

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

## 2020

NO.18

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

2020

National Institute of Sensory Organs

National Hospital Organization Tokyo Medical Center



臨床研究センター 研究年報 2020

巻頭言

東京医療センター 院長 新木一弘

全国の国立病院機構(NHO)には現在、臨床研究センターが10病院、臨床研究部が75病院の計85病院に臨床研究組織が設置されている。当院は臨床研究センターのある10病院の1つである。NHOでは臨床研究の活動実績を毎年評価し、臨床研究センターの基準の見直しも行われている。2020年度まででNHOからの運営費交付金による支援が皆減されることになり、2021年度からは病院資金からの助成金で支援が行われることになり、今後臨床研究センターの運営は厳しいものになると予想されている。それだけに臨床研究および治験の活発化と競争的研究費の獲得が今まで以上に重要となるであろう。

2020年度も研究センターの5つの研究部からはImpact Factorの高いBMJ、J Biol Chem、Sci RepやAm J Ophthalmolといった一流誌に数多くの研究結果が報告された。分子細胞生物学研究部では遺伝性緑内障の発症機序を以前報告しているが、視覚障害者の1%を占める加齢黄斑変性の発症機序についての研究結果が報告された。視覚研究部では遺伝性網膜疾患のレジストリ研究が進み、黄斑ジストロフィの症例登録数は東日本の大学・病院で最多となり、遺伝性網膜疾患の中心的研究施設となっている。そして遺伝性網膜疾患の病態解明だけでなく、来年度日本で最初の遺伝子治療に向けての準備が進められている。聴覚・平衡覚研究部では遺伝性難聴のゲノム情報のデータベースの拡充が一層進められ、新規難聴遺伝子の報告が発表された。人工臓器・機器開発研究部では新型コロナウイルス感染拡大の中でCovid-19に関する注目すべき報告がなされている。

2018年に当院では臨床研究支援センターを設置し、倫理委員会の審査に向けての事前審査等の臨床研究の支援を行ってきた。倫理委員会の事前審査では本審査か迅速審査とするかの基準を設け、可能なものは迅速審査とした。2019年度の倫理委員会の審査課題数は157件であったが、2020年は新型コロナウイルス感染症の終息見込みが立たない中で181件の審査課題が提出された。うち154件を迅速審査とし、本審査が必要とされた27件では十分な審議が行われた。年々臨床研究の課題数が増え、当院での臨床研究が益々活発化することを期待しているところである。

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〕	5
〔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〕	35
----------------------------	----

### 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〕	55
---------------------	----

## 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	83
視覚研究部	97
聴覚・平衡覚研究部	111
人工臓器・機器開発研究部	123
分子細胞生物学研究部	131

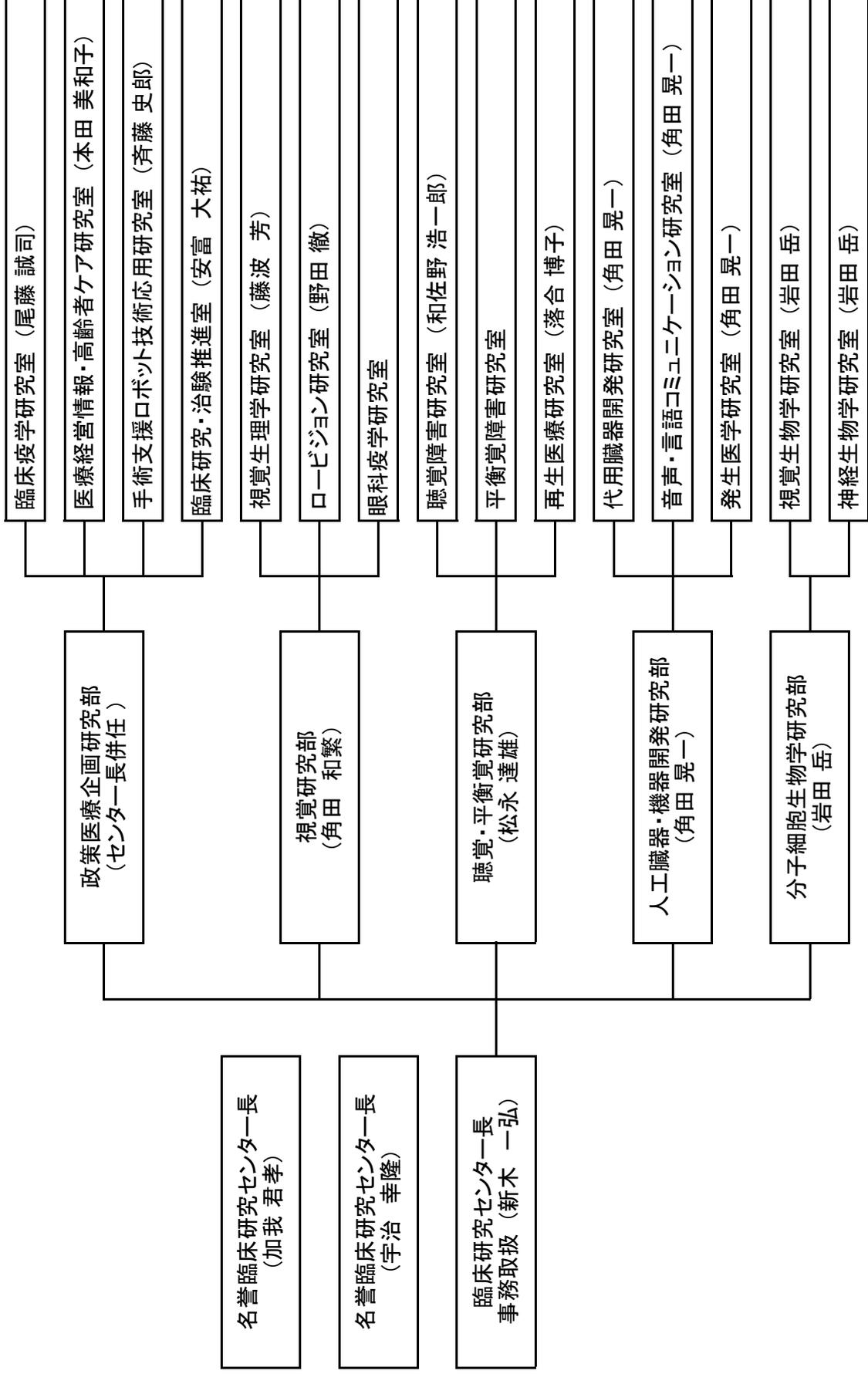
III. 研究費	137
----------	-----

IV. 組織表	145
---------	-----

V. 綱領・規程など	149
------------	-----

編集後記	171
------	-----

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

安富 大祐 室長



## 1. 臨床疫学研究室

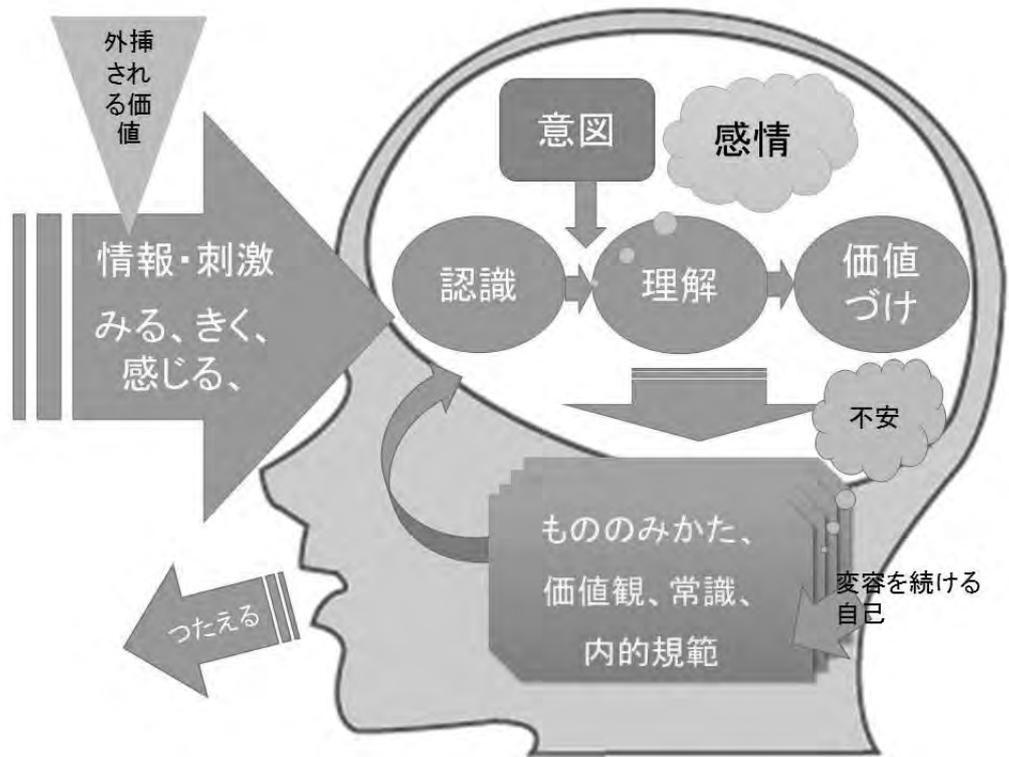
臨床疫学研究室では、文部科学研究費や国立病院機構運営費交付金研究費で行われる多施設共同臨床研究等、さまざまな臨床研究を行っています。

- ・ 2020年度より、科研費 基盤研究B「高度情報技術が実装された臨床現場における患者-医療者の意思決定プロセスと役割」を当研究室 尾藤が研究責任者として開始しました。AI/IoT などの新規情報技術が医療現場に参入した際、それら分析・個別化された決断根拠に関する情報は、患者の「思考する意識（理解・認識・価値・規範/価値観）」に対してどのように作用し、影響するのか。さらには、意思決定プロセスに対してどのように作用するのかについて明らかにするための研究事業です。概要は以下にアクセスしてください。

<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-20H03922/>

- ・ 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



## 高度情報技術が実装された臨床現場における 患者-医療者の意思決定プロセスと役割

尾藤誠司  
(臨床疫学研究室)

### 【研究費】

科研費 基盤研究 B (2020 年度-2022 年度)

<キーワード> 意思決定、人工知能、倫理ジレンマ、対話

### 【目的】

2020 年度は、AI/IoT などの新規情報技術が医療現場に参入した際、それら分析・個別化された決断根拠に関する情報は、患者の「思考する意識 (理解・認識・価値・規範/価値観)」に対してどのように作用し、影響するのか。さらには、意思決定プロセスに対してどのように作用するのか、という問いに対して、以下の分担事業を行った。

### 【方法】

1. 高度情報技術が実装された臨床現場における患者の医療に関する意思決定プロセスに関する質的分析 (菊地グループ) : 2020 年 10 月に東京医療センター倫理審査委員会での承認を受けたのち、自らが患者として臨床上の重要な意思決定に関わる体験をした方々に対して個別インタビューを行うとともに、理論形成補完を目的としたグループインタビューも実施した。現在、インタビューによって得られたデータを解析し、ボトムアップでの理論形成を開始している。
2. 人生を変える健康関連情報を知った患者の賢明な臨床意思決定を実現するための考察 (浅井グループ) : 当該テーマにおけるシステマティック・レビューを行い、すでに論文投稿を完了し、掲載予定の段階である。
3. “患者-医療者関係”から、“患者-情報技術-医療者関係”へと健康情報を取り扱う関係性が変化したときに予想される変化と懸念、さらにはその対策に関する概念モデル形成 (松村グループ) : 実証データの分析も踏まえつつ、近未来において、臨床情報の取り扱われ方が変化し、人工知能などの情報技術が参入した場合における懸念事項と対策についての理論化を進めている。2021 年度中には分析および論文化まで終了する見込みが立っている。

