指してきました。

2. 研究手法・成果

ユマニチュード初心者・中級者・熟練者インストラクターの介護動作中の目線や頭部の動きを、頭部装着カメラウェアラブルカメラで撮影します。ここから、顔検出技術、アイコンタクト検出技術などを使って、介護者と被介護者の間のアイコンタクト成立頻度や頭部の姿勢・距離などを検出します。その結果、初心者・中級者・熟練者の間で、アイコンタクトの成立頻度や顔間距離、顔正対方向の角度において大きな差があることを見出しました。(図 1)

14 名のユマニチュード初学者・中級者・熟練者から得られたデータを統計的データ分析処理主成分分析すると、初心者と中級者、熟練者の間に明確な境界を見出すことが出来ました(図 2)。これは、介護者の動作スキルの評価が AI によって行える可能性を示しています。

3. 波及効果、今後の予定

本研究グループで取り組んでいる画像認識による顔検出やアイコンタクト検出技術を組み合わせることで、介護の基本であるコミュニケーションの要素「見ること」を定量化することに成功しました。この処理はサーバー上で自動的に処理されるため、人の主観による評価が入ることがなく、また大量のデータを処理することができるため、学習者はいつでも、どこでも自分の介護スキルの振り返りを行うことができ、介護技術を向上 させることができます。本システムを国内の大学に展開し、医療・看護系学生のセルフトレーニングに活用する実証実験を計画しています。これにより、本システムの教育効果や使用者によるシステム評価を行います。本システムにより、認知症看護における、優しい介護コミュニケーションスキルの一部を、多くの人に学んでいただくことが可能になると考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。(戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 CREST)

研究領域: 「人間と情報環境の共生インタラクション基盤技術の創出と展開」(研究総括: 間瀬 健二 名古屋大学 大学院情報学研究科 教授)

研究課題名: 「優しい介護」インタラクションの計算的・脳科学的解明 (研究代表者: 京都大学情報学研究科 准教授 中澤篤志) 研究期間:平成 29 年 10 月~令和 5 年 3 月

Electrically evoked ABR during cochlear implant surgery and the postoperative development of speech and hearing ability in children with common cavity deformity as a type of inner ear malformation

Kaga K, Minami S, Enomoto C

National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

Background: Common cavity deformity is a severe inner ear malformation with profound hearing loss. However the cochlear nerve distribution in the common cavity is unknown in this deformity. We studied the electrically evoked auditory brainstem response (EABR) during cochlear implant surgery and the postoperative development of speech and hearing ability in children with common cavity deformity to determine the presence or absence of physiological auditory function in this type of severe inner ear malformation.

Materials and Methods: Nine children who were congenital deafness with profound hearing loss were found to have common cavity deformity by temporal bone computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). All of them underwent cochlear implant surgery. Their EABRs were recorded during cochlear implant surgery and their postoperative development of speech and hearing ability was evaluated periodically as they grew. Their communication modes and educational settings were followed up.

Results: All of the nine children with common cavity deformity showed that eV mean peak latencies of EABR were 3.9 ± 0.2 msec as the same as controls and the eV mean peak thresholds were twice as high comparing with controls and marked improvement of postoperative hearing thresholds between 30 and 40 dB. However, their communication modes, development of speech and hearing abilities were differed. Their educational settings were deaf schools except one child in main stream.

Discussion and conclusion: In the nine children with common cavity deformity as a type of inner ear malformation, their brainstem auditory functions were probably considered to be intact on the basis of their EABRs which show presence of auditory function in common cavity deformity. Although the hearing thresholds of all the children markedly improved, their communication modes, development of speech and hearing abilities, and educational settings varied, probably because the distribution of cochlear neurons in the common cavity deformity may be vary among these children.

(COLLEGIUM 2019, Bern, 2019)

左半球の聴皮質あるいは聴放線損傷例の語音聴力検査所見について

穂吉 亮平^{1,2}, 加我 君孝¹

1 国立病院機構東京医療センター 臨床研究(感覚器)センター

2 獨協医科大学埼玉医療センター 耳鼻咽喉科

【はじめに】左大脳半球あるいは右大脳半球における聴皮質・聴放線損傷例について、語音の聞き取りが障害の部位と反対側耳で低下することがこれまで進藤らおよび加我らによって報告されている。われわれは障害部位が聴皮質あるいは聴放線に限局した場合とその両方が障害された場合の語音の聴きとりについて、67s 式語表を用いて差が生じうるか調べたので報告する。

【症例 1】45 歳男性 右後頭部打撲後の左聴皮質に限局した脳出血

主訴：右聴きとり低下。経過：脳出血直後、右の難聴を認め、脳 CT, MRI では左聴皮質に限局性の損傷領域をみとめた。語音聴力検査では最高明瞭度右 100% 左 95%、提示音が小さい場合左右差が生じ、左耳が低下していた。急性期を過ぎた後は右の聴きとりの低下を訴えることはなくなった。

【症例 2】54 歳女性 左大脳基底核の出血と梗塞

主訴：騒音下の聴きとりの低下。経過：幼児期より右耳の聴力はスケールアウトであった。49 歳の時の左大脳半球脳出血後、騒音下での聞き取りが低下し、仕事上会話困難に直面することが多くなった。最高明瞭度は 95% であったが rollover 現象が著明でかつ騒音負荷で著しく語音の聴きとりが低下する (45%) ことが判明した。脳 MRI では左の聴放線の内側膝状体に近い部位に梗塞像を認めた。

【症例 3】67 歳男性 左側頭・頭頂葉の梗塞

主訴：会話での聞き取りが困難。経過：63 歳時、左側頭・頭頂葉の広範囲な梗塞を認め、失語症検査で語義失語の診断であった。以後、月 1 回の診察で、言語訓練を行っている。語音聴力検査で最高明瞭度が右 85% 左 95% で右耳の聴きとりが低下していることがわかった。脳 MRI では左半球の聴放線損傷を認めた。言葉の意味の理解や文章の読解の障害も認めた。

【考察】3 例とも障害部位と範囲が異なっている。このことは障害の部位を 1. 左半球聴皮質に限局、2. 聴放線に限局、3. 聴皮質と聴放線 に分けて、聴覚のリハビリテーションを行うことが必要と考えられる。

(第 29 回日本耳科学会、2019)

18トリソミー症候群の難聴児における医療的ケア

木村優介^{1,2}、加我君孝¹

1. 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター
2. 日本大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

18トリソミー症候群は、常染色体異数性の染色体異常で、18番染色体全長あるいは一部の重複に基づく先天異常症候群である。出生3,500～8,500人に1人の頻度で見られ、ダウン症候群、22q11.2欠失症候群に次いで多い常染色体異常症候群である。症状は胎児期からの成長障害、先天性心疾患、肺高血圧、呼吸器系合併症、消化器系合併症、泌尿器系合併症、筋骨格系合併症、難聴、悪性腫瘍など多彩な症状を示す。13トリソミーとともに、生命予後不良の先天性疾患と言われていたが、新生児集中治療、心臓手術、食道閉鎖手術などの医療により、生命予後が改善するという報告があり、ゆっくりながらも発達を遂げることも知られている。耳鼻科医のかかわりとして、このような重複障害を持つ難聴児の医療的ケアが課題である。われわれは、軽度から重度難聴をもつ4名の18トリソミー児の医療的ケアを通じて、重複障害児の難聴のケアの必要性を感じており、報告する。

Auditory Neuropathy を合併した成人の Charcot-Marie-Tooth 病の 2 例

松田信作^{1,2}、加我君孝¹

1. 国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター
2. 東京山手メディカルセンター 耳鼻咽喉科

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は PMP22 に代表される遺伝子異常によって軸索の変性や脱髄によって生じる末梢神経疾患の総称である。有病率は約 2,500 人に 1 人であり、中心症状は末梢側の筋力低下であるが、これらのなかには聴力障害や視力障害を合併する症例の存在が知られている。われわれは聴覚障害が Auditory Neuropathy で発症した 2 例を経験したので報告する。

【症例 1】人工内耳埋込術時の年齢が 37 歳の男性。初期には ABR 無反応、DPOAE 正常であったが、その後の DPOAE の反応が消失し、術前は語音明瞭度検査にて最高明瞭度 0% となった。人工内耳埋込術後約 10 年が経過し、現在聴き取りは口型なしで 25%、口型ありで 96% と著しく改善している。

【症例 2】初診時低音域の障害を認め、語音弁別能は右 30dB 9%、左 60dB 0%、ABR 無反応、DPOAE は正常であった。約 15 年の経過において右 70dB 70%、左 90dB 50% と次第に語音明瞭度の低下を認め、現在は補聴器を装用している。

CMT 患者に対しては聴覚評価と聴覚補償の選択に注意深い対応が必要である。

(第 120 回日本耳鼻咽喉科学会)

特異的言語障害の合併が疑われる難聴児について

内山 勉¹、加我君孝¹ 他²

1.国立病院機構東京医療センター臨床研究センター、2.富士見台聴こえとことばの教室

【はじめに】早期発見・早期療育を受けた難聴児の中に、知的障害や自閉症スペクトラム障害の合併がなく、親は熱心に療育に協力しているにも関わらず言語習得が著しく遅れる事例があり、このような特異的言語障害（SLI）の合併が疑われる難聴児について検討した。

【目的】SLIを合併する難聴児の判別方法の検討。

【方法】0、1歳で聴覚活用による療育を開始、平均聴力が89dB以上、2～3歳で人工内耳装用した難聴児の6歳時点でのWPPSI知能診断検査を基に、健常群：動作性IQ95以上、言語性IQ95以上、動作性IQから言語性IQを引いた差（PV差）29以下の難聴児18名、SLI合併群：動作性IQ95以上、言語性IQ70未満、PV差30以上の難聴児5名の難聴児を対象に、聴力、療育開始月齢、WPPSI検査年齢、WPPSI言語性IQ、動作性IQ、PV差について統計処理（Uテスト）した。

【結果】健常群の聴力は平均 108 ± 4 dB、療育開始月齢は平均 11 ± 6 か月、人工内耳装用年齢は平均2歳3か月 ± 4 か月、WPPSI検査年齢は平均6歳4か月 ± 4 か月、言語性IQは平均 117 ± 16 、動作性IQは平均 126 ± 8 であった。PV差は18名中6名は言語性IQが動作性IQを上回っており、3名は12以下、8名は16～29の範囲であるが、言語性IQはいずれも96以上であった。健常群の中でPV差範囲内の12以下の群（健常PV差群）と13以上の群（拡大PV差群）とで比較したところ、聴力、療育開始月齢、WPPSI検査年齢、動作性IQでは差はなかった。言語性IQについて、健常PV差群では平均126、拡大PV差群では平均105であり、有意な差がみられた（Uテスト、 $p < 0.01$ ）。SLI合併群（ $n=5$ ）の聴力は平均 108 ± 4 dB、療育開始月齢は平均 10 ± 5 か月、人工内耳装用年齢は平均2歳3か月 ± 5 か月、WPPSI検査年齢は平均6歳6か月 ± 5 か月、言語性IQは平均 57 ± 10 、動作性IQは平均 115 ± 11 であった。PV差は平均 58 ± 13 であった。健常群とSLI合併群では、聴力、療育開始月齢、WPPSI検査年齢では差はなかった。動作性IQについては両群に有意な差があり、SLI合併群の動作性IQが低い傾向にあることが示された（Uテスト、 $p < 0.05$ ）。

【考察】言語性IQ（VIQ）は拡大PV差群（平均105）とSLI合併群（平均57）では明らかな違いがあり、SLI合併群は単に言語発達が遅いだけでなく、背景に何らかの障害を想定できる。またSLI合併群の療育過程では個々の難聴児の言語レベルに応じて教材を用意し、健常群以上に時間的にも内容的にも配慮して療育を進めたにもかかわらず言語発達は遅かった。これらの難聴児について単に言語発達が遅い事例だけでは説明がつかず、言語障害（SLI）の合併を想定することが妥当と思われる。

【結論】早期療育にもかかわらず、明らかな言語発達遅滞がある難聴児は特異的言語障害（SLI）を合併していると判定できる。

（第64回日本聴覚医学会）

手術支援ロボット技術応用研究室では、手術支援ロボットを使う手術が今後発展することを見据え、動物を使った手術のトレーニングセンターを平成 24 年 5 月から稼働させていました。当初は daVinci S, Si が設置されましたが、平成 25 年 7 月からは Si 単独の研修となりました。また、daVinci のシミュレーターが置かれ、初心者のトレーニングも実施されていました。

平成 24 年度は泌尿器科 40、消化器科 13、婦人科 11、計 64 診療科グループ、平成 25 年度は泌尿器科 46、消化器科 20、婦人科 5、計 71 診療科グループ、平成 26 年度は泌尿器科 53、消化器科 13、婦人科 10、計 76 診療科グループ、平成 27 年度は泌尿器科 36、消化器科 7、婦人科 1、計 44 診療科グループ、平成 28 年度は泌尿器科 22、消化器科 4、婦人科 2、計 22 診療科グループ、平成 29 年度は泌尿器科 20、消化器科 14、婦人科 5、計 39 診療科グループが研修を行いました。開設以来 322 診療科グループが利用したことになります（図 1、表 1）。また、トレーニングに使用された豚の頭数は表 2 のようになっています。その後減少傾向にあるのはトレーニングセンターが他に開設されたためです。

当センターでの daVinci を用いたトレーニングは平成 30 年 3 月をもって終了しましたが、豚を用いた手術研修は引き続き可能なため、今後は若い医師の腹腔鏡手術の研修の場として研究室の役割を果たしていけるものと考えております。

表 1 トレーニングセンター稼働実績（件数）

	消化器科	泌尿器科	婦人科	内視鏡 研修	計
平成 24 年度(5 月から)	13	40	11	6	70
平成 25 年度	20	46	5	4	75
平成 26 年度	13	53	10	0	76
平成 27 年度	7	36	1	5	49
平成 28 年度	4	22	2	6	34
平成 29 年度	14	20	5	5	43
平成 30 年度	0	0	0	0	0
平成 31 年度	0	0	0	0	0

表 2 豚の頭数

	頭数
平成 24 年度(5 月から)	118
平成 25 年度	122
平成 26 年度	105
平成 27 年度	67
平成 28 年度	46
平成 29 年度	56
平成 30 年度	0
平成 31 年度	0

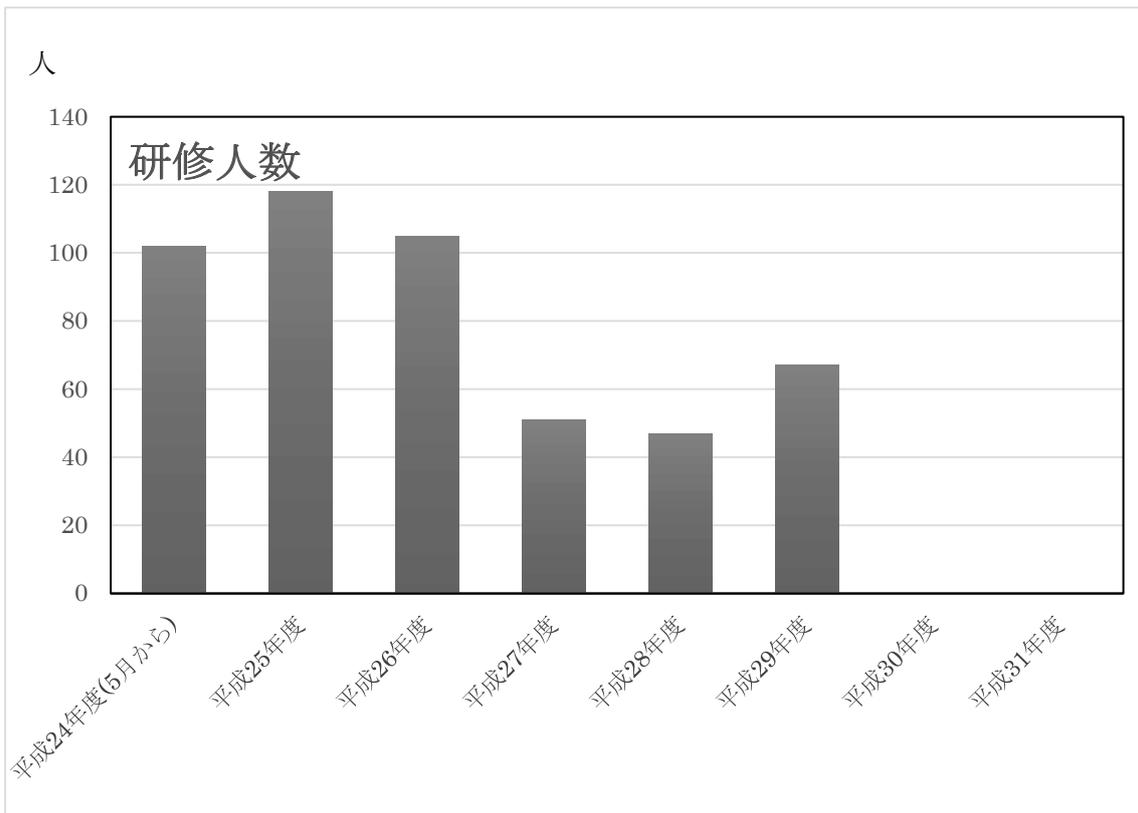


図 1 手術支援ロボット技術応用研究室における daVinci トレーニングの状況

1. はじめに

当室では、2010年以降、薬事承認を目的とする治験に限らず、エビデンス創出を目的とした臨床研究のCRC及び事務局支援を行ってきたが、2016年3月25日に当院における臨床研究全体の品質を確保すべく臨床研究支援センターが設置され、当室員も2名併任となり支援業務を開始した。当支援業務においては、2017年4月14日に公布された臨床研究法へ対応するための準備を進め、2018年3月30日に法に基づく臨床研究審査委員会の認定を取得し、外部の研究代表医師に対する審査の受け入れ及びそれに伴う研究支援も行っている。また、2019年度も日本医療研究開発機構（AMED）の中央IRB促進事業による協議会が実施されることとなり、認定臨床研究審査委員会（CRB）及び臨床研究実施機関両者の立場から当室スタッフも同事業に参画し、最新の情報を収集するとともに、質の高い臨床研究を行うための検討を行った。

このように我々の活動は、治験に特化することなく、年々業務を拡充している。本稿では、2019年度における当室の治験及び臨床研究の実績に関して概説する。

2. 治験の実績

2019年度における当院の治験については、製薬企業による新規治験の依頼が12課題であった。特に、がんを対象とした新規治験を3課題受託し、「地域がん診療連携拠点病院」としての特徴を活かした治験を受託することができた。骨転移によるがん性疼痛患者を対象とした治験においては、エントリー基準が厳しく全国的に進捗が悪い中で追加施設として契約を締結した。X線撮像や神経学的評価、自宅での電子日誌による記録など被験者の負担が大きい治験であったが、担当CRCによるきめ細やかな対応により契約例数を満了することができた。また、救命救急センターにおいて集中治療下における麻薬製剤の治験を実施し、代諾者による同意、麻薬製剤の調製、頻回な評価・血中濃度採血など高度な技術が要求されたが、経験豊富なCRCにより対応を行うことができた。今後も、多種多様の治験の実績を積むことにより、さらに幅広い治験の受託が可能になるものと期待している。

3. 臨床研究の実績

本年においても、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（以下、「EBM研究」）」に関してCRC支援を行った。また、2018年4月1日より施行された臨床研究法に基づく臨床研究のうち、未承認・適応外の医薬品等の臨床研究や、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究である特定臨床研究においては法の遵守が求められることから、一部の臨床研究に対してCRC支援を開始した。臨床研究支援センター業務については、引き続きNHOネットワークグループ研究、EBM研究等の申請支援を行った。2018年3月30日に臨床研究法に基づ

く臨床研究審査委員会の認定を取得し、外部の研究代表医師による臨床研究についても審査を受け入れた。法が施行して1年が経過したが、研究者も手探りで手続きを行っているため、引続き申請方法等の支援を行った。今後も、当室から人材とノウハウを提供することになっている。

4. 社会的活動実績

日本医療研究開発機構（AMED）の中央IRB促進事業の1つとして、CRBを持たない機関を含め、臨床研究支援者等が集まり、CRBの審査の効率化と質の均てん化、臨床研究の質の向上を目指すことを目的とした「臨床研究実施機関の協議会」が新たに設置され、大島院長がアドバイザー委員長を拝命し、当室も協議会運営に協力を行った。また、関東信越地区管内におけるNC、NHO、国立ハンセン病療養所の41施設が加盟する「関信地区国立病院等臨床研究・治験推進協議会」については当室がその事務局を担っている。本年度は2019年7月5日に「関信地区国立病院等臨床研究・治験推進協議会 第3回実務者会議」、2020年は2月7日に「関信地区国立病院等臨床研究・治験推進協議会 第3回連絡会議」をそれぞれ開催した。いずれの会も、多数の関係者が参加し、最新の知見やトピックスの情報共有がなされるとともに、会員同士で、貴重な情報交換を行うことができた。当室では、これらの活動を通し、今後も継続して、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いる。

視覚研究部

部長 角田 和繁

視覚生理学研究室 藤波 芳 室長

ロービジョン研究室 野田 徹 室長

眼科疫学研究室

視覚研究部報告

(視覚生理学研究室 ロービジョン研究室)

視覚研究部長 角田 和繁

視覚研究部では、視覚に関する生理学的研究および眼疾患に関する様々な基礎的・臨床的研究を行っています。

網膜変性症外来においては全国より多くの遺伝性網膜疾患の患者さんを受け入れ、正確な診断、生活支援相談等を行っています。また、研究にご協力いただいた方の臨床的なデータは、遺伝学的解析の情報とともに症例登録システムに保管されます。これらのデータは全国の関連大学からのデータと統合され、遺伝学的病態の解明および将来的な治療の準備のために役立てられています。令和元年4月の時点で、全国38の施設との共同研究が行われています。これまでに、全国729家系、1302症例の遺伝性網膜疾患患者について、全エクソーム解析が終了し、日本人における遺伝子型の特異性が明らかになりました。この結果は、今後このような疾患を治療するにあたって重要な情報として役立てられます。

視覚生理学研究室(藤波芳室長)では、これらの研究結果を患者さんの治療に応用すべく、遺伝性網膜疾患の治療を専門的に行うための専門外来部門を開設しております。現在、大学院生4名、視能訓練士1名、研究補助2名が遺伝学の基礎的研究ならびに臨床研究を行っています。また、すでに遺伝性網膜疾患に対する一部の臨床研究・治療治験が開始されており、今後、様々な疾患や治療法に対応すべくシステムを整備して参ります。

ロービジョン研究室(野田徹室長)では、SS-OCT画像計測法を応用して新たな眼内レンズ位置推定法、眼軸長測定法、眼内レンズ度数計算式の開発研究等を行っています。これにより正常眼からLASIK術後眼を含めた多様な症例の白内障術後屈折精度が向上させる成果を確認しています。

EYS 関連網膜症についての分子遺伝学的特徴について

藤波 芳

(視覚研究部、視覚生理学研究室)

要約

EYS 遺伝子は、常染色体劣性遺伝性網膜疾患の主な原因遺伝子であり、アジア人に多く見られる。本研究の目的は、国内 38 施設の共同研究において、病的 *EYS* バリエントを特定し、その臨床像、分子遺伝学的特徴を調査する事で、*EYS* 関連網膜疾患 (*EYS*-RD) の臨床/遺伝スペクトルを同定する事である。対象は、729 家系 1302 症例から両アレル性 *EYS*-RD と診断された 61 家系 66 症例とし、これらに対して、眼科臨床検査所見、*In silico* 分子遺伝学的所見についての解析が行われた。解析結果として、*EYS*-RD では網膜色素変性症 (RP; 85.94%)、錐体桿体ジストロフィー (CORD; 10.94%)、およびレーバー先天黒内障 (LCA; 3.12%)、という 3 つの表現型グループが確認され、6 つの新規バリエントを含む 26 の疾患関連 *EYS* バリエントが同定された。また、2 つの高頻度疾患関連バリエント (p.(Gly843Glu) と p.(Thr2465Ser)) が確認され、それぞれ 26 家系 (42.6%)、12 家系 (19.7%) で同定され、日本人正常人のアレル頻度 (AF) は 2.2%、3.0% であった。本研究で新たに得られた結果により、*EYS*-RD の表現型と遺伝型スペクトルが初めて同定され、日本人集団の常染色体劣性 RP (23.4%) と常染色体劣性 CORD (9.9%) の両方で *EYS*-RD が高い割合を占める事が明らかになった。比較的高い AF を持つ *EYS* バリエントの存在が証明された事で、比較的高頻度の罹患率を有するメンデル遺伝性疾患における比較的高頻度バリエントの病原性の検索についての重要性がさらに増すこととなる。

目的

遺伝性網膜疾患 (IRD) は、先進国の小児と労働人口の失明の主な原因の 1 つである。IRD の有病率はメンデル遺伝病の中でも高く、3,500~4,000 人に 1 人の罹患率が想定されている。Eyes shut homologue (*EYS*) 遺伝子 (OMIM: 612424) は Abs El-Aziz らにより、2008 年常染色体劣性網膜色素変性症 (ARRP) の原因疾患として最初に報告され、この報告の後、270 以上の疾患関連バリエントが報告されている。

EYS (NM_001142800.1) は Chr6q12 に存在し、27 の epidermal growth factor-like (EGF) ドメインと 5 つの Laminin G-like domains を含む 3144 のアミノ酸のより合成されるタンパク質をコードする。*EYS* は、ショウジョウバエの spacemaker (*spam*) のオルソログであり、視細胞の形態形成に重要な役割を果たす。最近の研究は、*EYS* の欠損が視細胞構造の異常を引き起こし、ゼブラフィッシュでは錐体桿体ジストロフィー (CORD) の表現型となる事が示されている。他方で、*EYS* 遺伝子はげっ歯類では存在しないため、動物モデルのリソースが限られている。このことにより、正確な分子メカニズムは現在までに明らかにされていない。

これまでの研究で、RP や CORD などのいくつかの表現型が病的 *EYS* バリエントに起因すると報告されている。最近では、表現型のスペクトルを考慮して、「*EYS* 関連網膜疾患 (*EYS*-RD)」と表記される事も多くなっている。*EYS*-RD は現在、アジアとヨーロッパの人口で最も高頻度の IRD 原因遺伝子の 1 つであると考えられている。Barragan らは、*EYS*-RD がスペインの人の *ARRP* の 15.9% を占めと報告した。さらに、細野ら、新井らは RP 患者の日本人コホートにおける高い有病率 (18%-23%) を報告した。しかしながら、*EYS* バリエントの病原性と *EYS*-RD の正確な有病率、を評価する事が可能となる大規模なコホート研究が存在しないため、その病態については不明のままである。

最近、比較的高いアレル頻度 (AF; 一般集団で > 1%) の疾患関連バリエントが *ABCA4* 関連網膜疾患において特定され、注目を集めている。特に AF が比較的高いバリエントの分析は、特に日本人集団などの孤立した、創始者バリエントの存在が想定される集団において、IRD などの罹患率の高いメンデル遺伝病においては、高アレル頻度バリエントの解析は大変重要となる。

本研究の目的は、比較的高い AF を持つバリエントの分析を利用して、病原性/疾患関連の *EYS* バリエントを特定し、全国的な大規模な日本人コホートにおける *EYS*-RD の臨床的および遺伝的スペクトルを明らかにする事である。また、RP 罹患患者と一般集団における *EYS* バリエントの AF を調査する事で、*EYS*-RD の有病率が推定される。

方法

対象は Japan Eye Genetic Consortium (JEGC; <http://www.jegc.org/>) により運営されるデータベースに 2008 年から 2018 年の間に登録された症例より選別された。JEGC 登録症例の内、臨床診断と遺伝データを有する患者数は、729 家系 1302 症例であり、この中には常染色体劣性または孤発性 RP の 222 家系および常染色体劣性または孤発性の CORD の 71 家系が含まれる。臨床情報には病歴、家族歴、民族情報、視覚症状の主訴、疾患の発症年齢、LogMAR 値に変換された少数視力、眼底検査所見、眼底写真、眼底自発蛍光撮影像、電気生理学的検査所見が含まれ、これらが表現型分類に使用される。

EYS 変異の同定について、罹患患者・非罹患家族に対して全エクソームシーケンスを行い、網膜関連遺伝子 301 をターゲットに variant call を行ったものに対して、American College of Medical Genetics (ACMG) ガイドラインに主に従う形で、家系毎に臨床型、遺伝形式を考慮した上での分子遺伝学的確定診断を行った。同定されたバリエントについては、正常日本人データベースである、HGVD (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>)、Integrative Japanese Genome Variation (iJGVD 3.5k, https://ijgvd.megabank.tohoku.ac.jp/download_3.5kjp/)、並びにヨーロッパ、アフリカ、アジア人の正常人データベースである gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) における AF が調査された。

(倫理面への配慮)

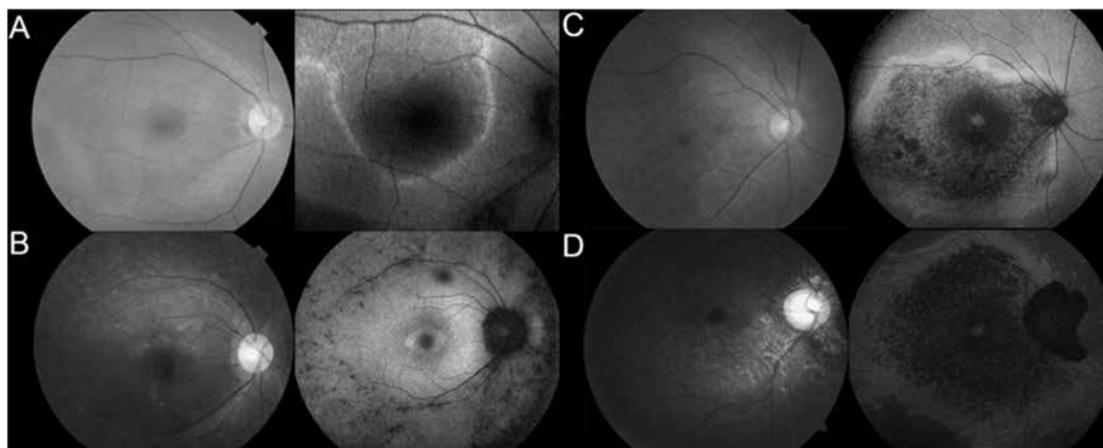
本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床・疫学研究に関する倫理指

針に関連する通知等を遵守して行った。患者の採血および遺伝子解析については患者説明書、患者同意書、同意撤回書を作成し、本研究の内容を十分に説明し、インフォームド・コンセントを得たのちに行った。また、本研究にかかわる遺伝子解析、採血等については、すでに東京医療センター、およびその他 37 の関連施設の倫理委員会において厳正に審査され、承認されている。

結果

61 人家系より 66 症例の *EYS*-RD が同定された。66 症例はすべて日本人で、女性は 36 人、男性は 30 人であった。66 症例の年齢の中央値は、検査時 46.0 歳 (11.0~84.0) で、発症年齢の中央値は 21.0 (1.0~65.0) であった。最高矯正視力 (BCVA) の中央値は、0.1logMAR (-0.18~1.8) であり、手動弁 3 眼、光覚弁 2 眼、無光覚 1 眼であった。代表症例の網膜画像を図 1 に示す。

図 1 *EYS*-RD の眼底所見、自発蛍光眼底所見



臨床病型は、52家系 (57症例) でRP、7家系 (7症例) のCORD、2家系 (2症例) の早期発症型網膜色素変性症/レーバー先天黒内障 (EORP / LCA) であった。発症年齢/検査時年齢の中央値およびRPで20.0/46.5歳 (1.0~65.0/17.0~84.0) 、CORDで40.0/46.0歳 (29.0~43.0/ 39.0~76.0) であった。

本研究では、6つの新規バリエントを含む、26の *EYS* バリエントが同定された。12個のミスセンスバリエント、8個のフレームシフトバリエント、5個のナンセンスバリエント、およびスプライス部位の変化を伴う1個のバリエントが同定された。複数回同定されたアレルを表 1 に示す。

表 1 *EYS* バリエント

No.	Variant	Variant type	Family count (%)	AC ^c	AF ^d	Mean read depth	Coverage (≥15 reads)	AF in general databases				ACMG classification	Reference
								HGVD	ijGVD 3.5k	gnomAD EA	gnomAD total		
1	c.2528 G> A, p.(Gly843Glu)	Missense	26 (42.6%)	32	26.23%	37.24	99.87%	2.25%	1.7000%	0.0391%	0.0026%	LP	²⁵
2	c.4957dupA, p.(Ser1653Lysfs*2)	Frameshift	22 (36.1%)	29	23.77%	38.27	100.00%	0.2084%	0.0000%	0.0098%	0.0007%	P	^{15,20,25,32}
3	c.8805 C> A, p.(Tyr2935*)	Nonsense	14 (23.0%)	17	13.93%	37.11	100.00%	0.2901%	0.1700%	0.0293%	0.0020%	P	^{15,20,25}
4	c.7394 C> G, p.(Thr2465Ser)	Missense	12 (19.7%)	15	12.30%	36.70	99.74%	3.0468%	2.9000%	0.1465%	0.0126%	US	^{Novel^{†20}}
5	c.6557 G> A, p.(Gly2186Glu)	Missense	7 (11.5%)	7	5.74%	35.09	99.15%	0.0000%	0.0000%	0.0497%	0.0035%	LP	^{14,20,32}
6	c.6563 T> C, p.(Ile2188Thr)	Missense	5 (8.2%)	6	4.92%	32.15	97.12%	0.0000%	0.1000%	NA	NA	US	¹⁵
7	c.1211dupA, p.(Asn404Lysfs*3)	Frameshift	3 (4.9%)	3	2.46%	48.45	99.80%	0.0000%	0.0000%	0.0000%	0.0016%	P	^{25,33}
8	c.632 G> A, p.(Cys211Tyr)	Missense	2 (3.3%)	2	1.64%	35.97	99.41%	0.0000%	0.0300%	NA	NA	LP	¹⁵
9	c.7665_7666del, p.(Tyr2555*)	Nonsense	2 (3.3%)	2	1.64%	33.26	93.72%	0.0000%	0.0000%	NA	NA	P	²⁵

EYS バリエントのAFは、ヒト遺伝的変異データベース (HGVD) で0.00%から3.05%の範囲であった。最も高頻度の4バリエントは、c.2528 G> A (p, (Gly843Glu))、c.4957dupA (p, (Ser1653Lysfs * 2))、c.8805 C> A (p, (Tyr2935 *))、およびc.7394 C> G (p, (Thr2465Ser)) であり、其々の本コホートにおけるAFは26.23% (32/122)、23.77% (29/122)、13.93% (17/122)、12.30% (15/122) であった。高頻度の4バリエントのHGVD / gnomAD東アジア/ gnomAD totalにおけるAFは2.25%/ 0.04%/ 0.00%、0.21%/ 0.01%/ 0.00%、0.29%/ 0.03%/ 0.00%、3.05%/0.15%/ 0.01%であり、他の集団よりも日本人集団で優位に高いAFが観察された。正常日本人において特にAFが高い2バリエント (> 0.45%) が存在し { (c.3809 T> G (p, (Val1270Gly)) ; c.7609 G> A (p, (Ala2537Thr)))、其々のAFはHGVD / gnomAD東アジア/ gnomAD totalでそれぞれ0.46%/ 0.05%/ 0.00% および0.50%/ 0.27%/ 0.03%であった。

結論

EYS-RD の臨床的・分子遺伝学的特徴が、61 家系による世界最大のコホート研究により明らかにされた。日本人集団の常染色体劣性 RP (23.4%) と常染色体劣性 CORD (9.9%) の両方で *EYS*-RD が高い割合を占める事が示され、比較的高い AF を持つ疾患関連バリエントが初めて同定された。日本人のような、ボトルネックを経験した特定の母集団では、比較的高頻度の病的バリエントが存在する事実を考慮し、特に、罹患率の高いメンデル遺伝病においては、比較的高頻度バリエントの病原性についての検討が必要となる。

低加入度数分節型眼内レンズの術後前房深度経時的变化

杉山沙織¹⁾・小川佳子¹⁾・松丸麻紀¹⁾・野田徹¹⁾

後藤聡¹⁾²⁾・大沼一彦¹⁾³⁾・前田直之²⁾⁴⁾

(診療部眼科・ロービジョン研究室¹⁾・大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学
2)・レンテバルデ研究所³⁾・湖崎眼科⁴⁾)

要 約

+1.50 diopter(D)低加入度数分節型眼内レンズ(全長 11.0mm ワンピース・プレート形状)の術後前房深度の経時的变化について検討した。対象は 2017 年 10 月から 11 月に水晶体再建術を行い、本眼内レンズ(intraocular lens 以下 IOL)を挿入した 10 例 20 眼とし、術後 4 日、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年時に自覚的屈折値、角膜屈折力、前房深度(狭義:角膜内皮から IOL 前面までの距離)を測定した。角膜屈折力と前房深度は前眼部光干渉断層計を用いて測定した。術後前房深度(狭義)は、4 日で $3.80 \pm 0.36\text{mm}$ 、1 ヶ月で $4.04 \pm 0.38\text{mm}$ 、3 ヶ月で $4.11 \pm 0.44\text{mm}$ 、6 ヶ月で $4.09 \pm 0.45\text{mm}$ 、1 年で $4.08 \pm 0.42\text{mm}$ であり、術後 4 日を起点として、いずれも有意に前房深度は深くなった。術後 4 日から 1 ヶ月で $0.24 \pm 0.33\text{mm}$ 、3 ヶ月で $0.31 \pm 0.23\text{mm}$ 、1 年で $0.28 \pm 0.19\text{mm}$ の IOL の後方移動を認めた。術後 4 日から 1 年までに自覚的屈折値は 0.24D 遠視化し、角膜屈折力は 0.19D 近視化したがいずれの時期も有意差を認めなかった。