### 【進捗状況】

新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い、インタビュー調査など、本来対面型で行う調査の実施については大きな制限があったが、研究計画を対面調査ではなくオンライン面談型の調査と

[臨床疫学研究室]

して立案しなおした。そのため、当初の計画通りの調査を無事実施することができた。

**【今後の推進方策】**

現時点では当初の研究計画通り、あるいはそれ以上の好ましい状況で研究計画は進行している。今後も、当初の研究計画に準拠しつつ、2021年度に計画されているシナリオシミュレーションを用いた実証的調査を中心に事業を進捗する予定である。

2020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）

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った。その結果をふまえ、援助を必要とするHIV陽性者の受け入れに関する検討資料となることをめざし、各施設の経験と要望をまとめた小冊子を作成し、webサイトでも公開した。

- 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）

研究②③は、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る。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。

#### 1) 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る。本年度はCRESTチーム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たコミュニケーション技術の分析の継続研究を行った。さらに、九州大学と拡張現実を用いたシミュレーション・トレーニングシステムを開発し、人工知能を用いてコミュニケーション技術のリアルタイム評価手法を開発した。

#### 2) 教育・広報活動

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、群馬大学医学部、富山県立大学看護学部などで医学部学生、教員、看護職員等を対象とした講義を行いました。市民向けには市民公開講座を本年度も実施した。さらに日本ユマニチュード学会の事務局としての活動も行なっている。

### 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込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。就学時に WPSI 言語知能検査で評価を行っている。就学後から成人期に至るまでフォローアップしている。

##### 2. 幼児、成人の人工内耳埋込術

当院の人工内耳埋込術の件数は近年年間 65 件前後という全国的にもトップ 5 に入るレベルを維持している（図 1）。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件数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。

##### □ Auditory Neuropathy の人工内耳と両耳聴の成立機序（文部科学省科研費基盤 C）

Auditory Neuropathy Spectrum Disorder の幼児に対して両側人工内耳埋込術を行ってきた。年齢が 8 歳～10 歳に達したところで両耳聴検査を実施し、両耳分離、両耳融合、方

向感検査を実施すべく取り組んでいる。両耳聴は聴皮質レベルで成立することを示唆する研究の成果が明らかになりつつある。

□ 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。中枢前庭代償の役割が明らかになりつつある。

□ 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 と Vestibular Neuropathy の合併の有無を研究し、約半数に Vestibular Neuropathy が合併していることを明らかにした。

□ 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。形成外耳道に感染が生じないようにする術式を工夫している。(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覚が開発された。両耳装用による方向感能力を研究する。

□ 聴皮質障害と皮質聾

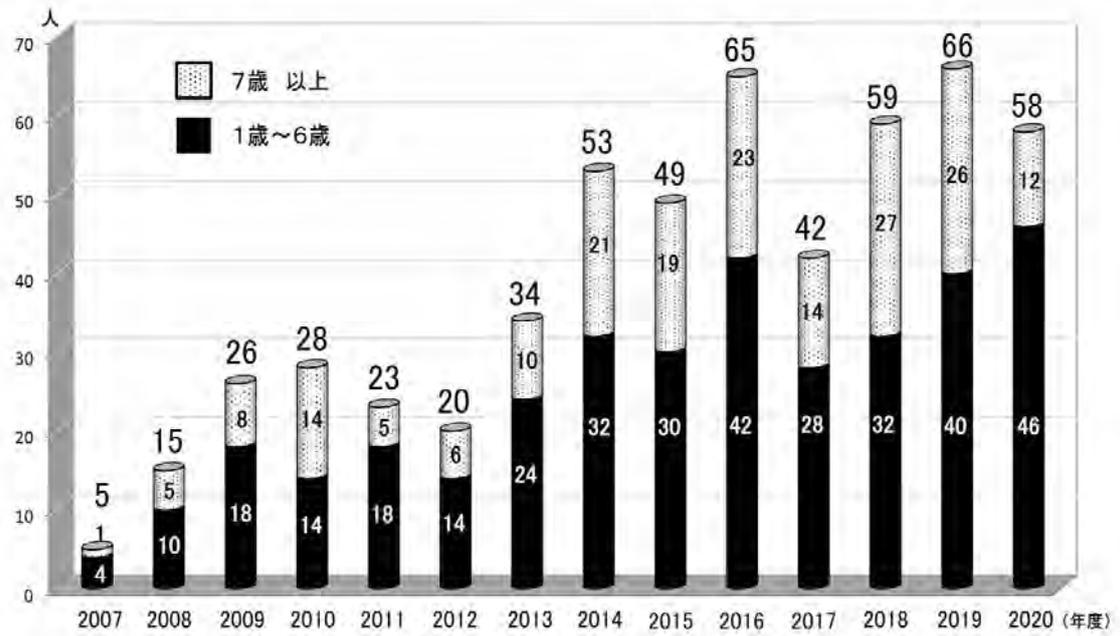
左半球側頭頭頂葉の損傷による聴覚的理解の障害症例を 1 例、両側聴皮質、聴放線障害が原因の聴覚失認 3 例、皮質聾 1 例の言語訓練を外来で行い脳の聴覚を介さない認知機能を観察している。

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

言語聴覚センター (国際医療福祉大学大田原) で 5 年間に約 60 名、東京医療センターではこの 1 年で既に 30 名の主に成人が APD を訴え受診している。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。APD の検査法のテキストの監修をした。

(文責 : 加我君孝)

図 1. 東京医療センター 人工内耳手術件数 (2007.4~2021.3)



## Research 1

### The effect of multimodal comprehensive care methodology training on oral health care professionals' empathy for patients with dementia

Masaki Kobayashi<sup>1</sup>; Mio Ito<sup>2</sup>; Yasuyuki Iwasa<sup>3</sup>; Yoshiko Motohashi<sup>4</sup>; Ayako Edahiro<sup>4</sup>; Maki Shirobe<sup>4</sup>; Hirohiko Hirano<sup>4</sup>; Yves Gineste<sup>1,5</sup> Miwako Honda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatric Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Gunma University Graduate School of Health Science, Gunma, Japan

<sup>3</sup>Department of Dentistry, Haradoi Hospital, Fukuoka-city, Fukuoka, Japan

<sup>4</sup>Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

<sup>5</sup>IGM-France, Saint-Laurent-de-la-Salanque, France, 66250

#### Abstract

**Background:** The prevalence of oral diseases in people with dementia has increased, and patients with dementia have worse oral health than people without dementia. However, in the provision of oral care, these patients often exhibit care-resistant behaviours. Empathy is important for health care professionals who provide dental care for people with dementia. A study was conducted to assess whether a multimodal comprehensive care methodology training programme, Humanitude™, was associated with an improvement in empathy for people with dementia among oral health care professionals.

**Methods:** This research was a pre-post prospective study. A total of 45 dentists and dental hygienists participated in a 7-hour multimodal comprehensive care methodology training programme. Participants' empathy for their patients was evaluated with the Jefferson Scale of Physician Empathy-Health Professionals Version (JSPE-HP) before the training and one month after the training (primary outcome). Each participant listed 3 patients with poor oral health due to the refusal of usual oral care or dental treatment from his or her clinical practice. The oral health of the 3 care-resistant patients listed by each participant was evaluated by the Oral Health Assessment Tool (OHAT) before the training and one month after the training (secondary outcome).

**Results:** The post-training response rate was 87% (21 dentists and 18 dental hygienists). From pre-training to post-training, the multimodal comprehensive care methodology training significantly increased the mean empathy score (from 113.97 to 122.95,  $P < 0.05$ , effect size=0.9). Regardless of gender, profession and years of clinical experience, all post-training subgroup scores were higher than the pre-training subgroup scores. The tongue, natural teeth, and oral hygiene scores of patients with dementia who resisted usual oral care or dental treatment, as assessed by the OHAT, were significantly improved compared with those before the training.

**Conclusions:** The multimodal comprehensive care methodology training was associated with an improvement in oral health professionals' empathy for patients with dementia.

This study result was presented at Alzheimer's association international conference, 2020.7.30. online.

## Research 2

### **The reduction of family caregiver's burden by innovative video-based remote coaching system with the multimodal comprehensive care methodology for dementia: a feasible study**

Masaki Kobayashi<sup>1</sup>, Saki Une<sup>1</sup>, Yves Gineste<sup>1</sup>, Miwako Honda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatric Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

#### **Abstract**

**Background:** Family caregivers experience psychological, physical and social burdens in caring for dementia. A study was conducted to assess the feasibility of a video-based remote coaching system with multimodal comprehensive care methodology training to reduce care burden of the family caregivers of people with dementia at home.

**Methods:** A pre-post prospective study is designed. A total of 6 family caregivers participated. Firstly, they had on-site trainings of a multimodal comprehensive care methodology. Following on-site training, participants recorded their care at home by iPad and sent it out via online. The evaluation of the video was done by the innovative system to record the comment of the coach in the video, and simultaneously to draw recommended movings of caregivers with arrows on the video by the coach. The participants reviewed the video and practice at home. Duration of the coaching was for 3 months. Feasibility were analyzed by Zarit Burden Interview (ZBI) score, semi-structured interviews, and questionnaires.

**Results:** 6 participants participated. Of these, 4 completed the 3-months follow-up. The reason of drop-out was difficulty to use iPad. ZBI-score decreased (41.3 to 40.0, P=0.95) but not statistically significant. 4 participants were satisfied with the program in interviews.

**Conclusions:** This feasibility study of innovative remote coaching system with multimodal care methodology suggests to reduce family caregiver burden for patients

with dementia. Expanded study need to be followed.

This study result was presented at International congress of the European Union Geriatric Medicine Society. 2020.10.7. online.

### **Research 3**

#### **Effect of an educational method that uses role playing for care communication techniques with patients with dementia**

Aoyagi H<sup>1</sup>, Takeuchi T<sup>1</sup>, Okamoto E<sup>1</sup>, Touyama H<sup>1</sup>, Honda M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nursing, Toyama Prefectural University, Toyama, Japan

<sup>2</sup>Department of Geriatric Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

#### **Purpose**

As the number of people with dementia increases, teaching techniques for care of people with dementia is becoming more important in nursing education. In this study, using an informatics approach, we showed the effects of a “care communication technique educational method” that uses role playing for university faculty members.

#### **Methods**

Subjects: The subjects were 13 nursing faculty members who teach care communication (course name: Nursing Care and Humanitude) to students of the Faculty of Nursing.

Period: Five days in August 2018.

Ethical considerations: Approval was obtained from our university’s Ethics Review Board. Research participants were informed in writing that they could withdraw at any time; that the study would not affect their work; and that the analysis and report would be done using research IDs with individual names deleted so that individuals could not be identified.

Procedures: (1) Prior evaluation: The faculty members playing the role of a nurse, wearing a first-person video camera (eyeglass type), performed care communication with faculty members in the role of a patient with dementia, during a change of position from a supine to a left supine. (2) They participated in an intensive five-day training program for care techniques. The care technology education was taught by an instructor certified in a comprehensive care technique (Humanitude) that uses the senses, emotions, and language. (3) Ex-post evaluation: Care techniques were performed by the same pairs as in the prior evaluation and filmed with the first-person video camera.