プレート形状の低加入度数分節型眼内レンズの前房深度は、術直後から 3 ヶ月まで緩やかに後方移動し、その後安定することが確認された。

目 的

近年、白内障手術の精度は高くなり、視力の改善だけでなく、希望する焦点距離に合わせた屈折矯正を実現することが求められるようになってきている。また、眼内レンズ(intraocular lens 以下 IOL)度数計算の観点から IOL の術後の位置とその挙動特性を知ることは重要である。現在発売されている IOL の形状には、光学部と支持部が別の素材からなるスリーピース、光学部と支持部が一体となっているワンピース、ワンピースのプレート形状であるプレート型、支持部が 4 つに分岐している Double C などがあるが、術後の IOL の位置変化は IOL の形状により異なることが報告されている¹⁾⁷⁾。

今回使用した IOL は、全長 11mm、光学部径 6mm のワンピースのプレート形状をした親水性アクリル素材の低加入度数分節型眼内レンズである。2 つの異なる単焦点からなる dual monofocal design で境界線は 1 本のみであり、+1.50 diopter (D)加入の中間ゾーンが瞳孔径の影響を受けにくい扇形デザインであること、レンズの傾斜や偏位の影響を受けにくい球面収差 $0 \mu\text{m}$ の非球面設計を光学特性としている。

術後の前房深度ならびにその変化の評価は白内障手術において術後屈折誤差を最小限にとどめるためにも重要であり⁸⁾、今回、我々は本 IOL の術後の前房深度と屈折値の経時的变化について検討したので報告する。

対象および方法

対象は、東京医療センター眼科で白内障に対して2017年10月から11月に同一術者が水晶体再建術を行い、レンティス コンフォート®モデル LS-313 MF15(参天製薬株式会社)を挿入した10例20眼である。年齢は67~80歳(平均74.3±4.1歳)で、性別は男性2名4眼、女性8名16眼である。対象の眼軸長は21.92~25.46mm(平均23.83±1.13mm)で、選択基準として術前の角膜乱視が1.5D以下であること、視力に影響を及ぼす糖尿病網膜症、緑内障、ぶどう膜炎、網膜剥離などの既往がなく、また術中・術後合併症もなく、IOLが完全嚢内固定され、術後1年時まで経過観察が可能であった症例を対象とした。

解析方法として、術後4日、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年時に、前房深度(狭義)と角膜屈折力、他覚的屈折値および自覚的屈折値を測定し、各測定時期における値につきWilcoxon符号順位検定(Bonferroni補正)を用い比較検討した。術後前房深度(狭義)は、Vertex Normal上の角膜後面からIOL前面までの距離と定義し、前眼部光干渉断層計(CASIA2、株式会社トーマコーポレーション)を用いて測定した。角膜屈折力はCASIA2で測定した角膜前後面屈折力(Real K)を用いた。他覚的屈折値はオートケラトrefraktometer(KR-8100PA、株式会社トプコン)を用い測定し、自覚的屈折値は遠見視力測定時の自覚的屈折検査の値を用いた。屈折値は他覚的および自覚的ともに等価球面度数に換算した。

なお、本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、国立病院機構東京医療センター倫理審査委員会の承認の下、適応基準をみたす患者に対し、検査の必要性や副作用の可能性について十分に説明を行い、インフォームドコンセントを得て、患者と医師が署名した同意書を作成し行った。

結果

前房深度(狭義)は術後4日で3.8±0.36mm、1ヶ月で4.04±0.38mm、3ヶ月で4.11±0.44mm、6ヶ月で4.09±0.45mm、1年で4.08±0.42mmと推移した。術後4日から3ヶ月まで0.31±0.23mm後方移動し、その後はほぼ安定した。1年で0.28±0.19mmの後方移動を認めた。術後4日を起点として1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、1年で前房深度は有意に深くなった($p < 0.005$)。

角膜屈折力は術後4日が42.39±1.25D、1ヶ月が42.52±1.33D、3ヶ月が42.61±1.32D、6ヶ月が42.58±1.35D、1年では42.58±1.34Dで、術後4日から3ヶ月までに-0.22±0.34D近視化し、その後ほぼ安定した。1年の変化量は-0.19±0.33Dであった。術後いずれの時期においても角膜屈折力に有意な差を認めなかった。

自覚的屈折値は、術後4日が-0.58±0.66D、1ヶ月が-0.34±0.55D、3ヶ月が-0.32±0.54D、6ヶ月が-0.39±0.53D、1年が-0.33±0.68Dで、術後4日から1ヶ月までに+0.24±0.80D遠視化した。その後ほぼ安定した(図4)。1年の変化量は+0.25±0.52Dであった。術後いずれの時期においても遠視化の程度に有意な差を認めなかった。

他覚的屈折値は、術後4日が-1.26±0.42D、1ヶ月が-1.12±0.40D、3ヶ月が-0.92±0.48D、6ヶ月が-0.97±0.43D、1年が-0.87±0.54Dで、術後4日から3ヶ月まで徐々に遠視化し、その後安定した。術後4日を起点として術後3ヶ月には+0.34±0.37D、術後1年には+0.39±0.44D有意に遠視化し($p < 0.001$, $p < 0.005$)、また術後1ヶ月と1年の間にも有意な遠視化が認められた($p < 0.005$)。

本研究では、ワンピースのプレート形状をした低加入度数分節型眼内レンズの白内障術後前房深度の経時的変化について前眼部 OCT を用いて詳細に検証し、術後屈折値の変化に対する影響を検証した。結果として本 IOL は術後早期から 3 ヶ月にかけて後方移動し、その後安定する特性を持つことが示された。さらに IOL の術後後方移動による自覚的屈折値への影響は、術後角膜屈折力の近視化によって緩和され、術 1 年後には自覚的屈折値はわずかな遠視化を示すことが分かった。

近年の白内障手術において、視力だけでなく QOV(quality of vision)の改善が期待される中、術後屈折誤差の改善は大きな課題である。角膜屈折力および術後前房深度は術後の屈折値に大きく関与する因子として重要である。

術後の角膜屈折力については、Klijn らは、術後 1 ヶ月から 1 年時までに -0.17D 近視化したと報告している²⁾。本研究でも角膜屈折力は術後 4 日から 1 年時までに平均 -0.19D の近視化を認め、Klijn らの報告と近似した結果であった。

白内障術後の前房深度について、近年本邦で多く用いられているハプティクス型のアクリル・ワンピース IOL とスリーピース型の IOL を比較し、ワンピース群では術後前房深度の変化はほとんどなく安定していたのに対し、スリーピース群では術後早期に有意に前方移動し近視化したという報告がある⁴⁾⁶⁾⁷⁾。また、スリーピース型の IOL については、Hayashi らは術後早期に前方移動したと報告し⁴⁾、Koepl らは術後 1 週間で有意に前方移動したが 6 ヶ月後にはわずかに後方移動したと報告している⁵⁾。このように、術後の IOL の挙動はレンズの形状により異なることが知られている。それに対して、今回使用した IOL とほぼ同様のプレート型形状である Lentis® Mplus については、術後屈折値は 1 週間から 6 ヶ月までに $+0.26\text{D}$ 遠視化したと報告しているが IOL 前面深度は測定していない⁹⁾。

本研究では術後 1 年時の前房深度(狭義)は術直後より 0.28mm 後方移動しており、光学シミュレーションソフト ZEMAX を用いて IOL の後方移動変化量を屈折値に換算すると約 $+0.35\text{D}$ の遠視化に相当する。術後の角膜屈折力の近視化と IOL の後方移動による遠視化を踏まえた結果、屈折値は術後約 3 ヶ月間わずかに遠視化し安定した。

我が国で一般的なハプティクス型のアクリル・ワンピース IOL は術後経過とともにわずかに前方移動するが、その機序については、収縮した水晶体囊により IOL 光学部が前方移動するためと報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。これは水晶体囊内に残存した水晶体上皮細胞の上皮間葉系移行によって出現した線維芽細胞と、細胞外基質であるコラーゲン産生に起因すると報告されている¹²⁾¹³⁾。さらに、囊内に固定された IOL の位置について Lane らは、囊収縮に対する応力とそれに対する前後方向への変位量が関係し、IOL のデザイン毎にその挙動は異なると報告している¹⁴⁾。

また、IOL 光学部の素材によってもその挙動は異なる。シリコン素材は PMMA やアクリルに比較して細胞接着性が低いためシリコンの光学部を持つ IOL は水晶体囊内で移動しやすいこと、水晶体前囊、後囊に癒着しにくいこと前囊の収縮が起りやすいことが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。今回の IOL は親水性アクリル素材、形状はプレート型であるため、水晶体上皮細胞を有する前囊の収縮による囊の形態変化に伴い、やや剛性の低いプレート周辺部がわずかに後方に反る形となり、プレート中央部の光学部がやや後方に移動する可能性が推察されるが、さらなる検証が必要である。

以上、ワンピース・プレート形状をした低加入度数分節型眼内レンズの白内障術後前房深

度の経時的変化について、自覚的屈折値と角膜屈折力を含めた検証を行った。白内障手術で使用する IOL の光学的特性の 1 つとして、術後の IOL 挙動特性を理解しておくことは IOL の種類や度数を選択するうえで重要であると考えられる。

文 献

- 1) Youngsub Eom, Su-Yeon Kang, Jong-Suk Song, Hyo Myung Kim : Comparison of the actual amount of axial movement of 3 aspheric intraocular lenses using anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 39 : 1528–1533, 2013.
- 2) Stijn Klijn, Victor Arni D.P.Sicam, Nicolaas J.Reus : Long-term Changes in intraocular lens position and corneal curvature after cataract surgery and their effect on refraction. *J Cataract Refract Surg* 42 : 35–43, 2016.
- 3) Dimitriya Bozukova, Christophe Pagnouille, Christine Jerome : Biomechanical and optical properties of 2 new hydrophobic platforms for intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 39 : 1404–1414, 2013.
- 4) Ken Hayashi, Hideyuki Hayashi : Comparison of the stability of 1-piece and 3-piece acrylic intraocular lenses in the lens capsule. *J Cataract Refract Surg* 31 : 337–342, 2005.
- 5) Christina Koepl, Oliver Findl, Katharina Kriechbaum, Wolf Buehl, Matthias Wirtitsch, Rupert Menapace, et al : Postoperative change in effective lens position of a 3-piece acrylic intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 29 : 1974–1979, 2003.
- 6) Ryohei Nejima, Takashi Miyai, Yasushi Kataoka, Kazunori Miyata, Masato Honbou, Tadatoshi Tokunaga, et al : Prospective Inpatient Comparison of 6.0-Millimeter Optic Single-Piece and 3-Piece Hydrophobic Acrylic Foldable Intraocular Lenses. *J Cataract Refract Surg* 113 : 585–590, 2006.
- 7) Mahmoud Jabbarvand Behrouz, Ahmad Kheirkhah, Hesam Hashemian, Rahman Nazari : Anterior segment parameters: Comparison of 1-piece acrylic foldable intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 36 : 1650–1655, 2010.
- 8) Goto S, Maeda N, Koh S, Ohnuma K, Hayashi K, Iehisa I, et al. Prediction of postoperative intraocular lens position with angle-to-angle depth using anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2016;123:2474–2480.
- 9) Jan A. Venter, Martina Pelouskova, Barrie M. Collins, Steven C. Schallhorn, Stephen J. Hannan : Visual outcomes and patient satisfaction in 9366 eyes using a refractive segmented multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 39 : 1477–1484, 2013.
- 10) Hansehn SO, Crandall AS, Olsen RJ : Progressive constriction of the anterior capsular opening following intact capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg* 19 : 77–82, 1993.
- 11) Nishi O, Nishi K : Intraocular lens encapsulation by shrinkage of the capsulorhexis opening. *J Cataract Refract Surg* 19 : 544–545, 1993.
- 12) 西 佳代:術後水晶体上皮のサイトカイン, プロスタグランジン E₂, コラーゲン産生.

- あたらしい眼科 10 : 1633-1637, 1993.
- 13) 綾木雅彦 : 術後水晶体上皮の増殖-病理組織観察. あたらしい眼科 10 : 1625-1632, 1993.
- 14) Stephen S. Lane, Paula Burgi, Gregory S. Milios, Michael W. Orchowski, Michael Vaughan, Eric Schwarte : Comparison of the biomechanical behavior of foldable intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 30 : 2397-2402, 2004.
- 15) 小松真里, 池沢暁子, 小杉幸子, 宮田和典, 清水公也 : 嚢内固定 Silicone-100 例の臨床経過について-. あたらしい眼科 6 : 1717-1721, 1989.
- 16) 黒部直樹, 馬嶋慶直, 野村隆康, 木全一幹, 広川仁則 : シリコン眼内レンズ移植術についての検討. *臨眼* 41 : 319-323, 1987.

聴覚・平衡覚研究部

部長 松永 達雄

聴覚障害研究室 和佐野 浩一郎 室長

平衡覚障害研究室

再生医療研究室 落合 博子 室長

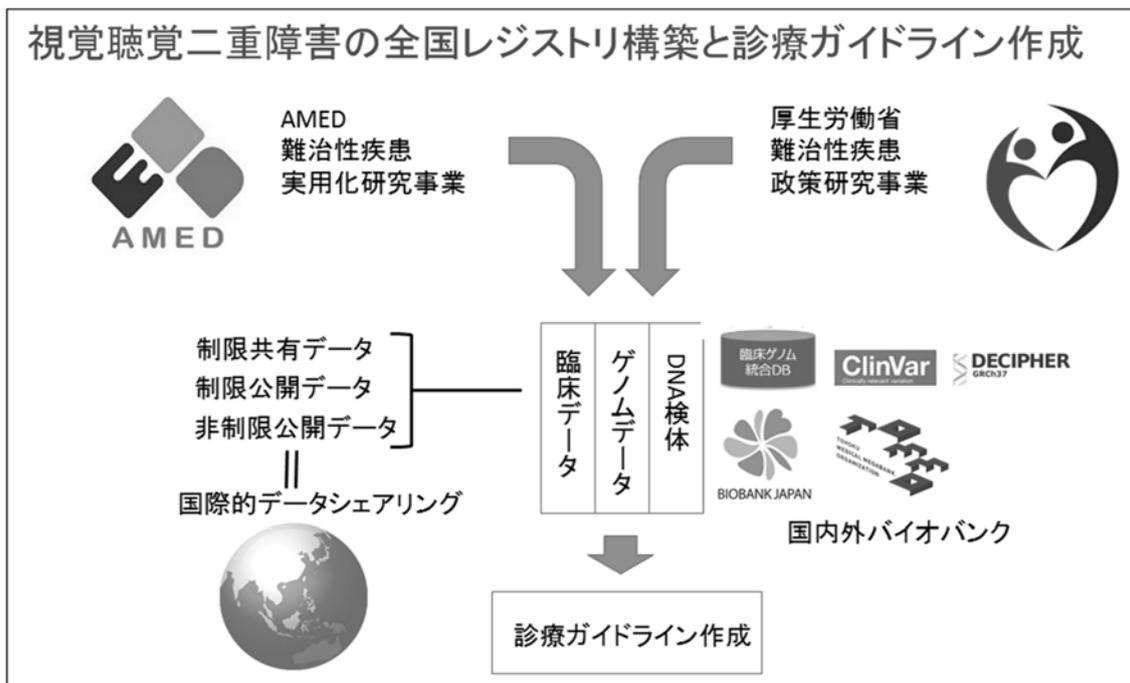
聴覚・平衡覚研究部報告

(聴覚障害研究室 平衡覚障害研究室 再生医療研究室)

聴覚・平衡覚研究部長 松永 達雄

聴覚平衡覚研究部では、聴覚障害、平衡覚障害、そして再生医療に関する医学研究を行っています。研究部全体としては部長の松永達雄が中心となって難聴の遺伝子解析と臨床的特徴の解明を進めて、その成果を個別医療に役立てています。また、国内の約 30 の医療施設から検体を受け入れて遺伝子診断を提供しています。本年、新しい難聴遺伝子 SLC12A2 を発見、報告することができました。今後、この遺伝子について国際的に検証されて認められると、日本で初めて発見された難聴遺伝子となります。

iPS 細胞やゲノム編集マウスを用いた病態解明と創薬研究も、慶應義塾大学、東京都総合医学研究所との協力で進めています。NIH の遺伝性難聴研究チームのメンバーとして難聴遺伝子の国際データベースの構築を進め、AMED が整備を進める臨床ゲノム情報統合データベースにおいては遺伝性難聴領域の構築を担当しています。これらのデータは今後の国内の遺伝子診療の発展に効果的に役立てることができます。また、厚生労働省、AMED の研究班を組織して、視覚聴覚二重障害の遺伝子・臨床データベース、診療エビデンス、診療ガイドラインの確立を目指した研究を開始し、全国疫学調査、診療マニュアル作成、全国症例登録レジストリ構築、遺伝子検査体制、全国診療ネットワーク構築、一体的診療モデル構築などを進めました（下図）。



本年度からは日本財団と全国盲ろう者協会の支援も得て、視覚聴覚二重障害の医療をサポートする Website も構築、公開しました (<http://dbmedj.org>)。

聴覚障害研究室（和佐野浩一郎 室長）

聴覚障害研究室（和佐野浩一郎室長）では、難聴と関連する可能性がある遺伝子バリエーションが、どのように疾患および重症度と関連しているのかを明らかにするため、米国ノースウェスタン大学と共同で研究を行っております。バリエーションが膜タンパクの機能や細胞死に及ぼす影響を解析しております。多数同定される遺伝子バリエーションの機能を速やかに解析していくために、精度が高く、かつ効率のよい方法の開発を行っております。

また、特発性顔面神経麻痺に対して国内多施設による無作為化介入試験を代表施設として開始しました。今後症例を積み重ねることにより新しいエビデンスを発信していきます。

再生医療研究室（落合博子 室長）

再生医療研究室（落合博子室長）は、形成外科領域での臨床応用を目指した研究を行いました。ひとつには、皮膚・組織欠損を対象として、瘢痕拘縮抑制を予防するための骨格を有する人工真皮を開発中で、マウスによる実験を行なっています。本研究は、コラーゲン医療材料研究を進めている工学研究機関との共同研究です。また、顔面神経麻痺に対する顔面の動きの再生を目指して、ラットの咬筋神経や舌下神経を利用する実験を行い、臨床応用を目指しています。そのほか、頭蓋早期癒合を予防するための研究を慶應義塾大学形成外科学教室と行っており、現時点ではマウス頭蓋を用いた解析を行っています。

164 難聴遺伝子・疾患の組み合わせに対する臨床的妥当性の評価

松永達雄^{1,2)}、奈良清光¹⁾、務台英樹¹⁾、細谷誠^{1,3)}、小川郁³⁾、加我君孝¹⁾

(¹⁾国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター (感覚器センター)

²⁾国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター

³⁾慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科)

はじめに

現在までに、非症候群性難聴と症候群性難聴を併せて 500 以上の難聴遺伝子の報告がある。近年の難聴の網羅的遺伝子検査では、これらの遺伝子の多くを含めているため、各難聴遺伝子の臨床的妥当性についての評価が必要とされていた。そして、2016 年 5 月から米国 NIH の支援で、世界 19 施設による国際研究チーム (ClinGen Hearing Loss Working Group : <https://clinicalgenome.org/working-groups/clinical-domain/hearing-loss/>) による取り組みが開始された。国立病院機構東京医療センター感覚器センターはその中の 1 施設として選出されて取り組み、共同で実施した評価の結果が論文として公開された¹⁾。

方 法

164 (非症候群が 105、症候群が 59) の遺伝子・疾患の組み合わせが評価された。評価項目は臨床遺伝学的評価項目と実験的評価項目に大きく分けられ、それぞれに所定の項目とポイントが定められた。また、症例ごとに加算される項目と研究プロジェクトごとに加算される項目があり、最終的な合計点数で評価された。

結 果

評価された 164 の遺伝子・疾患の組み合わせの中で、Definitive (関連が確定) が 82 (50%)、Strong (関連が強い) が 12 (7%)、Moderate (関連が中等度) が 25 (15%)、Limited (関連が低い) が 32 (20%)、Disputed (関連が未定) が 10 (6%)、Refuted (関連が否定) が 3 (2%) であった。

考 察

今後の難聴の遺伝学的検査の実施においては、本結果を考慮することで、より適正かつ効果的に診療に役立てることができると考える。ただし、今回の結果は、現時点のデータに基づくものである点には、注意が必要である。結果の更新に対応していくことが必要である。本国際研究チームでは、難聴遺伝子バリエーションの判定に対するガイドラインも作成、公開している²⁾。難聴の遺伝学的検査の評価においては、これらの情報、ガイドラインを総合的に理解して進めることが大切である。

参考文献

- 1) DiStefano MT, et al.; ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs. Genet Med. 2019 Mar 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30894701.

- 2) Oza AM, et al.; Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss. Hum Mutat. 2018;39(11):1593-1613.

同定されたバリエントに対する生物学的な検討の意義

和佐野浩一郎

(国立病院機構東京医療センター 聴覚・平衡覚研究部)

1. なぜ遺伝子バリエントの生物学的な検討が必要なのか？

次世代シーケンサーの普及をはじめとする近年のゲノム解析技術の向上に伴い、多くの遺伝子バリエントが検出され、難聴の原因として報告されている。一方で難聴の原因として主要な8遺伝子において、データベースに登録されているバリエントの8.1%もが、病因性が明らかではなく再検討が必要であるという報告もある。このような現状から、検出されたバリエントの評価に関し、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) が支援する遺伝性難聴専門家委員会 (ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group) により、病因としての確実性を統計学的に評価する基準が提唱されている。その基準におけるタンパク機能の評価項目 (PS3) には、ノックインマウスの表現型解析や細胞を用いた機能解析が含まれている。次々と見つかる多数のバリエントの一つ一つに関して、ノックインマウスを作成し解析するのは人的・金銭的成本において現実的とは言えず、細胞を用いた機能解析法も、従来の方法では throughput が低く、多数のバリエントを評価するためには不十分と言わざるを得ない状況であった。

2. 望まれる遺伝子バリエントの機能評価の方法は？

細胞内における難聴関連遺伝子の振る舞いに関してはまだブラックボックス領域が多く残っており、病態を明らかにするうえでも治療法の開発を行ううえでも、機能解析を行うことは重要である。我々は、バリエントがタンパク機能へ及ぼす影響について、転写翻訳から実際に生成されたタンパクの機能に至るまで、一体的かつ効率的に評価可能な、high-throughput なシステムの構築を目指している。

転写翻訳に対する検討では、スプライシングに重要なドナー部位、アクセプター部位およびその近傍のイントロンのバリエントに加え、エクソン上のミスセンスバリエントに関しても対象としている。野生型のエクソン・イントロンを挿入した pET01 ベクターを導入したヒト由来培養細胞において発現する mRNA と、バリエントを含むベクターを導入した細胞において発現する mRNA の比較、およびシーケンス解析を行うことで、スプライシングへの影響を検出している。

タンパク機能への影響に関しては、野生型および変異型タンパクを薬物投与量依存的に発現する安定細胞株を樹立し、解析を行っている。これまでに、ペンドリン (SLC26A4)、プレスチン (SLC26A5)、Kv7.4 (KCNQ4)、NKCC1 (SLC12A2) を対象として機能解析に取り組んできた。イオン輸送能や細胞生存率の解析は蛍光量を経時的に測定することのできるプレートリーダーを用いて行い、細胞膜電位による変化を検出する場合は、電気生理学的な手法を用いている。

3. 病態解明から治療方法への道筋は？

我々の取り組んでいる種々の生物学的な解析により、病因性の検討にとどまらず、同一の遺伝子内であっても、転写翻訳の異常によりタンパクが生成されないもの、生成されたタンパクが細胞膜へ移行しないもの、細胞膜へ移行しても十分に機能しないもの、細胞死を引き起こすもの、などバリエーションがおよぼす影響が実に様々であることが判明してきた。治療法の開発において先行している嚔胞線維症(cystic fibrosis)においても、バリエーションによる細胞への影響に応じて異なる薬剤が開発され、承認されている。同一の遺伝子バリエーションであったとしても同一の治療法・薬剤を用いるのではなく、一つ一つバリエーションの評価を行うことで生物学的な影響を明らかにし、難聴の病態に合わせた治療法を開発することが遺伝性難聴における precision medicine を実現するために重要である。

癒痕拘縮を予防する強化コラーゲン人工真皮の開発

落合博子¹⁾、岡愛子¹⁾、平田恵理¹⁾、柚木俊二²⁾、成田武文²⁾

(¹⁾再生医療研究室 ²⁾ 都立産業技術研究所バイオ応用技術グループ)

概 要

人工真皮として用いられているコラーゲンスポンジの内部に吸収性の骨格構造を付与した場合、力学的に支持された足場の効果により癒痕拘縮が予防されるという仮説を立てた。本研究では、力学試験および小動物を用いた *in vivo* 実験によりこの仮説を検証することを目的とした。コラーゲン線維を高濃度化し、凍結乾燥により密度の異なる3種類のコラーゲンマトリクス (CM) を作製した。加えて、疎なコラーゲンマトリクス部に緻密なフレーム構造体を複合化したコラーゲンマトリクス (FCM) も作製した。力学試験により、疎なコラーゲンマトリクス部を有する FCM の耐荷重性がフレーム構造体により向上することが明らかになった。本研究では *in vivo* での FCM の肉芽形成能を直接評価することができなかったが、コラーゲンスポンジの緻密化が耐収縮性と組織置換の遅延を生じる可能性が、密度を変えた CM の結果から示された。疎なコラーゲンマトリクスに緻密なフレーム構造体を複合化した FCM により、優れた肉芽形成能と耐荷重性を併せ持つコラーゲン人工真皮が設計可能であることが示された。

目 的

本研究では、本研究の治療対象が専門である形成外科医 (東京医療センター) および生体材料研究者 (都産技研) が連携し、CM へのコラーゲンファイバー (CF) 骨格構造の組み込みにより、生体吸収性のコラーゲンのみで組織置換性と力学的支持性を両立した CF 強化人工真皮 (FCM) を開発する。その癒痕拘縮の抑制効果および治癒効果を明らかにする。

対象および方法

(1) CM および FCM の作製

低密度および高密度コラーゲン凍結乾燥物を複合化し、Yunoki らの方法を参考に、5種類の CM および FCM を作製した。

(2) CM および FCM の力学試験

圧縮試験により湿潤状態の CM および FCM の耐収縮力を評価した。熱架橋した CM および FCM を 37°C の PBS に 6 h 浸漬して吸水させた後、円圧縮試験機 (テクスチャーアナライザー TA.XT plus、Stable Microsystems 社製) に設置し、円柱状プローブで速度 0.2 mm s⁻¹ にて圧縮した。得られた荷重 - 変位曲線において変位 2 mm の荷重を読み取り、耐荷重性を耐収縮力の指標とした。

(3) 動物実験

マウスへの埋入を行なった。オス・ICR マウス (8 週齢) の背部に真皮まで到達した直線状の創を作製した。そこに CM および FCM を埋入し、創部を外科用縫合糸で縫合した。1 週間の飼育後、創部組織を摘除、ホルマリン固定してヘマトキシリンエオジン染色に供した。

結 果

(1) CM および FCM の耐荷重性

代表的な荷重 - 変位曲線によると、CM が示す曲線の傾きはコラーゲン密度（すなわち作製時のコラーゲン濃度）が増加するにつれて増大した。一方、マトリクス部が 3A（コラーゲン濃度 3%の含水線維から作製：テルダーミス®相当品）と同じである 2 種類の FCM の曲線の傾きは 3A よりも大きく、コラーゲン濃度 10%の含水線維から作製した 3B に近似した。3A と同じマトリクスを有するも 3B と同等の耐荷重性を示すことが明らかになった。

(2) 皮下ポケット内に埋植した CM および FCM の組織観察

CM および FCM 埋植部位の組織観察像によると、最も密度の低い 3A には、埋植後わずか 1 週で分解および細胞・組織の浸潤を認めた。細胞・組織の浸潤性は中密度の 3B でわずかとなり、最も高密度の 3C では全く観察されなかった。3C では埋植物の形状（断面が矩形型）もほぼ完全に保たれていた。以上の結果は、FCM の骨格構造が創部において耐収縮力を示すことを示唆している。残念ながら、FCM である 3D は埋植部位から移動してしまい、組織観察でとらえることができなかった。

考 察

コラーゲンスポンジを基材とした人工真皮マトリクスは国際的に普及し、皮膚欠損創に対する植皮術を実施する前の肉芽形成においてその有用性が実証されている。国内の代表的な製品であるテルダーミス®に着目すると、その開発研究が 1996 年に報告され既に製品化から 20 年が経過しているが、大きな改善は行われていない。しかし、コラーゲンスポンジの強度が吸水により著しく低下することは本質的な課題として残されており、術後の癒痕拘縮の要因の 1 つと考えられている。本研究は、コラーゲンスポンジが示す良好な肉芽形成能（すなわち生体吸収性と組織置換性）を維持しながら耐収縮性を付与する新たな試みと位置付けられる。

我々は、疎なコラーゲンマトリクスと緻密なフレーム構造を組み合わせた FCM の設計が可能であることを実証した。緻密なフレーム構造体の形状として、放射状およびハニカム状を考案した。放射状は耐収縮に有利であると考えられるが、創部の周囲のみならず母床から表皮側へ向けての肉芽形成を阻害する可能性がある。一方、ハニカム状は床から表皮側へ向けての肉芽形成を阻害しにくい構造であるが、耐収縮性は放射状よりも劣ると考えられる。本研究で行った力学試験の結果は、この力学的な考察を支持するものであった。

本研究では FCM の肉芽形成能を直接評価することができなかったが、コラーゲンスポンジの緻密化が耐収縮性と組織置換の遅延を生じる可能性が CM の動物実験結果から示された。緻密なフレーム構造体は疎なマトリクス部に比べて細胞・組織の浸潤を受けにくく、マトリクス部の分解吸収にともない生じる肉芽形成過程で存在し続ける。その後、コラーゲン固有の生体吸収性によりいずれは分解され、真皮へと置換することが期待される。

人工臓器・機器開発研究部

部長 角田 晃一

音声・言語コミュニケーション研究室	部長併任
代用臓器開発研究室	部長併任
発生医学研究室	部長併任

人工臓器・機器開発研究部報告

(音声・言語コミュニケーション研究室 代用臓器開発研究室 発生医学研究室)

人工臓器・機器開発研究部長 角田 晃一

人工臓器・機器開発研究部門は、感覚器の人間として最も重要な要素である音声言語によるコミュニケーションの研究を中心に、客員研究員の、諸先生の協力を仰ぎ行なっている。3つの研究室のそれぞれの研究は、常に密接に繋がっているため部門として取りまとめる。

中枢大脳感覚情報の処理機構の解明の研究は、Nature や Science など定期的に指摘されているように、再現性のないことがこれら生理的研究解明を阻んでいる。計測条件を標準化することで、再現性を高める必要がある。そこで赤外線トポグラムを用いて、左右の脳の聴覚刺激による血流変化の研究は引き続き未知の脳機能の解明に生理実験で挑み、再現性向上のための基本的な実験の標準化を提案する論文を関本荘太郎、伊藤憲治、高澤美裕と Cambridge 大学の Tom Baer 博士と共同で *Scientific Reports* に発表した。

2003年、国の準ナショナルセンターとして設立された臨床研究センター（感覚器センター）として一番大切な責務は、政策医療としての感覚器研究の推進であることは言うまでも無い。2005年以降国立病院機構の感覚器政策医療として11施設の耳鼻咽喉科の協力でこれまで「内頸動脈変位走行異常と脳梗塞の研究」を Cas-Control で、「NHO 音声自己訓練による高齢者対策の研究」と「声の衛生教育、患者啓発による声帯ポリープの保存的治療、その有効性の検証－啓蒙から啓発へ－」をランダム比較試験で行い、それぞれ海外 Top Journal に掲載されたため、その内容を新聞やテレビで、国民に向け広く効率よく啓発できた。現在も定期的に取材に応じ、啓発に努めている。現在進行中の NHO 感覚器研究「音声訓練とサブスタンス P」研究は、今回は研究開始と同時に、プロトコル論文を国内最高の総合医学誌である *Tohoku J Exp Med.* に発表した。

これらの多施設共同研究は困っている患者、家族の気持ちになって研究に精進し、研究成果を英文トップジャーナルに発表し続けることで、本年度もテレビ、新聞、インターネットのニュース、雑誌等多くのマスメディアに関心を持っていただき、研究費に負担をかけることなく、研究活動とその研究結果は効率よく国民に啓発できたものと考えている。何より、国立病院機構本部広報の鎌田さん、卓越した校閲を賜った理事長、副理事長のおかげでプレスリリースできたことも大きい。

耳鼻咽喉科の臨床でも耳鼻咽喉科諸先生との協力で *British Medical Journal* や *Endoscopy* 等、多くの一流英文誌に発表できた。昨年日本音声医学会、喉頭科学会の諸先生と共に角田が作成した「日本の音声治療のガイドライン」の英語版を本年度 *ANL* 誌に発表した。

加納滋の電子カルテ、動画・画像・音声など、高品質、廉価なシステムは、今後普及が見込まれる。客員研究員の野村務は明海大学耳鼻咽喉科教授に就任した。上羽瑠美は基礎的に重要な多数の英文論文を出版した。災害弱者とくに難聴患者に対する津波警報のさらなる有効な伝達法の研究は、宇都宮大学教授の伊藤篤を中心に仙台の聾学校で引き続き、継続中

である。熊田政信は痙攣性発声障害の治療で、国内研究班の中心人物であるが彼の尽力でボトックスの声帯への国内での使用が可能になったことは患者にとって福音である。野村博が健康寿命を延ばすべく自身で開発したAIロボットと組み合わせ、患者の新しい家族、ペットとしての高齢者一人暮らしに対応した実験モデルを、伊藤、板垣文彦と鋭意開発中である。言語聴覚士の中澤理香は鼻咽腔閉鎖不全の空気力学的な研究として、その客観的評価法を開発、現在全く新しい鼻咽腔閉鎖不全に対する嚥下・発声機能改善のリハビリ法と客観的計測法を開発し耳鼻咽喉科総合誌 **ANZ** 誌に発表した。音楽教師である戸谷登貴子はその歌唱教育科学研究で、岡山での小児科の教育の学会で招待講演を果たした、研究解析等援助をいただいた東京大学今川博博士に感謝する。

研究成果は PubMed やホームページ等を参照いただければ幸いである。人工臓器・機器開発研究部は、NHO 東京医療センターに存在する意義の利点を生かし直ちに社会に還元できる研究を進めている。これからも感覚器のみならずヒトの研究を、病院の耳鼻咽喉科はもちろん、他の診療部門や全ての部門の皆様のご協力のもとで精進できる喜びがある。この場を借りて心より皆様に感謝する。開關以来常勤は部長一人であるが、引き続きこの一輪車を、研究員の高澤、中澤はじめ客員研究員皆様の助けを借りて乗り切る所存である。

Sci Rep. 2020 Feb25;10(1):3370.

Hand posture affects brain-function measures associated with listening to speech.

Tsunoda K, Takazawa M, Sekimoto S, Itoh K, Baer T.

Abstract

A major difficulty in studies of the brain, from the molecular to large-scale network level, is ensuring the accuracy and reliability of results, since repeatability has been a problem in studies utilizing functional magnetic resonance imaging (f-MRI) near-infrared spectroscopy (NIRS), and positron-emission tomography (PET). More generally, an effort to replicate psychological studies has shown that the original results were unambiguously reobtained only 39% of the time. It has been suggested that researchers must undertake studies to identify factors that reduce reliability and conduct more carefully controlled studies to improve reliability. In our previous work, we examined whether changes in hand/arm posture can have a confounding effect on task-related brain activity. Here we show a solution to enhance reproducibility in a NIRS study in a hearing task. The results showed that crossed posture can lead to different results than parallel posture with respect to asymmetric functional connectivity, especially during non-resting state. Even when the only task is listening to speech stimuli, participants should be asked to place their hands on a surface and feet on the floor and keep the same stable posture to increase reproducibility of results. To achieve accurate reliability and reproductively of results, stable hand posture through the experiment is important.

Tohoku J Exp Med. 2019 Dec;249(4):237-240.

Exploring the Relation between Glottal Closure and Plasma Substance P: A Study. Protocol.

Tsunoda K, Hashimoto S, Kuroda H, Ishii T, Takazawa M.

Abstract

Glottal incompetence, i.e., reduced ability to produce effective glottal closure, is a problem often associated with aging. The study protocol is presented to determine whether blood substance P (SP) serves as an indicator of glottal closure function among the elderly. SP is involved in the neuromuscular mechanisms of cough; reduced concentration of SP may be a marker for increased risk of aspiration pneumonia. The antihypertensive angiotensin-converting enzyme inhibitor, which also inhibits degradation of SP, has been found to be effective in preventing aspiration pneumonia by strengthening the cough reflex. In this study, we will employ National Hospital Organization self-controlled vocal exercise (NHOEx), which has been shown to improve glottal closure by strengthening the laryngeal adduction muscles. We hypothesize that improved glottal closure by NHOEx may lead to the increase in the plasma concentration of SP, which reflects effective cough reflex. Maximum phonation time (MPT), an indicator of glottal closure, will be measured to assess improvement of glottis-closing function. The study will include 180 patients over 65 years old with dysphonia, dysphagia, or MPT of less than 15 seconds. Based on the speculation that the improved MPT may be associated with changes in SP expression, we will measure the plasma SP before and after 6-month treatment of glottal incompetence using NHOEx. The goal is to verify the reliability of SP as an indicator for glottal closure and swallowing function. Measurement of plasma SP may be helpful for earlier detection of subjects with higher risk of aspiration pneumonia among the elderly.