Analysis: The eye contact rate (percentage of time that the nurse looked at the face of the patient during the care time) and the mean mutual facial distance (mean distance

between the faces of the patient and nurse) were calculated using the video. The results before and after training were compared. Comparison was also done with the eye contact rate and mean mutual facial distance when the instructor performed the care techniques under the same conditions.

### **Results**

Both eye contact rate and mean mutual facial distance improved from before to after training in 6 of the 13 participants. The average eye contact rate of these 6 participants before training was 35.0% and increased to 52.2% after training. The mean mutual facial distance was 158.2 cm before training and decreased to 38.8 cm after training. The target values were the instructor's eye contact rate of 70.0% and mean mutual facial distance of 32.6 cm. After training, the average eye contact rate of the 13 participants was 41.7% and the mean mutual facial distance was 43.0 cm. The target achievement rate was 59.6% for the former and 75.8% for the latter.

### **Discussion**

The above results show a certain effect from this educational method. At the same time, they suggested the difficulty of maintaining eye contact (care communication) while providing care such as help with position changes to people with cognitive decline.

This study result was presented at the 34<sup>th</sup> Alzheimer's disease international, 2020.12.10. online

### **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

## Auditory Neuropathy 症例に対する両側人工内耳埋込術による両耳聴の研究

加我 君孝  
(医療経営情報研究室)

### 要 約

1996年、Kagaら、Starrらによって初めて報告された Auditory Neuropathy (AN) は人工内耳埋込術による聴覚の再獲得が可能となる。医療経営情報研究室は世界の AN 研究の拠点のひとつとして取り組んでいる。先天性の AN は Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSND) として扱われるようになった。そのタイプ 2 とタイプ 3 は両側人工内耳埋込術で聴覚・音声・言語が獲得されるだけでなく、両耳聴も脳のレベルで獲得されることが明らかとなった。思春期・成人期発症 AN 例も人工内耳埋込術で聴覚が再獲得され、QOL の向上が実現した。

### 目 的

聴覚障害である AN を幼児期の先天性の ANSD と思春期発症例の 2 群に分けて人工内耳埋込術によって聴覚が獲得されるか研究した。ANSND では聴覚のみではなく音声言語も獲得されるか調べることにした。両側人工内耳埋込術によって両耳聴が実現するかについても調べることにした。

### 対象および方法

対象：AN は症状が難聴である。他覚的聴覚検査の耳音響放射検査は正常、ABR は無反応を呈する。本研究では先天性障害例と後天性障害例を研究の対象にした。先天性障害例は Auditory Neuropathy Spectrum Disorder という名称が与えられるようになった。治療のために人工内耳埋込術例を対象とした。後天性障害例は思春期以後の発症例を対象とした。

方法：聴覚の評価は純音による左・右・両耳の聴力検査、言語については単音節・単語・文の単耳および両耳の認知検査、最後に方向感検査を行い調べた。

### 結 果

1. 小児の ANSD はわれわれの分類のタイプ 2 とタイプ 3a と 3b も両側人工内耳埋込術により両耳聴および音声と言語を獲得することが明らかとなった。
2. 思春期あるいは成人期発症の AN は人工内耳埋込術によって聴覚の再獲得することが明らかとなった。

※配信元：メディカルトリビューン

- ・オーディトリー・ニューロパシー 子供の聴覚 心配なら受診を  
岩手日日 令和 2(2020)年 5 月 25 日 (月)、p4.
- ・オーディトリー・ニューロパシー 極端に悪い聞き取り 知的・発達障害と診断される子  
も 八重山毎日新聞 令和 2 (2020) 年 6 月 25 日 (木)、p4.
- ・オーディトリー・ニューロパシー 極端に悪い聞き取り 知的・発達障害と診断される子  
も 十勝毎日新聞 令和 2(2020)年 7 月 6 日 (月)、p8.
- ・極端に悪い聞き取り オーディオトリー・ニューロパシー 知的・発達障害と診断される子  
も 釧路新聞 令和 2(2002)年 7 月 12 日 (日)、p12.
- ・極端に悪い聞き取り オーディオトリー・ニューロパシー 知的・発達障害と診断される子  
も 苫小牧民放 令和 2(2002)年 7 月 16 日 (木)、p6.

※掲載記事の一例

2020年(令和2年)7月16日(木曜日) (第3種郵便物認可) 苫小牧民報

## 極端に悪い聞き取り

### 知的・発達障害と診断される子も

オーディトリー・ニューロパシー (AN) は、1996年に初めて報告された聴覚障害だ。同年に発表された2件の論文のうち、一方を報告した東京医療センター(東京都目黒区)臨床研究(感覚器)センター名誉センター長の加我君孝医師は「特に子どものANは、言葉の発達のためにも早期に発見して治療を行う必要があります」と話す。



言葉の発達が遅く、聞こえに心配があれば、早めに聴覚専門の医療機関へ

▽検査によっては正常に ANを発症すると、中高音域は音として比較的よく聞こえるのに、言葉の聞き取りが極端に悪くなる。聞こえの程度を調べる純音聴力検査と、正確に聞こえているかを見る語音聴力検査で、内耳に障害がある難聴(感音難聴)とは異なる特徴を示す。また、音を受け取る内耳に障害がないかを調べる歪(CI)すめ成分耳音響放射検査(DPOAE)と、内耳から脳への神経経の伝達経路に異常がないかを調べる聴性脳幹反応検査(ABR)を行うと、通常の感音難聴とは違う結果が出る。加我医師は「通常の感音難

聴はDPOAEもABRも無反応だが、ANはDPOAEが正常、ABRが無反応となります。内耳では聞こえているのに、脳で聞き取れない状態です」と説明する。

▽3歳までに人工内耳を 問題は、ANが疑われる新生児が、先天性難聴の約5%前後存在することだ。新生児の聞こえを調べる新生児聴覚スクリーニング検査が推奨されているが、検査自体を行っていない施設もあり、行ってもDPOAEのみだとANが見逃されてしまう。加我医師は「ANは耳に響いて言葉の障害が目立つ子どもは、知的障害や発達障害と診断されて

しまことも少なくありません」と指摘する。

新生児ANの場合、発達とともに主にDPOAEが正常化して聴覚と言語の障害がなくなるのDPOAEも無反応となり重度の難聴になるDPOAEもABRも変化なしのいずれかになるといふ変化は1歳3歳ごろまでに生じるため、いかに早い段階で発見して治療を行うかで、言葉の成長が大きく左右される。

治療は、多くの場合が人工内耳手術の適応になるが、一部に補聴器が有効なタイプもある。子どもに人工内耳を入れる場合は、成長の過程を考慮して、遅くとも3歳くらい

までが望ましい。

・加我医師は「言葉の発達が遅く、少しでも聞こえが心配だと感じたら、周囲の意見に感ぜられず聴覚専門の医療機関を受診してください」と呼び掛けている。聴覚聴力検査が可能な医療機関は、日本耳鼻咽喉科学会のホームページ：<http://www.jibika.or.jp/>で確認できる。(メディカルトリビューン11時

東京医療センターの所在地は、郵便番号152-8500 2 東京都目黒区東が丘の5の1 電話03(3)411-0111



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。豚を用いた手術研修は費用がかかるため、その予算の調達が必須であり、今後の課題となっています。

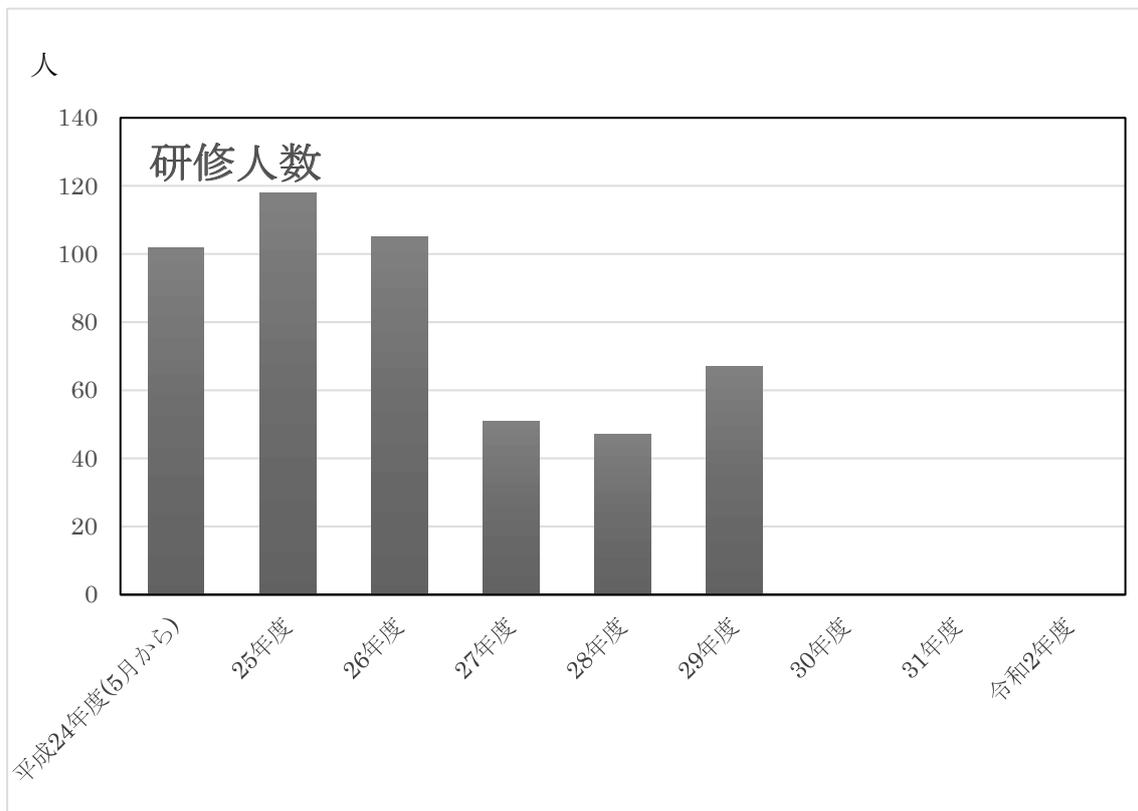
表 1 トレーニングセンター稼働実績（件数）

	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
令和 2 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
令和 2 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、2020年度も日本医療研究開発機構（AMED）の中央IRB促進事業による東京地域意見交換会が実施されることとなり、認定臨床研究審査委員会（CRB）事務局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、2020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

2020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16課題、医師主導の新規治験は1課題であった。特に、当院で初めて遺伝子治療用製品の治験を受託することができた。再生医療等製品の治験においてはGCPだけでなくカルタヘナ法を順守して実施する必要があるため、第一種使用規程に対応した治験製品の調製など、院内の体制整備を行った。また、COVID-19感染症の影響により、多くの治験において新規組入れが一時中断となる中、COVID-19による機械換気を要する肺炎患者を対象とした医師主導治験を実施し、COVID-19感染症患者への各種対応、代諾者による同意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。さらに、2021年2月よりCOVID-19に対するワクチン接種が開始となり、当院は先行接種施設となったため、コホート調査に協力することとなった。ワクチンの薬事承認から外部倫理審査委員会への申請及び承認、院長許可、初回接種までわずか3