携帯端末のライブカメラ映像に音響解析結果を表示し保存する方法の開発 (いつでも、どこでも、だれでも、簡単に)

加納 滋¹、川崎 広時²

(加納耳鼻咽喉科医院¹、(株)メディカルソース顧問²)

要約

携帯端末 (iPod touch) を用いたリアルタイム音響解析については、既に本研究年報に報告している通りである (2017年東京医療センター研究年報, pp57-63)。しかしながら、デスクトップPCを使用する場合には、喉頭などを撮影している動画像の中に、直接音響解析結果を描き込み保存できるようになっている。そこで、携帯端末のライブカメラ映像の中に、音響解析結果を表示し、その結果を動画像として記録保存する方法を開発した。いつでも、誰でも、どこでも、簡単にできることから、より言語に関する臨床の場での応用が期待される。

目的

音声分析・音響解析を喉頭のスロボ画像などと時間軸をあわせて同時記録保存することは、音声の解析に対して有用であることは論を俟たない所である。しかしながら、言語という観点から考えた場合には、声帯振動も重要であるが、臨床の場においては、被検者の顔の様子などの映像がより重要と考えられることもある。

顔の表情等を写しながら、被検者の声の解析結果を動画に描き込み保存しておくことは、デスクトップPCの近くで行う事は問題無くできるが、それ以外の場所では、必ずしも容易には行えない。携帯端末のカメラが使用できるのであれば、被検者が話している状態で、その場で表情を写しながら解析結果の保存までを一元的に行う事が、専門的な知識がなくても誰でも簡単にできる様になる。そこで、今回は、携帯端末のライブカメラ映像に音響解析結果等をリアルタイムに表示し、動画像として記録保存することを目的とした。

方法

使用する携帯端末としては、市販の iPhone 7、及び、iPad Pro を用いた。カメラはそれぞれに標準装備されているものを用いた。表示する項目としては、以前報告している内容と同じく、「声の高さ、基本周波数およびその標準偏差、APQ、PPQ、HNR、およびパワースペクトル」とした。動画記録保存に関してはiOSの画面を録画する方法を用いた。

なお、これまでの仕様と同じく、解析記録中であっても、結果表示位置は、画面の四隅を自由に選択できるようにする。

結果

iPhone 7 を用いた場合でも、内蔵カメラによるライブ映像に「声の高さ、基本周波数お

よびその標準偏差、APQ、PPQ、HNR、およびパワースペクトル」を被検者の声にあわせてリアルタイムに表示できた（図1）。また、表示に際して、ライブ映像の表示の遅延や表示速度の低下などは感じられなかった。逆に、音響解析の結果等が表示されている状態で、カメラ映像に変化が生じて、遅延やコマ落ちなどの症状は認められなかった。

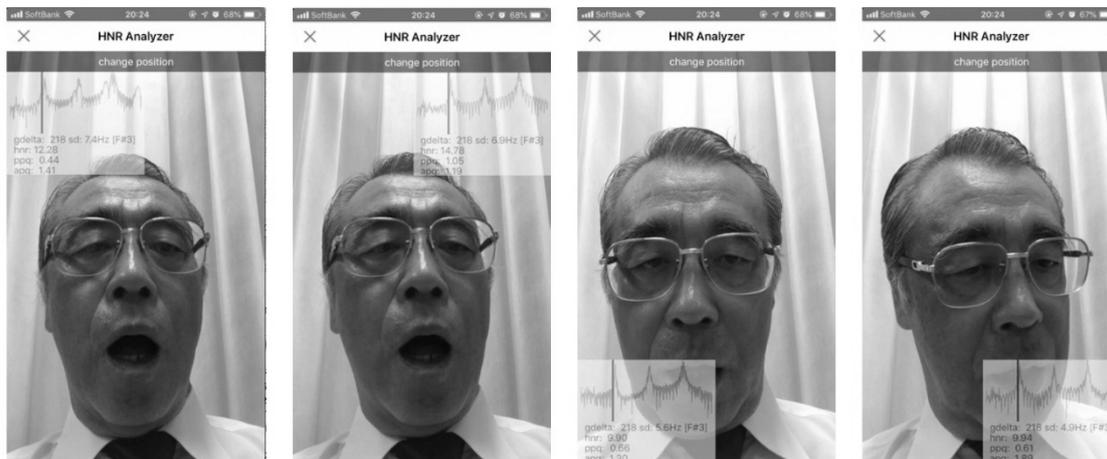
声の解析結果がリアルタイムに表示されている最中に、画面上方の「change position」と表示されたエリアを触ると、結果表示位置を「左上 → 右上 → 左下 → 右下 → 左上」と順に変更することができた。

解析結果が表示されているライブ映像の記録・保存は、iOS 標準の画面録画方法を用いた。録画中であっても、ライブ映像・リアルタイム解析には目立った影響は認められなかった。解析アプリを起動中でも画面録画を開始できるが、画面操作を要するため、映り込みなどの事を考えると、先に画面録画を開始するのが良い。画面録画の開始は、3秒のカウントダウンの後に始まるようになっているため、画面録画を開始した後、本アプリを開始するのが良い。

iPad Pro でも全く同じ状況であった（図2）。

前面のカメラを使用すれば、被検者が自撮りをする要領で検査を行う事ができるが、自分の顔を見ながらの発声が苦手な人も多く、その場合には、背面のカメラを使って検者が撮影・記録するのが良い。

図1 iPhone のライブカメラ映像とリアルタイム音響解析表示



iPhone 7 の内蔵カメラによるライブ映像に、「声の高さ、基本周波数およびその標準偏差、APQ、PPQ、HNR、およびパワースペクトル」をリアルタイム表示した。解析表示中であっても、その結果表示位置は、画面4隅を自由にいつでも選べるようになっている。

図2 iPad Pro のライブカメラ映像とリアルタイム音響解析表示



動作に関しては、iPhone 7 と全く同じである。モニター画面の大きさにより、ライブ映像の内容・位置を気にする必要がなくなる。

分子細胞生物学研究部

部長 岩田 岳

視覚生物学研究室 部長併任

神経生物学研究室 部長併任

はじめに

分子細胞生物学研究部は網膜疾患を中心に、その病因や発症分子機序の解明、その基礎的な情報を用いた診断法や治療法を開発している。対象とする疾患には多因子（遺伝、環境、習慣）を原因とする緑内障や加齢黄斑変性、遺伝因を原因とする網膜色素変性、黄斑ジストロフィなどの指定難病や家族性の正常眼圧緑内障、視神経萎縮症がある。これまでに、複数の感受性遺伝子や病因遺伝子について、マルチオミックス的技法を用いたタンパク質の機能解析、患者 iPS 細胞から分化誘導された網膜細胞の解析、ゲノム編集による遺伝子改変マウスやキヌイザルの疾患モデル作製、そして臨床研究センターの通信基盤である、感覚器ネットワークや症例・ゲノム情報データベースの構築と運営を行ってきた。研究部は研究棟 5、6 階に位置し、研究室、機器室、データ管理室、P2 細胞培養室、P2 動物室、会議室、事務室などで構成されている。研究員は世界中から公募し、アメリカ、中国、イラン、インドから受け入れている。研究部内でのデータやジャーナルの紹介は英語を基本としている。2019 年は海外からの研究員や留学生が合計 5 名となり、今後さらに高まると予想される。



1) オールジャパン体制による遺伝性網膜疾患の全エクソーム解析・全ゲノム解析

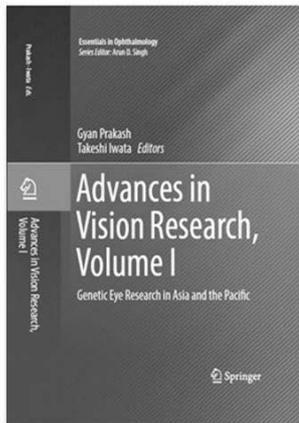
分子細胞生物学研究部は平成 23 年度（2011）厚生労働省の研究班から始まり、平成 27 年度（2015）より日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業の拠点研究班（研究代表者：岩田岳）として、38 の大学眼科教室や眼科関連研究所と連携したオールジャパン体制 Japan Eye Genetics Consortium (JEGC、<https://jegc.org>)として活動している。遺伝性網膜疾患には網膜色素変性、黄斑ジストロフィの指定難病に加え、レーベル黒内

障、錐体・杆体ジストロフィ、先天性夜盲、レチノスキージス、コロイドレミア、遺伝性ドルーゼンなど 36 疾患が含まれる。また、家族性の正常眼圧緑内障や視神経萎縮症が研究対象に含まれている。患者 1,450 家系 (2,774 人) の DNA 検体を収集し、2,531 人の症例情報を収集、2,140 検体について全エクソーム解析、全ゲノム解析 (ショートリード、ロングリード) を行った。これは国内最大規模であり、世界的にも大きな解析数である。本研究が開始された 2011 年での遺伝子変異の検出率は約 17%であったが、現在は約 53%にまで向上している。本研究によって、既知遺伝子変異の検出率は約 3 割に限られており、日本人患者の多くは新規遺伝子変異あるいは新規遺伝子によって発症していることが明らかになった。遺伝性網膜疾患の病因遺伝子として、すでに 275 遺伝子が報告されているが、これらの結果は主に白人を主体とした欧米での遺伝子解析結果によるものである。これまでに約 100 家系が新規遺伝子によって発症していることを明らかにし、6 つの新規遺伝子 (*RP1L1* (オカルト黄斑ジストロフィ), *CCT2* (レーベル黒内障), *C21orf2* (網膜色素変性), *LRRTM4* (黄斑ジストロフィ), *MCAT* (視神経萎縮症), *X* (緑内障) など) を発見した。未解決の家系についても病因遺伝子を明らかにし、発症機序を解明する計画である。

2) Global Eye Genetics Consortium の運営と世界眼科学会との共同体制

2014 年 4 月に米国 National Eye Institute, NIH と東京医療センターの間で共同研究の覚書が武田院長と Sieving 所長によって承認され、協調してアジアの遺伝性眼科疾患の研究に取り組むことになった。2014 年 5 月には Asian Eye Genetics Consortium が結成され、中国、インドなど多くの国々と共同研究が開始された。2018 年 4 月にはこれにアフリカ、南アメリカ、米国、ヨーロッパを含めた Global Eye Genetics Consortium (GEGC, <https://geg.org>) が結成され、現在では 30 カ国が参加している。共同研究体制の構築、共有データベース GenEye の運営、遺伝子情報の共有、人材育成などを目的としている。特に東京医療センターで運営されている GenEye データベースは GEGC の中心的な役割を果たしている。2019 年には International Council of Ophthalmology (ICO, 世界眼科学会) の一員として承認され、ICO の巨大ネットワークを利用してアジア、アフリカ、南アメリカへと研究活動を拡大している。研究内容だけでなく、ICO GenEye データベースの運営方法、診断基準、ゲノム情報の倫理基準など、各国と連携して決めていく必要がある。2020 年には COVID-19 ウイルスによる学会の中止を補うために、Global Eye Genetics Consortium Virtual Congress を計画している。

GEGC メンバーの研究活動は Springer Nature, *Advances in Vision Research*, Editors: Gyan Prakash & Takeshi Iwata, Volume I (2018), Volume II (2019), Volume III (2020) で紹介されている。Volume IV も計画されている。



© 2017
Advances in Vision Research, Volume I
Genetic Eye Research in Asia and the Pacific
Editors: Gyan Prakash, Takeshi Iwata (Eds.)



© 2018
Advances in Vision Research, Volume II
Genetic Eye Research in Asia and the Pacific
Editors: Gyan Prakash, Takeshi Iwata (Eds.)



© 2020
Advances in Vision Research, Volume III
Genetic Eye Research in Global Scale
Editors: Gyan Prakash, Takeshi Iwata (Eds.)



Global Eye Genetics Consortium の集会、2019年4月29日、バンクーバー、カナダ

3) 感覚器ネットワークの更新と症例情報・ゲノム情報データベース GenEye の構築

症例情報とゲノム情報を収集するデータベース GenEye を構築し、遺伝性網膜疾患、加齢黄斑変性、緑内障について 2020 年より運営を開始する。GenEye は ICO/GEGC のデータベースとして、自国でデータベースを所有しないアジア、アフリカ、南アメリカの国々から症例情報・ゲノム情報が登録されると期待されている。この国際版データベースは海外の眼科医や眼科研究者の利用を考慮して、セキュリティ、表示機能、操作性、閲覧権限設定を大幅に向上させている。タブレットモードでは指先の操作で国別、疾患別、遺伝子別、遺伝子変異別の検索が容易に可能である。GenEye システムは臨床研究センターで更新されたハードウェアで運用され、国立病院機構のセキュリティ基準を満たす構成となっている。

我々は AMED 難病プラットフォーム研究事業（研究代表：松田文彦、京都大学医学ゲノムセンター）に京都大学、九州大学、東北大学と共同で参加しており、治験での患者リクルートを目的とした個人情報を含むデータベースを責任者として構築している。さらに、AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（研究代表：慶應義塾大学、小崎健次郎）の分担研究者として、遺伝子変異情報と病名について日本版 ClinVar データベースへの情

報を提供している。また、厚労省・網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班（研究代表：山下英俊、山形大学医学部眼科）にも研究協力者としてデータベースの構築に参画している。

4) 加齢黄斑変性の発症機序の解明と治療法の開発

加齢黄斑変性は欧米では最も失明率の高い眼疾患であり、日本でも高齢化が急速に進むことによって患者数は増加傾向にある。加齢黄斑変性は多因子疾患と考えられており、遺伝・環境・習慣が関与すると考えられている。特に遺伝子解析については我々を含め、多数の論文が発表され、ゲノム上に点在する約 30 感受性遺伝子が報告されている(Goto, Akahori et al., *JOBDI* 2009)。我々は最も疾患と相関の高い染色体 10 番の ARMS2-HTRA1 遺伝子領域に注目し、セリンプロテアーゼをコードする分泌タンパク質 HTRA1 の発現が加齢黄斑変性の患者で増加することを発見した。ARMS2 と HTRA1 遺伝子の間にある大きな塩基配列の欠損によって、抑制因子の結合配列が促進因子の結合配列に置き換わって HTRA1 転写活性が上昇することを発見した(Iejima et al., *JBC* 2014)。HTRA1 の増加によって加齢黄斑変性が発症するか検証するために、Htra1 遺伝子を高発現する遺伝子改変マウスを作製した結果、ヒトと同様な脈絡膜血管新生が観察された(Nakayama, Iejima et al., *IOVS* 2014)。この Htra1 トランスジェニックマウスは滲出型加齢黄斑変性の病態を再現するマウスモデルとして、米国、ヨーロッパ、シンガポールなど複数の国との共同研究や治療薬開発のために、製薬企業でも利用されている。

5) 家族性正常眼圧緑内障の発症機序と治療薬の開発

我々は家族性正常眼圧緑内障の病因遺伝子オプチニューリンによる発症分子機序について研究を行ってきた (Chi et al., *Human Molecular Genetics* 2010, Minegishi et al., *Human Molecular Genetics* 2013)。最近この遺伝子は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) やパジェット病 (Paget's Disease) との関係も報告されて、益々注目されるようになった。緑内障で発見されたオプチニューリンの遺伝子変異の中でも E50K 変異は最も重篤なものである。我々は E50K のノックインマウスを作製し、iPS 細胞から神経細胞を分化誘導して、変異体が TBK1 タンパク質と結合することによってオプチニューリンが小胞体で凝集していることを明らかにした。さらに、TBK1 阻害剤 Amlexanox によって細胞内での変異体の凝集が解消されるだけでなく、E50K のノックインマウスに対して網膜神経節細胞死を抑制できることを確認した(Minegishi et al., *Progress in Retinal and Eye Research* 2016)。Amlexanox はアレルギー性鼻炎や喘息の薬として広く処方されていたが副作用があることから 2019 年製造中止となり、我々は TBK1-OPTN 阻害薬の新たなスクリーニングを計画している。

6) 遺伝性視神経萎縮症の新規病因遺伝子の発見

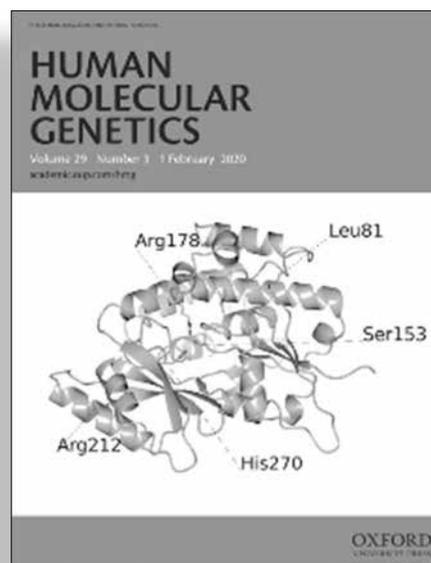
遺伝性視神経萎縮症はミトコンドリア遺伝子変異によるレーベル遺伝性視神経症とミトコンドリアのタンパク質をコードする常染色体遺伝子変異による遺伝性視神経萎縮症分類されている。中国 Ningxia Eye Hospital から当研究部に留学していた、Huiping Li (眼科医) と Shiqin Yuan (研究員) によって遺伝性視神経萎縮症の新規病因遺伝子 *MCAT* が解明された(Li, Yuan et al., *Human Molecular Genetics* 2020)。Ningxia Eye Hospital で診察された視神経萎縮症の患者家系について、当研究部による全エクソーム解析、変異

体タンパク質の機能解析、AAV ウイルスによるマウス *MCAT* 遺伝子の神経節細胞特異的コンディショナル・ノックアウトなどによって病因遺伝子が解明された。常染色体劣勢遺伝による遺伝性視神経萎縮症としては4つ目の病因遺伝子として科学誌のカバーを飾ることになった（表紙：*MCAT* タンパク質の構造とアミノ酸変異）。

おわりに

分子細胞生物学研究部は GEGC を通じて、米国、ヨーロッパ、アジアを含む 30 か国の眼科病院や眼科研究所と交流しており、人、情報、材料が積極的に行き来している。また、研究員を世界から公募しており、日々の研究業務で生じる様々な問題について国籍の異なる研究員が英語で理解し、助け合う環境が整ってきた。

一研究部でゲノム解析から治療法開発までの広範囲をカバーするスタイルを継続してきた。このスタイルはこれまで効果的に機能しており、病因と関係する遺伝子、RNA、タンパク質の研究や細胞、遺伝子改変動物を用いた研究によって、複数の感受性遺伝子や病因遺伝子について、治療法開発の方向性が明確になってきた。基礎研究を治療法に結び付けるニーズは社会的に高まっているが、治療法開発に必要なシーズとなる疾患の病因・病態分子機序の基礎的情報を得ることは、複数の基礎学部で構成される総合大学と異なり、国立病院機構では難しいと考えられてきた。しかしながら臨床研究センター設立から 16 年が経過して、ようやくシーズ情報を自前で獲得し、これを治療法開発へ転用することが可能となってきた。



劣性遺伝性視神経萎縮症の新規原因遺伝子 *MCAT* 変異の同定と機能解析

須賀晶子¹、Huiping Li^{1,2}、Shiqin Yuan^{1,2}、峰岸ゆり子^{1,3}、吉武和敏^{1,4}、Xunlun Sheng²、Jianping Ye⁵、Stuart Smith⁶、Gaber Bunkoczi⁷、山本めぐみ¹、岩田岳¹

(¹ 分子細胞生物学研究部、² 中国寧夏人民医院 Ningxia Eye Hospital、³ 公益財団法人がん研究会がん研究所、⁴ 東京大学大学院農学生命科学研究科、⁵ Pennington Biomedical Research Center、⁶ Children's Hospital Oakland Research Institute、⁷ Astex Pharmaceuticals)

要 約

劣性遺伝性視神経萎縮を示す患者家系より、全エクソン配列解析を行い新規原因遺伝子として *Malonyl-CoA-acyl carrier protein transacylase (MCAT)* のホモ接合変異を同定した。*MCAT* はミトコンドリア内での脂質合成経路に含まれる酵素の遺伝子である。培養細胞を用いた *in vitro* の解析では、*MCAT* 変異体はタンパク質の構造異常により発現量が低く、*MCAT* のノックダウン実験ではミトコンドリア機能の低下が示唆された。

マウスで *Mcat* 遺伝子を全身性に生後ノックアウトすると、各臓器でのミトコンドリアの代謝異常と α リポ酸の合成低下が知られている。アデノ随伴ウイルスを用いて幼若マウスの網膜神経節細胞で *Mcat* 遺伝子をノックアウトすると、網膜神経節細胞の軸索マーカーの染色が低下した。以上の結果から、*MCAT* 変異により正常なタンパク質が作られずミトコンドリア機能が低下したために、視神経萎縮を呈したと考えられた。

目 的

家族性視神経萎縮は網膜神経節細胞の変性により両眼性に視力低下をきたす遺伝性疾患である。母系遺伝、優性遺伝、劣性遺伝のすべての遺伝形式を取ることが知られているが、母系遺伝はミトコンドリア DNA の遺伝子変異によること、優性遺伝で最も高頻度に変異が見られる *OPA1* 遺伝子はミトコンドリア内膜の分裂重合に必要なことから、ミトコンドリア機能の異常が発症にかかわると考えられている。本研究では頻度の少ない劣性遺伝形式を示す視神経萎縮家系について、原因遺伝子の遺伝学的手法による同定と機能解析による変異の影響の検討を目的とした。

方 法

中国寧夏人民医院 Ningxia Eye Hospital で診断された劣性遺伝性視神経萎縮家系を対象に、患者 (2名) とその両親に対して行った全エクソン配列解析の結果から、患者にだけ見られる遺伝子変異を選択した。これまでに疾患との関連が報告されていない *MCAT* の変異が候補と考えられたため、培養細胞での強制発現とノックダウンを用いた *in vitro* 解析と、*Mcat* コンディショナルノックアウトマウスを用いた *in vivo* の解析を行い、変異の遺伝子機能への影響と疾患発症機序を解析した。

結果

患者である 2 人の兄弟は小児期から視力低下と眼振が見られ、眼底像での視神経乳頭蒼白と網膜断層像での神経線維層の萎縮、MRI でも視神経の萎縮が両眼性に見られ、遺伝性視神経萎縮と診断された (図 1 A、B)。両親とも一人の兄弟には視機能および視神経の萎縮は見られなかった。患者 2 人と両親について全エクソン配列解析を行い、アミノ酸変化を伴う塩基置換のうち患者のみに見られ、またミトコンドリア機能にかかわる遺伝子を選択した結果、*Malonyl-CoA-acyl carrier protein transacylase (MCAT)* p.L81R; p.R212W 2 か所のホモ接合変異が候補と考えられた (図 1 C)。変異はそれぞれ PolyPhen、PROVEAN、SHIFT でタンパク質機能への影響が強いと予想された。

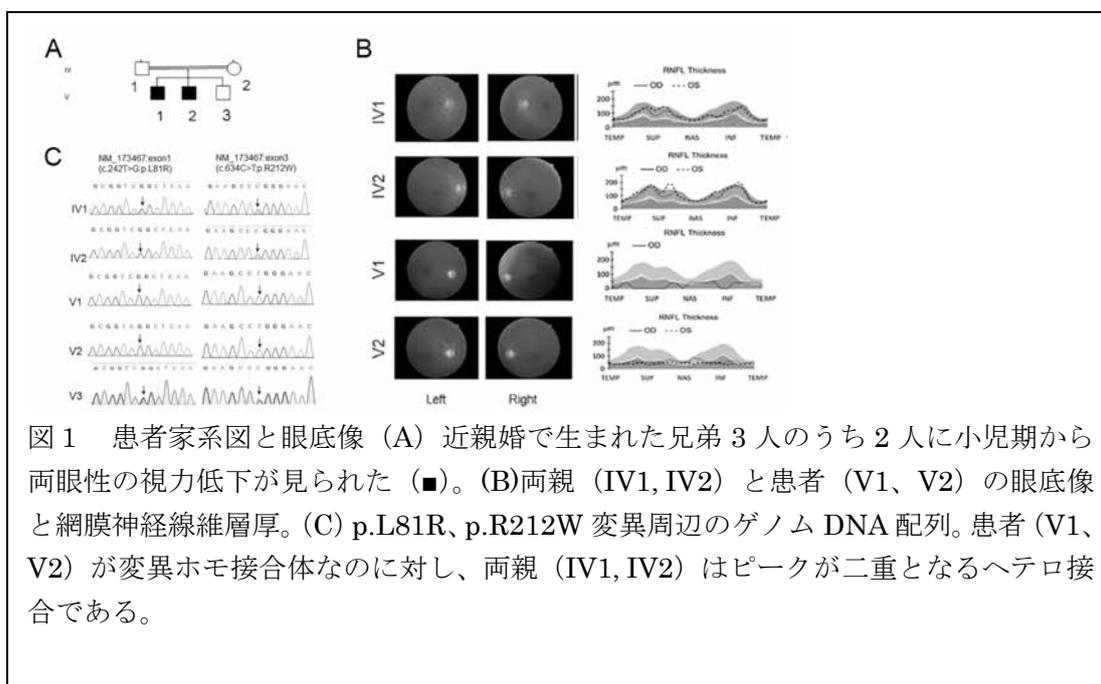


図 1 患者家系図と眼底像 (A) 近親婚で生まれた兄弟 3 人のうち 2 人に小児期から両眼性の視力低下が見られた (■)。(B)両親 (IV1, IV2) と患者 (V1, V2) の眼底像と網膜神経線維層厚。(C) p.L81R、p.R212W 変異周辺のゲノム DNA 配列。患者 (V1、V2) が変異ホモ接合体なのに対し、両親 (IV1, IV2) はピークが二重となるヘテロ接合である。

変異によるアミノ酸置換の影響を検討するために、野生型と各変異タンパク質を発現させるプラスミド DNA コンストラクトを作成し、培養細胞に強制発現させてタンパク質発現量と細胞内局在を調べた (図 2, 3)。MCAT_L81R 変異体は野生型に比べてタンパク質発現量が有意に減少しており、免疫沈降実験により L81R; R212W 変異体には Hsp90 が結合することが示された (図 2)。Hsp90 は変性タンパク質と結合することから、MCAT_L81R; R212W 変異体は構造異常が生じて分解されていると考えられた。共同研究者である Gabor Bunkoczi 氏によるタンパク質の立体構造予測でも、L81R 変異、R212W 変異はそれぞれ立体構造を不安定にさせると予測された。

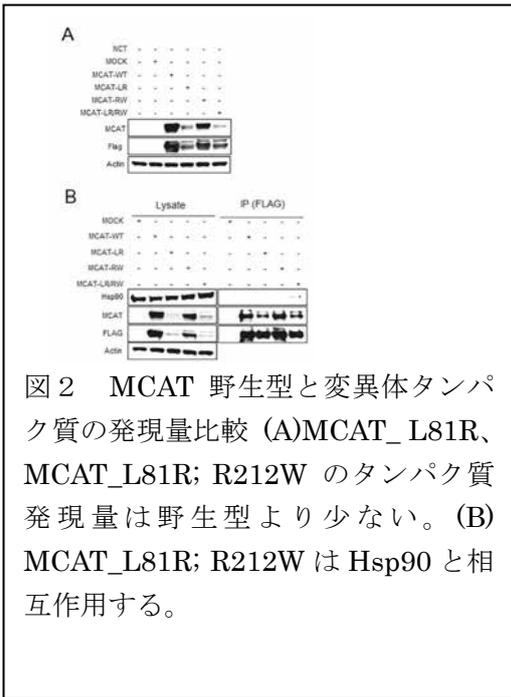


図2 MCAT 野生型と変異体タンパク質の発現量比較 (A)MCAT_L81R、MCAT_L81R; R212W のタンパク質発現量は野生型より少ない。(B) MCAT_L81R; R212W は Hsp90 と相互作用する。

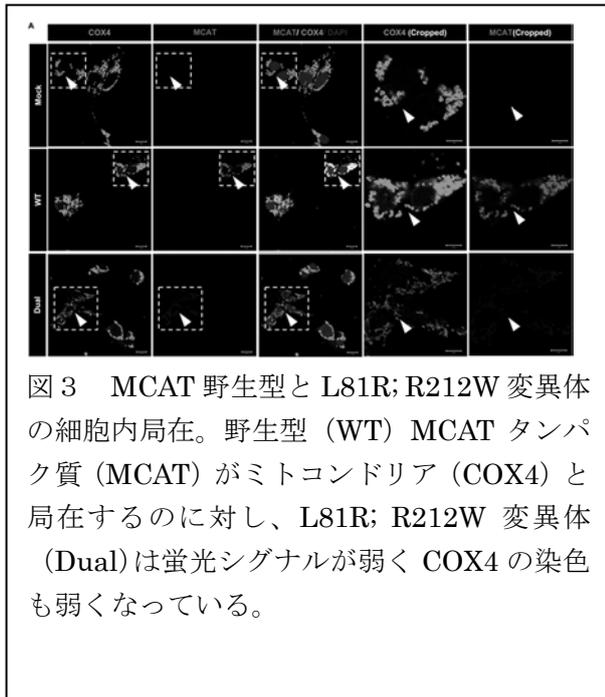


図3 MCAT 野生型と L81R; R212W 変異体の細胞内局在。野生型 (WT) MCAT タンパク質 (MCAT) がミトコンドリア (COX4) と局在するのに対し、L81R; R212W 変異体 (Dual) は蛍光シグナルが弱く COX4 の染色も弱くなっている。

細胞免疫染色により MCAT 野生型と変異体タンパク質の細胞内局在を調べると、野生型タンパク質がミトコンドリアに局在するのに対し、変異体タンパク質は発現量の減少から予想されるようにミトコンドリアで見られる染色シグナルが非常に弱かった (図3)。以上の結果から MCAT L81R; R212W 変異の影響は正常なタンパク質の量が減少することによると考え、siRNA によるノックダウン実験を行ったところ、ミトコンドリアマーカーである Mito-Tracker の染色が顕著に減少しており、ミトコンドリアの機能異常を示唆する結果となった。

Cre-loxp システムを用いた幼若マウスでの *Mcat* ノックアウトでは、体重の著しい低下が見られ、ミトコンドリア脂質合成経路で合成される α リポ酸の合成低下とミトコンドリアの ATP 合成経路の異常が報告されているが (*PlosOne, 2012*)、眼および視神経の表現型は解析されていなかった。視神経萎縮で障害される網膜神経節細胞はミトコンドリアマーカーおよび *Mcat* 遺伝子のどちらも発現していたので、網膜神経節細胞で *Mcat* の発現をノックアウトした時に神経線維層を構成する網膜神経節細胞軸索に変化があるかどうかを検討した (図4)。Oakland Research Institute の Stuart Smith 先生より *Mcat*-flox マウスを譲渡していただき、本研究部で作成した Cre リコンビナーゼを発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV-Cre) を硝子体注射したところ、Cre 陽性細胞の周囲では軸索マーカーの染色が途切れており、*Mcat* のノックアウトが網膜神経節細胞軸索の維持に影響したと考えられた。対照群である野生型マウスに AAV-Cre を硝子体注射したマウスでは Cre 陽性細胞の周囲で軸索の染色に変化は見られなかった。

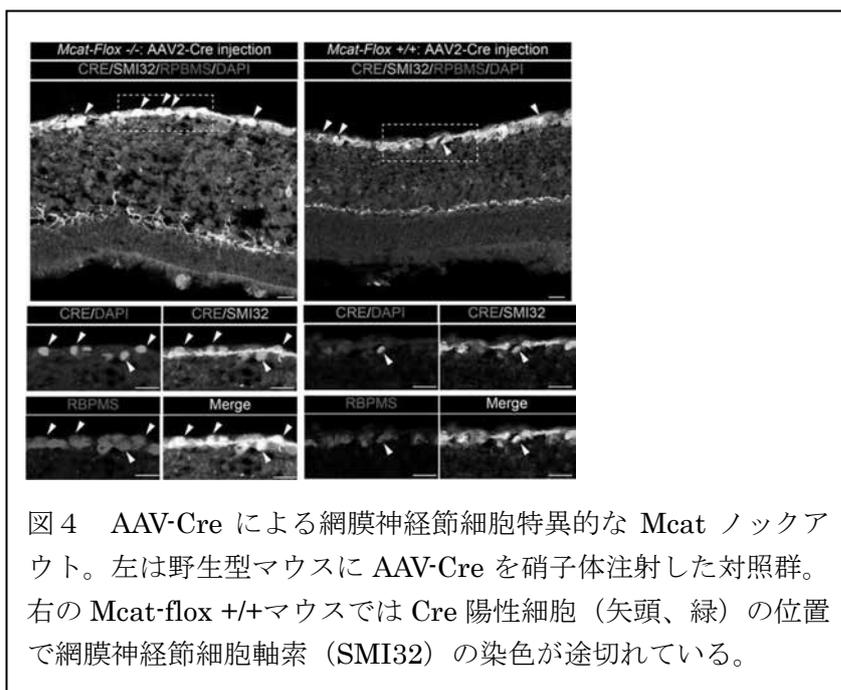


図4 AAV-Creによる網膜神経節細胞特異的な *Mcat* ノックアウト。左は野生型マウスに AAV-Cre を硝子体注射した対照群。右の *Mcat-flox* +/+マウスでは Cre 陽性細胞（矢頭、緑）の位置で網膜神経節細胞軸索（SMI32）の染色が途切れている。

以上の実験は Ningxia Eye Hospital から当研究部に滞在した李慧平博士、袁仕琴氏らと当研究部の峰岸（現所属：公益財団法人がん研究会がん研究所）と共に実験を行い、結果は *Human Molecular Genetics* 誌 29 号に報告された。

Identification of Novel Genes Responsible for Inherited Retinal Diseases in Japanese Population

Mozhdeh Bagheri, Takeshi Iwata

[Introduction]

Inherited visual impairment has a considerable impact on the quality of life of the affected individual, their family and society, as eyes are the main sources of obtaining 80% of external information. Because most of the reported disease-causing mutations are from different population and genetic, focus on Japanese genome database is necessary to research on the novel diseases-causing mutations for further therapies. Therefore I started my project by analyzing our laboratory database of whole exome sequencing (WES) including ~2700 Japanese patients/controls with inherited retinal diseases. About 27% have already shown known disease-causing variants, 18% showed new mutation in known disease-causing genes, and 8% had new candidate disease-causing genes. From the 8% of the patients, 498 novel candidate disease-causing genes were selected based on genotype-phenotype annotated database from public data, SNP frequency, predicted variant effect and mutation hereditary pattern. I limited the candidate to a list of 8 disease-causing genes by excluding the mutations that appeared in both patients and healthy controls, publically available allele frequency, mutation types (frameshift, nonsense or missense), predicted variant effect on the protein (PholyPhen-2, Provean, SIFT and MutationTaster software), predicted variant effect using reported protein function, protein-protein interaction, genes functional and networking prioritization to the retinal disease (ToppGene Suite and Endeavour software), conservation of the mutated amino acid and protein expression in retina. The expression of 8 disease-causing genes were confirmed in mouse and monkey's retina by immunocytochemistry. I further limited the list to 3 candidates common among two pedigrees as two or more unrelated pedigrees has stronger probability to be disease-causing as well as higher priority for the treatments. Therefore, my plan on 2020 is to analyze the molecular effect of the mutation, its function, and mechanism of action and role in the retina.

[Purpose]

Currently, my research is focusing on three of the top genes from the list, two disease-causing genes are common among two pedigrees (L2P1:8p and L2P1:26e) and the last one with one pedigree (L1P1:45g). Three patients had different mutation on (X-link) L2P1:8 genes. First proband with a point mutation on very C-terminal of protein shows retinitis pigmentosa (RP) while two patients from second pedigree with a truncation mutation on the middle of same protein shows more severe phenotype of Occult Macular Dystrophy (OMD), both affecting the photoreceptor cells. In the other selected mutation however all three patients from two pedigrees with the same X-linked mutation on

L2P1:26 showed same RP phenotype. And the last one is L1P1:45 gene (X-link) with a single pedigree showing Stargardt disease (STGD). The aim of this study is to investigate the effect of these novel genes mutation by using molecular experiments and later on this year by knock-out/in mice and then using patient-derived iPSC cells (iPSC). Our ultimate goal is identifying novel pathological genes and associated disease-causing mutations in the Japanese population prior to develop therapies for intractable hereditary retinal diseases by investigating the impact of causal mutations at the molecular level.

[Methods]

The expression of candidate proteins in mouse and monkey's retina and HEK293T cells were confirmed by immunostaining. The expression of the selected genes, in the mouse and human (commercially available cDNA) retina, was also confirmed by RT-PCR for the L2P1:8 and L2P1:26 genes. The expression vectors of L2P1:8 and L2P1:26 genes was purchased from Kazusa Co. and HEK293T cells were transfected to investigate the molecular, biological and functional roles of the proteins/genes. For the L1P1:45g gene the human cDNA was used as a template of RT-PCR and the obtained template DNA will be used to construct the expression vector.

Construction of the vectors carrying the reported mutation for each of genes by the KOD-plus-Mutagenesis Kit (Toyobo) are ongoing project in order to compare the effect of mutation on proteins *in vitro* and to show if the novel x-linked mutations affect the protein function and mainly leads to photoreceptor dysfunction. As a near future goals, I planned to transfect the HEK293T and COS7 cells with the wild type and the mutant genes. Protein expression levels and their localization will be examined by Western blotting and immunocytochemistry, respectively. Following the *in vitro* examination of the impact of the mutations, I am going to make a knock-in/out mouse line with the novel mutations using the CRISPR/Cas9 system. In accordance with our established methodology that already used to create four mutant mouse model, crRNA selected by GPP sgRNA Designer (Broad Institute), donor oligo for homology directed recombination (IDT) in combination with Cas9 mRNA or protein, will be used. Injection and founder mouse generation will be ordered from the Institute of Immunology Company.

[Results]

By analyzing our database with ~2700 patients/controls, I prioritized the novel disease-causal genes to the 8 genes considering genotype-phenotype annotated database from public data, SNP frequency, predicted variant effect and mutation hereditary pattern, excluding the mutations that appeared in both patients and healthy controls, publically available allele frequency, mutation types (frameshift, nonsense or missense), predicted variant effect on the protein (PholyPhen-2, Provean, SIFT and MutationTaster software), predicted variant effect using reported protein function, protein-protein interaction, genes functional and networking prioritization to the retinal disease

(ToppGene Suite and Endeavour software), conservation of the mutated amino acid and protein expression in retina. I confirmed the expression and localization of each 8 genes in monkey and mouse retina by immunostaining, and further focused on 3 genes as a phase one project for the current year and mid-term future. The expression of 3 genes and their proteins were partially confirmed in human and mouse retina by RT-PCR and western blot. The wild type and mutant vectors are under construction to identify the effect of mutation on protein and its biological function *in vitro* and *in vivo*.

Gene Editing Strategy for Therapeutics of Inherited Retinal Diseases

Brian Rossmiller, Takeshi Iwata

[Summary]

Initial preparation for two gene therapy projects first required cloning of four different Adeno-associated virus (AAV) backbone vectors. Additionally, the natural history of the E50K mouse model ERG response was recorded for six months. All vectors were created and packaged into the appropriate capsid AAV. The natural history has established the photopic b-wave and implicate time to be reliable measurements for the degeneration of the E50K mouse model. Tissue culture knock-down of E50K has established a non-specific method yielded the best knock-down. The TVRM4 mouse model has been treated by AAV p5 and p15 intravitreal injection. One-month post-injection, the treated eyes show a significantly higher b-wave, increased retinal thickness and higher expression of photoreceptor specific genes six months post-treatment.

[Introduction]

The current advancements, in the understanding and utilization of the CRISPR/Cas9 system, have provided a new and powerful tool for gene therapy. The applications, of this system, to specifically knock-out an exon, in vivo, have recently been demonstrated in two liver disease mouse models. While the approach to knockout a specific gene or exon is an invaluable asset, many genes such as peripherin-2 or rhodopsin (RHO), can result in disease through many different known mutations and are also necessary for photoreceptor survival. However, specific mutation corrections are inefficient both in terms of validation time and expense. For these reasons, we have focused on a non-specific whole gene correction. Secondly, we will use a more traditional approach to assess specific and non-specific knock dock of the E50K mutation.

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness and accounts for 12% of global blindness. Mutations in OPTN lead to a form of primary open angled glaucoma (POAG). POAG is the most common form of glaucoma and accounts for 70-80% of glaucoma. As much as 50% of primary open angle glaucoma (POAG) results from normal ocular tension. While there are 24 known loci linked to normal tension POAG. Mutations in OPTN account for 1.5% with the E50K mutation, alone, making up 80% of known OPTN mutations. Ultimately, these mutations lead to a loss of retinal ganglion cells. This loss most severely affects the high acuity macular vision of patients leading to a greatly reduced visual acuity and quality of life.

[Materials and Methods]

1. gRNA Knock-down Luciferase assay

sgRNAs were screened first from a DNA vector expressed by the H1 promoter. A target region, of a 100 nt, was inserted at the HindIII site of the pGL4.50 luc2 vector from Promega©. HEK293 cells were transfected with a 1:1:1:4:4 molar ratio pGL4.50 luc2 – target region, pGL4.75 hRluc, pST1374-N-NLS-flag-linker-Cas9-D10A, and each sgRNA for a total of 5 mg per 10⁶ cells. Further sgRNA mediated knock-down was achieved using Cas9 and sgRNAs delivered as RNA. Each sgRNA set was run in replicates of six and luciferase activity was measured at 48 hours post transfection by Promega Dual Luciferase assay®. Measurements were performed on a Hidex Chameleon™ 425-104 multi-label counter.

2. Animal Injections

AAV was administered in total volume of 1 µl of AAV2 or AAV5 at a concentration of 10¹² vector genomes/ml, into the subretinal space for the TVRM4, E50K and C57BL/6 lines at postnatal day 5 or 15. Animals were anesthetized with ketamine (72 mg/kg) /xylazine (4 mg/kg) intraperitoneally. One drop of 1% atropine sulfate and one drop of 10% phenylephrine hydrochloride ophthalmic solution were applied for pupil dilation. For subretinal injections, a 30 gauge beveled needle was inserted into the sclera followed by a 33 gauge blunt needle at post-natal day 15. Intravitreal injections were performed at post-natal day 3-5 through a 33 gauge beveled needle inserted through the skin and sclera. Virus was administered at 30 nl/sec by aid of the Micron 4™ Microsyringe pump and controller with accompanying World Precision Instruments RPE injection kit. The rate of injection ensured greater viral spread and reduce back pressure leading to virus entering the vitreous or leaving the eye. The contralateral eye was either treated with the control virus expressing mVenus through CMV promoter. Yobimbine 2mg/mL was used to reverse the effects of the anesthesia.

3. Mouse injections and ERG

Scotopic, dark adapted, full-field ERG analysis was performed one month post light damage. Animals were dark adapted for 12 hours before ERG analysis and then anesthetized as described in Methods in Animal preparation and Injection. Five replicates of four flash intensities, 1, 5, 55, and 322 cd*sr/m², were applied. The maximum a-wave and b-wave amplitudes provided quantitative comparison between the averaged responses at each intensity for treated retinas compared to control retinas. Means were compared using paired data and Student's t-test.

[Results]

1. Vector screening

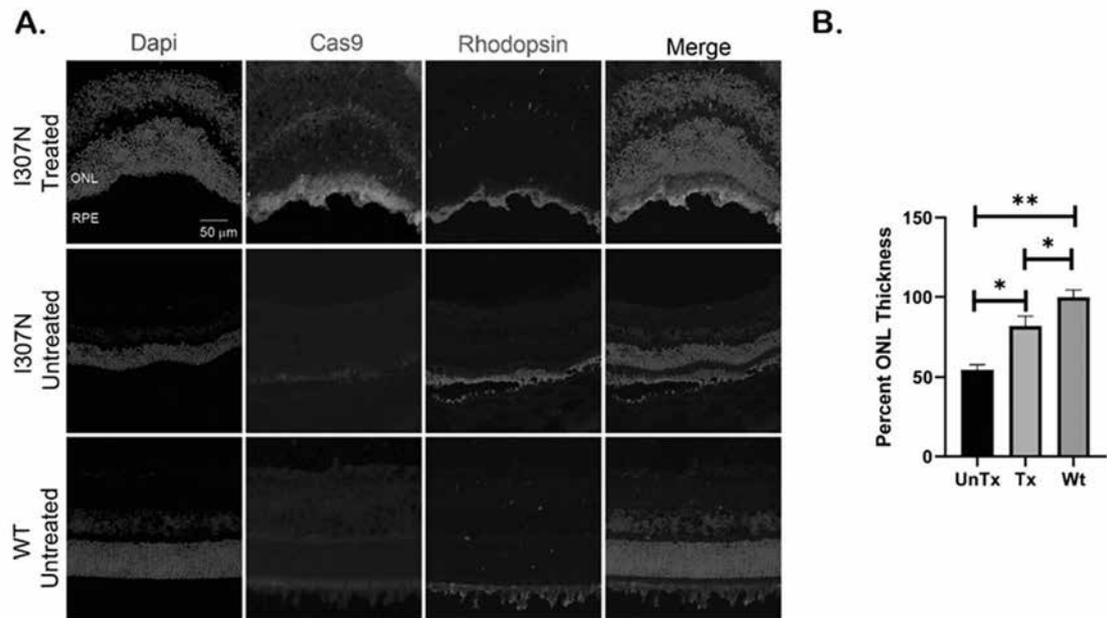


Figure 1. Retinal structural preservation. (A) Images of 6-month treated (Top) and control injected (Middle) I307N retinas. Wild-type untreated retinas serve as the control (Bottom). Frozen section nuclei were stained with Dapi. Rhodopsin and Cas9 protein localization were detected by antibody. (B) ONL thickness of treated versus untreated I307N mice 6-months post treatment (n=8). *p<0.05; **p,0.001. (n=3)

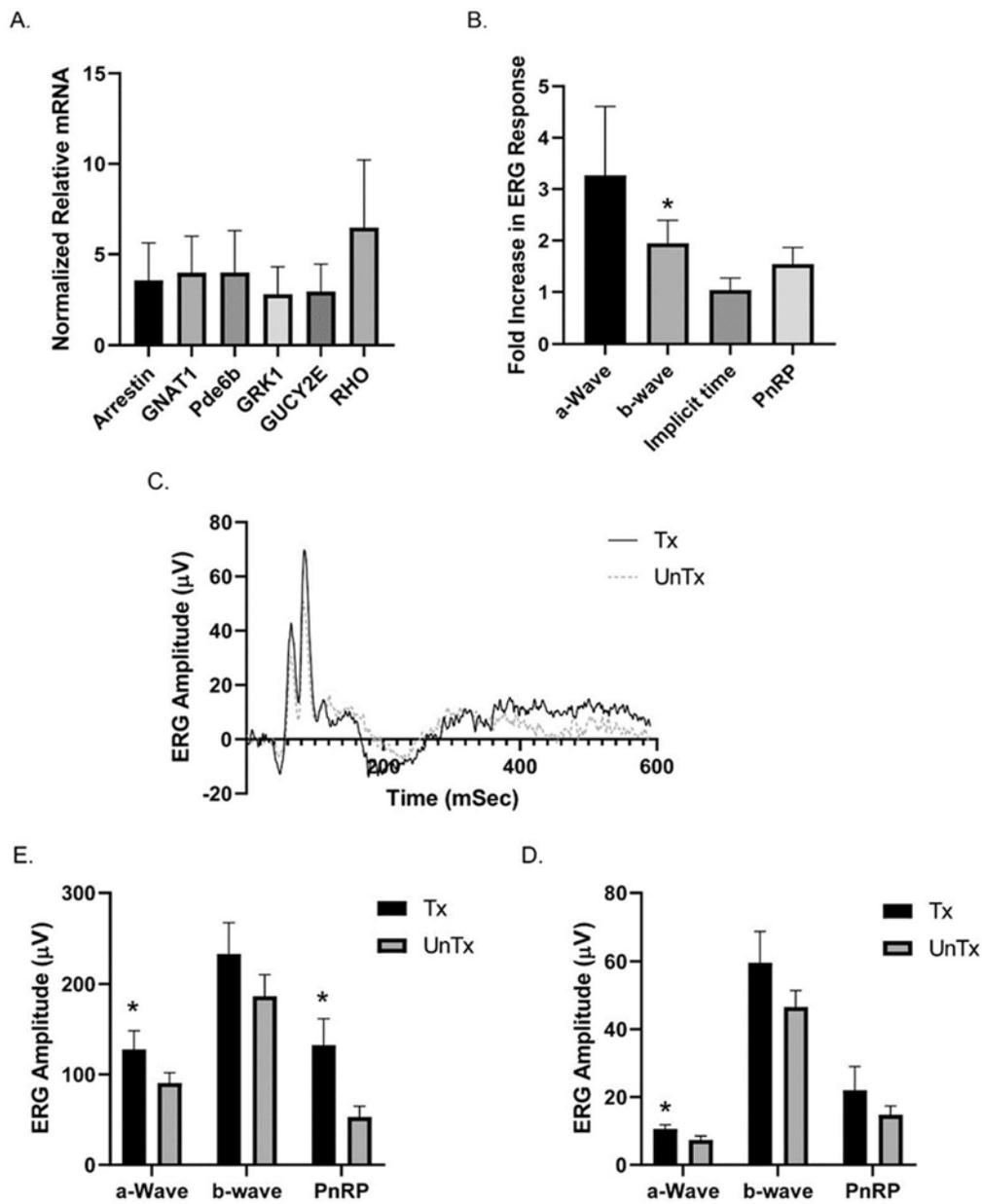


Figure 2. Assessment of visual function and retinal structure preservation. (A) Assessment of photoreceptor survival by assessment of six genes by qRT-PCR (Arrestin, GNAT1, PDE6b, GRK1, GUCY2E and Rho). Ratios of gene expression, as measure by qRT-PCR 6-months post treatment, between treated and untreated eyes normalized against actin (n=4). (B) ERG component (1,122 cd/m²) ratio between the treated eye and contra-lateral control for each mouse one-month post treatment (n=11). (C) Representative (104 cd/m²) photopic comparing treated to control treatment response. ERG wave-form values for I307N mice 6-months post treatment by (D) (5,623 cd/m²) mixed rod and cone scotopic response and (E) (104 cd/m²) (n=12). *p<0.05.

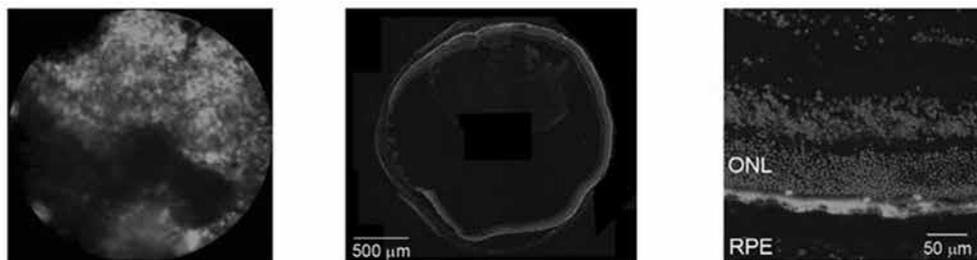


Figure 3. Single frozen section image depicting mVenus expression in the outer segment. AAV5 was capable of transfecting nearly 80% of the retina. Transfection was localized to the outer nuclear layer (ONL).

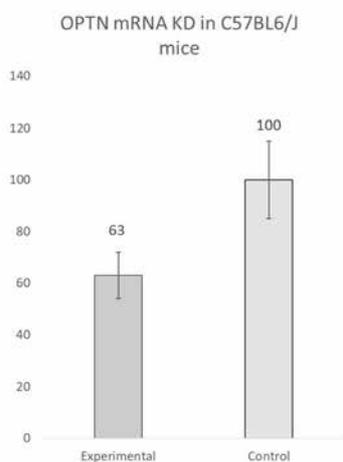


Figure 4. E50K OPTN Suppression in vivo. RT-PCR analysis of E50K suppression in E50K homozygous mice (n=4). Mice were treated at three months of age. The retinas were extracted after euthanasia. Measurement of OPTN RNA relative to Actin shows a 63% reduction in OPTN in treated retinas compared to control treated contralateral retinas.

Ⅱ 業績集(学会発表、論文、主催シンポジウム)

2019 年業績集

目 次

1. 政策医療企画研究部.....	77
2. 視覚研究部.....	95
3. 聴覚・平衡覚研究部.....	107
4. 人工臓器・機器開発研究部	119
5. 分子細胞生物学研究部	127

政策医療企画研究部

臨床疫学研究室

【論文】

1. Tanno K, Bito S. Patient factors affecting decision regret in the medical treatment process of gynecological diseases *Journal of Patient-Reported Outcomes* 3(1) : 1-11, 2019.7
2. Asai A, Okita T, Enzo A, Ohnishi M, Bito S. Hope for the best and prepare for the worst: Ethical concerns related to the introduction of healthcare artificial intelligence *Eubios Journal of Asian and International Bioethics (EJAIB)* 29 (2) : 64-71, 2019
3. Igarashi H, Fukushi M, Nago N. Oxygen use and survival in patients with advanced cancer and low oxygen saturation in home care: a preliminary retrospective cohort study *BMC Palliat Care* 19(1) : 3, 2020 Jan 3 impact factor 2.54
4. Hayashi T, Matsushima M, Wakabayashi H, Bito S Association between delivery methods for enteral nutrition and physical status among older adults *BMC Nutr* 6, 2, 2020
5. Matsumura S, Ozaki M, Iwamoto M, Kamitani S, Toyama M, Waza K, Higashi T, Bito S. Development and Pilot Testing of Quality Indicators for Primary Care in Japan. *JMA journal*. 2(2) : 131-138, 2019
6. 古田裕亮、尾藤誠司、山内慶太、渡辺美智子 患者状態像の推移に着目した後期高齢者肺炎症例における入院長期化要因の探索 *日本医療・病院管理学会誌* 56(3) : 13-25、2019.7

【総説】

1. 尾藤誠司 何でも Pros Cons 「慢性疾患の薬物治療、やめどきはある？」日経メディカル 49、日本経済新聞出版社、2019.4
2. 尾藤誠司 Doctor's Tobacco Note 「たばこはホモサピエンスに充てられた大きなクエスション」KEMUlier [ケムリエ] 18-19、株式会社センカ・コミュニケーションズメディア事業部、2019.4
3. 尾藤誠司 特集：精神医学における主観と主体 「身体医学における主体性と価値観」精神医学 61(5) : 499-505、医学書院、2019.5.14
4. 尾藤誠司 特集：在宅現場の意思決定支援 訪問看護と介護 392-395、医学書院、2019.5.28
5. 尾藤誠司 特集：どうあることなのか、意思決定支援-「アドバンス・ケア・プランニング」とか「人生会議」とか「自分で決める」ことを支援する その難しい営みに、支援者はどう関わることができるのか 訪問看護と介護 24(6) : 392-395、医学書院 2019.6
6. 尾藤誠司 総論「“医師”という職業の将来像『医者って大丈夫？』」総合診療 29(10) : 1176-1182、医学書院、2019.10.15
7. 尾藤誠司 内科医が知っておくべき精神医学・精神疾患—からだところはひとつながり— 実地医家のための精神医学概説「value-based practice(VBP)とは何か？」*Medical Practice* 36(11) : 1658-1665、2019.11

8. 尾藤誠司 達人伝第3回公益に資する職業規範—プロフェッショナリズムとは何か? 総合診療 30(2) : 229-236、医学書院、2020.2
9. 丹野清美、中島孝 サイバニックスーツ HAL 医療用下肢タイプによる歩行運動療法を行う患者の主観的評価に関する研究 横幹 13(1) : 23-29、2019.4
10. 渡辺美智子、山内慶太、中島孝、丹野清美 ヘルスデータサイエンティスト協会におけるリアルワールドデータ利活用とアナリティクス人材の育成 横幹 13(1) : 4-14、2019.4
11. 丹野清美 躍動するヘルスデータサイエンス 医薬経済誌、2020.1.15、2.15、3.15 各月連載
12. 名郷直樹 2019年論文ベストテン 薬局 (0044-0035)71(1) : 10-15、2020.1
13. 松村真司 【医療の近未来予想図】未来の地域の医療者に伝える言葉 日本医事新報 4958 : 58、2019.5
14. 松村真司 特集「在宅医療、できることをできるだけ『犬は吠えるがキャラバンは進む〜あとがきに代えて』」 Gノート 6(4) : 608-609、2019.6

【著書】

1. 尾藤誠司 医者のトリセツ 最善の治療を受けるための20の心得 世界文化社、2020.2.15
2. 名郷直樹 逆説の長寿力21か条 さくら舎、2019
3. 名郷直樹 高齢者のための高血圧診療 丸善出版、2020

【学会・研究会発表】

1. Bito S, Iioka T, Asai A. Does giving the doctor a document template with the patient's own values and preferences when making decisions about starting medication improve shared decision making? Society for Medical Decision Making (SMDM), Portland, 2019.10.20-23
2. 尾藤誠司, 矢野尊啓 ポスター発表「市中病院における初期/専門一貫コンセプト研修制度運用に向けた試み」 第37回臨床研修研究会、港区、2019.4.20
3. 尾藤誠司 メインシンポジウム2「近未来のプライマリ・ケア医に求められる能力と学びとは？」 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、京都市、2019.5.18
4. 尾藤誠司 インタラクティブセッション8「オープントーク ～20-30年後の総合診療医のすがた～」 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、京都市、2019.5.18
5. 尾藤誠司 教育講演(総合診療・家庭医療コアシリーズ)1「多角的視点で語るポリファーマシー～薬を飲むこと、処方することをもう一度考える～」 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、京都市、2019.5.18
6. 尾藤誠司 我が国における初期臨床研修医、専門研修医を評価対象者とした多職種評価尺度の開発～第一報～ 第51回日本医学教育学会大会、京都市、2019.7.27
7. 尾藤誠司 シンポジウム29「臨床倫理への取り組み：現場から」座長 第73回国立病院総合医学会、名古屋市、2019.11.9
8. 尾藤誠司 「内省と対話による変容し続ける自己の臨床モデル」 人工知能学会合同研究会 2019 第14回コモンセンス知識と情動研究会、横浜市、2019.11.23

9. 尾藤誠司 生命倫カーニバルオーガナイザー 第 31 回日本生命倫理学会年次大会、仙台市、2019.12.8
10. 田中雅之、西城卓也、尾藤誠司 初期研修医・専門研修医対象とした 360 度評価ツールの開発 第 51 回日本医学教育学会大会、京都市、2019.7.29
11. 名郷直樹 在宅医療における呪いの言葉とエビデンス 日本在宅医療連合学会 第 1 回地域フォーラム、札幌市、2019.9.14
12. 名郷直樹 構造主義医療の挑戦：数字のその向こうの向こうの私 神奈川 EBM 研究会、横浜市、2019.11.20
13. 名郷直樹 シンポジウム「我々は健康でなければならないのか」健康でなくてもいいんですよ 第 31 回生命倫理学会、仙台市、2019.12.8
14. 林哲朗 日野原フェローシップ活動報告 米国における総合診療医の臨床教育及び研究への取り組み 第 10 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、京都市、2019.5.18
15. 松村真司、尾藤誠司、小崎真規子 Quality Indicator (QI) データベースを用いたプライマリ・ケア外来診療の質改善の試み 第10回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、京都市、2019.5.19
16. 松村真司
シンポジウム「ポジティブ・ヘルス：人間中心のイノベーションを支える新たな健康の概念」 私は役立たずか？ー都市部で働く総合診療医の日常 第 10 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、京都市、2019.5.18

【講演】

1. 尾藤誠司 人生の最終段階における意思決定とその支援 2019 年度第 1 回船橋在宅医ネット研修会、船橋市、2019.5.29
2. 尾藤誠司 看護倫理について～事例を通し看護倫理を学ぶ～ 世田谷区社会福祉事業団 定例研修会、世田谷区、2019.6.12
3. 尾藤誠司 彩の国東大宮メディカルセンター 2019 年度第 1 回倫理研修会、さいたま市、2019.6.14
4. 尾藤誠司 臨床における倫理的な考え方について NCGM 日本専門医機構認定共通講習会（医療倫理）、新宿区、2019.6.24
5. 尾藤誠司 信州大学 信州医療ワールド夏季セミナー、松本市、2019.8.21
6. 尾藤誠司 アドバンス・ケア・プランニングの進め方～その人らしい人生の選択を支援する～ 都立駒込病院 総合カンファレンス、文京区、2019.8.27
7. 尾藤誠司 令和元年度厚生労働省委託事業「人生の最終段階における医療体制整備事業」患者の意向を尊重した意思決定のための研修会 指導者研修会、港区、2019.9.1
8. 尾藤誠司 医療コミュニケーションとインフォームド・コンセント～医療者と患者のコミュニケーションのずれはなぜ生じるのか～ 医療安全推進担当者・患者窓口担当者向け研修、福生市、2019.9.20
9. 尾藤誠司 シンポジウム「AI 時代の医療とトラスト：日仏哲学対話」『アルゴリズム医療』が実装された診察室における患者と専門家の在り方 文京区、2019.9.27
10. 尾藤誠司 プロセスガイドラインと医療倫理 大正大学「医療倫理とソーシャルワーク」研修、豊島区、2019.9.29

11. 尾藤誠司 患者も変わる 医師も変わる ～医師との対話を見直して、納得のいく医療を手に入れよう～
東京都多摩府中保健所 令和元年度医療安全支援講演会、府中市、2019.11.1
12. 尾藤誠司 インフォームド・コンセントのプロセスに見る『安心の医療』への反論 医療法人社団愛友会 上尾中央総合病院 2019年度上尾塾、上尾市、2019.11.2、12.14
13. 尾藤誠司 いまこそ、患者協働の医療の実現を！2019 ～患者と医療者の付き合い方～患者協働の医療を推進する会 医療者と患者のコミュニケーションについて、千代田区、2019.11.3
14. 尾藤誠司 病院で行われていること 東京大学 知能機械情報学特別講義、文京区、2019.11.6
15. 尾藤誠司 ヘルスケアにおける情報 東京大学 知能機械情報学特別講義、文京区、2019.11.13
16. 尾藤誠司 倫理ジレンマを含む臨床意思決定とその支援について—インフォームド・コンセントを中心に— 第 30 回日本リウマチ学会 関東支部学術集会、千代田区、2019.12.7
17. 尾藤誠司 令和元年度厚生労働省委託事業「人生の最終段階における医療体制整備事業」患者の意向を尊重した意思決定のための相談員研修会、埼玉県北足立郡、2019.12.29
18. 丹野清美 診療情報利活用による戦略的マネジメント 一般社団法人医療秘書学会 東京地区研修会、江戸川区、2019.7～各月
19. 丹野清美 データ利活用でヘルスケア分野のイノベーションに挑戦～ヘルスケアの課題を科学的思考と統計的手法で解決する～ 医薬品産業イノベーション研究会 第 18 回定例会、中央区、2019.9.19
20. 丹野清美 ヘルスデータサイエンスの展望とコンピテンシーベースの人材育成 2019 年度アクチュアリー会年次大会、千代田区、2019.11.25
21. 松村真司 地域包括ケアシステムにおけるプライマリ・ケア その役割と課題 秋本薬局、横浜市、2019.6.5
22. 松村真司 ケアマネジャーと人生の最終段階のケア 世田谷区社会福祉事業団、2019.7.19
23. 松村真司 プライマリ・ケアにおける家族アプローチ 秋本薬局、横浜市、2019.9.14
24. 松村真司 不確実性と複雑性 多疾患併存とポリファーマシー 秋本薬局、横浜市、2019.11.16
25. 松村真司 訪問診療の現場から 住み慣れた自宅で過ごしたいと願う患者・家族などの支援 がん相談従事者研修会 世田谷区保健センター、2019.12.11
26. 松村真司 「在宅医療」って？ いざという時、住み慣れた我が家で過ごす為に」ふれあいカフェなかまち 上野毛あんしんすこやかセンター、世田谷区、2020.2.15

【その他】

1. 尾藤誠司 「命綱」治療の中止を決断する上で、医療者が注意すべき2つのこと 日経メディカル、cited 2019.4.11
2. 尾藤誠司 多くの「疾患」が克服された社会における健康と病気 m3.com、cited 2019.4.25

3. 尾藤誠司 専門医機構にお願い、「横のシームレス化」を！日経メディカル、cited 2019.5.15
4. 尾藤誠司 研究ノート：エビデンスとナラティブはたぶん分けられないー「コンフリクト体験」調査分析よりー m3.com、cited 2019.5.30
5. 尾藤誠司 臨床倫理 福島県立医科大学 医学部 4 年生講義、福島市、2019.6.7
6. 尾藤誠司 研究ノート：情報化される個人の現在と未来【前編】ー不確実性ととともに個人を「診断」し、個人の未来を「予言」すること m3.com、cited 2019.6.25
7. 尾藤誠司 なぜ「患者に IC する」が使われ続けるのか？ 日経メディカル、cited 2019.7.24
8. 尾藤誠司 研究ノート：情報化される個人の現在と未来【後編】ー自己変容と不安、情報との関係 m3.com、cited 2019.7.30
9. 尾藤誠司 「それは精神的な問題です」と内科医が言うとき 日経メディカル、cited 2019.8.23
10. 尾藤誠司 「ポスト安心希求社会」での個人と社会のあり方【前編】ー社会としての対策 m3.com、cited 2019.8.26
11. 尾藤誠司 ポスト安心希求社会での個人と社会のあり方【中編】ー「知る」と「自己変容」との関係 m3.com、cited 2019.9.25
12. 尾藤誠司 「ポスト安心希求社会」での個人と社会のあり方【後編】ー「知る」ことによって変容する自分をどう遣り繰りするか？ m3.com、cited 2019.11.4
13. 尾藤誠司 人生会議ポスター騒動に関する私のナラティブ 日経メディカル、cited 2019.12.3
14. 尾藤誠司 鼎談 国立研究開発法人科学技術振興機構 社会技術研究開発センター HITE 冊子 vol.4、渋谷区、2019.12.4
15. 尾藤誠司 AI/IoT 時代のセルフケア【前編】ー因果モデルと原因制御の方法論を超えていく m3.com、cited 2019.12.9
16. 尾藤誠司 AI/IoT 時代のセルフケア【後編】ーからだを民主化し、「やりくり」する m3.com、cited 2019.12.26
17. 尾藤誠司 近未来の医療者像【前編】ー医療者の能力として重要でなくなること m3.com、cited 2020.1.23
18. 尾藤誠司 近未来の医療者像【後編】ー近未来の医療専門職の役割と、病気のかたち m3.com、cited 2020.2.10
19. 尾藤誠司 「白を白」とは言えない情報を伝えるときにできる工夫 日経メディカル、cited 2020.3.17
20. 丹野清美 ヘルスケアの新産業～ヘルスデータサイエンティスト協会の人材育成～月刊事業構想、2019.11
21. 三高隼人、小坂鎮太郎、松村真司 スマートなケア移行で行こう！第 6 回「夜間・休日の急変に備えた効果的な申し送り」 週刊医学界新聞 第 3317 号、2019.4.8
22. 鍋島正慶、小坂鎮太郎、松村真司 スマートなケア移行で行こう！ 第 7 回「ICU における他職種での情報共有と退室時のフォロー」 週刊医学界新聞 第 3321 号、2019.5.13
23. 安本有佑、小坂鎮太郎、松村真司 スマートなケア移行で行こう！ 第 8 回「患者の

エンゲージメントを高めるために退院療養計画書を見直そう」週刊医学界新聞 第 3325 号、2019.6.10

24. 齋木好美、小坂鎮太郎、松村真司 スマートなケア移行で行こう！ 第 9 回「良質な診療情報提供書を書くために」週刊医学界新聞 第 3329 号、2019.7.8
25. 松村真司、小坂鎮太郎 スマートなケア移行で行こう！ 第 10 回（最終回）「地域で紡ぐケア移行 次回の入院に向けた準備を始めよう」週刊医学界新聞 第 3334 号、2019.8.12
26. 松村真司 臨床研究の道標「プライマリ・ケア医が手がけた服薬アドヒアランスに関する研究」Primaria vol.37、2019

高齢者ケア研究室

【論文】

1. Nakazawa A. Honda M First-person Video Analysis for Evaluating Skill Level in the Humanitude Tender-Care Technique. *Journal of Intelligent & Robotic Systems*, 98:103–118; 4 July 2019, IF 2.020

【総説】

1. 本田美和子 優しさを伝えるマルチモーダル・ケア技術：ユマニチュード 心と社会 No.177,50 巻 3 号 : 39-43、日本精神衛生会、2019.9
2. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード ファルマシア 55 巻 9 号:869-871、公益社団法人日薬学会、2019.9.
3. 本田美和子 薬物を使わない介入方法、ケア方法について知る：ケアの手法—ユマニチュード 治療 Vol.101 No.10 1204-1207、南山堂、2019.10.
4. 本田美和子 [コラム 認知症診療トピックス②]ユマニチュードの実践 総合診療 第 29 巻 第 12 号、1498-1500、医学書院、2019.12.
5. 本田美和子 特集・ユマニチュードで認知症ケアがつながる[座談会]「ベッドから出て、立ちましょ」と言えるのは訪問看護師です 訪問看護と介護 vol.25 no.3、医学書院、204-211、2020.3.

【著書】

1. イヴ・ジネスト、ロゼット・マレスコッティ、本田美和子 韓国語版・ユマニチュードという革命、DaeKwang Medical、2019.7.
2. イヴ・ジネスト、ロゼット・マレスコッティ、本田美和子 韓国語版・家族のためのユマニチュード、DaeKwang Medical、2019.7.
3. 大島寿美子、イヴ・ジネスト、本田美和子 「絆」を築くケア技術ユマニチュード 人のケアから関係性のケアへ 誠文堂新光社、2019.10.

【学会・研究会発表】

1. Nakazawa A, Honda M First-Person camera system to evaluate Tender Dementia-care skill International Conference on Computer Vision Conference, Korea,2019.10.
2. 本田美和子 シンポジウム：かけがえのない記憶の再興戦略～鍼灸の挑戦～ 公益社団法人全日本鍼灸学会第 68 回学術大会愛知大会、愛知、2019.5.12.
3. 小俣敦士、石川翔吾、松井佑樹、原寿夫、宗形初枝、中野目あゆみ、坂根裕、本田美和子、桐山伸也、竹林洋一 認知症ケア協調学習環境における多重思考モデルに基づく指

- 導知識の表出化 2019年度人工知能学会全国大会(第33回)、新潟、2019.6.7.
4. 本田美和子 市民公開講座・やさしさを届けるケア技術ユマニチュード 第21回日本医療マネジメント学会学術総会、愛知、2019.7.20.
 5. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード 日本キリスト者医科連盟第71回総会、愛知、2019.8.23.
 6. 中澤篤志, 本田美和子 マルチモーダル・ケア技術の技術評価と臨床効果 第37回日本ロボット学会、東京、2019.9.4.
 7. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード 一般社団法人日本認知症ケア学会2019年北海道ブロック大会、北海道、2019.9.29.
 8. イヴ・ジネスト, 本田美和子 優しさを伝えるケア技術 ユマニチュード 第33回日本手術看護学会年次大会、岡山、2019.10.11.
 9. 杉本智波, 本田美和子 ICUにおけるせん妄と身体抑制への多面的包括ケア方法論 第1回日本ユマニチュード学会総会、東京、2019.10.20.
 10. 本田美和子 市民公開講座1「優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード」 第73回国立病院総合医学会、愛知、2019.11.8.
 11. 本田美和子 尊厳を回復させるケア“ユマニチュード” 公益社団法人群馬県看護協会年次総会、群馬、2019.11.13.
 12. 本田美和子 ユマニチュードと認知症 日本学術会議学術フォーラム、東京、2020.2.14.

【講演】

1. Gineste Y, Honda M Multimodal Comprehensive care methodology Humanitude International Dementia care Workshop, Korea, 2019.6.17.
2. Gineste Y, Honda M Geriatrics in japan Colloque de Vargas Foundation, Colombia, 2019.9.13.
3. Honda M First-person Video Analysis for Evaluating Skill Level in the Humanitude Tender-Care Technique and its implementation in practice IGM international, Singapore, 2019.10.3.
4. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・地域包括ケア教育センター、長崎、2019.4.9.
5. 本田美和子 長崎大学医学部医学科3年次・通年必修講義「医と社会Ⅲ」、2019.4.10.
6. 本田美和子 「優しさを伝えるケア技術:ユマニチュード®」届けたい医療をあなたに届ける コミュニケーション～ユマニチュードに学ぶ“伝える”とは～ 医療法人沖縄徳洲会 湘南鎌倉総合病院、2019.4.20.
7. 本田美和子 ユマニチュード®の概念とその有用性について 日本歯科大学、東京、2019.4.21.
8. 本田美和子 帝京平成大学薬学部6年講義「ユマニチュードの哲学と実践」、2019.4.22.

9. 本田美和子 奈良県立医科大学医学科 4 年・統合臨床講義「行動科学Ⅱ-3」、2019.5.13.
10. 本田美和子 看護学生のためのユマニチュード 北海道文教大学看護学部講義、札幌、2019.5.24
11. 本田美和子 ユマニチュード®の基本を知ろう 吉野川市医師会主催他職種研修会、徳島、2019.6.7.
12. 本田美和子 ユマニチュードを学ぶ 社会医療法人石川記念会 HITO 病院、愛媛、2019.6.8.
13. 本田美和子 『本田先生が考える「ユマニチュード®」の哲学』 巢鴨信用金庫本店、2019.6.12.
14. イブ・ジネスト、本田美和子 マルチモーダル・コミュニケーション技法「ユマニチュード」優しさを伝えるケアの哲学と技術 国立病院機構東京医療センター・日本ユマニチュード学会設立委員会、東京、2019.6.13.
15. 本田美和子 ユマニチュードについて 平成医療福祉グループ、兵庫、2019.6.15.
16. 本田美和子 NHK ハートフォーラム・ユマニチュードから考える“認知症に優しいまち” NHK 厚生文化事業団、東京、2019.6.16.
17. 本田美和子 人生の最後までその人らしく生きること 生きるためのケア～ユマニチュード®優しさを伝えるケア技術～ 一般社団法人郡山医師会、福島、2019.6.22
18. 本田美和子 ユマニチュードについて 平成医療福祉グループ、東京、2019.6.23.
19. 本田美和子、イブ・ジネスト ユマニチュード®実習フォーラム・ユマニチュードで変わるコミュニケーション 旭川医科大学、北海道、2019.6.28.
20. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード® 唐津市民病院きたはた、2019.7.6-7.
21. 本田美和子 富山県立大学看護学部 1 年・集中講義「看護ケアとユマニチュード」、2019.9.24-28.
22. 本田美和子 旭川医科大学医学科第 1 学年必修科目・心理コミュニケーション実習コース講義、2019.9.30.
23. 本田美和子 在宅認知症者のユマニチュードについて 日本訪問看護財団、東京、2019.10.5.
24. 本田美和子 医療界に広がるユマニチュードを語る 社会医療法人雪の聖母会、福岡、2019.10.9.
25. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード® 稚内市、北海道、2019.10.16.
26. 本田美和子 コミュニケーションの困難な患者に対する支援とユマニチュード 福岡 HIV ネットワーク、福岡、2019.11.1.
27. 本田美和子 シリーズ看護管理者研修・患者をみる力を育成するーやさしさを伝えるケア技術 ユマニチュードを学ぶー 長崎大学病院、長崎、2019.11.27.
28. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード 日本歯科大学新潟生命歯学部

講義、新潟、2019.12.5～6.