日間と、国からの要請で非常にタイトなスケジュールを求められたが、これまでの研究支援の経験を活かし、安全に実施することができた。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 2 年が経過したが、被験者の組入れが難航しているとのことで研究中止となり、研究者が行うべき各種手続きの支援を行った。2021 年 3 月 31 日で臨床研究審査委員会の認定取得から 3 年となったが、法で規定されている認定の更新要件を満たさなかったため、本年度で廃止となった。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 促進事業による東京地域意見交換会の活動に関しては、2020 年 7 月 28 日、10 月 20 日、2021 年 2 月 15 日に意見交換会が Web にて開催された。研究者及び CRB 委員に対しアンケート調査を行うことにより、それぞれに対する課題・改善策を検討した。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 COVID-19 感染拡大による影響により、実務者会議及び連絡会議を開催することができなかったが、会員同士、COVID-19 感染拡大状況下における治験・臨床研究の実施について情報交換を行うことによって、適切に治験・臨床研究を遂行することができた。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      眼科疫学研究室 )

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。

視覚研究部では藤波室長を中心に最新の遺伝子導入治療の準備を数年前から行っておりましたが、本年3月には、難治性網膜疾患であるRPE65遺伝子関連網膜症（レーベル先天黒内障）に対して、アジアとして初めての遺伝子導入治療（臨床治験）を行いました。視覚研究部では国際的な臨床治験の基準を満たした各種検査施設が整備されており、本臨床治験の成功によって、一日も早く網膜ジストロフィに対する本格的な治療が開始されることを目指しています。

また視覚研究部では、全国の遺伝性網膜疾患（網膜ジストロフィ）の情報を集約するプロジェクト（JEGC）を分子細胞生物学研究部と共同で継続しており、2000例を超える匿名化された臨床情報と眼底イメージング解析、遺伝学的解析結果の情報等が症例登録システムに収集されています。これらの情報を元に多施設共同研究を数多く推進し、本年度も各疾患の最新知見について20報以上の論文として報告してきました。これらの成果により日本人における表現型・遺伝子型の特異性が明らかとなり、現在進めている疾患治療にあたって重要な情報として役立てられます。

網膜変性症外来では、通常の眼科診療では診断が困難な遺伝性網膜疾患や、原因の分からない視力・視野障害全般を対象として、地域のクリニックから全国の大学病院まで幅広い患者さんにご来院いただいています。初診時には症状・経過について詳細にお尋ねしたうえで、各種の機能的検査、網膜画像検査、電気生理学的検査等を行い、専門性の高い診療を行っております。また令和2年度より、臨床遺伝センター眼科部門として、遺伝性眼科疾患外来を開設しました。臨床遺伝専門医の藤波医師により、すでに診断が確定した遺伝性網膜疾患の患者様に対して、遺伝カウンセリング、遺伝子検査（自費診療）を行い、最新の遺伝学的治療についての情報提供を行っています。このように遺伝性網膜疾患の患者に対しては、眼科的検査・診断から、遺伝カウンセリング、遺伝学的診断、そして遺伝子治療の導入まで、一貫したシステムのもとで診療・治療が行われており、本外来は国内における診療の重要拠点として位置付けられています。

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。

## CRX 関連網膜症の臨床的および分子遺伝学的スペクトラム -常染色体優性錐体ジストロフィにおけるホットスポットの同定-

藤波 芳

(視覚研究部、視覚生理学研究室)

### 要約

遺伝性網膜疾患 (IRD) は主要な失明原因の一つであり、*CRX* は常染色体優性 (AD) および劣性 (AR) の原因バリエントが報告されている遺伝子の一つである。本研究では、Japan Eye Genetics Consortium (JEGC) に登録された日本人の IRD 患者 730 人の中から、*CRX* 関連網膜疾患 (*CRX*-RD) の 13 家族 18 症例を対象とし、眼科的検査をもとに表現型のサブグループ分類を行った。発症/最新検査年齢の中央値は 45.0/62.5 歳 (15-77/25-94) であった。右眼/左眼の視力中央値は 0.52/0.40 (-0.08-2.00/-0.18-1.70) LogMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) 単位であった。表現型サブグループは、黄斑ジストロフィが 1 家族、錐体ジストロフィ (CORD) が 9 家族、網膜色素変性症 (RP) が 3 家族であった。*CRX* バリエントの *in silico* 解析を行い、遺伝形式や短縮型バリエントの有無に基づく遺伝子型のサブグループ解析を行った。コホート全体において、3 つの新規ヘテロ接合型バリエント (p.R43H、p.P145Lfs\*42、p.P197Afs\*22) を含む 8 つの *CRX* 病的バリエントが同定された。表現型と遺伝子型のサブグループ間に関連傾向を認め、遺伝子型表現型関連が明らかとなった。ADCORD における *CRX*-RD の割合は、日本人コホートでは 39.1% と高く、多くの場合、晩期発症 (60 歳代) の比較的軽症の表現型 (CORD) を示した。この軽症の表現型の背景として、ホメオドメイン内に位置するヘテロ接合のミスセンス変異が頻繁に同定される事実 (ホットスポットの存在) が考察される。今回の大規模コホート研究により、日本人における *CRX*-RD の疾患スペクトラムが明らかとなり、病態理解、患者カウンセリング、治療導入へのエビデンスとして利活用される事が望まれる。

### 本文

#### 背景

遺伝性網膜疾患 (IRD) は、先進国における成人および小児の主要な失明原因の一つであり網膜色素変性症 (RP)、錐体・桿体ジストロフィ (CORD)、スターガルト病 (STGD)、黄斑ジストロフィ (MD)、レーバー先天黒内障 (LCA) などがある。IRD には、常染色体優性遺伝 (AD)、常染色体劣性遺伝 (AR)、X 連鎖遺伝、ミトコンドリア遺伝などの異なる遺伝パターンが見られる。例えば、*GUCY2D*、*BEST1*、*PROM1* などの遺伝子では遺伝形式が異なると表現型が異なる。一方で、*ABCA4*、*PRPH2*、*RPGR* では、遺伝形式が同様であっても表現型が異なる。

*CRX* は、ホメオボックス遺伝子の OTX ファミリーと高い相同性を持つ錐体桿体ホメオボックス含有遺伝子 (OMIM: 602225) として表記され、19q13.33 に位置し、光受容体の発生と維持に重要な 299 アミノ酸からなるホメオドメイン転写因子をコードする 4 つのエク

ソンを含んでいる。*CRX*は、脊椎動物の網膜視細胞や松果体細胞に主に発現しており、神経網膜特異的ロイシンジッパータンパク質(NRL)、網膜ホメオボックスタンパク質(RAX)、核受容体サブファミリー2 グループ E メンバー3 (NR2E3)などの他の転写因子との相互作用により、視細胞の分化・維持に重要な役割を果たしていることが動物実験で示されている。

1994年にADCORDの遺伝子座と遺伝子(CORD2)が初めてマッピングされ、*CRX*と同等された。それ以来、*CRX*遺伝子の90以上のバリエーションが、CORD、LCA、MD、RPなど、IRDのさまざまな表現型と関連している事が報告されている(The Human Gene Mutation Database; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>; accessed on 1 August 2018)。既報の家系ではADが主な遺伝様式であるが、日本人を含む少数の患者では、ホモ接合バリエーションによるRPやLCAが報告されている。

*CRX*関連網膜疾患(CRX-RD)の研究は、CORDやRP/LCAといった表現型ごとに個別に行われることが多く、この手法では、表現型の違いや遺伝様式の違いを考慮した上で、この疾患を包括的に理解することは困難である。IRDに関する標準的な臨床検査と遺伝子検査を行う大規模なコホート研究を行うことが、このような問題を解決するために必要である。

本研究の目的は、IRDと診断された日本人被験者の大規模コホートにおいて、*CRX*-RDの臨床的および分子遺伝学的特徴を明らかにすることである。

## 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、730家系1294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、主訴、疾患の発症年齢、LogMAR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。

### (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

IRDの臨床診断を受け、*CRX*病的バリエーションを有する18名の被験者を同定した。

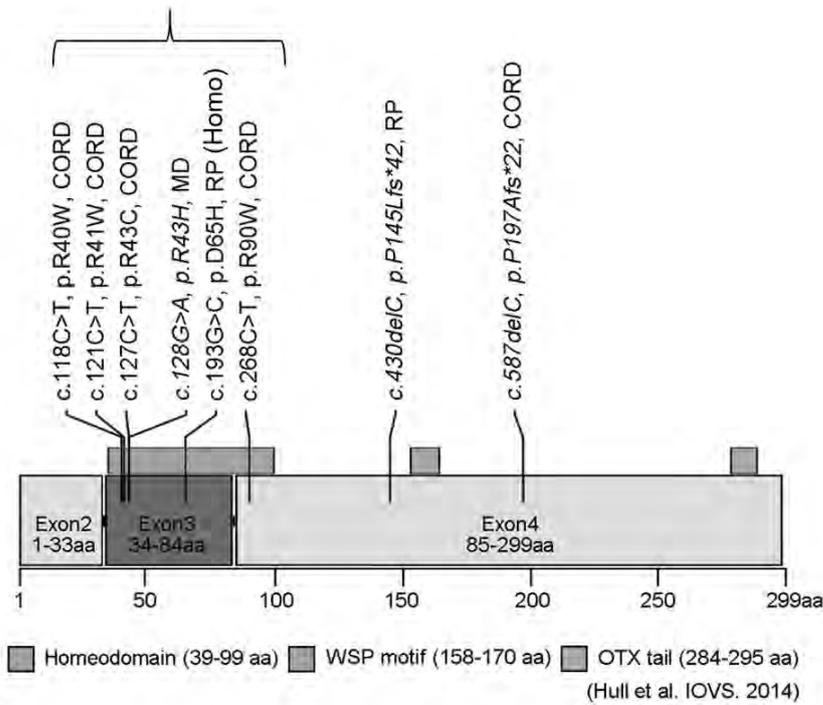
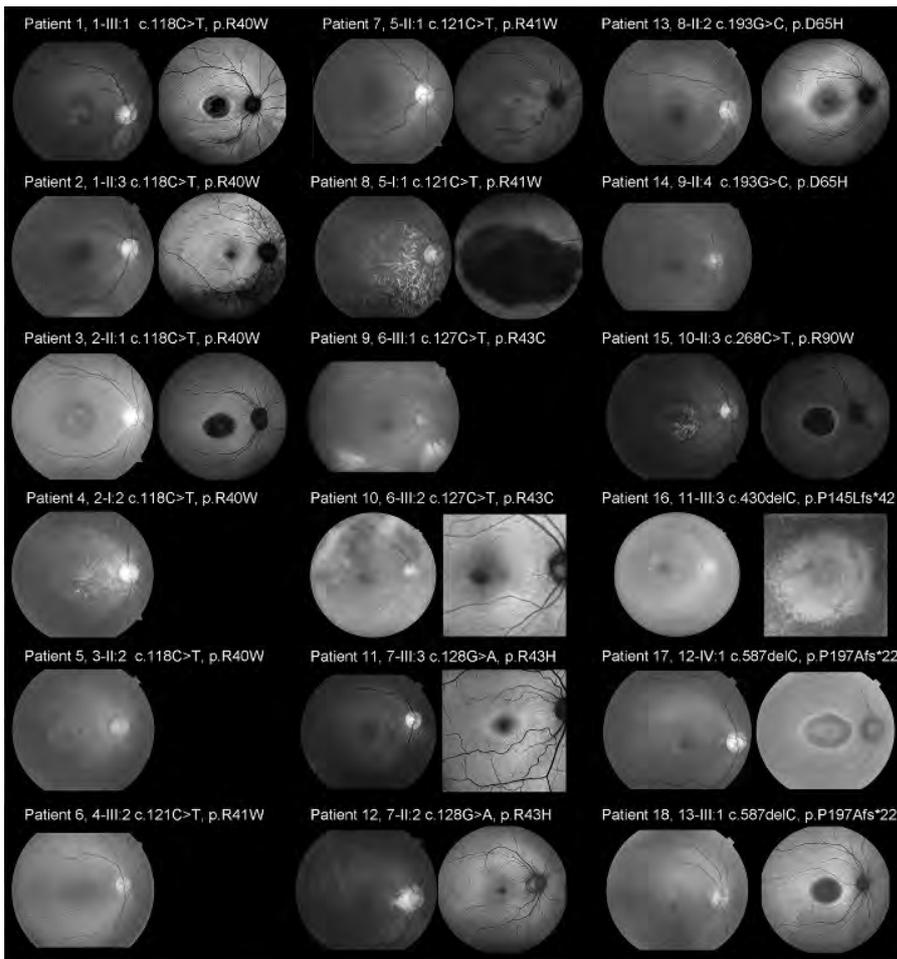
データが得られた 13 名の発症年齢の中央値は 45.0 歳 (15~77 歳) であった。1 名は 15 歳で小児期発症に分類された (1/13, 7.6%)。45 歳以降の晩期発症は 7 名の被験者で報告された (7/13, 53.8%)。視力の中央値は、右・左それぞれ LogMAR 0.52 (-0.08-2.00) と 0.40 (0.18-1.70) であった。