29. 本田美和子 ユマニチュードを知って優しい看護を実践しよう 京都大学医学部附属病院・看護管理者研修、京都、2020.1.21,23,24.
30. 本田美和子 ユマニチュードについて 湘南慶育会総合病院、神奈川、2020.1.27.
31. 本田美和子 “優しさを伝えるケア技法ユマニチュード®” Cornell”New Academy”Vol.07 チャリティー講演、東京、2020.1.30.
32. 本田美和子 ユマニチュードを知る 永寿総合病院、東京、2020.2.5.
33. 本田美和子 かかりつけ歯科医の役割 一般社団法人愛媛県歯科医師会、愛媛、2020.2.9.
34. 本田美和子 医療チームで取り組む認知症ケアの実践 公立学校共済組合関東中央病院、東京、2020.2.10.
35. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術 岡山大学医学部講義、岡山、2020.2.18

【その他】

1. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・仏生まれの介護技法紹介します 東京新聞 第 27432 号 19 面暮らし、2019.4.13.
2. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・ケアで一番大切なこと 東京新聞 第 27445 号 23 面暮らし、2019.4.27.
3. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・大切と伝える介護の技術 東京新聞 第 27458 号 25 面暮らし、2019.5.11.
4. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・ゆっくり言葉で支える 東京新聞 第 27472 号 13 面暮らし、2019.5.25.
5. 宗方初枝、竹内登美子、イヴ・ジネスト、本田美和子 座談会・ユマニチュードのこれから 週間医学界新聞 第 3323 号、医学書院、2019.5.27.
6. 本田美和子 介護術をハッピーにするのは、「愛」よりも「技術」 NHK ガッテン! 健康プレミアム・プラス Vol.16、主婦と生活社 50-51、2019.5.31.
7. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・日常のケアつかまずに 東京新聞 第 27486 号 13 面暮らし、2019.6.8.
8. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・小さな動作の積み重ね 東京新聞 第 27499 号 19 面暮らし、2019.6.22.
9. 本田美和子 フランス発の認知症介護法「ユマニチュード」相手思いやり力引き出す 北海道新聞 第 27526 号 14 面、くらし健康、2019.7.10.
10. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・友人宅に招かれた時と同様に 東京新聞 第 27520 号 11 面暮らし、2019.7.13.
11. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・来訪告げるメッセージ 東京新聞 第 27533 号 19 面暮らし、2019.7.27.

12. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・まず良い関係を結ぼう 東京新聞 第 27547 号 19 面暮らし、2019.8.10.
13. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・「知覚の連結」意識して 東京新聞 第 27560 号 11 面暮らし、2019.8.24.
14. 本田美和子 身近な病院でも！なぜ減らない“身体拘束” NHK クローズアップ現代+、2019.9.11.
15. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・「感情の固定」と「再会の約束」 東京新聞 第 27580 号 23 面暮らし、2019.9.14.
16. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・ありがとうとそのつど伝える 東京新聞 第 27594 号 19 面暮らし、2019.9.28.
17. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・簡単な家事と一緒に 東京新聞 第 27608 号 23 面暮らし、2019.10.12.
18. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・気持ちを落ち着かせる技術の一つ 東京新聞 第 27621 号 9 面暮らし、2019.10.26.
19. 本田美和子 (ラジオインタビュー出演)「ユマニチュードって？」 山形放送「Life is …」、2019.11.2.
20. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・誰でも役立つアルバムを 東京新聞 第 27635 号 21 面暮らし、2019.11.9.
21. 本田美和子 ケア技法「ユマニチュード」・「優しさ」伝え笑顔に 読売新聞・夕刊 第 51678 号 6 面、2019.11.16.
22. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・事実を受け入れて 東京新聞 第 27648 号 9 面暮らし、2019.11.23.
23. 本田美和子 (連載) 家族のためのユマニチュード・「あなたが大切」 東京新聞 第 27668 号 19 面暮らし、2019.12.14.
24. 本田美和子 ユマニチュード 広がる共感 東京新聞 第 27682 号 9 面暮らし、2019.12.28.
25. 本田美和子 阿川佐和子のこの人に会いたい特別版・フランスで生まれた画期的な介護ケア「ユマニチュード」とは？ 週刊文春 文春ムック、文藝春秋、8-14、2019.12.
26. 本田美和子 阿川佐和子のこの人に会いたい特別版[座談会]広がる介護ケア ユマニチュード 週刊文春 11 月 7 日号、第 61 巻第 42 号、文藝春秋、118-121、2019.11.
27. 本田美和子 (取材連載)ユマニチュード・患者を尊重 動作で伝える 読売新聞 第 51753 号日刊、15 面暮らし、医療ルネサンス No.7213、2020.1.31.
28. 本田美和子 (取材連載)ユマニチュード・家族のケア 遠隔指導 読売新聞 第 51756 号日刊、21 面暮らし、医療ルネサンス No.7214、2020.2.3.
29. 本田美和子 (取材連載)ユマニチュード・「接し方」次世代も学ぶ 読売新聞 第 51757 号日刊、13 面暮らし、医療ルネサンス No.7215、2020.2.4.

30. 本田美和子 (取材連載)ユマニチュード・母の介護で共感 PR 役に 読売新聞 第 51758 号日刊、15 面くらし、医療ルネサンス No.7216、2020.2.5.
31. 本田美和子 (取材連載)ユマニチュード・一体感 発達障害にも力 読売新聞 第 51759 号日刊、19 面くらし、医療ルネサンス No.7217、2020.2.6.
32. 本田美和子 (取材連載)ユマニチュード・患者も周りも笑顔に 読売新聞 第 51764 号日刊、17 面くらし、医療ルネサンス No.7218、2020.2.11.
33. 本田美和子 (講師)岡山大学医学部医学科 2 年「プロフェッショナリズムⅡ」、2020.2.18.
34. 大島寿美子、イブ・ジネスト、本田美和子 (執筆・監修書籍紹介)「『絆』を築くケア技術ユマニチュード」 読売新聞 第 51768 号夕刊、5 面 医療と健康 からだ cafe、2020.2.15.
35. 本田美和子 (ラジオ出演) 笑福亭晃瓶のほっかほかラジオ・嘶の朝ごはんコーナー KBS 京都、2020.2.25.
36. 本田美和子 認知症ケアの新しい実践-世界で初めてのユマニチュード・シティ福岡-リベラシオン no.177、公益社団法人福岡県人権研究所、12-21、2020.3.

医療経営情報研究室

【論文】

1. Kaga K, Kimura Y, Minami S Development of vestibular ocular reflex and gross motor function in infants with common cavity as a type of inner ear malformation. Acta Otolaryngologica, 139 : 361-366, 2019.4 インパクトファクター 1.286
2. Kaga K, Minami S and Enomoto C. Electrically evoked ABR during cochlear implantation and postoperative development of speech and hearing abilities in infants with common cavity deformity as a type of inner ear malformation. Acta Otolaryngologica, 140 : 14-21, 2020.1 インパクトファクター 1.286
3. 木村優介, 加我君孝 三半規管無形成の小児 5 症例の平衡機能と聴覚の評価 小児耳鼻咽喉科 40 : 242-248, 2019.12

【総説】

1. 加我君孝 声帯の発見の歴史と最近の人工喉頭インプラント研究までの歌唱に関連した医学の動向について 声楽発声研究 10 : 20-27, 2019.5.1
2. 木村優介, 加我君孝 先天性高度難聴に伴う平衡障害と平衡訓練 JOHNS 35 : 939-943, 2019.8.1
3. 加我君孝 先天性小耳症・私の治療<耳鼻咽喉科>. 外耳道閉鎖症 週刊日本医事新報 No.4996 : p5, 2020.1.25
4. 加我君孝 Auditory Neuropathy JOHNS、36 : 61-66, 2020.1.1

【学会発表】

1. Kimura Y, Kaga K Vestibular function in 8 patients with auditory neuropathy. XLVth Congress of the International Neurootological & Equilibrimetric Society (NES2019)、Tokyo、2019.5.30
2. Kaga K, Minami S, Enomoto C Electrically evoked ABR during cochlear implantation and the postoperative development of speech and hearing abilities in infants with common cavity deformity as a type of inner ear malformation. Collegium 2019、Bern、2019.8.27
3. 松田信作, 加我君孝 Auditory Neuropathy を呈した成人の Charcot-Marie-Tooth 病の 2 例 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会、大阪市、2019.5.10
4. 亀吉亮平, 進藤美津子, 加我君孝 経年変化により純音聴力閾値の上昇した聴覚失認 3 症例の病理学的な検討 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会、大阪市、2019.5.10
5. 木村優介, 加我君孝 18 トリソミー症候群の難聴児における医療的ケア 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会、大阪市、2019.5.11
6. 木村優介, 加我君孝 Auditory Neuropathy 症例の Galvanic VEMP 第 14 回 ERA・OAE 研究会、新宿区、2019.7.7
7. 亀吉亮平, 加我君孝 左半球の聴皮質あるいは聴放線損傷例の語音聴力検査所見について 第 29 回日本耳科学会総会。山形市。2019.10.10
8. 松田信作, 加我君孝 脳内出血の一例—側頭骨病理による内耳道の出血進展範囲とらせ

- ん孔列と篩状斑の役割について— 第 225 回日耳鼻東京都地方部会、中央区、2019.11.2
9. 内山勉、加我君孝、黒木倫子、伊集院亮子、天道文子、楠居裕子 特異的言語障害の合併が疑われる難聴児について 第 64 回日本聴覚医学会総会、大阪市、2019.11.7

【講演】

1. Kaga K ERA: History and Overview 20th Anniversary of KERASG in Seoul, Seoul, 2019.5.17
2. Kaga K Development of vestibular ocular reflex and gross motor function and EABR in infants with common cavity deformity as a type of inner ear malformation XLVIth Congress of the International Neurootological & Equilibriometric Society (NES 2019)、Tokyo、2019.5.30
3. Kaga K, Sakata H, Asato H Bone conduction ABR for bilateral microtia and atresia-Sound lateralization before and after bilateral canal plasty 2st Korea-Japan Scientific Meeting、Seoul、2019.9.21.
4. Kaga K Ear & hearing in history of Japan 12th Asia Pasific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI 2019)、Tokyo、2019.11.27
5. Kaga K Development of postural control in children with deafness and inner ear malformation 7th World Integrative Medicine vertigo Congress (WIMCO2019)、Handong、2019.12.5
6. 加我君孝 WHO World Hearing Day, Japan Ear Day and Newborn Hearing Screening in Japan. 難聴と補聴器に関する国際ワークショップ 2019、新宿区、2019.4.21
7. 加我君孝 人工内耳による先天性及び後天性難聴医療の革命 第 73 回日本交通医学会総会、渋谷区、2019.5.19
8. 加我君孝 わが国の新生児聴覚スクリーニングを米国レベルにするにはどうすべきか！東京保健医療大学大学院（看護学研究科）「政策医療特論」、目黒区、2019.5.22
9. 加我君孝 顔面神経の運動・分泌・味覚の 3 つの機能はどのように発見されたか 第 28 回城東ブロックめまいときこえの懇話会、中央区、2019.6.6
10. 加我君孝 ジュネーブにおける WHO 本部での難聴国際会議と国際赤十字博物館訪問報告付) 東京医療センターの重度内耳奇形の common cavity に対する取り組み 2019 年度北海道耳鼻咽喉科夏季セミナー、札幌市、2019.7.20
11. 加我君孝 難聴児の医療をめぐって 令和元年度東日本研修会（第 5 回 ST 研修会）、練馬区、2019.11.16
12. 加我君孝 味覚と脳～どのようにして味わい、脳のどこで楽しむか～東京医療保健大学世田谷キャンパス 医療栄養学概論Ⅱ、世田谷区、2020.1.21
13. 加我君孝 内耳奇形、片耳難聴、機能性難聴、聴覚情報処理障害 練馬区難聴学級小・中合同研究会、練馬区、2020.1.30
14. 加我君孝 後迷路性難聴の検査と症状 令和 2 年度聴力測定技術講習会 第 25 回聴覚医学医師講習会、品川区、2020.2.14

【その他】

1. Kaga K (Moderator) Hearing aid fitting for mild to moderate hearing loss in adults
12th Asia Pasific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (APSCI
2019)、Tokyo, 2019.11.30
2. 加我君孝 (司会) 学術講演「内耳奇形の診断と治療」 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会、
大阪市、2019.5.11
3. 加我君孝 (司会) 医療倫理講習「やわらかく考える臨床倫理」 第 81 回耳鼻咽喉科臨床
学会、大阪市、2019.6.27
4. 加我君孝 (司会) ランチョンセミナー 3. 「人工内耳手術のスキルアップ 両側同時手
術のマネージメント」、「Redefining Unilateral Hearing」、第 64 回日本聴覚医学会、
大阪市、2019.11.7
5. Kaga K (Moderator) Keynote speech New Trend in Hearing Inplant Science 2019、
Karuizawa、2019.11.30

臨床研究・治験推進室

【講演】

1. 藤川 友子 CRC 業務の実際（有効性及び安全性の評価に用いる検査機器等の精度管理、検査データの質を担保する方法） 国立病院機構本部主催 2019 年度初級者臨床研究コーディネーター養成研修，東京，2019.5.29
2. 川野 摩耶 医療機関におけるデータマネジメントの実際 国立病院機構本部主催 2019 年度初級者臨床研究コーディネーター養成研修，東京，2019.5.30
3. 福田 祐介 臨床研究の倫理規範と IRB 関信地区国立病院薬剤師会 令和元年度第 2 回臨床研究推進研修会，東京，2019.7.20

視覚研究部

視覚研究部

【論文】

1. Akiyama K, Watanabe K, Fukui M, Higuchi H, Noda T. Quantitative evaluation of digital-image enhancement during heads-up surgery Scientific reports, 2019 Nov; 9(1): 15931 IF 4.011
2. Yu Fujinami-Yokokawa, Nikolas Pontikos, Lizhu Yang, Kazushige Tsunoda, Kazutoshi Yoshitake, Takeshi Iwata, Hiroaki Miyata, Kaoru Fujinami and Japan Eye Genetics Consortium Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-domain Optical Coherent Tomography Utilizing Deep Learning Techniques' Journal of Ophthalmology, 2019 Apr 9:1691064. IF 1.305
3. Fujinami K, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kameya S, Hanazono G, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Kondo M, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Zou X, Li H, Park KH, Iwata T, Miyake Y, Woo SJ, Sui R; East Asia Inherited Retinal Disease Society study group. Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): East Asia Occult Macular Dystrophy Studies Report Number 1. Ophthalmology. 2019 Oct;126(10):1432-1444 IF 7.732
4. Akiko Maeda-Katahira, Natsuko Nakamura, Takaaki Hayashi, Satoshi Katagiri, Satoko Shimizu, Hisao Ohde, Tatsuo Matsunaga, Kimitaka Kaga, Tadashi Nakano, Shuhei Kameya, Tomokazu Matsuura, Kaoru Fujinami, Takeshi Iwata, Kazushige Tsunoda Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort Molecular Vision, 2019; 25:559-573 IF 2.174
5. Ryutarō Yamanishi, Natsuko Nakamura, Kazushige Tsunoda, Recovery of Vision following Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II, Hunter Syndrome Case Rep Ophthalmol 2019;10:186–194
6. Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Katagiri S, Kondo M, Kameya S, Yoshitake K, Fujinami K, Iwata T, Miyake Y Clinical Stages of Occult Macular Dystrophy Based on Optical Coherence Tomographic Findings. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Nov 1;60(14):4691-4700 IF 3.812
7. Kazushige Tsunoda, Kaoru Fujinami. Kazutoshi Yoshitake. Takeshi Iwata Late-onset night blindness with peripheral flecks accompanied by progressive trickle-like macular degeneration Doc Ophthalmol 2019; Dec;139(3):171-184. IF 1.46
8. Shuhei Kameya, Kaoru Fujinami, Shinji Ueno, Takaaki Hayashi, Kazuki Kuniyoshi, Ryuichi Ideta, Sachiko Kikuchi, Daiki Kubota, Kazutoshi Yoshitake, Satoshi Katagiri, Hiroyuki Sakuramoto, Taro Kominami, Hiroko Terasaki, Lizhu Yang, Yu Fujinami-Yokokawa, Xiao Liu, Gavin Arno, Nikolas Pontikos, Yozo Miyake, Takeshi Iwata, and Kazushige Tsunoda; for the Japan Eye Genetics Consortium Phenotypical Characteristics of POC1B-Associated Retinopathy in Japanese Cohort: Cone Dystrophy With Normal Fundusoscopic Appearance IOVS, 2019 August ; 60

(10):3432-3446

9. Go Mawatari, Kaoru Fujinami, Xiao Liu, Lizhu Yang, Yu-Fujinami Yokokawa, Shiori Komori, Shinji Ueno, Hiroko Terasaki, Satoshi Katagiri, Takaaki Hayashi, Kazuki Kuniyoshi, Yoza Miyake, Kazushige Tsunoda, Kazutoshi Yoshitake, Takeshi Iwata and Nobuhisa Nao-i1, on behalf of the JEGC study group Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 Japanese families with RPGR-associated retinal disorder: report of eight novel variants Human Genome Variation,2019 6 :34
10. Katagiri S, Hayashi T, Nakamura M, Mizobushi K, Gekka T, Komori S, Terasaki H, Sakamoto H, Kuniyoshi K, Kusaka S, Nagashima R, Kondo M, Fujinami K, Tsunoda K, Matsuura T, Kondo H, Yoshitake K, Iwata T,Nakano T RDH5-related fundus albipunctatus in a large Japanese cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. 61 (3), 53 2020 Mar 9 IF 3.812
11. Lizhu Yang, Kaoru Fujinami, Shinji Ueno, Kazuki Kuniyoshi, Takaaki Hayashi, Mineo Kondo, Atsushi Mizota, Nobuhisa Naoi, Kei Shinoda, Shuhei Kameya, Yu Fujinami-Yokokawa, Xiao Liu , Gavin Arno, Nikolas Pontikos, Taro Kominami, Hiroko Terasaki, Hiroyuki Sakuramoto, Satoshi Katagiri, Kei Mizobuchi, Natsuko Nakamura, Go Mawatari, Toshihide Kurihara, Kazuo Tsubota , Yoza Miyake, Kazutoshi Yoshitake, Takeshi Iwata, Kazushige Tsunoda, JEGC study group Genetic Spectrum of EYS-associated Retinal Disease in a Large Japanese Cohort: Identification of Disease-associated Variants with Relatively High Allele Frequency Sci Rep 10 (1), 5497 2020 Mar 26 IF 4.011
12. Kazuki Kuniyoshi, Takaaki Hayashi, Shuhei Kameya, Satoshi Katagiri, Kei Mizobuchi, Toshiaki Tachibana, Daiki Kubota, Hiroyuki Sakuramoto, Kazushige Tsunoda, Kaoru Fujinami, Kazutoshi Yoshitake, Takeshi Iwata, Tadashi Nakano, Shunji Kusaka Clinical Course and Electron Microscopic Findings in Lymphocytes of Patients with DRAM2-Associated Retinopathy Int J Mol Sci, 21 (4) 2020 Feb 16 IF 4.183
13. Nakanishi A, Ueno S, Hayashi T, Katagiri S, Ito Y, Kominami T, Fujinami K, Tsunoda K, Iwata T, Terasaki H. CHANGES OF CONE PHOTORECEPTOR MOSAIC IN AUTOSOMAL RECESSIVE BESTROPHINOPATHY. Retina. 2020 Jan;40(1):181-186 IF 3.815
14. Kei Mizobuchi, Takaaki Hayashi, Satoshi Katagiri, Kazutoshi Yoshitake, Kaoru Fujinami, Lizhu Yang, Kazuki Kuniyosh, Kei Shinoda, Shigeki Machida, Mineo Kondo, Shinji Ueno, Hiroko Terasaki, Tomokazu Matsuura, Kazushige Tsunoda, Takeshi Iwata, Tadashi Nakano Characterization of GUCA1A-associated Dominant Cone/Cone-Rod Dystrophy: Low Prevalence Among Japanese Patients With Inherited Retinal Dystrophies Sci Rep. 2019 Nov 14;9(1):16851. IF 4.011
15. Shuhei Kameya, Kaoru Fujinami, Shinji Ueno, Takaaki Hayashi, Kazuki Kuniyoshi, Ryuichi Ideta, Sachiko Kikuchi, Daiki Kubota, Kazutoshi Yoshitake, Satoshi Katagiri, Hiroyuki Sakuramoto, Taro Kominami, Hiroko Terasaki, Lizhu Yang , Yu Fujinami-Yokokawa, Xiao Liu, Gavin Arno, Nikolas Pontikos, Yoza Miyake, Takeshi

- Iwata, Kazushige Tsunoda, Japan Eye Genetics Consortium Phenotypical Characteristics of POC1B-Associated Retinopathy in Japanese Cohort: Cone Dystrophy With Normal Fundusoscopic Appearance *Vis Sci.* 2019 Aug 1;60(10):3432-3446 IF 3.812
16. Fujinami K. Strauss RW, Chiang JP et al. Detailed genetic characteristics of an international large cohort of patients with Stargardt disease: ProgStar study report 8. *Br J Ophthalmol.* 2019 Mar;103(3):390-397. IF 3.615
 17. Ueno S, Inooka D, Meinert M,..., Fujinami K, Tsunoda K, et al. Three cases of acute-onset bilateral photophobia. *Jpn J Ophthalmol.* 2019 Mar;63(2):172-180. IF 1.653
 18. Bouzia Z, Georgiou M, Hull S, Fujinami K, et al. GUCY2D-Associated Leber Congenital Amaurosis: A Retrospective Natural History Study in Preparation for Trials of Novel Therapies. *Am J Ophthalmol.* 2020 Feb;210:59-70. IF 4.483
 19. Georgiou M, Kane T, Tanna P, Fujinami K, et al. Prospective Cohort Study of Childhood-Onset Stargardt Disease: Fundus Autofluorescence Imaging, Progression, Comparison with Adult-Onset Disease, and Disease Symmetry. *Am J Ophthalmol.* 2019 Dec 6. IF 4.483
 20. Strauss RW, Kong X, Ho A, Fujinami K, et al. Progression of Stargardt Disease as Determined by Fundus Autofluorescence Over a 12-Month Period: ProgStar Report No. 11. *JAMA Ophthalmol.* 2019 Aug 1. IF 6.167
 21. Ervin AM, Strauss RW, Ahmed MI, Fujinami K, et al. A Workshop on Measuring the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease in the ProgStar Studies: Findings and Lessons Learned. *Transl Vis Sci Technol.* 2019 Apr 12;8(2):16. IF 2.399
 22. Khan, M., Cornelis, S. S., del Pozo-Valero, M, Fujinami K, et al. Resolving the dark matter of ABCA4 for 1,054 Stargardt disease probands through integrated genomics and transcriptomics. *Genet. Med.* In press. IF 8.683
 23. Berry V, Georgiou1 M, Fujinami K et al. Inherited Cataracts: Molecular Genetics, Clinical Features, Disease Mechanisms, and Novel Therapeutic Approaches. *Br J Ophthalmol* in press IF 3.615
 24. Liu X*, Fujinami K, Tsunoda K. Clinical and genetic characteristics of 15 affected patients from 12 Japanese families with GUCY2D-associated retinal disorder. *Transl Vis Sci Technol.* In press. IF 2.399
 25. Murphy C, Fujinami K, Fujinami-Yokokawa Y et al. Phenogenon: Gene to Phenotype Associations for Rare Genetic Diseases. *PLoS One.* In press IF 2.776
 26. Goto S, Maeda N, Noda T, Ohnuma K, Iehisa I, Koh S, Nishida K. Comparison of composite and segmental methods for acquiring optical axial length with swept-source optical coherence tomography. *Scientific Reports.* 2020;10(1):4474.
 27. Goto S, Maeda N, Noda T, Ohnuma K, Iehisa I, Koh S, Nishida K. Change in optical axial length after cataract surgery: segmental method versus composite method. *J*

Cataract Refract Surg. In press.

28. 上川床美紀、福井正樹、水野嘉信、野田徹 連続縫合による全層角膜移植後の角膜炎に対し、医療用コンタクトレンズ併用下に術後早期抜糸を行い炎症の制御が良好であった2例.あたらしい眼科 36(6), 816-820, 2019
29. 山名祐司、秋山邦彦、渡辺健、成尾麻子、野田徹 第73回日本臨床眼科学会原著論文「眼窩蜂窩織炎との鑑別が困難であった後部強膜炎型特発性眼窩炎症」臨床眼科 2020 in press
30. 杉山沙織・後藤聡・小川佳子・松丸麻紀・大沼一彦 前田直之・野田徹 低加入度数分節型眼内レンズの術後前房深度経時的変化 日本眼科学会雑誌 2020 in press

【総説】

1. 秋山邦彦 Heads-up surgery における手技の特徴と将来像 (特集 画像が開く新しい眼科手術) 臨床眼科 2020年1月 74(1) P72-78
2. 秋山邦彦 3D手術の近未来 (特集 デジタル化が進む眼科手術) 眼科 2020年1月 62(1) P13-20
3. 角田和繁 網脈絡膜ジストロフィの遺伝学的病態解明および治療に向けた症例データベースの構築 第123回 日本眼科学会総会 評議員会指名講演Ⅲ 難治性眼疾患への挑戦 令和2年3月10日
4. 角田和繁 遺伝性網膜疾患 眼科グラフィック Vol.8, 2019; paga560-567
5. 角田和繁 眼科所見の正常な錐体ジストロフィ OCULISTA Vol.75, 6月号. 2019; paga65-69
6. 安藤亮, 齋藤航, 神田敦宏, 加瀬諭, 藤波芳, 菅原道孝, 中村洋介, 江口秀一郎, 野田航介, 篠田啓, 石田晋. 抗 α -enolase抗体陽性自己免疫性網膜症の日本人における臨床像: 新たなサブタイプ, 多発ドルーゼン 北海道医学雑誌 94(1): 30-30, 2019.

【学会・研究会発表】

1. Fujinami K, Yoshitake K, Hayashi T, Kuniyoshi K, Ueno S, Mineo K, Shinoda K, Kameya S, Naoi N, Kondo H, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K. Japan Eye Genetics Consortium National Cohort Survey and Whole Exome Sequencing Results The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Conference, Vancouver B.C., Canada, 28 April-2 May, 2019.
2. Fujinami-Yokokawa Y, Pontikos N, Yang L, Yoshitake K, Tsunoda K, Arno G, Iwata T, Miyata H, Fujinami K. Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Utilizing Deep Learning Techniques. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Conference, Vancouver B.C., Canada, 28 April-2 May, 2019.
3. Akiyama K, Watanabe K, Fukui M, Fujinami K, Tsunoda K, Noda T. Internal limiting membrane peeling to prevent epiretinal membrane growth after retinal detachment repair: retinal surface wrinkling as a sign of proliferation. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Conference,

Vancouver B.C., Canada, 28 April-2 May, 2019.

4. Hiroyuki Kondo, Itsuka Matsushita, Hirofumi Morita, Yukari Kuroda, Shinji Ueno, Kaoru Fujinami, Kazushige Tsunoda, Takeshi Iwata, Hiroko Terasaki, Yoshiaki Kiuchi Correlation between genotype-phenotype in patients with autosomal dominant idiopathic foveal hypoplasia associated with PAX6 mutations ISEDR, Germany, August 27, 2019
5. Fujinami K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Suzuki Y, Liu X, Farmer J, Shinoda K, Tsunoda K, Miyake Y. Electrically Evoked Potentials Elicited by Transcorneal Electrical Stimulation in Healthy Human Subjects; Detection of Peaks, Reaction to Increased Stimuli and Difference in State of Adaptation. The 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Seoul, Korea, 7-10 October, 2019.
6. Joo K, Yang L, Kim MS, Mun YS, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Liu X, Kurihara T, Tsubota K, Yoshitake K, Iwata T, Yamazawa K, Zou X, Li H, Robson AG, Miyake Y, Park KH, Sui R, Fujinami K, Woo SJ; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Multimodal imaging of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease): EAOMD Report No. 3. The 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Seoul, Korea, 7-10 October, 2019.
7. Liu X, Joo K, Fujinami-Yokokawa Y, Yin Z, Woo SJ, Li S, Fujinami K. Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Stargardt disease; EAStar Report No.1. The 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Seoul, Korea, 7-10 October, 2019.
8. Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Suzuki Y, Yang L, Liu X, Farmer J, Tsunoda K, Miyake Y. Electrically Evoked Potentials Elicited by Transcorneal Electrical Stimulation in Healthy Human Subjects; Comparison with Pattern Visual Evoked Potentials, Pattern Electroretinograms, and Photopic Negative Responses. The 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Seoul, Korea, 7-10 October, 2019.
9. Suzuki Y, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Suzuki M, Farmer J, Tsunoda K, Fujinami K. Full-Field Pupillary Light Responses and Full-Field Scotopic Thresholds (FST) for Colour Stimuli in Healthy Human Subjects. The 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Seoul, Korea, 7-10 October, 2019.
10. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Noda T, Miyake Y, Tsunoda K. Retinal dysfunction at the macula in patients with a "macula-on" rhegmatogenous retinal detachment: evaluation of the photopic negative response. The 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), Seoul, Korea, 7-10 October, 2019.
11. Fujinami K, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kameya S, Hanazono G, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Kondo M, Kurihara T, Tsubota K, Zou X, Li H, Park KH, Iwata T, Miyake

- Y, Woo SJ, Sui R; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.1. The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.
12. Fujinami K, Liu X, Joo K, Fujinami-Yokokawa Yu, Yang L, Tsunoda K, Arno G, Pontikos N, Kurihara T, Tsubota K, Hayashi T, Ueno S, Kuniyoshi K, Shinoda K, Mizota A, Kondo M, Park KH, Ma DJ, Yu HG, Miyake Y, Iwata T, Yin Z, Woo SJ, Li J. Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Stargardt disease; EAStar Report No.1. The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.
 13. Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Liu X, Kurihara T, Tsubota K, Yoshitake K, Iwata T, Yamazawa K, Zou X, Li H, Park KH, Kim MS, Mun YS, Robson AG, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Functional Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.2 The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.
 14. Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Liu X, Kurihara T, Tsubota K, Yoshitake K, Iwata T, Yamazawa K, Zou X, Li H, Park KH, Kim MS, Mun YS, Robson AG, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Spectrum of Occult Macular Dystrophy: Investigation of RP1L1 Positive and RP1L1 Negative OMD; EAOMD Report No.5. The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.
 15. Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Arno G, Liu X, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Zou X, Li H, Park KH, Naka I, Ohashi J, Miyake Y, Pontikos N, Miyata H, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Genotype Phenotype Association in East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.4. The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.
 16. Fujinami-Yokokawa Y, Naka I, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Arno G, Liu X, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Zou X, Li H, Park KH, Miyake Y, Pontikos N, Miyata H, Ohashi J, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Investigation of the origin of p.R45W causative for Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease) in the East Asian population; EAOMD Report No.6. The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.
 17. Liu X, Long Y, Ren J, Meng X, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Kurihara T, Tsubota K, Tsunoda K, Fujinami K, Yin Z, Li S; on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Clinical and Genetic Investigation of Stargardt disease in a Chinese

- Cohort; EAStar China Report 1. The 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Seoul, Korea, 11 October, 2019.
18. SoGoto, NaoyukiMaeda, ShizukaKoh, Kazuhiko Ohnuma, Toru Noda, Kohji Nishida Relationship Between Shortening of Segmented Axial Length and Change in IOP After Cataract Surgery American Academy of Ophthalmology 2019. Francisco, USA. 12-15 November 2019.
 19. 秋山邦彦、(オーガナイザー：瓶井資弘・野田徹) シンポジウム：デジタル支援の眼科手術：Heads-up surgery 映像システム 第123回日本眼科学会総会、東京、2019.4.20
 20. 國吉一樹、角田和繁、藤波芳、岩田岳、櫻本宏之、日下俊次 近畿大学眼科におけるレーベル先天黒内障 第44回日本小児眼科学会総会(抄録)、浜松、静岡、2019年6月14~15日
 21. 角田和繁 網脈絡膜ジストロフィの遺伝学的病態解明および治療に向けた症例データベースの構築 第123回日本眼科学会総会 評議員指名講演、東京、2019年4月20日
 22. 角田和繁 眼底自発蛍光と視野異常 第123回日本眼科学会総会 教育セミナー、東京、2019年4月20日
 23. 溝渕圭、林孝彰、片桐聡、吉武和敏、藤波芳、角田和繁、松浦知和、立花利松、岩田岳、中野匡 CLN3 遺伝子変異が同定されたリンパ球内のライソゾーム変化を伴った杵体錐体ジストロフィの1例 第67回日本臨床視覚電気整理学会 東京、2019年6月28日
 24. 平形寿彬、藤波芳、斎藤航、神田敦宏、角田和繁、三宅養三 片眼性 negative ERG を伴う錐体杵体機能低下を示す7症例 第67回日本臨床視覚電気整理学会 東京、2019年6月28日
 25. 百田陽介、北善幸、齊藤、江本、角田和繁、平形明人 RETeval を用いて測定した photopic negative response に及ぼす眼軸長の影響 PhNR と眼軸 第30回緑内障学会 熊本、2019年9月6~8日
 26. 秋山邦彦、渡辺健、福井正樹、藤波芳、角田和繁、野田徹 内境界膜剥離による網膜剥離術後の黄斑前膜予防：症例選択の試み 第73回日本臨床眼科学会、京都、2019年10月26日
 27. 林孝彰、片桐聡、上野真治、國吉一樹、近藤峰生、角田和繁、近藤寛之、岩田岳、松浦知和、中野匡 RDH5 遺伝子変異を認めた白点状眼底の臨床像 第73回日本臨床眼科学会、京都、2019年10月26日
 28. 山名祐司、秋山邦彦、渡辺健、成尾麻子、野田徹 眼窩蜂窩織炎との鑑別が困難であった特発性眼窩炎症 第73回日本臨床眼科学会、ポスター発表、京都、2019年10月24日
 29. 角田和繁 黄斑ジストロフィの眼底自発蛍光 第58回日本網膜硝子体学会総会 シンポジウム1、長崎、2019年12月6日
 30. 安藤亮、斎藤航、平形寿彬、藤波芳、角田和繁、加瀬論、野田航介、神田敦宏、石田晋 抗 carbonic anhydrase II 抗体陽性自己免疫性網膜症の臨床像 第58回日本網膜硝子体学会総会、長崎、2019年12月6日
 31. 福井正樹、渡辺健、秋山邦彦、井出武、戸田郁子 人工角膜 KeraKlear 眼に硝子体手術を行なった1例 第58回日本網膜硝子体学会総会、長崎、2019.12.6

32. 後藤 聡、前田直之、野田徹、大沼一彦、高静花、家久一光、西田幸二 部位別屈折率と等価屈折率を用いて測定した術後眼軸長変化の比較【日眼学術展示優秀賞】 第 123 回日本眼科学会総会, 東京 2019 年 4 月 18 日

【講演】

1. Fujinami K. Genomics Research Conference 2019 Title: Nationwide Ophthalmic Genetics Researches in Japan Moorfields Eye Hospital, London, UK, 28th February 2019.
2. Fujinami K. Japanese Society of Hemorheology and East Asia Inherited Retinal Disease Society Joint meeting 2019 Title: Basics and advancement of retinal imaging; molecular and electrophysiological mechanisms of the retina. Yokokawa Clinic Lecture Theatre, Osaka, Japan, 28th January 2019.
3. Fujinami K. 1st UK-Japan retinal hemodynamics symposium, Title: Nationwide and international collaborative studies; retinal genetics and vascular disorders. Imperial Hotel/National Institute of Sensory Organs, Tokyo Japan, 1st July, 2019.
4. Fujinami K. International Society for Genetic Eye Diseases and Retinoblastoma (ISGEDR) 2019 Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Inherited Retinal Disorders. Justus-Liebig University, Giessen, Germany, 31st August, 2019
5. Fujinami K. 57th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) East Asia Inherited Retinal Disease Studies; Clinical and Genetic Characteristics of Inherited Retinal Disease in Japanese Population. Session-6 East Asia Inherited Retinal Disease Studies (EAIRDs) Grand Ambassador Seoul Associated Pullman. 9th October 2019. Seoul, Korea.
6. Fujinami K. Seoul National University Bundang Hospital Ophthalmology Conference Nationwide and international collaborative studies of inherited retinal diseases: East Asia Inherited Retinal Disease Society Seoul National University Bundang Hospital Lecture theatre, Seoul, South Korea, 10th October 2019.
7. Fujinami K. 1st Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Overview of EAIRDs.
8. Fujinami K. East Asia inherited retinal disease studies: clinical and genetic characteristics of inherited retinal disease in Japanese population. Seoul National University Bundang Hospital, Healthcare Innovation Park, Seoul, South Korea, 11th October 2019.
9. Fujinami K. Lion Eye Institute Seminar series 2020 Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Inherited Retinal Disorders Harry Perkins Institute, ground floor Seminar room G24, Perth, Australia, 5th February 2020
10. 秋山邦彦 硝子体注射の手技と注意点 世田谷・目黒 IV 講習会、東京、2019.3.28
11. 秋山邦彦 進化する硝子体手術 8th Hill Top Retina Seminar、東京、2019.6.7
12. 秋山邦彦 バックル手術のコツ：取り付け方と取り外し方 2019 ALCON Seminar、