表現型のサブグループ分類は、18 人の罹患者全員に対して行われた。CORD が 13 名 (13/18, 72.2%)、RP が 3 名 (3/18, 16.7%)、MD が 2 名 (2/18, 11.1%) であった。複数の罹患者を持つ 5 家系では、罹患者間の表現型サブグループの家系内差異は認められなかった。MD の 2 名、CORD の 13 名、RP の 3 名の平均発症年齢は、それぞれ 46.5 歳 (31-62 歳)、50.3 歳 (30-77 歳)、26.0 歳 (15-37 歳) であった。また、MD, CORD, RP の右目/左目の平均 VA は、それぞれ 0.07/0.16 (-0.08-0.22/-0.08-0.4), 0.52/0.46 (0.0-2.00/-0.18-1.7), 0.68/0.55 (0.52-0.82/0.4-光覚) LogMAR 単位であった。

網膜疾患関連遺伝子をターゲットとした全エクソーム解析により、7 つのヘテロ接合型バリエーションと 1 つのホモ接合型バリエーションが同定された: c.118C > T, p.R40W; c.121 C > T, p.R41W, c.127C > T, p.R43C, c.128G > A, p.R43H, c.268C > T, p.R90W, c.430delC, p.P145Lfs\*42, c.587delC, p.P197Afs\*22, c.193G > C, p.D65H (NM\_000554.5) がそれぞれ確認された。5 つのミスセンスバリエーションはエクソン 3 内にあり (p.R40W, p.R41W, p.R43C, p.R43H, p.D65H)、もう 1 つのミスセンスバリエーション (p.R90W) はエクソン 4 にあった。

13 家族の発端者を対象に、遺伝子型サブグループ分類を行った。遺伝子型サブグループ A (ヘテロ接合型ミスセンス) に 8 名、遺伝子型サブグループ B (ホモ接合型ミスセンス) に 2 名、遺伝子型サブグループ C (短縮型バリエーション) に 3 名の患者が分類された。13 家族の遺伝子型サブグループと表現型サブグループに基づく分布より、遺伝子型と表現型の関連性を示す傾向が確認された。

Family No.	Patient No.	Inheritance based on family history	Sex	Age	Onset	Chief complaint	Refractive errors		BCVA		Phenotype subgroup	Molecularly raised inheritance	CRX variants
							RE (dioptr)	LE (dioptr)	RE	LE			
1	1	AD	M	44	35	Reduced visual acuity	-5.5	-5.0	1.1	0.1	CORD	AD	c.118C>T, p.R40W
1	2	AD	F	72	NA	Photophobia	-0.5	-0.5	0	0	CORD	AD	c.118C>T, p.R40W
2	3	AD	F	71	56	Reduced visual acuity	0.5	-1.5	1	0.2	CORD	AD	c.118C>T, p.R40W
2	4	AD	F	94	30	Reduced visual acuity	0	0	2	CF	CORD	AD	c.118C>T, p.R40W
3	5	Unknown	F	76	NA	Reduced visual acuity	-3.5	NA	0.4	1.7	CORD	AD	c.118C>T, p.R40W
4	6	AD	M	32	NA	Photophobia	-0.5	-0.5	0.52	0.52	CORD	AD	c.121C>T, p.R41W
5	7	AD	M	63	NA	Reduced visual acuity	1	1.5	0.15	0.4	CORD	AD	c.121C>T, p.R41W
5	8	AD	M	88	60	Night blindness	0	-0.5	1.15	1.22	CORD	AD	c.121C>T, p.R41W
6	9	AD	F	80	75	Reduced visual acuity	0	0	0.52	0.82	CORD	AD	c.127C>T, p.R43C
6	10	AD	M	83	77	Reduced visual acuity	2	2	0.7	0.7	CORD	AD	c.127C>T, p.R43C
7	11	AD	M	35	31	Central visual field loss	NA	NA	0.22	0.4	MD	AD	c.128G>A, p.R43H
7	12	AD	M	63	62	No symptoms	NA	NA	-0.08	-0.08	MD	AD	c.128G>A, p.R43H
8	13	Sporadic	F	41	37	Reduced visual acuity	1.5	-0.5	0.7	0.4	RP	AR	c.193G>C, p.D65H/c.193G>C, p.D65H
9	14	AR	M	50	NA	NA	-2.0	NA	0.82	LP	RP	AR	c.193G>C, p.D65H/c.193G>C, p.D65H
10	15	Sporadic	M	55	45	Reduced visual acuity	-3.5	-3.5	0.22	-0.18	CORD	AD	c.268C>T, p.R90W
11	16	Sporadic	F	25	15	Night blindness	-3.5	-5.0	0.52	0.7	RP	AD (de novo)	c.430delC, p.P145Lfs*42
12	17	Unknown	M	51	45	Reduced visual acuity	-2.5	-2.5	0	-0.08	CORD	AD	c.587delC, p.P197Afs*22
13	18	AD	F	62	30	Reduced visual acuity	-1.0	-1.0	0.82	0.82	CORD	AD	c.587delC, p.P197Afs*22



## 考察

*CRX*-RD の 13 家族 18 名の日本人コホートの詳細な臨床的および遺伝的特徴を示した。遺伝子診断に基づいて同定された *CRX*-RD では、ADCORD の 9 家系、ADMD の 1 家系、ARRP の 2 家系、ADRP の 1 家系を含む、多様な臨床症状と異なる遺伝パターンが確認された。

表現型のサブグループは、疾患重症度と関連していた。MD を持つ患者は、発症が遅く、VA を維持し、全視野網膜電図は正常であった。CORD は晩期発症で発症後 VA 低下を示し、これに対して RP は早期発症で VA 低下が顕著であり、全視野網膜機能が低下していた。包括的な臨床評価を行って表現型のサブグループを決定することで、疾患の重症度と進行に直接関係する重要な情報が得られる事が示された。

本研究では、3 つの新規バリエントを含む 8 つの *CRX* 病的バリエントが同定された。*CRX* タンパク質のホメオドメインに位置する新規ミスセンス変異 (p.R43H) は、1 家系 2 名の MD 患者に確認された。早期発症の RP の患者には、新規の短縮型バリエント (p.P145Lfs\*42) が見つかった。CORD の 2 家系では、新規の短縮型バリエント (p.P197Afs\*22) が同定された。罹患者と非罹患者の両方を対象とした包括的なハイスループット遺伝子スクリーニングは、AD または AR 遺伝を示す *CRX*-RD の遺伝子診断に有効であり、また、*de novo* バリエントを同定するのにも有用であった。

CORD との関連性が高いホメオドメイン内のヘテロ接合性ミスセンスバリエントを有する患者 (7/8 家族、87.5%) について、過去にも報告されており、ホメオドメイン内のヘテロ接合性ミスセンスバリエントは、p.K88N で報告されるように、ドミナントネガティブ効果があると考えられている。一方、ホモ接合型のミスセンスバリエント (p.D65H) を有する 2 家系は重篤な表現型を示し、その分子メカニズムは不明である。ヘテロ接合の短縮型バリエントを持つ 3 家系では、CORD (2/3、66%) または RP (1/3、33%) が認められた。短縮型バリエントでは、機能消失の機構が表現型に影響を与える事が推察される。

## 結論

この日本人大規模コホート研究により、世界で初めて *CRX*-RD の臨床的および遺伝的スペクトラムが解明された。日本では AD*CRX*-RD の割合が高く、これは晩期発症の ADCORD の臨床型を呈する。この軽度な表現型は、*CRX* タンパク質のホメオドメイン内に存在する頻出ミスセンスバリエントの存在に起因する。言い換えれば、*CRX* 内のホットスポットバリエントが同定される事となった。他方で、少数症例で、*CRX* のホモ接合型ミスセンスバリエントに起因する重篤な RP の表現型の存在が明らかになった。これらのエビデンスは、患者のモニタリングやカウンセリングに役立つだけでなく、将来の遺伝子編集治療治験や、再生細胞移植治療治験のデザインに重要な情報となる。

参考文献 [1-7]

1. Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Arno G, Pontikos N *et al*: **RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association.** *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020, **184**(3):675-693.
2. Fujinami K, Oishi A, Yang L, Arno G, Pontikos N, Yoshitake K, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Hayashi T, Katagiri S *et al*: **Clinical and genetic characteristics of 10 Japanese patients with PROM1-associated retinal disorder: A report of the phenotype spectrum and a literature review in the Japanese population.** *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2020, **184**(3):656-674.
3. Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Pontikos N, Liu X, Nakamura N, Kurihara T *et al*: **Spatial Functional Characteristics of East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease); EAOMD Report No. 2.** *Am J Ophthalmol* 2021, **221**:169-180.
4. Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L *et al*: **Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from 13 Japanese Families with CRX-associated retinal disorder: Identification of Genotype-phenotype Association.** *Sci Rep* 2020, **10**(1):9531.
5. Yang L, Fujinami K, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo M, Mizota A, Naoi N, Shinoda K, Kameya S *et al*: **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, **10**(1):5497.
6. 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, **2019**:1691064.
7. Fujinami K, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kameya S, Hanazono G, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Kondo M, Nakamura N *et al*: **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, **126**(10):1432-1444.