札幌、2019.6.22

13. 角田和繁 眼底自発蛍光を使いこなす 第73回日本臨床眼科学会、インストラクションコース、京都、2019年10月26日
14. 角田和繁 黄斑ジストロフィの分類と診断 福島眼科集談会、福島、2019年1月19日
15. 角田和繁 臨床OCT, 撮影と読み方の基礎 日本オプトメカトロニクス協会 チュートリアルセミナー、東京、2019年8月
16. 角田和繁 眼科臨床実践講座 眼科臨床実践講座2019、東京、2019年8月17~18日
17. 角田和繁 網膜ジストロフィ診断の基本 東京歯科大学ドーナツセミナー、千葉、2019年10月31日
18. 角田和繁 遺伝性網膜疾患について 第15回駒の会、渋谷、東京、2019年11月28日
19. 成尾麻子 QOLを考えた緑内障治療の選択第15回駒の会、渋谷、東京、2019年11月28日
20. 角田和繁 遺伝性網膜疾患、診断の基本 豊島区眼科医会学術講演会、東京、2020年2月1日
21. 中江泰之、松木考顕 TNF α 阻害薬を導入後に原因不明の眼炎症を呈した強膜炎の一例 第41回ぶどう膜炎カンファレンス、東京、2020年2月21日
22. 角田和繁 遺伝性網膜疾患、診断の基本 第1回 REIWA TOKYO SEMINAR、東京、2020年2月27日
23. 藤波 芳 第123回 日本眼科学会総会、東京、2019/04/18 シンポジウム1 網膜変性疾患治療の最前線 基礎研究から臨床応用へ 遺伝子診断と遺伝子治療 Genetic diagnosis aiming for gene therapy
24. 藤波 芳 第67回日本臨床視覚電気生理学学会、東京、2019/06/28-29 シンポジウム1 網脈絡膜ジストロフィの最前線 (JEGC スタディ総括、Part 1) JEGC スタディ統括報告 シンポジウム2 網脈絡膜ジストロフィの最前線 (JEGC スタディ総括、Part 2) 三宅病 シンポジウム3 網膜変性疾患を取り巻く最新の話 遺伝性網脈絡膜疾患治療の最前線
25. 藤波 芳 第14回 JRPS 網脈絡膜変性フォーラム、東京、2019/06/30 網膜色素変性症治療に関する世界の動き・診断から治療までの一体的診療
26. 藤波 芳 第80回埼玉眼科講習会 埼玉、2019/08/02. 遺伝性網膜疾患：診断から治療へのアプローチ
27. 藤波 芳 山形県網膜色素変性症協会 医療講演2019、山形、2019/09/22 遺伝性網膜疾患：診断から治療導入までのアプローチ
28. 野田 徹 低加入度数分節眼内レンズの実力：分節構造ならではの光学特性. 第123回日本眼科学会総会ランチョンセミナー 東京 2019年4月6日
29. 後藤 聡、前田直之、野田徹、大沼一彦、高静花、家久一光、西田幸二 第123回日本眼科学会総会学術展示優秀賞受賞講演 部位別屈折率と等価屈折率を用いて測定した術後眼軸長変化の比較 第73回日本臨床眼科学会 京都 2019年10月24日
30. 野田 徹 白内障手術と眼内レンズ 品川区眼科医会学術講演会 東京 2019年6月1日
31. 野田 徹 低加入度数分節眼内レンズ レンティスコンフォート®セミナー 東京 2019年7月25日

32. 野田 徹 低加入度数分節眼内レンズ：私の使い方 2019 眼光学チュートリアルセミナー：ランチョンセミナー 東京 2019年8月3日
33. 野田 徹 眼底観察法・撮影法、3D観察法 2019 眼光学チュートリアルセミナー 東京 2019年8月4日
34. 野田 徹 SS-OCT 眼軸長測定装置 第55回日本目光学学会総会 教育セミナー3：細心の眼科検査 金沢 2019年10月6日
35. 野田 徹 患者のための眼内レンズ選択：屈折安定性と3焦点 第55回日本眼光学学会総会ランチョンセミナー1 金沢 2019年10月5日
36. 野田 徹 IOL度数計算式の選択と目標設定 第55回日本眼光学学会総会ランチョンセミナー3 金沢 2019年10月6日
37. 野田 徹 3D映像手術システムの原理とヘッズアップ手術の利点 第73回日本臨床眼科学会ランチョンセミナー12 京都 2019年10月24日
38. 野田 徹 眼内レンズの光学特性：老視対策と低加入度数文節眼内レンズの特徴 第20回教育フォーラム 福岡 2019年11月2日
39. 野田 徹 レンティスコンフォートの光学特性と臨床指針 エイベリス・レンティスコンフォート®1周年記念講演会 那覇 2020年1月16日
40. 野田 徹 眼鏡処方の基本 第2回東京都眼科医会主催眼鏡処方講習会 東京 2020年1月18日
41. 野田 徹 眼内レンズの光学特性：老視対策と低加入度数文節眼内レンズ 秋田県眼科セミナー 秋田 2020年2月15日
42. 野田 徹 レンティスコンフォート：臨床指針と挿入法 エイベリス・レンティスコンフォート®セミナー 東京 2020年2月20日

聴覚・平衡覚研究部

【論文】

1. Hatabu N, Katori N, Sato T, Maeda N, Suzuki E, Komiyama O, Tsutsui H, Nagao T, Nakauchi-Takahashi H, Matsunaga T, Ishii T, Hasegawa T, Yamazawa K*. A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(1):56-63
2. DiStefano MT, Hemphill SE, Oza AM., Siegert RK., Grant AR., Hughes MY., Cushman BJ., Azaiez H, Booth KT., Chapin A, Duzkale H, Matsunaga T, Shen J, Zhang W, Kenna M, Schimmenti LA., Tekin M, Rehm HL., Abou Tayoun AN., Amr SS* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. ClinGen Expert Clinical Validity Curation of 164 Hearing Loss Gene-Disease Pairs. *Genet Med*. 2019; 21:2239-2247
3. Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M*, Ogawa K. Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPSC cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome. *Regen Ther*. 2019; 10:54-63
4. Minami S, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Sakamoto H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T*. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*. 2019. 708(1):86-90
5. Shen J*, Oza AM, Castillo I, Duzkale H, Matsunaga T, Pandya A, Kang HP, MarHeyming R, Guhan S, Moyer K, Lo C, Kenna M, Alexander JJ, Zhang Y, Hirsch Y, Luo M, Cao Y, Choy KW, Cheng YF, Avraham KB, Hu X, Garrido G, Moreno-Pelayo MA, Greinwald J, Zhang K, Zeng Y, Brownstein Z, Basel-Salmon L, Davidov B, Frydman M, Weiden T, Nagan N, Willis A, Hemphill SE, Grant AR, Siegert RK, DiStefano MT, Amr SS, Rehm HL, Abou Tayoun AN* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Working Group. Consensus interpretation of the p.Met34Thr and p.Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel. *Genet Med*. 2019; 21:2442-2452
6. Wasano K*, Takahashi S, Rosenberg SK, Kojima T, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K, Homma K*. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants. *Human Mutation*. 2019; 41(1):316-331
7. Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K*. Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. *Molecular Vision*. 2019; (25): 559-573
8. Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K, Matsunaga T*. Clinical Profiles of DFNA11 at Diverse Stages of Development and Aging in a Large Family Identified by Linkage Analysis. *Otol Neurotol*. 2020;doi: 10.1097/MAO.0000000000002604 (in press)

- Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T*. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans. PLoS Genet. 2020; (in press)
- 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝. 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2019; 122(8):1118-1126

【総説】

- 松永達雄* 「第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」難聴のゲノム医療. 日本耳鼻咽喉科学会会報 [Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho (Tokyo)] . 2019:122:16-21
- 松永達雄 視覚聴覚二重障害の診療. JOHNS Vol. 35 No.9 2019: 1377-1378 頁. 2019 年 9 月発行
- 松永達雄 遺伝情報をどう管理し、活用するか—耳科領域—. JOHNS Vol. 35 No.10 2019: 1452-1454 頁. 2019 年 9 月発行

【著書】

- 松永達雄* 急性感音難聴 acute sensorineural hearing loss : 福井次矢、高木誠、小室一成 総編集. 今日の治療指針 2020 年版 (私はこう治療している) 医学書院 : 東京 2020; 1593-1594

【学会発表】

- Yoshihama K, Ozawa H, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K. Carotid Body Tumor Occurred with SDHA Germline Variants, Three Japanese Cases. AAO-HNSF. New Orleans, USA. 2019 年 9 月 15-18 日
- Matsunaga T, Mutai H, Nara K, Wasano K, Minami S, Koga K. Elucidation of Genetic Background and Phenotypic Features in Patients with Hereditary Hearing Loss to Improve Diagnosis and Care Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting. San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25-29 日 (ポスター)]
- Noguchi M, Fujioka M, Oishi N, Mutai H, Nara K, Matsunaga T, Ogawa K, Wasano K. Investigation the effects of exonic and intronic variants of NF2 on pre-mRNA splicing Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting. San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25-29 日 (ポスター)
- Wasano K, Kojima T, Takahashi S, Mutai H, Matsunaga T, Homma K. Investigating the effects of exonic single nucleotide variants of SLC26A4 on pre-mRNA splicing Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting. San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25 日-29 日 (ポスター)
- 仲野敦子、有本友季子、船越うらら、松永達雄. 劣性遺伝が疑われた難聴同胞症例の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日

6. 細谷誠、藤岡正人、野口勝、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、大石直樹、神崎晶、松永達雄、小川郁. 当院における難聴遺伝外来の現況とこころみ. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
7. 和佐野浩一郎、松永達雄. エクソン上の点変異に伴うペンドリンのスプライシング異常に関する検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
8. 松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、細谷誠、和左野浩一郎、南修司郎、加我君孝. ClinGen Hearing Loss Working Group による難聴遺伝子バリエーションのガイドライン. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
9. 神崎晶、細谷誠、國弘幸伸、関水真理子、小澤宏之、大石直樹、藤岡正人、佐々木俊一、松永達雄、今西順久、羽生昇、小川郁. どのような臨床実習が医学部生の興味をひくのか? 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
10. 野口勝、藤岡正人、大石直樹、吉浜圭祐、松永達雄、務台英樹、奈良清光、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、小川郁. 当院の神経線維腫症 2 型症例における NF2 遺伝子の分子遺伝学的検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
11. 増田圭奈子、五島史行、松永達雄、大上研二. 小児めまいの問診票 (DHI-PC) の適応年齢についての検討. 第 14 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 福岡 5 月 23-24 日
12. 藤岡正人、細谷誠、西山崇経、野口勝、鈴木成尚、矢部はる奈、吉浜圭祐、松永達雄、宇佐美真一、小川郁. 遺伝性難聴 Pendred 症候群/DFNB4 の難聴・めまいに対する新規療法の医師主導治験. 第 14 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 福岡 5 月 23-24 日
13. 野口勝、藤岡正人、松永達雄、大石直樹、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、戸田正博、田村亮太、小川郁.
当院の神経線維腫症 2 型症例における NF2 遺伝子の分子遺伝学的検討.
第 28 回日本聴神経腫瘍研究会. 東京 2019 年 6 月 8 日
14. 安達将隆、山澤一樹、植木有紗、井上沙聡、安齋純子、笹岡綾子、岩田侑子、市村佳子、笹原真奈美、山下博、松永達雄、松井哲. BRACAnalysis で BRCA 遺伝子の病的バリエーションが検出された進行性乳癌症例の臨床病理学的特徴 第 25 回日本家族性腫瘍学会学術集会. 東京 2019 年 6 月 14-15 日
15. 井上沙聡、安齋純子、山澤一樹、安達将孝、植木有紗、笹岡綾子、岩田侑子、市村佳子、山下博、松井哲、松永達雄. BRACAnalysisTM 診断システム導入に伴う当院での取り組み. 第 25 回日本家族性腫瘍学会学術集会. 東京 2019 年 6 月 14-15 日
16. 山澤一樹、井上沙聡、安齋純子、安達将隆、松永達雄. Multi-gene testing で BRCA2 遺伝子の病的バリエーションおよび CHEK2 遺伝子の意義不明バリエーションを認めた兄妹例 第 25 回日本家族性腫瘍学会学術集会. 東京 2019 年 6 月 14-15 日
17. 井上沙聡、安齋純子、山澤一樹、安達将孝、植木有紗、笹岡綾子、岩田侑子、市村佳子、笹原真奈美、山下博、松井哲、松永達雄. BRACAnalysis 診断システム導入に伴う当院でのプレカウンセリングの取り組み 第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 札幌 2019 年 8 月 2-4 日
18. 橋本陽介、和佐野浩一郎、奈良清光、南修司郎、務台英樹、松永達雄. 極めて希少な遺伝子の病原性バリエーションが原因として疑われた難聴の 1 家系. 第 29 回日本耳科学会総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 10 日

19. 松永達雄、奈良清光、務台英樹、細谷誠、小川郁、加我君孝. 国際研究チームによる 164 難聴遺伝子・疾患の組み合わせに対する臨床的妥当性の評価. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
20. 務台英樹、松永達雄. 霊長類蝸牛における高発現遺伝子群の探索. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
21. 仲野敦子、有本友季子、松永達雄. 前庭水管拡大症例の検討 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
22. 野口勝、藤岡正人、大石直樹、奈良清光、務台英樹、長谷部夏希、松崎佐栄子、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、松永達雄、小川郁. 神経線維腫症 2 型を呈する日本人症例における NF2 遺伝子変異と臨床像の関係. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
23. 藤岡正人、大石直樹、長谷部夏希、野口勝、松永達雄、小澤宏之、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、北村充、小川郁. 当院における神経線維腫症 II 型に対する試み—稀少難治性遺伝性疾患として—. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
24. 山澤 一樹、井上 毅信、酒見 好弘、中嶋 敏紀、山下 博徳、河野 一樹、藤田 秀樹、榎本 啓典、中林 一彦、秦 健一郎、中嶋 萌子、松永 達雄、松原 圭子、鏡 雅代 ZNF597:TSS-DMR の低メチル化に伴い胎児発育遅延を呈した 1 例：新規インプリンティング異常症の発見 第 64 回日本人類遺伝学会. 長崎 2019 年 11 月 6 日—9 日
25. 松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、和佐野浩一郎、南修司郎、加我君孝. 病的意義不明 GJB2 遺伝子バリエントの解釈への国際共同研究による挑戦と成果. 第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 大阪 2019 年 11 月 7 日
26. 川崎泰士、和佐野浩一郎、高橋優宏、務台英樹、奈良清光、松永達雄. NLRP3 遺伝子解析により variant を同定したクリオピリン関連周期熱症候群症例の長期聴力経過の検討. 第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 大阪 2019 年 11 月 7 日
27. 松永達雄、和佐野浩一郎、勝沼紗矢香、守本倫子、仲野敦子、小川郁、高野賢一、高木明、曾根三千彦、廣瀬正幸、太田有美、中川尚志、坂本浩一、香取幸夫、今泉光雅、堀井新、和田哲郎、深美悟、近松一朗、江崎友子、加我君孝、岩田岳、野村耕治、宮冬樹、伊藤逸毅、遠藤高生、森本壮、浅沼聡、本田茂、福地健郎、都築欣一. 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究 2019 年度合同成果発表会(日本医療研究開発機構). 東京 2020 年 2 月 7 日
28. 山澤 一樹、井上 毅信、酒見 好弘、中嶋 敏紀、山下 博徳、河野 一樹、藤田 秀樹、榎本 啓典、中林 一彦、秦 健一郎、中嶋 萌子、松永 達雄、中村 明枝、松原 圭子、鏡 雅代 ZNF597:TSS-DMR の低メチル化に伴い胎児発育遅延を呈した 1 例 第 42 回日本小児遺伝学会学術集会. 沖縄 2020 年 2 月 28—29 日

【講演】

1. 松永達雄 ご挨拶と視覚聴覚二重障害医療のご案内 第 2 回視覚聴覚二重障害に関する市民公開講座 大阪市立中央会館ホール 大阪市 2019 年 11 月 9 日
2. 松永達雄 アルポート症候群の難聴について 第 2 回神奈川県慢性腎臓病治療研究会

【その他】

1. 松永達雄 (主催) 「視覚聴覚二重障害研究」難病プラットフォーム登録ワークショップ(耳鼻科).山形テルサ. 山形 2019年10月10日
2. 松原篤、松永達雄 (座長) 第34群「内耳(遺伝子)2」. 第29回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形テルサ. 山形 2019年10月11日
3. 松永達雄 (主催)「視覚聴覚二重障害研究」難病プラットフォーム登録ワークショップ(耳鼻科)大阪国際会議場 グランキューブ大阪. 大阪 2019年11月7日
4. 松永達雄 (座長) 主題1-2 感音難聴への挑戦—人口聴覚器から再生医療まで. 第64回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 大阪 2019年11月7日
5. 松永達雄 (主催)「第2回視覚聴覚二重障害に関する市民公開講座」大阪市立中央会館ホール.大阪 2019年11月9日
6. 松永達雄 (主催)「視覚聴覚二重障害研究」厚生科研・AMED 合同班会議 東京医療センター. 東京 2019年11月24日
7. 松永達雄 (主催)「視覚聴覚二重障害研究」難病プラットフォーム登録ワークショップ(耳鼻科) 東京医療センター. 東京 2019年11月24日

【聴覚障害研究室】

【論文】

1. Tsuzuki N, Wasano K*, Kawasaki T, Sasaki S, Ogawa K. Laryngoscope Investig Otolaryngol. Thyroid lobe size predicts risk of postoperative temporary recurrent laryngeal nerve paralysis. 2019 Dec; 4(6):708-713. IF N/A
2. Wasano K*, Takahashi S, Rosenberg SK, Kojima T, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K, Homma K. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants. Hum Mutat. 2020 Jan;41(1):316-331. IF 4.453
3. Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans. PLOS Genetics 2020. (in press) IF 5.224
4. Minami SB, Oishi N, Watabe T, Wasano K, Ogawa K. Age-related change of Auditory functional connectivity in HCP data and tinnitus patients. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020 Feb 5;5(1):132-136. IF N/A
5. 川崎泰士、和佐野浩一郎、都築伸佳. 苓桂朮甘湯によりめまい症状の自覚が減少したメニエール病症例. Equilibrium Research 2019. 78: 590-594.
6. 和佐野浩一郎、大石 直樹. 【初診時に必要十分な 問診・検査オーダー虎の巻】耳領域聴覚過敏. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2019. 91: 313-315.
7. 富里周太、矢田康人、白石紗衣、和佐野浩一郎. 吃音 11 症例における低強度認知行動療法の有効性. 日本耳鼻咽喉科学会会報, 2020. (in press)

【学会発表】

1. Koichiro Wasano, Takeshi Wakabayashi, Shujiro Minami, Seiichi Shinden, Kaoru Ogawa. Pretherapeutic Scoring System to Predict Facial Palsy Prognosis. AAO-HNSF 2019 ANNUAL MEETING AND OTO EXPO, New Orleans. 2019/9/17
2. Nobuyoshi Tsuzuki, Koichiro Wasano, Taiji Kawasaki, Kaoru Ogawa. Can thyroid lobe size predict the risk of postoperative temporary recurrent laryngeal nerve paralysis? AAO-HNSF 2019 ANNUAL MEETING AND OTO EXPO, New Orleans. 2019/9/17
3. Koichiro Wasano. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin and its disease-associated variants. 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology- Head and Neck Surgery, Fukuoka Japan, 2019/12/6
4. Tatsuo Matsunaga, Hideki Mutai, Kiyomitsu Nara, Koichiro Wasano, Shujiro Minami, Kimitaka Kaga. Elucidation of Genetic Background and Phenotypic Features in Patients with Hereditary Hearing Loss to Improve Diagnosis and Care. ARO 43rd Midwinter Meeting, San Jose USA, 2020/1/25
5. Masaru Noguchi, Masato Fujioka, Naoki Oishi, Hideki Mutai, Kiyomitsu Nara, Tatsuo Matsunaga, Kaoru Ogawa, Koichiro Wasano. Investigating the effects of exonic and intronic variants of NF2 on pre-mRNA splicing. ARO 43rd Midwinter Meeting, San Jose USA, 2020/1/26
6. Koichiro Wasano, Takashi Kojima, Satoe Takahashi, Hideki Mutai, Tatsuo Matsunaga, Kazuaki Homma. Investigating the effects of exonic single nucleotide variants of SLC26A4 on pre-mRNA splicing. ARO 43rd Midwinter Meeting, San Jose USA, 2020/1/26
7. Takashi Kojima, Koichiro Wasano, Satoe Takahashi, Kazuaki Homma. KCNQ4 variants lacking the C-terminal cytosolic domain are cytotoxic. ARO 43rd Midwinter Meeting, San Jose USA, 2020/1/26
8. Yasushi Horii, Wenjia Hong, Airi Tamaki, Toshiaki Kitamura, Koichiro Wasano. Resonance in Outer Hair Cells is Essential for Human Auditory System. ARO 43rd Midwinter Meeting, San Jose USA, 2020/1/27
9. 和佐野浩一郎, 松永達雄. エクソン上の点変異に伴うペンドリンのスプライシング異常に関する検討、第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、大阪、2019/5/9
10. 伊藤文展, 石川直明, 橋本陽介, 遠藤理奈子, 和佐野浩一郎, 南修司郎. 頸部リンパ節結核の検討、第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、大阪、2019/5/9
11. 都築伸佳, 和佐野浩一郎, 川崎泰士, 南修司郎, 栗田昭宏, 平賀良彦, 佐原聡甫, 伊藤文展, 小島敬史, 山本修子, 遠藤理奈子, 橋本陽介, 石川直明, 利國桂太郎, 小畔麻未, 小川郁. 喫煙・受動喫煙が耳鼻咽喉科疾患へ及ぼす影響の検討、第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、大阪、2019/5/9
12. 松永達雄, 奈良清光, 務台英樹, 井上沙聡, 山本修子, 細谷誠, 和佐野浩一郎, 南修司郎, 加我君孝. ClinGen Hearing Loss Working Group による難聴遺伝子バリエーション評価のガイドライン、第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、大阪 2019/5/10

13. 若林毅, 和佐野浩一郎, 羽生昇, 利國桂太郎, 富永健裕. 末梢性顔面神経麻痺の治療前
予後評価について 予後予測スコアの汎用性、第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学
術講演会、大阪、2019/5/10
14. 伊藤文展, 橋本陽介, 和佐野浩一郎, 南修司郎. 放射線療法後喉頭壊死症例の検討、第
43 回日本頭頸部癌学会、石川、2019/6/13
15. 橋本陽介, 伊藤文展, 石川直明, 遠藤理奈子, 和佐野浩一郎, 南修司郎, 小澤宏之. 当院
における上咽頭癌の検討、第 43 回日本頭頸部癌学会、石川、2019/6/13
16. 石川直明, 和佐野浩一郎, 橋本陽介, 遠藤理奈子, 伊藤文展. 嚥下内視鏡検査における
簡便な嚥下能予後予測法の提案、第 81 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、愛知、
2019/6/28
17. 遠藤理奈子, 伊藤文展, 石川直明, 橋本陽介, 和佐野浩一郎, 小澤宏之. 内視鏡下経鼻
生検を行った左顎関節 Synovial chondromatosis の 1 例、第 81 回耳鼻咽喉科臨床学
会総会・学術講演会、愛知、2019/6/28
18. 橋本陽介, 石川直明, 遠藤理奈子, 伊藤文展, 和佐野浩一郎, 加我君孝. 人工内耳埋込
術を行った auditory neuropathy の中等度難聴例、第 81 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・
学術講演会、愛知、2019/6/28
19. 川崎泰士, 都築伸佳, 和佐野浩一郎, 宮部理香, 東泉東一. 急激に増大した超高齢甲状
腺腫症例、第 52 回日本内分泌外科学会学術大会、東京、2019/10/17
20. 和佐野浩一郎, 山野邊義晴, 橋本陽介, 南修司郎. 顔面神経麻痺の原因ウイルス早期診
断法の開発に向けた研究、第 29 回日本耳科学会・学術講演会、山形、2019/10/11
21. 川崎泰士, 都築伸佳, 和佐野浩一郎. 初診時末梢性めまいと急性難聴、顔面神経麻痺を
主訴に受診した中枢性めまい症例、第 78 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会、
富山、2019/10/24
22. 和佐野浩一郎. うつ・不安を伴う耳鳴に対する薬物治療における漢方薬の使い方の工夫.
第 35 回日本耳鼻咽喉漢方研究会学術集会、東京、2019/10/26
23. 松永達雄, 奈良清光, 務台英樹, 井上沙聡, 山本修子, 和佐野浩一郎, 南修司郎, 加我君
孝. 病的意義不明 GJB2 遺伝子バリエーションの解釈への国際共同研究による挑戦と成果、
第 64 回日本聴覚医学会 総会・学術講演会、大阪、2019/11/7
24. 川崎泰士, 和佐野浩一郎, 高橋優宏, 務台英樹, 奈良清光, 松永達雄. NLRP3 遺伝子解
析により variant を同定したクリオピリン関連周期熱症候群症例の長期聴力経過の検
討、第 64 回日本聴覚医学会 総会・学術講演会、大阪、2019/11/7
25. 和佐野浩一郎, 小島敬史. 有毛細胞における KCNQ4 の機能と遺伝子バリエーションによ
る難聴の病態解明、第 64 回日本聴覚医学会 総会・学術講演会、大阪、2019/11/8
26. 加藤秀敏, 和佐野浩一郎, 榎本千江子, 南修司郎, 加我君孝. 中等度難聴からの急速な
増悪後、早期に人工内耳埋込術を行った症例の経過の報告、第 64 回日本聴覚医学
会 総会・学術講演会、大阪、2019/11/8
27. 堀井康史, 洪文甲, 玉木愛莉, 和佐野浩一郎. 聴覚はどのようにして音を聴いているの
か 外有毛細胞のルートレットと細胞膜が作る音響共鳴機構、第 64 回日本聴覚医学会
総会・学術講演会、大阪、2019/11/8
28. 平田尚子, 辺土名貢, 和佐野浩一郎, 栗原由佳. 診療看護師による喉頭超音波検査を用
いた経口挿管後患者の嚥下機能評価. 第 3 回日本リハビリテーション医学会秋季学術

集会、静岡、2019/11/16

29. 伊藤文展, 辺土名貢, 山野邊義春, 橋本陽介, 和佐野浩一郎, 南修司郎. 頬骨枝・頬筋枝から神経確保を行った耳下腺手術の検討、第30回日本頭頸部外科学会学術講演会、沖縄、2020/1/30
30. 伊藤文展, 橋本陽介, 和佐野浩一郎, 南修司郎. 甲状腺癌術後に上大静脈症候群を生じた1例、第30回日本頭頸部外科学会学術講演会、沖縄、2020/1/31

【講演】

1. 和佐野浩一郎 難聴患者から検出される遺伝子バリエーションの評価について. 第15回静岡めまい難聴研究会 基調講演、2019/9/21
2. 和佐野浩一郎 難聴の Precision Medicine -遺伝子診断から遺伝子治療へ-. 第29回日本耳科学会ネクストジェネレーションシンポジウム、2019年10月10日
3. 和佐野浩一郎 盲ろう者に対する医療の充実を目指した取り組みについて. 第二回視覚聴覚二重障害に関する市民公開講座、大阪、2019年11月9日
4. 和佐野浩一郎 顔面神経麻痺の病態・診断・治療 ～当院での取り組みも含めて～、自衛隊中央病院講演会、東京、2019年11月9日
5. 和佐野浩一郎 多様化する機能性食道疾患への次の一手. JDDW2019 (第27回日本消化器週間) ランチョンセミナー、兵庫、2019年11月23日
6. 和佐野浩一郎 がんゲノム医療時代における甲状腺癌分子標的治療 ～遺伝子情報に基づく個別化医療の実現に向けて～. 第30回日本頭頸部外科学会学術講演会ランチョンセミナー、沖縄、2020年1月31日
7. 和佐野浩一郎 陰イオン輸送体の機能解析について、名古屋市立大学新生児・小児医学分野講演会、愛知、2020年2月13日

【その他】

1. 和佐野浩一郎 日本耳鼻咽喉科学会 第1回日本耳鼻咽喉科学会研究奨励賞 受賞 (2019年5月)

[再生医療研究室]

【論文】

1. 落合博子, 貴志和生, 梅澤明宏. 間葉系幹細胞移植による皮膚創傷の癒着抑制—倫理委員会承認による臨床応用の結果と問題点—. 癒着・ケロイド治療ジャーナル 2019; Jun13:7-9. Impact factor: N/A

【著書】

1. Hiroko Ochiai 2.3The psychological and psychosomatic benefits of Forest Therapy In : Dieter Kotte et.al. International Handbook of Forest Therapy (IHFT) Cambridge Scholars Publishing : United Kingdom 2019; 91-105
2. 落合博子 美容常識の9割はウソ 1-190P PHP 出版 : 東京 2019.9.20.

[学会発表]

1. Ochiai H, Imai M, Li Q, Takase Y, Ochiai T. The role of certificated physician in forest medicine of INFOM in Japan.(E-Poster) World conference on Forests for Public Health, 2019年5月9日, Greece, Athens.
2. Ochiai H, Oka A, Hirata E, Yagi N, Tsujisaka A, Otaki M. Clinical outcomes and operation methods of reoperation cases for upper lid ptosis. The 62nd Annual Meeting of Japan Society of Plastic and Reconstructive Surgery, 2019年5月16日, Japan Tokyo.
3. Ochiai H, Oka A, Hirata E, Yagi N, Uoya Y, Nakayama C. Complications and operation methods of reoperation cases after upper lid blepharoplasty. ASPS (American Society of Plastic Surgery) the Meeting, 2019年9月20-23日, USA. San Diego.
4. 落合博子、岡愛子、平田恵理、大滝真梨香、桑原克之. 腱膜性眼瞼下垂症手術症例における眉毛位置との関連因子の検討. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会、札幌2019年5月15日
5. 大滝真梨香、辻阪安声、平田恵理、岡愛子、八木直子、水谷 健人、落合博子. 当院における良性骨腫瘍症例の臨床的検討. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会、札幌2019年5月16日
6. 岡愛子、落合博子、平田恵理、大滝真梨香、辻阪安声. Submental artery flapによる口腔内再建を行った2例の検討. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会、札幌2019年5月16日
7. 平田恵理、岡愛子、辻阪安声、大滝真梨香、落合博子. 手術を要した女性の仙骨部毛巣洞6例の検討. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会、札幌2019年5月17日
8. 中山千尋、大滝真梨香、魚谷雄一郎、辻阪安声、平田恵理、岡愛子、落合博子. 大腿に発症した軟部好酸球性肉芽種(木村氏病)の1例. 第40回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会、東京2020年1月25日

【講演】

1. 落合博子 森林セラピー. 健康づくり支援活動企画 講演会. 東京 2019年4月27日
2. Ochiai H Effect of forest therapy (Forest bathing/Shinrin-yoku) on stress. Academic Workshop of INFOM(International Society of Nature and Forest Medicine). 群馬 2019年5月18日
3. 落合博子 森林セラピーの効果と歩き方. 森林セラピー基地ガイドスキルアップ講演会. 沖縄 2019年6月14日、東京 2019年4月27日
4. Ochiai H and Abhayawardane P. Shinrin-yoku(Forest Medicine) and Herbal Trail. Lecture Meeting at Barberyn Beach Resort. スリランカ、ウヰリガマ 2019年7月11日
5. 落合博子 疲労回復効果に注目が高まる、世界の森林セラピー研究 最前線. ～「公衆衛生のための森林に関する世界会議」(2019年5月・ギリシャ)を中心に～. 森林セラピー基地全国ネットワーク会議 2019年度総会・研修会. 東京 2019年7月16日
6. 落合博子 森林浴を上手に利用できるようになる～森林医学の基礎から応用まで～. 第3回木暮人セミナー. 東京 2019年7月20日

7. Ochiai H Observation of benefits arising from more natural forests, Japanese research. III International Congress on Forest and its Potential for Health. スペイン、ジローナ 2019年10月9日
8. 落合博子 健康経営に貢献する「森林サービス産業」のエビデンス取得の考え方.第1回 林野庁「Forest Style ネットワーク」. 東京 2020年2月4日

【その他】

1. Ochiai H "Le Pouvoir Des Bains De Forêt" GEO HORS-SÉRIE, フランス 2019年9月号 72-75P
2. 落合博子 長生きの秘訣は〇〇の噂に根拠はある？美スト 2020年2月号 198P. 光文社、東京 2019年12月17日発行
3. 落合博子 美肌づくりの新習慣. 月刊 LDK the Beauty 2020年3月号 18-27P 株式会社晋遊舎、東京 2020年1月22日発行

人工臓器・機器開発研究部

人工臓器・機器開発研究部

【論文】

1. Tsunoda K, Endo R. Intranasal pain in a patient with Behçet's disease. *BMJ*. 368:m525, 2020 Mar.11 IF 30.223
2. Tsunoda K, Takazawa M, Sekimoto S, Itoh K, Baer T. Hand posture affects brain-function measures associated with listening to speech. *Sci Rep*. 10(1):3370, 2020 Feb.25 IF 4.122
3. Tsunoda K, Hashimoto S, Kuroda H, Ishii T, Takazawa M. Exploring the Relation between Glottal Closure and Plasma Substance P: A Study Protocol. *Tohoku J Exp Med*. 249(4):237-240, 2019 Dec. IF 1.584
4. Umeno H, Hyodo M, Haji T, Hara H, Imaizumi M, Ishige M, Kumada M, Makiyama K, Nishizawa N, Saito K, Shiromoto O, Suehiro A, Takahashi G, Tateya I, Tsunoda K, Shiotani A, Omori K. A summary of the Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Voice Disorders, 2018 in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 47(1):7-17, 2020 Feb. IF 1.44
5. Tsunoda K, Ishikawa N, Takazawa M, Yagishita K, Oguro S. A "balloon" inside the mouth. *Endoscopy*. 52(3): E98-E99, 2020 Mar. IF 7.341
6. Kobayashi R, Tsunoda K, Takazawa M, Ueha R, Hosoya M, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. A new training method for velopharyngeal dysfunction: Self-inhalation for hypernasality. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Sep. 14. IF 1.44
7. Collard P, Walford A, Vernon L, Itagaki E, Turk D. The Relationship Between Endowment and Ownership Effects in Memory Across Cultures. *Consciousness and Cognition*, 78: 102865_1-9, 2020 Feb. IF 1.86
8. Sudo MM, Mochizuki AA, Kirino E, Itoh K. Effects of coordination exercises on social functioning: Evidence from fMRI and social-ability measures *Juntendo Medical Journal* 66: JMJ19-OA21_1-8, 2020 Feb
9. 板垣 文彦, 大久保 俊輝, 伊藤 憲治, 亀田 弘之 青年期におけるワーキングメモリ機能の変化と自我同一性 21世紀科学と人間シンポジウム論文誌 13(1):04_1-6, 2020.3
10. 須永 範明, 板垣 文彦, 伊藤 憲治, 相田 沙織 乱数生成課題における表象イメージ空間を探る (その 3) 21世紀科学と人間シンポジウム論文誌 13(1):05_1-6, 2020.3
11. 加納 滋, 角田 晃一, 田村 悦代, 川崎 広時, 辻 裕之, 三輪 高喜 画像・音声・音響解析結果がさまざまな OS 上のモニターで同時に供覧可能なシステム 日気食会報、71 (1) :1-8、2020.02

12. Yuko Hiramatsu, Atsushi Ito, Akira Sasaki, Naoto Kawasaki, Koichi Tsunoda, Soutaro Sekimoto and Fumihiro Sato. An Information Delivery System on Disaster for Hearing-Impaired People Using LED Display – To Extend to Universal Use – Journal of Software Networking, Vol 2019: 1–18. 2020 Jan.04
13. Kai Takahashi, Atsushi Ito. A Study on Construction of Ad-hoc Network with BLE Advertisement 2019 Seventh International Symposium on Computing and Networking Workshops (CANDARW) 論文集 63-66, 2019.11.26
14. 高橋 海, 伊藤 篤 BLE Advertisement を用いたアドホックネットワークの構築に関する研究 電子情報通信学会 NWS 研究会 (第 19 回) 論文集 (講演番号 03_01) 、2019. 06.04
15. 上羽 瑠美, 横山 明子、井口 はるひ、兼岡 麻子、後藤 多嘉緒、佐藤 拓、二藤 隆春、山嵜 達也 市販アイスクリーム類の食品テクスチャー特性の経時的変化について 日本摂食嚥下リハビリテーション学会誌 23(1):44-47, 2019
16. Ueha R, Nativ-Zeltzer N, Sato T, Goto T, Nito T, Tsunoda K, Belafsky PC, Yamasoba T. Chronic inflammatory response in the rat lung to commonly used contrast agents for videofluoroscopy. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 4(3):335-340, 2019 May.7
17. Tsujimura T, Ueha R, Yoshihara M, Nagoya K, Shiraishi N, Magara J, and Inoue M. Involvement of the epithelial sodium channel in initiation of mechanically evoked swallows in anaesthetized rats The Journal of Physiology 597(11):2949-2963, 2019 IF 4.54
18. Sato T, Nito T, Ueha R, Goto T, Yamasoba. T Investigation of the safety of injection laryngoplasty under antithrombotic therapy ORL 81(4):215-223, 2019 IF 1.012
19. Kato M, Ueha R, Sugasawa S, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Yamasoba T. Choice of Aspiration Prevention Surgery for Patients with Neuromuscular Disorders: Report of Three Cases Frontiers in Surgery 2019 Nov.21
20. Ueha R, Nativ-Zeltzer N, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Belafsky PC, Yamasoba T. The effects of barium concentration levels on the pulmonary inflammatory response in a rat model of aspiration. Eur Arch Otorhinolaryngol. 277(1):189-196, 2020 IF 0.64
21. Goto T, Ueha R, Taku S, Fujimaki Y, Nito T, Yamasoba T. Single, high - dose local injection of bFGF improves thyroarytenoid muscle atrophy after paralysis The Laryngoscope 130(1):159-165, 2020 IF 2.442
22. Ueha R, Ueha S, Kenji K, Nishijima H, Yamasoba T. Effects of Cigarette Smoke on the Nasal Respiratory and Olfactory Mucosa in Allergic Rhinitis Mice Frontia in neuroscience 2020 Feb.8 IF 3.648
23. Tsuchiya K, Ueha R, Suzuki S, Goto T, Sato T, Nito T, Yamasoba T. Heightened risk of early vocal fold motion impairment onset and dysphagia in the parkinsonian

variant of multiple system atrophy: a comparative study Clinical Parkinsonism & Related Disorders 2020

【総説】

1. 角田 晃一 名療法発見 声帯の病気を手術なしで改善「声の衛生教育」 安心、マキノ出版, 9月号: 48-53, 2019
2. 上羽 瑠美 喉頭外傷 JOHNS 35(5):599-604, 2019
3. 上羽 瑠美 たばこ煙と上気道炎症が嗅覚障害に及ぼす影響の解明 Smoking Science 33(4):7, 2019
4. 上羽 瑠美 嗄声 反回神経麻痺を中心に 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 91(4):360-365, 2019
5. 上羽 瑠美 患者さんにも知ってほしい 嗅覚のしくみ 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 91(12):1014-18, 2019
6. 上羽 瑠美 タバコ煙による細胞死誘導により, 加齢マウスでの嗅覚障害が持続する 日本鼻科学会誌 58(1):126-129, 2019
7. 上羽 瑠美 造影剤誤嚥による急性・慢性気道組織障害の組織学的・分子生物学的機序の解明—嚥下造影検査で安全な造影剤は何? 日本音声言語医学会雑誌 61(1):11-17, 2020
8. 上羽 瑠美 気管切開孔開大術 JOHNS 36(2):216-222, 2020
9. Rumi Ueha Molecular mechanism of smoking smell and elucidation of regeneration environment of olfactory epithelium Impact 6:68-70, 2019

【著書】

1. 角田 晃一 喉頭ストロボスコーピー、声帯（喉頭）ポリープ、ポリープ様声帯、声帯結節、その他、声帯みぞ症 系統看護学講座 専門分野Ⅱ 耳鼻咽喉 成人看護学⑭, 医学書院, 86, 163, 165, 2020.01.06.