## 各種眼内レンズの光学特性の検証：ハロー・グレアの発生状態

野田徹<sup>1)</sup>・大沼一彦<sup>1)2)3)</sup>

(診療部眼科・ロービジョン研究室<sup>1)</sup>・レンテベルデ研究所<sup>2)</sup>・千葉大学工学部<sup>3)</sup>)

### 要 約

各種眼内レンズ (IOL) を挿入したヒト眼球光学モデルの網膜位置にドライブレコーダーカメラを装着した装置を製作し、様々な輝度の点光源を映像の中心に設置し、夜間を想定した映像背景を撮像することにより、各種 IOL のグレア・ハローの発生状態を検証した。単焦点 IOL に比して多焦点 IOL は、明らかにグレア・ハローの発生が強く、それぞれの発生状態に特徴を有していた。その中で、レンティスコンフォート<sup>®</sup> では、ハローはほとんど生じず、グレアは単焦点 IOL と同等かわずかに強い程度であり、従来の回折型多焦点 IOL、焦点深度拡張型 (EDoF 型) IOL に比べてそれらの発生は非常に少ないことが示唆された。ハロー・グレアの観点からは、レンティスコンフォート<sup>®</sup> は従来の単焦点 IOL とほぼ同等の感覚で使用できる。

### 目 的

近年、白内障手術の精度は高くなり、視力の改善のみを目的とした単焦点 IOL に加えて調節機能のある程度再建する多焦点 IOL が選択される機会が急速に増加している。多焦点 IOL には屈折型・回折型があり、屈折型には同心円型・分節型、回折型には全面回折型・アポダイズド回折型、さらに加入度数、光学デザインの違いにより、2 焦点型・3 焦点型・EDoF 型など多くの選択があり、光学特性が大きく異なる。その中で、一般に単焦点 IOL に比して多焦点 IOL は、グレア・ハローなどの副次的な光学現象の発生が著明であり、術後症例の視覚の質に大きな影響を生じることが知られている<sup>1)~7)</sup>。本研究は、精密な眼球モデルを用いて様々な IOL 挿入眼のグレア・ハローの発生状態を検証した。

### 対象および方法

各種 IOL (+20.0 D, 光学部 6 mm $\Phi$ ) を挿入した模型眼 (角膜球面収差 : +0.27  $\mu$ m, 瞳孔径 : 4 mm) をドライブレコーダー (コムテック社 ZDR-012, Full-HD : 1920  $\times$  1080 画素, HDR 機能付) に装着し、夜間を想定した明るさの画像の中心に各照度の点光源 (16 段階) を点灯させ、この画像を撮影することにより、各種 IOL のグレアとハローの発生状態を検証した (図 1)。

### 結 果

- ①単焦点 IOL (W-60 R) : わずかなグレアが認められる。ハローは認められない。
- ②全面回折型多焦点 IOL (+2.75 D 加入) : 明確なハローと薄い広いグレアを認める。
- ③ 全面回折型多焦点 IOL (+4.00 D 加入) : +2.75 D 加入よりもさらにハローが強い。
- ④回折型 EDoF 型 IOL : 明瞭なハローとその外側に強いグレアが認められる。
- ⑤低加入度数分節 IOL : グレアは単焦点よりわずかに強い程度であり、ハローは認められない。(図 2)

図1 模型眼を用いた各種 IOL のハロー・グレア撮影実験系

A) 映像撮影系



B) ヒト光学模型眼：IOL を装填した後生食で満たす



C) 夜間背景撮影系：夜間を想定した照度で撮影距離 = 2 m で撮影



D) 夜間背景画像中央部に設置した点光源：6段階に照度を調節（左：低照度、右：高照度）

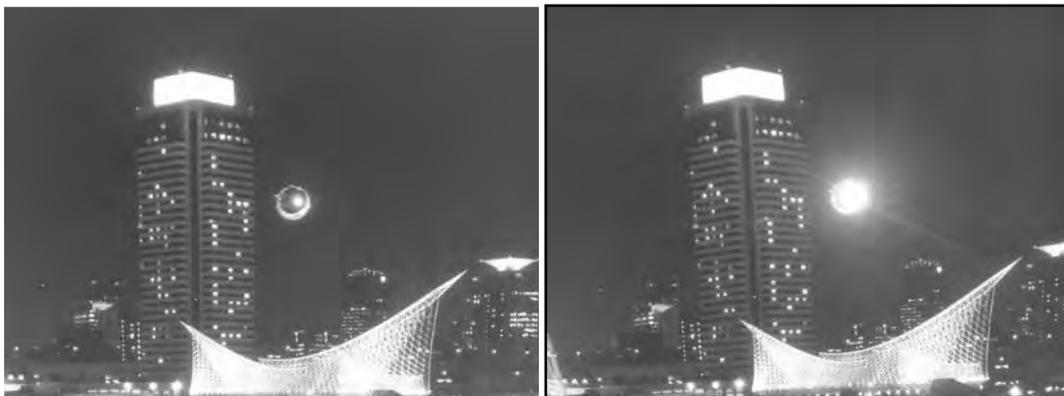
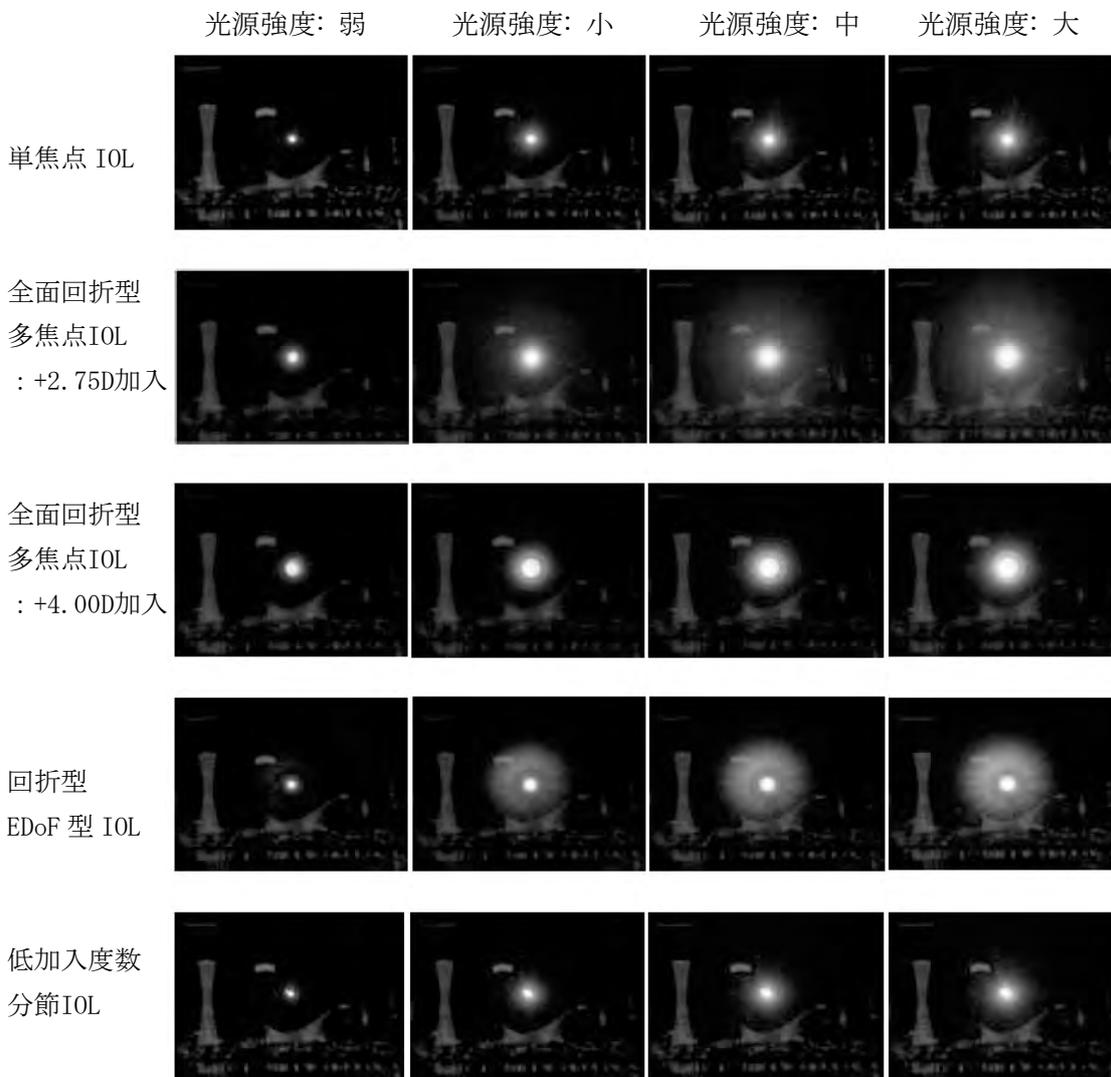


図2 模型眼を用いた各種 IOL のハロー・グレア撮影像

単焦点 IOL ではわずかなグレアのみ, 多焦点 IOL ではそれぞれハロー・グレアを認める。低加入度数分節 IOL は, 単焦点 IOL と同等もしくはわずかに強いグレアのみを認め, ハローは認められない。



上記の結果からは, 低加入度数分節 IOL (レンティスコンフォート) は, ハローはほとんど生じず, グレアは単焦点 IOL と同等かわずかに強い程度であり, 従来の回折型多焦点 IOL, EDoF 型 IOL に比べてそれらの発生は非常に少ないことが示唆された。ハロー・グレアの観点からは, 低加入度数分節 IOL は従来の単焦点 IOL とほぼ同等の感覚で使用できることが示唆された。

## 文 献

- 1) Gracia P, Dorrnsoro C, Marcos S: Multiple zone multifocal phase designs. Opt Lett 38 : 3526-3529, 2013.
- 2) 平沢 学, 太田友香, 大木伸一他 : エシレット回折デザインを用いた焦点深度拡張型

多焦点眼内レンズの術後視機能. あたらしい眼科 36 : 291-294, 2019.

3) Vounotrypidis E, Diener R, Wertheimer C, et al: Bifocal nondiffractive intraocular lens for enhanced depth of focus in correcting presbyopia. Clinical evaluation. J Cataract Refract Surg 43 : 627-632, 2017.

4) Alió JL, Plaza-Puche AB, Montalban R, et al: Visual outcomes with a single-optic accommodating intraocular lens and a low-addition-power rotational asymmetric multifocal intraocular lens. J Cataract Refract Surg 38 : 978-985, 2012.

5) Oshika T, Arai H, Fujita Y, et al: One year clinical evaluation of rotationally asymmetric multifocal intraocular lens with +1.5 diopters near addition. Sci Rep 11 : 13117, 2019.

6) Venter JA, Pelouskova M, Collins BM, et al: Visual outcomes and patient satisfaction in 9366 eyes using a refractive segmented multifocal intraocular lens. J Cataract Refract Surg 39 : 1477-1484, 2013.