【学会発表】

1. 角田 晃一 「国立病院機構（NHO）感覚器研究班によるエビデンスの検証」第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、大阪、2019.05.09
2. 角田 晃一 トーンエンハンスメント、ストロボスコーピーの有用性 第64回日本音声言語医学会総会、埼玉、2019.10.17
3. 角田 晃一 国立病院機構（NHO）感覚器研究班によるエビデンスの検証と、今後の計画 第73回国立病院総合医学会、名古屋、2019.11.09
4. 角田 晃一 健康長寿は会話から—高齢者の嚥下・発声機能障害とその対策— 第32回臨床音声学研究会東京（特別講演）、東京、2019.11.23
5. 加納 滋、角田 晃一、田村 悦代、川崎 広時、辻 裕之、三輪 高喜 喉頭動画像と音声の解析結果を携帯端末でもリアルタイムに見るための環境 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会、大阪、2019.05.09

6. 加納 滋、角田 晃一、田村 悦代、川崎 広時、経田 香織、山崎 憲子、三輪 高喜 携帯端末による映像と音声情報の取り扱いについて 第 64 回日本音声言語医学会、さいたま市、2019.10.17
7. Rumi Ueha, Nogah Nativ-Zeltzer, Taku Sato, Takao Goto, Takaharu Nito, Peter Belafsky, Tatsuya Yamasoba Chronic inflammatory response in the rat lung to commonly used contrast agents for videofluoroscopic swallowing studies Combined Otolaryngology Spring Meetings, Austin, USA, 2019.5.1-3
8. Rumi Ueha, Kenji Kondo, Satoshi Ueha, Hironobu Nishijima, Shu Kikuta, Tatsuya Yamasoba. Dose-Dependent Effects of Insulin-Like Growth Factor 1 in the Aged Olfactory Epithelium ISIAN/Rhinoworld, Chicago, USA, 2019.6.5-9
9. 上羽 瑠美、佐藤 拓、後藤多嘉緒、二藤隆春. 造影剤誤嚥による急性・慢性気道組織障害の組織学的・分子生物学的機序—嚥下造影検査で安全な造影剤は何か 第 25 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会、新潟、2019.9.6-7
10. 上羽 瑠美、佐藤 拓、後藤多嘉緒、二藤隆春、山唄達也. 研究助成報告：造影剤誤嚥による急性・慢性気道組織障害の組織学的・分子生物学的機序の解明—嚥下造影検査で安全な造影剤は何？ 第 64 回日本音声言語医学会、埼玉、2019.10.14-15
11. 上羽 瑠美 ハンズオンセミナー講師 緊急気道確保 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会総会、大阪、2019.5.8-11
12. 上羽 瑠美 ハンズオンセミナー講師 緊急気道確保 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会、名古屋、2019.6.27-28
13. 上羽 瑠美、佐藤 拓、後藤多嘉緒、山内彰人、山唄 達也. パネルディスカッション：高解像度内圧計と多列面検出器型 CT による最新の嚥下機能検査法と病態評価について 第 32 回日本口腔・咽頭科学会、大分、2019.9.12-13
14. Rumi Ueha, Tatsuya Yamasoba. Panelist: Inflammatory effects of smoking and aging on the olfactory epithelium AAO-HNSF 2019, New Orleans, USA, 2019.9.15-19

【講演】

1. 角田 晃一 老人の音声変化とその対策、健康長寿に向けて 第 2 回日本心身医学関連学会（特別講演）、大阪、2019.11.17
2. 角田 晃一 「声をキレイにすると超健康になる」令和元年度 日本吟道夏季大学講座、埼玉、2019.08.24
3. 加納 滋 喉頭の解剖と生理 金沢医科大学 第 3 学年 石川県河北郡内灘町、2019.01.17
4. 加納 滋 第 13 群ポスター 診断・評価 第 25 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会、新潟、2019.09.06
5. 加納 滋 第 13 群口演 医療器機 第 71 回日本気管食道科学会総会、宇都宮、

2019.11.28

6. 上羽 瑠美、近藤 健二、菊田 周、山唄 達也 ミニホジウム：タバコ煙と加齢による嗅覚障害の機序—嗅神経上皮障害を中心に— 第58回日本鼻科学会、埼玉、2019.10.3-5

【その他】

1. 角田 晃一 「元気すぎる 70 歳 市村 正親」 NHK BS1 スペシャル 放映日 2019.05.05
2. 角田 晃一 「声がかれたとき 声帯ポリープ・声帯結節」 NHKEテレ チョイス@病気になったとき 放映日 2020.01.18
3. 角田 晃一 元気になる 脳梗塞の意外なサイン...年を重ねて「背」が縮んだら要注意 日刊ゲンダイ 2020.02.05
4. 角田 晃一 新型コロナ PCR 検査結果のバラつきは検体の取り方にあった 日刊ゲンダイ ヘルスケア 2020.02.28
5. 角田 晃一 声のかすれが続く...誤嚥性肺炎リスク高める声帯萎縮を疑う 日刊ゲンダイ ヘルスケア 2020.03.03

分子細胞生物学研究部

分子細胞生物学研究部

【論文】

1. Katagiri S, Hayashi T, Nakamura M, Mizobuchi K, Gekka T, Komori S, Ueno S, Terasaki H, Sakuramoto H, Kuniyoshi K, Kusaka S, Nagashima R, Kondo M, Fujinami K, Tsunoda K, Matsuura T, Kondo H, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T. RDH5-Related Fundus Albipunctatus in a Large Japanese Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Mar 9;61(3):53. doi: 10.1167/iops.61.3.53. PubMed PMID: 32232344.
2. Yang L, Fujinami K, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo M, Mizota A, Naoi N, Shinoda K, Kameya S, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Arno G, Pontikos N, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Nakamura N, Mawatari G, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshitake K, Iwata T, Tsunoda K; JEGC study group. Genetic Spectrum of EYS-associated Retinal Disease in a Large Japanese Cohort: Identification of Disease-associated Variants with Relatively High Allele Frequency. *Sci Rep.* 2020 Mar 26;10(1):5497. doi: 10.1038/s41598-020-62119-3. PubMed PMID:32218477; PubMed Central PMCID: PMC7099090.
3. Mabuchi F, Mabuchi N, Sakurada Y, Yoneyama S, Kashiwagi K, Iijima H, Yamagata Z, Takamoto M, Aihara M, Iwata T, Hashimoto K, Sato K, Shiga Y, Nishiguchi KM, Nakazawa T, Akiyama M, Kawase K, Ozaki M, Araie M; Japan Glaucoma Society Omics Group (JGS-OG). Genetic variants associated with the onset and progression of primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2020 Mar 23. pii: S0002-9394(20)30114-8. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.014. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32217119.
4. Kuniyoshi K, Hayashi T, Kameya S, Katagiri S, Mizobuchi K, Tachibana T, Kubota D, Sakuramoto H, Tsunoda K, Fujinami K, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T, Kusaka S. Clinical Course and Electron Microscopic Findings in Lymphocytes of Patients with DRAM2-Associated Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 16;21(4). pii: E1331. doi: 10.3390/ijms21041331. PubMed PMID: 32079136; PubMed Central PMCID:PMC7072995.
5. Mawatari G, Fujinami K, Liu X, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Komori S, Ueno S, Terasaki H, Katagiri S, Hayashi T, Kuniyoshi K, Miyake Y, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, Naoi N; JEGC study group. Correction to: Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 Japanese families with RPGR-associated retinal disorder: report of eight novel variants. *Hum Genome Var.* 2020 Feb 10;7:3. doi: 10.1038/s41439-019-0086-2. eCollection 2020. PubMed PMID: 32047640; PubMed Central PMCID:PMC7008114.
6. Hayashi T, Katagiri S, Mizobuchi K, Yoshitake K, Kameya S, Matsuura T, Iwata T, Nakano T. Heterozygous GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease and progressive retinal dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 2020 Feb 10:1-3. doi: 10.1080/13816810.2020.1723119. [Epub

- ahead of print] PubMed PMID: 32039647.
7. Li H, Yuan S, Minegishi Y, Suga A, Yoshitake K, Sheng X, Ye J, Smith S, Bunkoczi G, Yamamoto M, Iwata T. Novel mutations in malonyl-CoA-acyl carrier protein transacylase provoke autosomal recessive optic neuropathy. *Hum Mol Genet.* 2020 Jan 9. pii: ddz311. doi: 10.1093/hmg/ddz311. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31915829.
 8. Balikova I, Postelmans L, Pasteels B, Coquelet P, Catherine J, Efendic A, Hosoda Y, Miyake M, Yamashiro K; ANGEL study group members, Thienpont B, Lambrechts D; ANGEL study group members. Genetic biomarkers in the VEGF pathway predicting response to anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019 Dec 17;4(1):e000273. doi: 10.1136/bmjophth-2019-000273. eCollection 2019. PubMed PMID: 31909188; PubMed Central PMCID: PMC6936450.
 9. Mizobuchi K, Hayashi T, Katagiri S, Yoshitake K, Fujinami K, Yang L, Kuniyoshi K, Shinoda K, Machida S, Kondo M, Ueno S, Terasaki H, Matsuura T, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T. Characterization of GUCA1A-associated dominant cone/cone-rod dystrophy: low prevalence among Japanese patients with inherited retinal dystrophies. *Sci Rep.* 2019 Nov 14;9(1):16851. doi: 10.1038/s41598-019-52660-1. PubMed PMID:31728034.
 10. Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Katagiri S, Kondo M, Kameya S, Yoshitake K, Fujinami K, Iwata T, Miyake Y. Clinical Stages of Occult Macular Dystrophy Based on Optical Coherence Tomographic Findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Nov 1;60(14):4691-4700. doi: 10.1167/iovs.19-27486. PubMed PMID: 31725168.
 11. Kubota D, Oishi N, Gocho K, Kikuchi S, Yamaki K, Igarashi T, Takahashi H, Ishida N, Iwata T, Mizota A, Kameya S. Novel homozygous in-frame deletion of GNAT1 gene causes golden appearance of fundus and reduced scotopic ERGs similar to that in Oguchi disease in Japanese family. *Ophthalmic Genet.* 2019 Nov 7:1-8. doi: 10.1080/13816810.2019.1686159. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31696758.
 12. Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K. Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. *Mol Vis.* 2019 Oct 5;25:559-573. eCollection 2019. PubMed PMID: 31673222; PubMed Central PMCID: PMC6798706.
 13. Mawatari G, Fujinami K, Liu X, Yang L, Yokokawa YF, Komori S, Ueno S, Terasaki H, Katagiri S, Hayashi T, Kuniyoshi K, Miyake Y, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, Nao-I N; JEGC study group. Clinical and genetic characteristics of 14 patients from 13 Japanese families with RPGR-associated retinal disorder: report of eight novel variants. *Hum Genome Var.* 2019 Aug 2;6:34. doi: 10.1038/s41439-019-0065-7. eCollection 2019. PubMed PMID: 31645972; PubMed Central PMCID: PMC6804603.

14. Kameya S, Fujinami K, Ueno S, Hayashi T, Kuniyoshi K, Ideta R, Kikuchi S, Kubota D, Yoshitake K, Katagiri S, Sakuramoto H, Kominami T, Terasaki H, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Arno G, Pontikos N, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium. Phenotypical Characteristics of POC1B-Associated Retinopathy in Japanese Cohort: Cone Dystrophy With Normal Fundusoscopic Appearance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Aug 1;60(10):3432-3446. doi: 10.1167/iovs.19-26650. PubMed PMID: 31390656.
15. Tsunoda K, Fujinami K, Yoshitake K, Iwata T. Late-onset night blindness with peripheral flecks accompanied by progressive trickle-like macular degeneration. *Doc Ophthalmol.* 2019 Jul 8. doi: 10.1007/s10633-019-09705-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31286363.
16. Fujinami-Yokokawa Y, Pontikos N, Yang L, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, Miyata H, Fujinami K, Japan Eye Genetics Consortium OBO. Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Utilizing Deep Learning Techniques. *J Ophthalmol.* 2019 Apr 9;2019:1691064. doi: 10.1155/2019/1691064. eCollection 2019. PubMed PMID: 31093368; PubMed Central PMCID: PMC6481010.
17. Fujinami K, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kameya S, Hanazono G, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Kondo M, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Zou X, Li H, Park KH, Iwata T, Miyake Y, Woo SJ, Sui R; East Asia Inherited Retinal Disease Society study group. Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): East Asia Occult Macular Dystrophy Studies Report Number 1. *Ophthalmology.* 2019 Apr 25. pii: S0161-6420(19)30138-1. doi: 10.1016/j.optha.2019.04.032. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31028767.
18. Gan YJ, Fang AW, Liu C, Liu BJ, Yang FM, Guan JT, Lan CL, Dai XD, Li T, Cao Y, Ran Y, Gong XH, Jin ZB, Cui RZ, Iwata T, Qu J, Lu F, Chi ZL. Elevated Plasma Levels of Drebrin in Glaucoma Patients With Neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2019 Apr 3;13:326. doi: 10.3389/fnins.2019.00326. eCollection 2019. PubMed PMID: 31001081; PubMed Central PMCID: PMC6456690.

【学会口頭発表、招待講演、基調講演】

学会・研究会発表

1. Takeshi Iwata. Global Eye Genetics Consortium: International Research Platform for Genetic Eye Diseases. (Oral), The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting, 2019, Vancouver, Canada, 2019/4/27-5/2, Oral.
2. Takeshi Iwata. Mechanisms of transcriptional regulation of ARMS2/HTRA1 locus as risk factor for age-related macular degeneration. (Poster), The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting, 2019, Vancouver, Canada, 2019/4/27-5/2, Poster.
3. Takeshi Iwata. Japan, Asia and the Global Eye Genetics Consortium: A Research

Based Consortium for Advances in Vision Research. Guangzhou Forum of Global Ophthalmic Genetics 2019, Guangzhou, China, 2019/5-16-17, Oral.

4. 岩田岳、網脈絡膜ジストロフィの最前線(JEGC スタディ総括、Part1)、第 67 回日本臨床視覚電気生理学会、両国 東京、2019/6/28、口頭。
5. 岩田岳、網脈絡膜ジストロフィの最前線(JEGC スタディ総括、Part2)、第 67 回日本臨床視覚電気生理学会、両国 東京、2019/6/28、口頭。
6. 岩田岳、創薬ターゲットとしてのセリンプロテアーゼ HTRA1・座長-「加齢黄斑変性症と HTRA 1 遺伝子多型」、第 4 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会、岐阜市、2019/8/2-3、口頭。
7. Akiko Suga, Megumi Yamamoto, Takeshi Iwata, Gene editing of mouse Lrrtm4, a bipolar synaptic protein, responsible for macular dystrophy in human, shows photoreceptor degeneration by light stimulation, The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) annual meeting 2019. Vancouver Canada, 2019/5/2, Poster.
8. 須賀晶子、Huiping Li, Shiqin Yuan、峰岸ゆり子、吉武和利、Xunlun Sheng、Jianping Ye、Stuart Smith、Gaber Bunkoczi、山本めぐみ、岩田岳、家族性視神経萎縮症の新規原因遺伝子同定と機能解析、第 12 回 Retina Research Meeting、東京都、2019/11/30、口頭。
9. 須賀晶子、劣勢遺伝性視神経萎縮症の新規原因遺伝子同定と機能解析、第 24 回眼科分子生物学研究会、大阪市、2020/1/26、口頭。

招待・基調講演

1. Takeshi Iwata, (Keynote), Elucidating Molecular Mechanisms and Developing Therapeutics for Retinal Diseases Through International Collaborations. International Conference on Eye Diseases 2019, Florida USA, 2019/7/15-17, Oral.
2. Takeshi Iwata, (Keynote) Elucidating Molecular Mechanisms of Retinal Diseases Through International Collaborations, The 2nd International Conference of Genomics on Eye Genetic Technology Light up, Shenyang, China, 2019/9/3. Oral.
3. Takeshi Iwata, (Invited) Elucidating Molecular Mechanisms of Inherited Retinal Diseases Through Japan and Global Eye Genetics Consortium, Vision Research Special Seminar Baylor College of Medicine, Houston, USA, 2019/10/18. Oral.
4. Takeshi Iwata, (Keynote) Challenges to Identify Disease Cause for Inherited Retinal Diseases, Henan Eye Hospital, Henan University, Zhengzhou, China, 2019/12/14. Oral.
5. Takeshi Iwata, (Invited) Challenges to Identify Disease Cause for Inherited Retinal Diseases, Ningxia Eye Hospital, Ningxia People's Hospital, Yinchuan, China, 2019/12/15. Oral.

Ⅲ 研究費

2019年度研究費

1) 文部科学研究費

< 基盤研究 (B) >

山澤 一樹	(主任)	メチル化異常によるインプリンティング疾患においてヒドロキシメチル化の果たす役割	5,460,000円
本田 美和子	(分担)	ウェアラブルセンサーによる介護ケアスキルの定量化	390,000円

< 基盤研究 (C) >

森岡 秀夫	(主任)	原発不明骨転移に対するプレシジョン・メディシンを目指したゲノム医療の基礎的研究	1,430,000円
南 修司郎	(主任)	安静時fMRIと構造MRIの聴覚中枢解析手法を用いた聴覚疾患の診断と予後判定	1,820,000円
落合 博子	(主任)	癒痕拘縮を予防し優れた創傷治癒を誘導する力学的支持性を有した人工真皮の開発	780,000円
岡 愛子	(分担)	癒痕拘縮を予防し優れた創傷治癒を誘導する力学的支持性を有した人工真皮の開発	195,000円
平田 恵理	(分担)	癒痕拘縮を予防し優れた創傷治癒を誘導する力学的支持性を有した人工真皮の開発	65,000円
藤井 正人	(分担)	口腔癌のニコチンによるEGFR阻害剤耐性機構の解明：エビデンスに基づく禁煙の啓発	130,000円
佐々木 真理子	(主任)	糖尿病網膜症の予防を目指した脂肪酸摂取との関連解析：眼科疫学コホート研究	1,300,000円
加我 君孝	(主任)	両耳聴に関する両耳人工内耳の先天聾および後天聾の聴覚認知の可塑性の研究	780,000円
南 修司郎	(分担)	両耳聴に関する両耳人工内耳の先天聾および後天聾の聴覚認知の可塑性の研究	130,000円
峯岸 ゆり子	(主任)	Leber先天黒内障疾患モデル作製と遺伝子治療および網膜におけるCCT2機能解析	1,040,000円
藤本 愛	(主任)	レバミピド局注液の食道内視鏡治療後狭窄予防効果についての検討	1,300,000円
務台 英樹	(主任)	新規難聴遺伝子候補SLC12A2の細胞・動物モデルを用いた分子病態解析	650,000円
竹腰 英樹	(主任)	G-VEMPを用いたVestibular Neuropathyの研究	260,000円
南 修司郎	(分担)	G-VEMPを用いたVestibular Neuropathyの研究	130,000円
加我 君孝	(分担)	G-VEMPを用いたVestibular Neuropathyの研究	130,000円

岡本（須賀）晶子（主任）	遺伝子改変マウスを用いたLRRTM4の変異による優性黄斑変性の疾患機序解明	1,560,000円
尾藤 誠司	（分担）代理意思決定者の意思決定課程と心理・社会的影響および医師の認識・態度に関する研究	260,000円
藤井 正人	（分担）HPV関連中咽頭癌に対するリスク評価に基づいた低侵襲治療の開発	520,000円
丹野 清美	（主任）歩行運動治療を行う希少神経筋疾患患者の意思決定評価に関する研究	630,500円
<挑戦的研究・萌芽>		
松永 達雄	（主任）非症候群性難聴の新規原因遺伝子PDZD7の変異頻度、臨床像、分子病態の解明	2,860,000円
奈良 清光	（分担）非症候群性難聴の新規原因遺伝子PDZD7の変異頻度、臨床像、分子病態の解明	130,000円
務台 英樹	（分担）非症候群性難聴の新規原因遺伝子PDZD7の変異頻度、臨床像、分子病態の解明	130,000円
<挑戦的研究・開拓>		
岩田 岳	（主任）カニクイザルを用いた遺伝性網膜疾患モデルの作製：病態機序の解明と治療法の開発	2,990,000円
<若手研究>		
林 哲朗	（主任）情報通信機によるビデオ通話を用いた医療コミュニケーションに関する研究	1,560,000円
和佐野 浩一郎	（主任）ペンドリン変異に対する機能解析に基づいた遺伝子型表現型相関の解明と薬剤開発	1,040,000円
藤波 優	（主任）重度視覚障害に対する統合型LED刺激による定量的視機能評価系の構築と臨床応用	1,040,000円
<国立研究開発法人科学技術振興機構 委託研究開発費（RISTEX）>		
尾藤 誠司	（主任）「内省と対話によって変容し続ける自己」に関するヘルスケアからの提案	2,340,000円
<国立研究開発法人科学技術振興機構 委託研究開発費（CREST）>		
本田 美和子	（分担）「優しい介護」インタラクションの計量的・脳化学的解明	26,182,000円
	間接経費含 小計	57,232,500円

2) 厚生労働科学研究費

<エイズ対策政策研究事業>

本田 美和子	（分担）HIV感染症の医療体制の整備に関する研究	3,000,000円
--------	--------------------------	------------

<障害者政策総合研究事業>

南 修司郎 (分担) 聴覚障害児に対する人工内耳植込術施行前後の効果的な療育手法の開発等に資する研究 550,000円

<地域医療基盤開発推進研究事業>

磯部 陽 (分担) 特定行為研修の修了者の活用に際しての方策に関する研究 300,000円

<難治性疾患政策研究事業>

加我 君孝 (分担) 難治性聴覚障害に関する調査研究 500,000円

松永 達雄 (主任) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 7,300,000円

角田 和繁 (分担) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 200,000円

藤波 芳 (分担) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 200,000円

加我 君孝 (分担) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 200,000円

和佐野 浩一郎 (分担) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 200,000円

山澤 一樹 (分担) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 150,000円

榎本 千江子 (分担) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 100,000円

前田 晃秀 (分担) 先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する一体的診療体制に関する研究 100,000円

松永 達雄 (分担) 先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究 800,000円

<臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業>

斉藤 史郎 (分担) ビッグデータからの機械学習による前立腺癌小線源療法の予後予測法の開発と均てん化への応用 600,000円

萬 篤憲 (分担) ビッグデータからの機械学習による前立腺癌小線源療法の予後予測法の開発と均てん化への応用 600,000円

間接経費含 小計 14,800,000円

3) 日本医療研究開発機構委託研究開発費

<革新的がん医療実用化研究事業>

木下 貴之 (主任) 標準的乳がんラジオ波熱焼灼療法確立のための多施設共同臨床研究 8,996,000円

木下 貴之	(分担)	早期転移発見による予後の向上を目指した乳がん術後の新たな標準的フォローアップ法開発に関する研究	575,000円
萬 篤憲	(分担)	トレーサビリティの確保された線源と画像誘導を利用した高線量率小線源治療の標準化と高度化の研究	349,600円

<難治性疾患実用化研究事業>

岩田 岳	(主任)	オミックス解析による遺伝性網脈絡膜疾患、家族性緑内障、先天性視神経萎縮症の病因・病態機序の解明	78,000,000円
松永 達雄	(主任)	先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究 (18ek0109355h0001)	15,568,670円
和佐野 浩一郎	(分担)	先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究 (18ek0109355h0001)	325,000円
加我 君孝	(分担)	先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究 (18ek0109355h0001)	325,000円
岩田 岳	(分担)	先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究 (18ek0109355h0001)	130,000円
勝沼 紗矢香	(分担)	先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究 (18ek0109355h0001)	325,000円
野村 耕治	(分担)	先天性および若年性の視覚聴覚二重障害の原因となる難病の診療向上に向けた、疾患横断的な全国多施設レジストリ研究 (18ek0109355h0001)	325,000円
松永 達雄	(分担)	ミトコンドリア病診療マニュアルの改定を見据えた、診療に直結させるミトコンドリア病・各臨床病型のエビデンス創出研究	390,000円

<橋渡し研究戦略的推進プログラム>

松永 達雄	(分担)	Pendred 症候群/DFNB4 内耳障害 (難聴・めまい) に対するシロリムス少量療法	1,000,000円
-------	------	---	------------

<臨床ゲノム情報統合データベース整備事業>

岩田 岳	(分担)	真に個別患者の診療に役立ち領域横断的に高い拡張性を有する変異・多型情報データベースの創成	2,600,000円
松永 達雄	(分担)	真に個別患者の診療に役立ち領域横断的に高い拡張性を有する変異・多型情報データベースの創成	2,600,000円

<臨床研究・治験推進研究事業>

大島 久二	(分担)	治験の実施に関する研究 [トシリズマブ]	400,000円
-------	------	----------------------	----------

間接経費含 小計 111,909,270円

4) その他の研究費

<黒住医学研究振興財団 研究助成金>

務台 英樹	(主任)	難聴遺伝子に対するコピー数変化およびミトコンドリア遺伝子変異検出を含む包括的検査法の開発	1,000,000円
-------	------	--	------------

<鈴木謙三記念医科学応用研究財団 研究助成金>

角田 晃一	(主任)	声門閉鎖不全による誤嚥予測のための、客観的指標としての血漿サブスタンスP値の臨床的意義確定にむけた、高齢者の基準値の計測	1,000,000円
山澤 一樹	(主任)	D0HaB説に立脚した不当軽量 (SGA) 児の類粘膜メチル化解析による生活習慣病バイオマーカーの開発	1,000,000円
		(間接経費助成なし)	小計 3,000,000円

5) 国立病院機構共同臨床研究

<NH0ネットワーク共同研究>

藤本 愛	代表	大腸憩室出血の標準的な診断・治療の確立を目指した無作為化比較試験	5,740,000円
山澤 一樹	代表	NICU共通データベースを利用したSGA (Small-for-GestationalAge)児における類粘膜DNAメチル化と生活習慣病の関連に関する研究	6,280,000円
込山 修	責任	NICU共通データベースから見た成育医療における周産期医療の評価と異常に対する早期発見、介入の確立に関する研究	42,500円
村田 有也	責任	乳癌特殊型の臨床・病理学的意義の解明および新分類の提唱	25,000円
菊池 真大	責任	薬物性肝障害および急性発症型自己免疫性肝炎を含む急性肝炎の発生状況および重症化、劇症化に関する因子に関する研究	280,000円
森岡 秀夫	責任	本邦における非定型大腿骨骨折の遺伝的リスク因子を探索するための多施設共同研究	120,000円
加我 君孝	代表	先天性中・高度難聴児の就学年齢 (6歳) における聴覚・言語・音声の獲得レベルに関する研究	3,400,000円
角田 晃一	代表	NH0プログラムによる音声・嚥下障害訓練法を用いた、客観的有効性評価指標としての血中サブスタンスP値の変動と相関に関する研究	5,500,000円
松永 達雄	代表	先天性難聴のゲノム解析による遺伝的要因と臨床像の包括的解明および有用性の高い遺伝学的検査の開発	9,955,000円
藤波 芳	代表	人工知能を用いた眼科診療支援システムの構築	7,160,000円
角田 和繁	協力	人工知能を用いた眼科診療支援システムの構築	1,000,000円
山澤 一樹	協力	人工知能を用いた眼科診療支援システムの構築	140,000円
松永 達雄	協力	人工知能を用いた眼科診療支援システムの構築	140,000円
藤本 愛	責任	消化器内視鏡洗浄の標準化を目指した洗浄工程の見直しに関する多施設共同研究	326,000円
西原 佑一	責任	本邦における成人鼠径ヘルニア術後慢性疼痛の実態調査とリスク因子解析-多施設共同前向きコホート研究-	120,000円
和佐野 浩一郎	代表	ウイルス性顔面神経麻痺 (Bell麻痺、Hunt症候群) に対する新規診断法および治療法の開発	5,500,000円

菊池 真大	責任	B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ長期投与例の課題克服および電子的臨床検査情報収集(EDC)システムを用いた多施設大規模データベースの構築	170,000円
菊池 真大	責任	体幹部定位放射線療法後の潜在的Abscopal 効果による肝細胞癌再発抑制：探索的観察研究	30,000円
村田 有也	責任	メトトレキサート(MTX)関連リンパ増殖性疾患の遺伝子変異プロファイルの解析	50,000円
小計			45,978,500円

6) EBM推進研究費

上野 博則		未治療多発性骨髄腫における遺伝子解析による治療感受性・予後予測因子の探索的研究	115,000円
籠尾 壽哉		免疫抑制患者に対する13価蛋白結合型肺炎球菌ワクチンと23価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチンの連続接種と23価莢膜多糖体型肺炎球菌ワクチン単独接種の有効性の比較 — 二重盲検無作為化比較試験	185,000円
山田 康博		国立病院機構認知症登録研究(The NHODR study)～認知症介護状況の実態調査と予後への影響	225,000円
小計			525,000円

IV 組織表

臨床研究センター組織図(研究員)

センター長	部長	研究室	室長	流動研究員	研究員	研究補助	秘書			
大島久二 (事務取扱)	政策医療企画研究部長 (センター長併任)	臨床疫学研究室	尾藤 誠司	大島久二 大住幸司 小山田 寛 門松 實 斉藤史郎 新藤加奈子 森田秀夫 八木一馬 齋藤利奈 征矢野崇 辻 崇	名郷直樹 中村 憲 西山 徹 松村真司 草谷川政徳 樋口順也 山東典晃 塚本昌子 田中雅之 安富大祐 船津洋平 横井那哉 風籠憲	矢木康人 矢野尊啓 山下 伸晃 森 伸晃 飯岡緒美 林 拓郎 安富大祐 船津洋平 横井那哉 風籠憲	林真理子 藤田貴也 大迫茂登彦 小澤佑 浦岡俊夫 吉田裕亮 泉啓介 藤本愛 小池慎 服部盛也	藤岡菜穂子 河野奈津美	林八千恵 林久間結子 平田宏美	
			本田 美和子	小林正樹	加我君孝 内山勉 榎本千江子 永井善保子 小淵千絵	坂田貴明 進藤美津子 竹腰英樹 林紗美	木村優介 刀丸 裕 YvesGineste 福吉亮平 小黒寛太 大金さや香	糸紗季	関口香代子 尹美奈	
			斉藤 史郎		磯部陽 山田敏之 西原佑一	杉本真樹 小津兆一郎 池上幸憲	松本純夫 渋谷亜矢子			
			縦山 幸彦		福田祐介 川野摩耶 野沢友美	石井友里 谷地 豊	岡本桃子	中川由美 金光章江 内田裕子 山田香名子		
			藤波 芳		藤田 啓 花園 立 藤波 優 Lizhu Yang 稲垣絵海	後藤 聡 梶井正樹 平形寿彬 養未稀	大橋優気 Xiao Liu 黄子旭 上川床美紀	伊濱麻子 鈴木泰賢 秋田玲奈 大原千香 前田奈緒美 森下泰匡	上園直子	
			野田 徹		谷井啓一 藤井祥太 秋山邦彦	山田昌和 重安千花 家久一光	伊藤賢一			
			和佐野浩一郎		藤岡正人 南修司郎 伊藤文展 野村耕治 遠藤理奈子	北尾恭子 山本修子 井上沙穂 都築伸佳 松崎佐菜子	細谷 誠 山澤一樹 山野邊義晴	広安文子	芦澤里恵 大久保宏子 上村奈々子 奥富晃代	
			落合 博子		神崎晶	馬場優 藤井正人 増田圭奈子	渡部崇秀			狩場貴子
			(角田 晃一)		伊藤憲治 上羽瑠美 加納滋 熊田政信	関本莊太郎 内藤理恵 野村均 戸谷登貴子 伊藤篤 板垣文彦 高澤美裕	渡邊昭仁 野村博			
			(角田 晃一)		岡本晶子 濱津 Yong Haiming	峰松尚子				照山遊
岩田 岳							関口香代子			
岩田 岳										
名譽センター長	加我 君孝									
臨床研究センター事務局								吉川亜希 増田知美 入江香絵(J-POPS) 門馬のり子 (TRIP)		

V 綱領、規程など

独立行政法人国立病院機構東京医療センター
臨床研究センター（感覚器センター）設置運営綱領

（設置）

第1条 独立行政法人国立病院機構東京医療センター（以下「当院」という。）に臨床研究センター（感覚器センター）（以下「感覚器センター」という。）を置く。

（目的）

第2条 感覚器センターは、臨床部門と密接に連携をとりながら、感覚器疾患（眼科、耳鼻科）の臨床研究に主体をおき、原因不明の疾患、あるいは治療の困難な疾患の病因の解明、治療法の開発などを行うため、内外の研究者に広く研究の場を与え、研究施設の効果的な運用を図りつつ、さらに、本院の担う政策医療分野（がん、循環器疾患、腎疾患、内分泌・代謝疾患、免疫異常疾患、血液造血器疾患、成育医療、精神疾患等）を含めた幅広い臨床研究を推進する。

（組織）

第3条 感覚器センターは、臨床研究センター長（以下「センター長」という。）、部長、室長、室員及び流動研究員で構成する。

- 2 センター長は、病院長の指揮監督のもと、所属職員を指揮し、感覚器センターの業務を統括する。
- 3 部長は、センター長の指揮のもと、室長を監督し研究について助言指導を行う。
- 4 室長は、室員及び研究員を指導監督し、当該研究室の業務を遂行する。
- 5 感覚器センターに次の研究部及び室を置き、部長、室長を定める。

一 政策医療企画研究部

- イ 臨床疫学研究室
- ロ 医療経営情報研究室
- ハ 手術支援ロボット技術応用研究室
- ニ 臨床研究・治験推進室

二 視覚研究部

- イ 視覚生理学研究室
- ロ 眼光学研究室
- ハ ロービジョン研究室

三 聴覚・平衡覚研究部

- イ 聴覚障害研究室
- ロ 平衡覚障害研究室
- ハ 再生医療研究室

四 人工臓器・機器開発研究部

- イ 代用臓器開発研究室
- ロ 音声・言語コミュニケーション研究室
- ハ 発生医学研究室

五 分子細胞生物学研究部

- イ 視覚生物学研究室
- ロ 神経生物学研究室

(運営委員会)

第4条 感覚器センターの円滑な運営を図るため、独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター(感覚器センター)運営委員会(以下「委員会」という。)を置く。

- 2 委員会の委員長は病院長とし、委員は副院長、センター長、各センター部長、事務部長、管理課長、企画課長及び業務班長とする。
- 3 委員長は必要と認めたときは、前項に定める職員の他に関係職員を委員会に出席させ意見を求めることができる。
- 4 運営委員会は年2回開催し、委員長が必要と認めたときは、臨時に委員会を開催することができる。
- 5 委員会において次の事項について審議を行う。
 - 一 感覚器センターの管理運営に関すること
 - 二 感覚器センターの人事経理に関すること
 - 三 その他
- 6 委員会議事は、全て議事録として保存するものとし、記録は業務班長がこれにあたる。

(感覚器センター基本業務)

第5条 感覚器センターは、病院長の指揮監督のもと、次の業務を遂行するものとする。

- 一 当院の特色を生かした臨床研究を実施すること。
- 二 政策医療ネットワークを生かした臨床研究を実施すること。
- 三 研究費の執行については、センター長が各部長と協議のうえ執行計画を策定し、病院長の承認を得て執行し、年度末にその会計報告を行うこと。
- 四 センター以外の研究者とも共同して臨床研究を行い、研究成果を当院の臨床に反映させるよう努めること。
- 五 地域医療連携を図るうえからも、地域医療技術の向上に資すること。
- 六 定期的に臨床研究検討会、発表会を開催し、これを公開すること。
- 七 研究成果は学会、学術雑誌などを通じて、広く公表すること。
- 八 感覚器関連の新薬開発、機器開発に関わる基礎的、臨床的治験を積極的に推進すること。
- 九 センター長は、当該年度における研究計画を4月末日まで、研究報告を翌年の5月末日までに作成すること。
- 十 感覚器センターを利用して行われた全ての業績は、各部長の責任において、当該年度末までにセンター長に報告すること。
- 十一 競争的研究費(文部科学省研究費補助金、厚生科学研究費補助金など)等の経理事務は、病院長に事務委任すること。

(感覚器センター会議)

第6条 感覚器センターに研究の効率化をはかるため及び感覚器センター内の連絡調整を行うため感覚器センター会議をもうける。

- 2 センター会議はセンター長が召集し、各部長、室長、研究員など実際に研究を行っている者は参加することが出来る。
- 3 センター会議は毎月第二木曜日に開催する。

(人事評価)

第7条 センター研究職員は、センター長を含め、任期を3年とし、3年間の業績を評価、

勘案し、その職位を継続することが出来る。

2 評価のための感覚器センター評価委員会を設ける。

(評価委員会)

第8条 評価委員会は病院長が召集し、構成委員は病院長、副院長、センター長とし、原則として、院外から若干名の有識者（外部委員）の参加を要請する。

2 評価委員会は、感覚器センターの活動及び研究員の業績を1年ごとに評価し、運営委員会に報告する。

第9条 この綱領に定めるものの他、感覚器センターに関して必要な事項については、運営委員会において審議決定する。

附 則

(施行期日)

この綱領は、平成16年4月1日から施行する。なお、平成15年10月1日から施行している綱領は廃止する。

附 則

(施行期日)

この綱領は、平成24年8月1日から一部改定して施行する。

附 則（第3条第5項第1号関係）

(施行期日)

この綱領は、平成25年4月1日から施行する。

平成16年4月1日規程第87号

独立行政法人国立病院機構東京医療センター
臨床研究センター科学研究費補助金による研究実施規程

(設置)

第1条 この規程は、独立行政法人国立病院機構東京医療センター（以下「当院」という。）臨床研究センターの研究者が行う研究のうち、科学研究費補助金による研究の成果をあげるとともに研究成果の普及を図ることを目的とする。

(研究計画の策定)

第2条 研究者は、科学研究費補助金による研究を行う場合は、他の業務に支障を及ぼさない範囲において自発的に研究計画を立案し、実施するものとする。

2 研究者は、あらかじめ様式に従った研究計画書を作成し、当該調書の写しを当院病院長宛に提出するものとする。

(研究成果の取扱)

第3条 研究者は、前条により科学研究費補助金により行った研究については、他の規程に係わらず、当該研究の研究成果について自らの判断で公表することが出来る。また、公表にあたっては、職務として自発的に学会等に参加できるものとする。

(研究報告の義務)

第4条 研究者は、当該制度に係わる規程類に従い報告書を作成し、当該報告書等の写しを当院病院長宛に提出するものとする。

(管理等の事務)

第5条 科学研究費補助金の管理等の事務は、企画課が所掌する。

附 則

(施行期日)

この規程は、平成16年4月1日から施行する。なお、平成15年10月1日から施行している既存の規程は廃止する。

附 則

(施行期日)

この規程は、平成24年8月1日から一部改定して施行する。

平成24年4月1日規程第60号

独立行政法人国立病院機構東京医療センター遺伝子組換え実験安全管理規程

第1条 独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター（感覚器センター）（以下「本センター」という。）における遺伝子組換え実験の適正な実施に関しては、生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）、研究開発等に係る遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める省令（平成16年文部科学省・環境省令第1号）、研究開発段階における遺伝子組換え生物等の第二種使用等の手引き（平成23年5月文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 生命倫理・安全対策室）、東京医療センター臨床研究センター遺伝子組換え生物等実験指針に基づき定められるものを遵守する。

第2条 本センターにおける遺伝子組換え実験の適正な実施に関しては、臨床研究センター長（以下「センター長」という。）が総括管理する。

第3条 遺伝子組換え実験を適正に実施するため、本センターに遺伝子組換え実験安全委員会（以下「委員会」という。）を置く。

第4条 委員会は、別に定める遺伝子組換え実験計画書を、実験者から申請があったときに審査し、承認又は不承認を決定する。

2 委員会は、承認した遺伝子組換え実験の研究計画が法令に違反しているとみとめられるとき又は当該研究が計画に従って適正に実施されていないと認められるときは、必要な措置について指導、助言し、場合によってはこれを中止させることができる。

第5条 委員会は、次の各号に掲げる委員で組織する。

一 実験動物を取り扱う研究部部長あるいは研究室室長 2名

二 その他センター長が必要と認める者 若干名

2 委員会の委員長はセンター長を以て充て、委員はセンター長が委嘱する。

なお、センター長不在の場合は院長が委員長を指名するものとする。

第6条 研究計画の適正な実施に際しては、その責任は研究部部長または研究室室長（以下「実験管理者」という。）が負うものとする。

第7条 遺伝子組換え実験を実施しようとする者は、本センターの研究室に所属しなければならない。

2 実験管理者は、研究計画の立案及び実施に際しては、法令及びこの規程を遵守し、遺伝子組換え実験の適正な管理にあたるものとする。

第8条 遺伝子組換え実験を実施しようとする場合には、実験管理者は所定の実験計画書を委員会に提出して、承認を受けなければならない。承認を受けた研究計画を変更しようとする場合も同様とする。

2 実験管理者は、研究の実施に当たって予想される危険性とその対応方法について実験計画書に明確に記載する。

3 実験計画書が提出された場合、委員会は検討会議を開いて実験の承認の有無を決定する。

4 委員会は、承認した研究計画をセンター長に報告し、実験管理者に通知する。

第9条 委員長は遺伝子組換え実験計画に関する軽微な変更については、委員長の判断により迅速審査に付することができるものとする。

2 委員長は、委員長が指名した委員に、迅速審査を依頼することができるものとする。委員長は、審査結果について、迅速審査を行った委員以外の委員及び委員会に速やかに報告しなければならないものとする。

3 迅速審査する委員は、審査の対象となる遺伝子組換え実験計画等が、当規程及び厚労省基本指針に照し合わせ、迅速審査では判断が困難な場合については、改めて委員会での審査を求めることができるものとする。

4 迅速審査の結果報告を受けた委員は、迅速審査の結果では不十分と判断した場合については、委員長に対し不十分と判断した理由書を提出の上、改めて委員会での審査を求めることができる。

5 上記4項の理由書の提出があった場合については、委員長は、委員会で審査する必要があると判断した際は、委員会を速やかに開催することができるものとする。

第10条 実験管理者は、遺伝子組換え実験の実施状況について、実験計画書における研究終了時及び委員会などの求めに応じて、委員会に文書で報告しなければならない。

第11条 センター長は、承認した研究計画に違反して行なわれていると認めた場合または委員会が研究の変更若しくは中止の勧告を行なった場合には、実験管理者に変更は中止を命じなければならない。

第12条 実験管理者は、実験の実施に当たり実施者および周辺施設に対する安全確保、公衆衛生、および生態系保全上の支障を防止するために必要な措置を講じなければならない。

2 実験管理者は、遺伝子組換え生物等を管理区域に封じ込めるよう、必要な拡散防止装置を執らなければならない。

3 災害その他の事故により、組換え遺伝子による汚染もしくは区域外への逸走が発生し、または発生する恐れのある事態を発見した者は、直ちに適切な措置をとるとともに、速やかに当該実験管理者およびセンター長に通報しなければならない。

4 実験管理者及びセンター長は、相互に連絡し、応急の措置を講ずると共に、院長、国立病院機構本部、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課に報告しなければならない。

第13条 実験実施者は、当該実験に係る内容を記録し、これを保存しなければならない。

2 実験実施者は、遺伝子組換え動物の飼育に当たっては、飼育動物の全数を仔体も含めて毎週計測し、飼育数管理簿に記録して、実験管理者に報告する。

3 実験実施者は、遺伝子組換え生物等の管理区域においては入退出時に管理簿に記載する。

4 飼育数管理簿及び入退出管理簿は、動物実験委員会並びに委員会に定期的に提出し、審査・承認を受ける。

第14条 院長は、年に1回程度、実験実施者並びに実験管理者に対して、遺伝子組換え実験に関する法令、作業管理、組換え遺伝子拡散防止措置、緊急時の対応などについて教育訓練を行う。

2 委員会は、使用施設について年1回組換え遺伝子拡散防止措置チェックリストによる自己点検を実施し、これを国立病院機構本部総合研究センターへ提出する。

第15条 この規程に定めるもののほか、その他必要な事項は、委員会が定める。

附 則

(施行期日)

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

附 則(第5条第2項関係)

(施行期日)

この規程は、平成25年9月9日から施行

附 則(第5条第2項関係)

(施行期日)

この規程は、平成27年6月15日から施行する

附 則(第5条第2項関係)

(施行期日)

この規程は、平成30年2月5日から施行する

平成24年4月1日規程第61号

独立行政法人国立病院機構東京医療センター動物実験管理規程

目次

- 第1章 総則(第1条－第4条)
- 第2章 動物実験委員会 (第5条－第13条)
- 第3章 動物実験等の実施(第14条－第17条)
- 第4章 施設等(第18条－第23条)
- 第5章 実験動物の飼養及び保管(第24条－第32条)
- 第6章 安全管理(第33条－第34条)
- 第7章 教育訓練(第35条)
- 第8章 自己点検・評価及び検証(第36条)
- 第9章 情報公表(第37条)
- 第10章 雑則(第38条－第39条)
- 附 則

第1章 総則

(趣旨)

第1条 この規程は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知。以下「厚労省基本指針」という。)並びに、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針の一部改正について(平成27年度2月20日厚生労働省大臣官房厚生科学課長)第2の2項の求める機関内規程として、独立行政法人国立病院機構東京医療センター(以下「センター」という。)における動物実験等に関し、必要な事項を定めるものとする。

(基本原則)

第2条 当センターにおける動物実験等については、動物の愛護及び管理に関する法律(昭和48年法律第105号。以下「動物愛護管理法」という。)、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(平成18年環境省告示第88号。以下「飼養保管基準」という。)、厚労省基本指針、動物実験の適正な実施に向けたガイドライン(日本学術会議平成18年6月1日。以下「ガイドライン」という。)、動物の殺処分方法に関する指針(平成7年総理府告示第40号)その他の法令等に定めがあるもののほか、この規程の定めるところによる。

2 大学等における動物実験等を伴う生命科学研究は、人の健康・福祉・先端医療の開発展開のみならず動物の健康増進等における研究分野の進展においても必要な手段であることから、動物実験等の実施に当たっては、法及び飼養保管基準に即し、動物実験等の原則である代替法の利用（科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用することをいう。）、使用数の削減（科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすること等により実験動物を適切に利用することに配慮することをいう。）及び苦痛の軽減（科学上の利用に必要な限度において、できる限り動物に苦痛を与えない方法によってしなければならないことをいう。）の3R(Replacement（代替法の利用）、Reduction（動物利用数の削減）、Refinement（苦痛の軽減）)に基づき、適正に実施しなければならない。

(定義)

第3条 この規程において、次の各号に掲げる用語の意義は、それぞれ当該各号に定めるところによる。

一 動物実験等

実験動物を教育、試験研究又は生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供することをいう。

二 飼養保管施設

実験動物を恒常的に飼養若しくは保管又は動物実験等を行う施設・設備をいう。

三 実験室

実験動物に実験操作(48時間以内の一時的な保管を含む。)を行う動物実験室をいう。

四 施設等

飼養保管施設及び実験室をいう。

五 実験動物

動物実験等の利用に供するため、施設等で飼養又は保管している哺乳類、鳥類又は爬虫類等に属する動物（施設等に導入するために輸送中のものを含む。）をいう。

六 動物実験計画

動物実験等の実施に関する計画をいう。

七 管理者

院長をいい、次の①～⑧までの職務を負う。

- ① 責務:動物実験等の実施に関する最終的な責任を有し、厚労省基本指針に定める措置その他動物実験等の適正な実施のために必要な措置を講じること。
- ② 規程の策定:動物愛護管理法、飼養保管基準、厚労省基本指針その他の動物実験等に関する法令等の規程を踏まえ、動物実験等の施設等の整備及び管理の方法並びに動物実験等の具体的な実施方法を定めた独立行政法人国立病院機構東京医療

センター動物実験管理規程(以下「本規程」という。)を策定すること。

- ③ 動物実験委員会の設置：動物実験計画が厚労省基本指針及び本規程に適合しているか否かの審査を行うなど、適正な動物実験等の実施を図るために必要な事項を検討するため、動物実験委員会を設置すること。
- ④ 動物実験計画の承認：動物実験等の開始前に動物実験責任者に動物実験計画を申請させ、その動物実験計画について動物実験委員会の審査を経て、その申請を承認し、又は却下すること。
- ⑤ 動物実験計画の実施結果の把握：動物実験等の終了後、動物実験責任者から動物実験計画の実施結果について報告を受け、必要に応じ適正な動物実験等の実施のための改善措置を講ずること。
- ⑥ 教育訓練等の実施：動物実験実施者その他実験動物の飼養又は保管等に携わる者(以下「動物実験実施者等」という。)に対し、適正な動物実験等の実施並びに実験動物の適切な飼養及び保管に関する知識を修得させるための教育訓練の実施その他動物実験実施者等の資質の向上を図るために必要な措置を講ずること。
- ⑦ 自己点検及び評価：定期的に、実施機関における動物実験等の厚労省基本指針及び本規程への適合性について、自ら点検及び評価を実施すること。
- ⑧ 動物実験等に関する情報公開：本規程に基づく点検及び評価等について、適切な方法により公開すること。

八 実験動物管理者

動物実験等の実施に関する業務を統括する者をいい、臨床研究センター長を以て充てる。

九 動物実験責任者

実験動物に関する知識及び経験を有する者をいい、管理者を補佐し、実験動物の管理を担当する者をいい、研究部長、研究室長又は委員会が認めた者を以て充てる。

十 動物実験実施者

動物実験等を実施する者をいう。

十一 飼養者

動物実験責任者又は動物実験実施者の下で実験動物の飼養又は保管に従事する者をいう。

十二 管理者等

管理者、実験動物管理者、動物実験責任者、動物実験実施者及び飼養者をいう。

十三 指針等

動物実験等に関して各行政機関の定める基本指針及びガイドラインをいう。

- 2 前項第8号で規定する実験動物管理者は、臨床研究センター長を以て充てるが、臨床研究センター長不在により院長が事務取扱となっている場合に限り、管理者は臨床研究センターに所属する部長職の中から動物実験責任者を指名することができる。

(適用範囲)

第4条 この規程は、当センターにおいて実施される哺乳類、鳥類又は爬虫類等の生体を用いる全ての動物実験に適用する。

2 実験動物管理者は、動物実験等の実施を当センター以外の機関に委託する場合は、委託先においても動物実験等に関して各行政機関の定める基本指針に基づき動物実験等が実施されることを確認しなければならない。

第2章 動物実験委員会 (Committee for Animal Experiments)

(委員会の設置)

第5条 管理者は、動物実験計画の承認、実施状況及び結果の把握、飼養保管施設及び実験室の承認、教育訓練、自己点検・評価、情報公開その他動物実験等の適正な実施に関して報告又は助言を行う組織として、当センターに動物実験委員会（以下「委員会」という。）を置く。

(委員会の任務)

第6条 委員会は、次の事項を審議又は調査し、その結果を院長に報告するとともに、必要があれば改善のために意見を述べることができる。

- 一 動物実験計画の審査に関すること。
- 二 動物実験計画の実施状況及び結果に関すること。
- 三 施設等の管理状況及び実験動物の飼養保管状況に関すること。
- 四 動物実験等及び実験動物の適正な取扱い並びに関係法令等に関する教育訓練の内容又は体制に関すること。
- 五 動物実験等に係る自己点検・評価に関すること。
- 六 その他動物実験等の適正な実施のために必要な事項に関すること。

(委員会の構成)

第7条 委員会は、次に掲げる委員で組織する。

- 一 副院長1名、臨床研究センター長
- 二 看護部、事務部、臨床検査科、薬剤部の職員のうちから当該所属長が推薦するもの各1名
- 三 臨床研究センターにおいて動物実験に携わる研究員のうち臨床研究センター長が推薦するもの2名
- 四 実験動物の専門家1名
- 五 動物実験に関わらない学識経験を有する者1名
- 六 その他、委員長が必要と認めた者若干名

2 委員は、院長が指名する。

(任期)

第8条 前条第1項第2号から第6号までの委員の任期は、2年とする。ただし、再任を妨げない。

2 前条第1項第2号から第6号までの委員に欠員が生じた場合の補欠委員の任期は、前任者の残任期間とする。

(委員長及び副委員長)

第9条 委員会に委員長を置き、副院長を以て充てる。

2 委員長は、会議を招集し、その議長となる。

3 委員会に副委員長を置き、委員長の指名する委員を以て充てる。

4 副委員長は、委員長を助け、委員長に事故等があるときは、その職務を代行する。

(会議)

第10条 委員会は、委員の過半数が出席しなければ、議事を開くことができない。

2 委員会の議事は、出席した委員の3分の2以上の多数で決するものとする。

3 委員は、自らが動物実験責任者となる動物実験計画の審議に加わることはできない。

(意見の聴取)

第11条 委員長が必要と認めたときは、委員会に委員以外の者を出席させ、意見を聴取することができる。

(関係職員の出席)

第12条 委員長は、必要に応じ、委員会に関係職員を出席させることができる。

(迅速審査)

第13条 委員長は動物実験計画に関する軽微な変更については、委員長の判断により迅速審査に付することができるものとする。

2 委員長は、委員長が指名した委員に、迅速審査を依頼することができるものとする。委員長は、審査結果について、迅速審査を行った委員以外の委員及び委員会に速やかに報告しなければならないものとする。

3 迅速審査する委員は、審査の対象となる動物実験計画等が、当規程及び厚労省基本指針に照し合わせ、迅速審査では判断が困難な場合については、改めて委員会での審査を求めることができるものとする。

4 迅速審査の結果報告を受けた委員は、迅速審査の結果では不十分と判断した場合に

については、委員長に対し不十分と判断した理由書を提出の上、改めて委員会での審査を求めることができる。

- 5 上記4項の理由書の提出があった場合については、委員長は、委員会で審査する必要があると判断した際は、委員会を速やかに開催することができるものとする。

(事務)

第14条 委員会の事務は、臨床研究センター事務において処理し、委員会議事録等の作成及び保存等を行うものとする。

第3章 動物実験等の実施

(動物実験計画の立案、申請、審査等)

第15条 動物実験責任者は、動物実験等を行う場合には、あらかじめ次に掲げる事項について検討した上で動物実験計画を立案し、動物実験申請書(様式一1)などを管理者に提出しなければならない。ただし、新規実験実施期間は最長3年間とする。

- 一 研究の目的、意義及び実験の必要性を明確にする。
 - 二 代替法を考慮した動物実験の方法。
 - 三 実験動物の使用削減のため、実験目的に適した実験動物の種、数、遺伝学的及び微生物学的品質並びに飼養条件を考慮すること。
 - 四 実験動物の苦痛の軽減。
 - 五 苦痛の程度の高い実験(致死的な毒性試験、感染実験、発癌実験、放射線照射実験等)における人道的エンドポイント(実験動物を激しい苦痛から解放するための実験を打ち切るタイミングをいう。)の設定を考慮すること。
- 2 管理者は、動物実験責任者から動物実験計画書の提出を受けたときは、委員会に審査を付議し、その結果を当該動物実験責任者に通知するものとする。
 - 3 動物実験責任者は、動物実験計画について管理者の承認を得た後でなければ、動物実験等を行うことができない。
 - 4 管理者は、第2項の規程により承認を与えた動物実験計画について、実験の実施状況に基づき委員会の助言を受けて、実験の禁止又は中止を勧告することができる。

(動物実験計画の継続・変更)

第16条 動物実験責任者は、承認された動物実験計画を継続しようとするときは、動物実験申請書(様式一1)により管理者に申請するものとする。ただし、継続実験実施期間は、最長一年間を2回までとする。

- 2 動物実験責任者は、承認された動物実験計画を変更しようとするときは、動物実験計画変更届(様式一4)により管理者に申請するものとする。

(実験操作)

第17条 動物実験実施者は、動物実験等の実施にあたっては、当規程、動物愛護管理法、飼養保管基準及び指針等に即するとともに、特に以下の事項を遵守しなければならない。

- 一 適切に維持管理された施設等において動物実験等を行うこと。
- 二 動物実験計画書に記載された事項及び次に掲げる事項を遵守すること。
 - ア 麻酔薬、鎮痛薬又は鎮静薬等を適切に使用し、実験動物に苦痛を与えないよう努めること。
 - イ 実験の終了の時期(人道的エンドポイントを含む。)を配慮すること。
 - ウ 動物実験等の実施においては、適切な術後管理を行うこと。
 - エ 動物実験等の終了時又は実験動物が回復の見込がないと判断したときは、出来る限り苦痛を伴わない方法により、実験動物を安楽死させること。
- 三 安全管理に注意を払うべき実験(物理的、化学的に危険な材料、病原体、遺伝子組換え動物等を用いる実験をいう。)については、関係法令等及び当院における関連する規程等に従うこと。
- 四 前項の動物実験等は、安全を確保するために必要な設備を有する施設等で実施すること。
- 五 実験実施に先立ち必要な実験手技等の習得に努めること。
- 六 侵襲性の高い大規模な存命手術にあたっては、経験等を有する者の指導下で行うこと。

(動物実験計画の報告)

- 第18条 動物実験責任者は、実験を終了又は中止したときは、動物実験終了等報告書(様式-6)により、管理者に報告しなければならない。
- 2 動物実験責任者は、毎年度終了後に、動物実験年度報告書(様式-5)により、当該年度の実験状況を管理者に報告しなければならない。

第4章 施設等

(飼養保管施設の承認)

- 第19条 動物実験責任者は、飼養保管施設を設置又は変更(以下「設置等」という。)をする場合は、実験動物管理者を経由して別に定める飼養保管施設設置承認申請書(様式-8)を管理者に提出し、承認を得るものとする。
- 2 管理者は、申請された飼養保管施設を動物実験委員会に調査させ、委員会の調査結果及び助言により、承認するか否かを決定し、実験動物管理者を経由して、その結果を動物実験責任者に通知する。
- 3 実験動物の飼養若しくは保管又は動物実験等は、管理者の承認を得た飼養保管施設

でなければ行うことができない。

(飼養保管施設の要件)

第20条 飼養保管施設の設置等に係る要件は以下のとおりとする。

- 一 適切な温度、湿度、換気、明るさ等を保つことができる構造等であること。
- 二 動物種、飼養保管数等に応じた飼育設備を有すること。
- 三 床、内壁等の清掃、消毒等が容易な構造で、器材の洗浄、消毒等を行う衛生設備を有すること。
- 四 実験動物が逸走しない構造及び強度を有すること。
- 五 臭気、騒音、廃棄物等による周辺環境への悪影響を防止する措置がとられていること。
- 六 動物実験責任者が置かれていること。

(実験室の設置)

第21条 動物実験責任者は、飼養保管施設以外において、実験室を設置等する場合は、実験動物管理者を経由して別に定める実験室設置承認申請書(様式-7)を提出し、管理者の承認を得なければならない。

- 2 管理者は、申請された実験室を委員会に調査させ、委員会の調査結果及び助言により、承認するか否かを決定し、実験動物管理者を経由して動物実験責任者に通知する。
- 3 動物実験等は、管理者の承認を得た実験室でなければ行うことができない。また、48時間以内の一時的保管の場合にあっても、同様とする。

(実験室の要件)

第22条 実験室の設置等に係る要件は以下のとおりとする。

- 一 実験動物が逸走しない構造及び強度を有し、実験動物が室内で逸走しても捕獲しやすい環境が維持されていること。
- 二 排泄物、血液等による汚染に対して、清掃及び消毒が容易な構造であること。
- 三 常に清潔な状態を保ち、臭気、騒音、廃棄物等による周辺環境への悪影響を防止する措置がとられていること。

(施設等の維持管理及び改善)

第23条 管理者は、実験動物の適切な管理並びに動物実験等の遂行に必要な施設等の維持管理及び改善に努めなければならない。

(施設等の廃止)

第24条 動物実験責任者は、施設等を廃止する場合は、実験動物管理者を経由して、施設等廃止届(様式-9)により、速やかに管理者に届け出なければならない。

- 2 管理者は、施設等を廃止する場合は、必要に応じて、実験動物管理者と協力し、飼養保管中の実験動物を、他の飼養保管施設に譲り渡すよう努めなければならない。

第5章 実験動物の飼養及び保管

(マニュアルの作成と周知)

- 第25条 動物実験責任者は、飼養及び保管に関するマニュアルを定め、動物実験実施者及び飼養者に周知しなければならない。

(実験動物の健康及び安全の保持)

- 第26条 動物実験責任者、動物実験実施者及び飼養者は、飼養保管基準を遵守し、実験動物の健康及び安全の保持に努めなければならない。

(実験動物の導入)

- 第27条 管理者等は、実験動物の導入にあたって、関係法令及び指針等に基づき適正に管理している機関より導入しなければならない。
- 2 動物実験責任者は、実験動物の導入にあたって、適切な検疫、隔離飼育等を行わなければならない。
- 3 動物実験責任者は、実験動物の飼養環境への順化・順応を図るための必要な措置を講じなければならない。

(給餌・給水)

- 第28条 動物実験責任者、動物実験実施者及び飼養者は、実験動物の生理、生態、習性等に応じて、適切に給餌・給水を行わなければならない。

(健康管理)

- 第29条 動物実験責任者、動物実験実施者及び飼養者は、実験目的以外の傷害及び疾病を予防するため、実験動物に必要な健康管理を行わなければならない。
- 2 動物実験責任者、動物実験実施者及び飼養者は、実験動物が実験目的以外の傷害又は疾病にかかった場合は、適切な治療等を行わなければならない。

(異種又は複数の実験動物の飼育)

- 第30条 動物実験責任者、動物実験実施者及び飼養者は、異種又は複数の実験動物を同一施設内で飼養及び保管する場合は、その組み合わせを考慮した収容を行わなければならない。

(記録の保存及び報告)

第31条 実験動物管理者及び動物実験責任者は、実験動物の入手先、飼育履歴、病歴等に関する記録を整備し、保存しなければならない。

2 実験実施者は、実験動物の飼育に当たっては、飼育動物の全数を仔体も含めて毎日計測し、飼育数管理簿に記録して、動物実験責任者に報告すること。

3 実験実施者は、作業前後に作業したケージごとに動物数変化に誤りのないことを計測・記録すること。

4 実験実施者は、実験動物室の入退出を管理簿に記録すること。

5 動物実験責任者は、飼養保管した実験動物の種類と数等について、定期的に委員会で審査後、管理者に報告しなければならない。

(譲渡の際の情報提供)

第32条 管理者等は、実験動物の譲渡にあたっては、その特性、飼養保管の方法、感染性疾病等に関する情報を提供しなければならない。

(輸送)

第33条 管理者等は、実験動物の輸送にあたって、飼養保管基準を遵守し、実験動物の健康及び安全の確保並びに人への危害防止に努めなければならない。

第6章 安全管理

(危害防止)

第34条 動物実験責任者は、逸走した実験動物の捕獲の方法等をあらかじめ定めなければならない。

2 動物実験責任者は、人に危害を加える等のおそれのある実験動物が施設等外に逸走した場合には、管理者に報告するとともに、速やかに関係機関へ連絡しなければならない。

3 動物実験責任者は、動物実験実施者及び飼養者への実験動物由来の感染症、実験動物による咬傷等に対する予防措置を講じるとともに、感染症等の発生時には必要な措置を講じなければならない。

4 動物実験責任者は、毒へび等の有毒動物の飼養又は保管をする場合は、人への危害の発生の防止のため、飼養保管基準に基づき必要な事項を別に定めなければならない。

5 動物実験責任者は、実験動物の飼養及び動物実験等の実施に関係のない者が実験動物等に接触しないよう、必要な措置を講じなければならない。

(緊急時の対応)

第35条 動物実験責任者は、地震、火災等の緊急時にとるべき措置の計画をあらかじめ

作成し、関係者に対して周知を図らなければならない。

- 2 動物実験責任者は、緊急事態発生時において、実験動物の保護及び実験動物の逸走による危害防止に努めなければならない。

第7章 教育訓練

(教育訓練)

第36条 管理者等は、委員会が年に一回程度主催する以下の事項に関する所定の教育訓練を受けなければならない。

- 一 関係法令、指針等、当院の定める規則等
- 二 動物実験等の方法に関する基本的事項
- 三 実験動物の飼養保管に関する基本的事項
- 四 安全確保及び安全管理に関する事項
- 五 その他適切な動物実験等の実施に関する事項

- 2 委員会は、教育訓練の実施日、教育内容、講師及び受講者名に関する記録を整備し、保存しなければならない。

第8章 自己点検・評価及び検証

(自己点検・評価及び検証)

第37条 管理者は、委員会に、厚生労働省基本指針等に対する適合性に関し自己点検・評価を行わせなければならない。

- 2 委員会は、動物実験等の実施状況等に関する自己点検・評価を年1回行い、その結果を管理者および国立病院機構本部総合研究センターに報告しなければならない。
- 3 委員会は、管理者、実験動物管理者、動物実験責任者、動物実験実施者、飼養者等に、自己点検・評価のための資料を提出させることができる。

第9章 情報の公表

(情報の公表)

第38条 当センターにおける動物実験等に関する規程等、実験動物の飼養保管状況、自己点検・評価及び検証の結果等に関する情報について、毎年1回程度公表するものとする。

第10章 動物実験の外部評価

(外部評価)

第39条 当センターにおける動物実験に関することについて、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団等の外部評価を受けるものとする。

第11章 雑則

(実験動物以外の動物の使用)

第40条 実験動物以外の動物を使用する動物実験等については、飼養保管基準の趣旨に沿って行うよう努めるものとする。

(補則)

第41条 この規程に定めるもののほか、動物実験に関し必要な事項は、別に定めることができる。

附 則

(施行期日)

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

(規程の廃止)

この規程の施行に併せて、次に掲げる従前の規程は廃止する。
独立行政法人国立病院機構東京医療センター動物実験委員会規程

附 則(第7条第1項及び第9条第1項関係)(施行期日)

(施行期日)

この規程は、平成24年11月1日から施行する。

附 則(第3条第2項関係)

(施行期日)

この規程は、平成25年9月5日から施行する。

附 則(第1条、第6条及び第14条関係)(施行期日)

(施行期日)

この規程は、平成27年6月1日から施行する。

附 則(第1条、第2条、第3条、第4条、第6条、第7条、第16条、第17条、第18条、
第19条、第20条、第23条、第24条、第25条、第26条、第27条、第28条、第29条、
第30条、第33条、第35条及び第36条関係)

(施行期日)

この規程は、平成29年3月15日から施行する。

附 則(第13条及び39関係)

(施行期日)

この規程は、平成29年10月30日から施行する。

附 則(第1条及び第2章関係)

(施行期日)

この規程は、平成30年5月1日から施行する。

(施行期日)

この規程は、令和元年6月1日から施行する。

独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター研究員入部綱領

(目的)

第1条 この綱領は、東京医療センター臨床研究センター（以下「感覚器センター」という。）に採用された研究員を適正に管理し、円滑な感覚器センターの運営を図るために、研究員の研究目的、研究期間及び本人履歴等管理に必要な事項を定めるものとする。

(必要書類)

第2条 入部及び退部に必要な書類は、次の各号のとおりとする。また、書類は遅滞なく必ず提出するものとする。

- 一 臨床研究センター入部申込書（様式1）
- 二 誓約書（様式2）
- 三 履歴書（様式3）
- 四 臨床研究センター入部申込書（薬剤師、看護師、事務、その他）（様式4）
- 五 退部願（様式5）

(名簿及び配置図)

第3条 臨床研究センター事務室は、新たに研究員を入部させた場合、感覚器センター名簿及び配置図に記載し、1ヶ月毎に作成する。

(保管)

第4条 第2条に規定する書類については、臨床研究センター事務室で保管する。なお、保管期間は研究員ごとに退部後5年間とする。

(研究期間)

第5条 原則として入部時点において研究期間を定めることとする。

- 2 研究期間が定められない場合においても入部を許可できるが、その場合でも3年間を限度とする。
- 3 研究を継続する場合は、入部申込書（継続）を提出する。なお、その場合には第2条第3号に定める履歴書を省略することができる。
- 4 月の途中に入部した場合は、当該月の初日を起算日とする。そのため、第2項の規定により研究期間が3年間となった場合には、入部した日の3年後の前月末日をもって期間満了とする。
- 5 東京医療センターを退職した場合には、退部したこととする。その場合には、第2条第5号に定める退部願は省略することができる。

(職員の入部)

第6条 東京医療センターの職員が入部する際は、第2条第1号または第4号に定める入部申込書及び第2号に定める誓約書のみとする。

(その他)

第7条 この綱領に定めるもののほか、この綱領の実施に当たり必要な事項は臨床研究センター長が別に定めることができる。

附 則
(施行期日)
この綱領は、平成 25 年 12 月 11 日から施行する。

編集後記

WHO が新型コロナウイルスのパンデミックの非常事態宣言を世界中に向かって発表したのは 2020 年 1 月 30 日であった。わが国でも感染が拡大し始めたころである。臨床研究センター主催で 3 月 6 日（金）に予定された第 15 回感覚器シンポジウムは同じテーマ・同じ内容と同じ演者のまま 1 年延期することになった。臨床研究センターの重要な活動は感覚器の研究と成果の発表により医学への発展に寄与することにある。研究の発表の方法には学会発表と論文による発表がある。新型コロナウイルスはヒトからヒトへ容易に感染するため 3 月～8 月にかけての各科の学会や研究会は次々と中止あるいは延期になった。このような状況になって初めて「学会」は研究者への心を刺激し研究の発展に大きな影響を与える存在であることが知らしめられた。現在は論文の執筆と発表に時間を使うことに価値を見出す人も多くなっている。来年度の東京医療センターの臨床研究センターの年報には学会発表の件数が激減する一方、発表論文数の激増がみられるかもしれない。

東京医療センターの診療活動も 3 月以降大きな影響を受けている。外来受診患者数と手術件数の減少である。大学病院では 4 月になって手術の全面的な中止が全国的に波及した。病院の経営に大きな影響を受けることは必至である。国立病院機構も同様であろう。それが研究費の支援にも及ぼす可能性がある。新型コロナウイルス感染拡大の終息後の世界はこれまでと大きく異なることが予想され、著名な哲学者や経済学者がそれぞれの歴史的な分析を述べ、これまでのグローバル化の動きから「自国中心主義への回帰」を予想している。科学や医学の世界にはどのような影響があるであろうか。

この編集後記を書いている 5 月 11 日（月）の 13 時時点での新型コロナウイルス感染者数と死者数は、世界の統計では感染者数 4,101,699 人、死者数 282,709 人で現在も感染拡大がおさまらない。米国は感染者数 1,329,260 人、死者 79,526 人、日本では（5 月 11 日 20 時現在）累計感染者数 15,798 人、死亡者数 621 人である。CNN ニュースや新聞報道をみると毎日数字が大きくなるばかりである。後世の人々はなぜ感染の波及が止められなかったか厳しい批判をすることであろう。東京では電車に乗る人も少なく、多くの店はクローズドされ、これまで見たこともない閑散とした風景である。誰もが以前の日常に戻ることを願っているが、それがいつになるのかわからない怖さを抱えながら生活している。「命がある限り復活できる」と言い聞かせつつ東京医療センターでの診療、臨床研究センターでの研究と教育活動を間断なく続けている。このような状況下での臨床研究センターの事務室の皆さんの御協力に感謝を申し上げたい。3 月末で病院長の大島久二先生が退任された。大島先生は臨床研究センターのセンター長代理として 2017 年 4 月から 2020 年 3 月までの 3 年間その発展に尽力されたことに敬意を表すると同時にセンターを代表して心から御礼を申し上げ、編集後記を締めくくりにしたい。

名誉臨床研究センター長
加我 君孝

独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
2019年度研究年報

2020年10月発行

発行 独立行政法人国立病院機構
東京医療センター
臨床研究センター
〒152-8902
東京都目黒区東が丘2-5-1

印刷 株式会社 祖谷印刷所

National Institute of Sensory Organs
National Hospital Organization Tokyo Medical Center
Founded in 2003