7) MD-16 眼内レンズの白内障手術後無水晶体患者を対象としたオープンラベル試験 - 第 III 相 - Japic CTI-183877, 2019 年 6 月 20 日



# 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。研究部全体のプロジェクトとしては、聴覚障害を中心とした感覚器難病の診療向上のための研究を進めています。

診療向上には、症例情報・試料を集積、解析することが起点となります。このため、当研究部では、これまでに原因不明の難聴者と親類 6610 例の臨床情報、DNA 試料、ゲノム情報のデータベースを構築しました。このデータベースを用いて、病態別の臨床像、疾患の遺伝的背景の解明を進めてきました。今年度は DFNA11 という優性遺伝性難聴および DFNB1 という劣性遺伝性難聴の新たな臨床的特徴を解明しました (Otol Neurotol, Auris Nasus Larynx)。また、新たな非症候群性難聴遺伝子 SLC12A2 を発見しました (PLoS Genet)。疾患の原因遺伝子は報告後に誤りであることが判明することが多いため、確定のためにはその後の数年以上をかけた複数施設での検証が必要となっています。つまり、複数施設で同様の臨床的特徴を持つ症例で同じ遺伝子の変異が何度も繰り返し同定され続けることで確定されます。本遺伝子は発表後、まだ 1 年経過していませんが、既に他施設から論文での報告もあり、確定に進んでおり、日本で確定された初めての難聴遺伝子になる可能性が高まっています。また、SLC26A4 遺伝子変異による難聴である Pendred 症候群/DFNB4 に対して、慶應義塾大学との共同研究で発見した薬剤 (シロリムス) の初回治験が完了しました。現在は次の段階の準備を開始しており、最終的に臨床で本薬剤投与の実現を目指しています。

視覚聴覚二重障害は、視覚と聴覚の両方の感覚が障害される重篤な感覚障害であり、当研究部が取り組んでいる疾患群です。これまで本疾患群の患者レジストリがなかったため、3 年前から AMED の支援を受けて構築しました。登録後の経過を永年にわたって記録できる点と、全国 25 施設 44 診療科の参加を得て幅広く症例を登録している点が特徴であり、本レジストリの存在を全国に紹介しました (Auris Nasus Larynx)。本疾患群に対しては、4 年前から厚労省の支援を受けて研究班を立ち上げ、診療マニュアルを作成、公開しました (<https://dbmedj.org/>)。この診療マニュアルの改訂にも、レジストリに集積されたデータが活用できます。

### 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、加齢によってどのように聴力が変化していくのかということに関する研究を進めており、聴力の加齢性変化に関する世界最大のデータベースを構築し報告しました。新聞・テレビなど多くの報道で取り上げられ注目を集めています。

さらに、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取り組んでいます。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、特許出願を計画しています。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。その他、企業と連携して、脂肪幹細胞移植による肌質改善効果のデータを応用し、外用剤の製品化を目指しています。

## 先天性難聴の新規原因遺伝子 *SLC12A2* の発見

務台英樹<sup>1)</sup>、和佐野浩一郎<sup>1)</sup>、奈良清光<sup>1)</sup>、松永達雄<sup>1,2)</sup>

(<sup>1)</sup>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) 聴覚平衡覚研究部、<sup>2)</sup>国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター)

### 要 約

先天性難聴は約 500 人に一人認められ、その半数以上は遺伝的原因によると考えられている。難聴の遺伝子検査は 2015 年より保険収載されているが、これを用いた診断率は 30~40%程度である。低診断率の理由の一つには、検査項目に含まれない未知の難聴遺伝子の存在が推定される。私たちは、国内多施設共同研究により収集した原因不明の難聴患者家系に対し全エクソーム解析などを実施し、4 家系より新規難聴原因遺伝子 *SLC12A2* の同定に成功し、報告した<sup>1)</sup>。また患者の症状の特徴（優性遺伝形式、非症候群性、先天性重度難聴）を詳述し、細胞実験を用いた遺伝子変異による *SLC12A2* タンパク質の機能消失、また *SLC12A2* タンパク質が非ヒト霊長類モデル動物であるカニクイザル蝸牛血管条辺縁細胞の外底側面に局在することを示した。原因遺伝子としての国際基準を満たし、日本人難聴者を用いた新規原因遺伝子の同定としては初である。

### 目 的

新規難聴遺伝子の同定

### 対象および方法

原因不明の難聴者とその家族約 300 家系に対し全エクソーム解析を実施し、また一部患者には難聴遺伝子に対象を絞った **targeted resequencing** 解析を実施した。各人種別データベースでの変異頻度、コンピュータープログラムによる予測、遺伝形式の推定などにより、病的遺伝子と変異を絞り込んだ。検出された候補変異について、細胞実験により、スプライシングに対する影響、および遺伝子産物のイオン共輸送体としての機能に対する影響、細胞膜への局在を検討した。また、免疫組織学的解析により、*SLC12A2* タンパク質の、カニクイザル蝸牛における局在を観察した。

### 結 果

原因不明の難聴 4 家系で *SLC12A2* 遺伝子を原因候補として同定した。これら 4 家系の難聴者は、いずれも常染色体優性遺伝で、非症候群性、先天性の重度感音難聴を呈した。4 家系から検出された 4 種類の遺伝子変異は、どれも日本人も含めた世界 10 数万人分のゲノムデータベースに登録がない、非常にまれな変異であった。また、4 種類の変異はどれも、全長約 1200 アミノ酸からなる *SLC12A2* 遺伝子産物（タンパク質）のうち、細胞内 C 末端に存在する、16 アミノ酸からなる exon 21 領域のアミノ酸置換変異、あるいは exon 21 領域の消失をもたらすスプライス変異であった（図 1）。私たちは、それぞれの変異が *SLC12A2* タンパク質のイオン共輸送体としての機能を消失させるものであることを、細胞実験により示した。*SLC12A2* タンパク質は、内耳リンパ液の恒常性維持に重要であり、正常聴覚に

必須であることは、マウスでの実験により既に示されている<sup>2</sup>。この *SLC12A2* タンパク質は、マウスと同様、カニクイザル内耳蝸牛の外側壁辺縁細胞の外底側面に局在していた。このため、ヒトを含む霊長類でもマウスと同じく、内耳における本遺伝子産物は正常聴覚に必須であると示唆された。

本研究成果は、*PlosGenetics* 誌に発表し<sup>1</sup>、また英国から、*SLC12A2* 変異を原因とする優性遺伝形式の難聴家系 (2 家系) の報告が続いた<sup>3</sup>。*SLC12A2* はすでに *Online Mendelian Inheritance in Man* において、常染色体性優性非症候群性難聴 DFNA78 の原因として登録済みであり<sup>4</sup>、本遺伝子が真の難聴原因であることはほぼ間違いない。本成果を臨床での遺伝子検査に活かすことで、難聴の原因診断の向上と早期医療・療育の導入の促進が期待される。また今後、特定の変異を導入したモデル動物の作出と表現型解析、*SLC12A2* 変異によって引き起こされる難聴発症分子機構の解明により、難聴の新たな病態の解明と新規治療薬開発研究へと発展することが期待される。

#### 参考文献

- 1) Mutai H., et al. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of *SLC12A2* cause hereditary hearing loss in humans. *PLoS Genet.* 16: e1008643, 2020. PMID: 32294086.
- 2) Delpire E., et al. Deafness and imbalance associated with inactivation of the secretory Na-K-2Cl co-transporter. *Nature Genet.* 22: 192-195, 1999. PMID: 10369265.
- 3) McNeil A., et al. *SLC12A2* variants cause a neurodevelopmental disorder or cochleovestibular defect. *Brain* 143: 2380-2387, 2020. PMID: 32658972.
- 4) <https://omim.org/entry/619081>

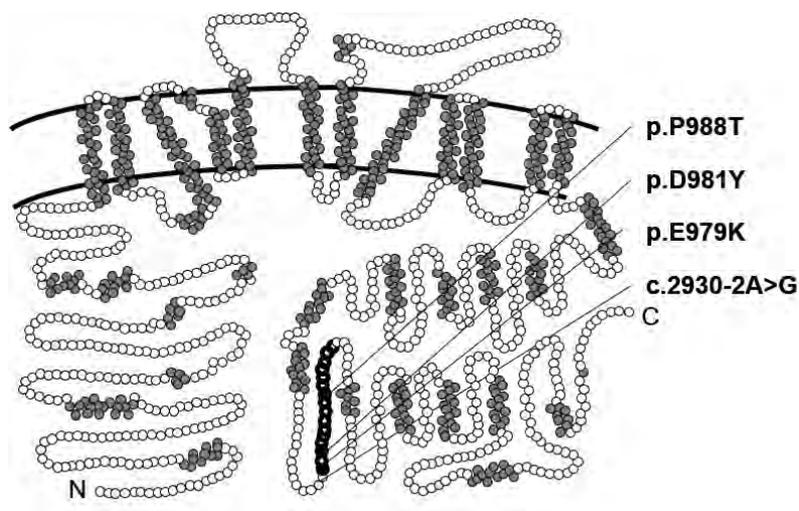


図 1 *SLC12A2* タンパク質の模式図。二つの弧は細胞膜を示す。アミノ酸を丸、exon 21 領域を太丸、難聴原因となる 3 変異を黒丸で示す。また、もう一つの *c.2930-2A>G* 変異は exon 21 領域全体の消失をもたらす。難聴原因となる遺伝子変異が全てこの領域に集中していることがわかる。

## 男女別・世代別の平均聴力を解明

和佐野浩一郎

(聴覚・平衡覚研究部 聴覚障害研究室)

### 要 約

東京医療センター耳鼻咽喉科で過去に行われた約 7 万件の純音聴力検査の結果から、年齢以外に耳疾患の影響を受けていない対象を抽出し解析することにより、1 万人を超える聴力の加齢性変化に関するデータベースを構築した。このデータベースは世界最大規模で、10 代から 90 代までの幅広い年齢層の男女別データを含む世界初のデータベースである。本研究で解明された日本人における男女別および年齢別の平均的な聴力は、認知症対策など聴覚の活用に向けた積極的な介入を行うための基礎データになることが期待される。

また、対象となった 20 年の間に 40 代以下の若年層において高音部 (4000Hz) の聴力が徐々に低下していることが示されました。これはポータブル音楽デバイスなどによる日常的な騒音曝露の影響によるものと考えられ、イヤホンやヘッドホンなどにおける過大音に対する対策の必要性を示唆する結果であると考えられます。

### 目 的

難聴は認知症やうつリスクとして知られており、聴覚活用を目指した介入の重要性が注目されている。一方、年齢および性別ごとの聴力の標準値がこれまでになかったため、どのような患者に対して介入を行うべきなのかという判断が難しいことがあった。そこで本研究では標準値の代用として用いることのできる精度の高い平均値を算出することを目的とした。

### 対象および方法

本研究では国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科において 2000 年から 2020 年までに行われた約 7 万件の純音聴力検査結果から、加齢以外の耳疾患による影響と考えられるものを除いた 10,681 人を対象に、聴力閾値の年代別平均値を男女別に算出した。

また、研究期間の前半 (2000 年から 2010 年) と後半 (2011 年から 2020 年) の聴力の平均値の比較および全体を通しての時系列解析を行い、世代ごとの聴力の変化を検討した。

### 結 果

男女別・世代別の平均聴力を算出し報告した。さらに若年層における聴力の低下が明らかになった。詳細は以下の論文を参照されたい。

Koichiro Wasano, Kimitaka Kaga, Kaoru Ogawa. Patterns of hearing changes in women and men from denarians to nonagenarians, *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, Volume 9, 2021, 100131, <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100131>.

## 瘢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<sup>1)</sup>、岡愛子<sup>1)</sup>、平田恵理<sup>1)</sup>、柚木俊二<sup>2)</sup>、大藪淑美<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>再生医療研究室 <sup>2)</sup> 都立産業技術研究所バイオ応用技術グループ)

### はじめに

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瘢痕拘縮が予防されるという仮説を立てた。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)を設定し、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)を作製し、様々な構造体のCMを、臨床的に植皮を想定した*in vivo* 実験に用い、CM吸収および創治癒過程を検証した。本研究は、創傷治療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)との共同研究である。

### 対象および方法

オス・ICRマウス(10週齢)の背部に真皮まで到達した直径13mmの全層皮膚欠損創を作製した。そこにCM、テルダーミスおよびFCM1(放射状)、FCM2(ハニカム状)を移植し、その表層に耳前部全層皮膚を外科用縫合糸で縫合した。4日後、2週間後に創部組織を摘除、凍結標本としてヘマトキシリンエオジン染色および免疫染色に供した。

### 結 果

移植した植皮は全例で生着した。創部の肉眼的拘縮に関しては、CM>テルダーミス>FCM2>FCM1の順で拘縮予防効果を認めたが、有意差はなかった。埋植部位の組織観察像(HE染色)によると、4日目において全例ですでにコラーゲンが分解して構造が破綻し始めており、特にFCMの構造破壊が早かった。2週間目では、全例においてコラーゲンの残存をほぼ認めず、肉芽に置換されていた。植皮の皮膚構造および肉芽評価目的の免疫染色に関しては、まだ結果が出ていない。

### 考 察

コラーゲンスポンジに緻密なフレーム構造を組み合わせたFCM使用により植皮は全生着し、植皮の母床形成に有用であることが示された。しかし、対収縮および肉芽形成の両者に有用な効果を狙ったが、今回は肉眼的には対収縮効果が弱く、今後のFCMの構造形態の変更が必要だと思われる。免疫染色を行うことによって、形成された肉芽と植皮の構造が正常構造に近く、真皮の膠原線維の配列が整い、弾性線維が少なければ拘縮を生じる可能性が低くなるため、組織学的検討も追加して行っていく。

## 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、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と嚥下など発声・喉頭機能を中心に、客員研究員の、諸先生の協力を仰ぎ行なっている。感覚器研究の推進と社会への還元を目指し、Speech と Hearing の中枢での生理、病変的变化を解明して臨床に応用すべく研究を進めている。

臨床や、政策医療研究と異なり、すぐに国民に啓発する機会は少ないが、研究成果は徐々に社会に認識、評価される場合も多い。我々が2003年12月就任以来一貫して関本荘太郎、伊藤憲治、相米幸恵、高澤美裕とともに取り組んできた、脳における言葉や音の認識の研究は日本経済新聞 NIKKEI The STYLE に取り上げられ特集掲載された。また昨年に引きつづき、同様に関西の長寿番組「ちちんぷいぷい」でも日本語脳について特集を組まれ今回はコロナ禍のため、生まれて初めてスタジオではなく、自宅からのリモートでのテレビ出演を行った。これらの研究はfMRIや赤外線トポグラムの研究成果 (Med Hypotheses. 2011, J Voice. 2012, Acta Otolaryngol.2016, Neuropsychiatry (London).2018, Scientific Reports. 2020) 等、地道な生理臨床研究を英文論文発表した成果である。

国立病院機構の感覚器医療としてのグループ研究は11施設の耳鼻咽喉科の協力で行われた「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—」のRCT研究は、極めて評価が高く、NHO本部のご指導・ご協力によるプレスリリースで海外を含むほとんどの新聞やテレビで紹介され啓発に成功した。その成果の元となった米国耳鼻咽喉科の総合誌 Laryngoscope 誌では発表から1年1か月の時点で、過去2年間の世界中から投稿、査読、掲載されたすべての論文の中で最もダウンロードされた論文となり、米国出版社より全国の研究班一同全員が表彰された。現在その結果を基にアンケート調査を行い、COVID-19への衛生対策との共通性が明白になり英文誌投稿中である。本研究を含む、これまでの多施設共同研究は、すべて着実に結果(IFの高い英文誌、新聞テレビでの啓発)を出しており、NHO感覚器研究としてその成果と取り組みが評価され、京都での耳鼻咽喉科臨床学会シンポジウムに招聘され、エビデンスを確実に、効率よく出し、広く啓発する方法などに関して、経験に基づき科学的に教育講演を行った。

当研究部は言葉話すヒトを対象とした生理研究と、臨床においては既存の病態に対する新しい手術や治療法の開発が主体である。現在進行中の「音声訓練とサブスタンスP」研究は対象が高齢者であるため、コロナ禍により新規登録が停滞しがちである。また登録半年後の計測のための再診が難しくドロップアウトを余儀なくされた症例もある。今回のCOVID-19の影響は研究の進展を直撃阻害した。このため他施設共同研究はもちろん、生理実験は常勤一名のため外部からの実験担当者や被験者を招聘できない状態になり、ヒトを対象とした専門分野の生理実験が施行できない状況に陥った。

そこでこの憎むべきCOVID-19のパンデミックにおける声の異変、急性疾患に関しての

耳鼻咽喉科観点からの推察を現在鋭意英文論文投稿中である。この一年間、国難というより人類の危機である COVID-19 に関し、感染対策、PCR 検査等の英文論文 4 編をいち早く *JAMA*, *Science*, *The BMJ* に人類に向け発表し、それらの内容は国内では新聞やネット記事として紹介された。適時的確かつ迅速な英文による Top Journal への投稿・掲載は、米国の大学を卒業し英語に造詣が深く、病院の英文書類等、ボランティアでも積極的に協力してきた研究員の高澤の働きの賜物である。耳鼻咽喉科の臨床では、音声科学が専門で医療統計にも造詣の深い帝京平成大学名誉教授の伊藤客員研究員の解析により、声の振戦に対し漢方で新しい効果が示され、*Altern Ther Health Med.* に報告し出版された。

昨年の野村務の明海大学耳鼻咽喉科教授に就任に続き多くの研究員が栄転を果たした。女性の社会進出（というより実力）であるが、本年度 2 名の卓越した女性研究員が開花した。今一番注目を浴びている嚥下研究で多くの英文論文を発表してきた上羽瑠美は、東京大学医学部附属病院に新設された摂食嚥下センター初代センター長（准教授）に就任が決定した。もう一人、歌唱指導における指導者とその学生との近似性など歌唱の教育の研究で、新しい成果を上げた戸谷登貴子は、その研究、教育実績が評価され、開校以来初となる早稲田大学教育学専攻生涯教育学専修の初代教官（講師）に同じく 4 月から就任する。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を担っている伊藤篤博士は中央大学教授に就任した。

加納滋の電子カルテ、動画・画像・音声など、高品質、廉価なシステムの構築研究は、今後普及が見込まれる。野村博は、健康寿命を延ばすべく自身で開発した AI を用いて、ロボットと組み合わせ、高齢者の生活に対応した実験モデルを伊藤憲治、板垣文彦と開発中であり、懸案の追従運動も解明、ソフト実装に至り、実機検証を開始した。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、意見を *The BMJ* に発表し、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他施設と共同で研究している。

人工臓器・機器開発研究部は、常勤は部長一人のためその維持のためにも、開關以来休む暇はない。その非常勤研究員、客員研究員として、ともに精進したその所属研究員は「藍より青く」それぞれ輝かしい栄転を果たし、それぞれ新しい学問を立ち上げ社会に貢献できる立場に就き続けている。これらの研究は病院の耳鼻咽喉科はもちろん、他の多くの診療部門や全ての部門の職員皆様のご協力あつての成果であり、賜物である。この場を借りて心より皆様に感謝する。

*Science* 20 July 2020

Prediction from clinical experiments is sometimes important rather than the evidence

<https://science.sciencemag.org/content/368/6498/1422/tab-e-letters>

Koichi Tsunoda, Otolaryngologist,

National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Mihiro Takazawa, Researcher,

National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Drs, Prather, Wang, And Schooley showed us timely perspectives in last issue. (26 June 2020 1422-1424)<sup>1</sup>. They mentioned the importance about the mask reduces airborne transmission. In that literature they also suggested that the distance from a smoker at which one smells cigarette smoke indicates the distance in those surroundings at which one could inhale infectious aerosols. Virus can attach to other particles such as dust and pollution, which can modify the aerodynamic characteristics and dispersion. The terms of this explanation were very helpful to every citizen in the world.

Their perspectives are based in the Evidence based medicine. Of course, evidence is the most important thing in the medicine as one of a Science.

COVID-19 may bring us many scientific evidences.

However, only a mask and hand wash can be suggested as current evidence so far.

In this particular pandemic situation, to try a predictable positive prediction or experiment-based medicine is important rather than the evidence because we have no time to wait the evidence.

In surgery, first we wear the cap, shoe cover and mask, then wash our hand, wear a surgical gown and gloves to reduce transmission of the bacteria or virus. Furthermore, in an aseptic room, we remove those particles which included bacteria and virus through the filters by using aerodynamic circulation cycle.

Therefore, we strongly suggest to remove the mask and dust off of hair and clothes, removing and disinfecting the shoes<sup>2</sup> before entering the house then wash hands and gargle to reduce predictable transmission.

References

1. Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;368(6498):1422-1424. doi:10.1126/science.abc6197

2. Koichi Tsunod, Mihiro Takazawa. A Simple Custom Could Prevent Spread of SARS-CoV-2, (comment on June 3, 2020) Nardell EA, Nathavitharana RR. Airborne Spread of SARS-CoV-2 and a Potential Role for Air Disinfection. *JAMA*. Published online June 01, 2020. doi:10.1001/jama.2020.7603 doi:10.1001/jama.2020.7603

Airborne Spread of SARS-CoV-2 and a Potential Role for Air Disinfection

Competing Interests: None declared.

*JAMA* April 20, 2020

Standardization of Nasopharyngeal Culture for COVID-19

<https://jamanetwork.com/channels/health-forum/fullarticle/2764750>

Koichi Tsunoda, MD, Ph.D | National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Mihiro Takazawa

Missing from this intense focus on testing appears to be a discussion of test characteristics including sensitivity, specificity, and diagnostic yield. Information about sensitivity is critical for understanding the risk of false-negatives in the context of community transmission and variable clinical symptoms (1). A study published in *JAMA* from a research group in China (2) reported yield from reverse transcription–polymerase chain reaction testing collected from different sources among 205 hospitalized patients with COVID-19. The proportion of positive tests varied by source, ranging from 93.3% for bronchoalveolar lavage to 69.2% for sputum, 62.5% for nasal, and 31.7% for pharyngeal samples. The US Centers for Disease Control and Prevention currently recommends diagnosis via lower respiratory tract specimens, such as lower respiratory tract aspirate or bronchoalveolar lavage. While it would be straightforward to obtain samples from intubated patients and yield may be higher for these sample types than others (2), both would be aerosolizing procedures that potentially increase the risk of transmission to health care professionals. Many countries are worried about COVID-19 and Influenza virus, and all of us are trying to prevent spreading. To detect those viruses, nasopharyngeal culture for PCR testing is now important, also the technique of those should be standardized with enough reproducibility. It is the time to remember the procedure of collection of nasopharyngeal specimens with the swab technique. If the sample of COVID-19 is taken differently depending on the clinician being tested, positive results may be negative. In the PCR test, a swab is used to swab the patient's pharynx, and the specimen is checked for being positive or negative. To accurately test, the swab must reach the nasopharynx. As seen on NEWS and YouTube, many tests often fail to reach the nasopharynx. In addition, it may be done at the wrong angle or the swab may only reach the mucous membrane in the mouth and near the entrance to the nose. In these cases, the specimen cannot be interpreted correctly. To get satisfactory nasopharyngeal culture, we insert the swab along the nasal septum and bottom of nasal meatus below the inferior turbinate, attach along the bottom of septum and bottom of common nasal meatus; it is important never to touch the inferior turbinate. This careful technique prevents any complications, even

painfulness and sneezing, without using topical anesthesia. Furthermore, to standardize this nasopharyngeal culture would be prevent the spreading of any virus via medical staff to others and might increase the sensitivity and reliability of the PCR test. In this difficult time when the world must cooperate to prevent infection of novel coronavirus, to spread the procedure of collection of nasopharyngeal specimens with the same swab technique (3) all over the world immediately is required.

#### References

1. Leah M. Marcotte, Joshua M. Liao. Incorporating Test Characteristics Into SARS-CoV-2 Testing Policy—Sense and Sensitivity. *JAMA*. 2020. April 14, 2020.
2. Wang W, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020. Published March 11, 2020.
3. Marty FM, Varrill KA, Valenti TW. Collection of Nasopharyngeal Specimens with the swab Technique. <https://www.youtube.com/watch?v=DVJNWefmHjE> (They update this video and published it as Marty FM, et al. How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17.)

CONFLICT OF INTEREST: None Reported

*JAMA* June 3, 2020

A Simple Custom Could Prevent Spread of SARS-CoV-2

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766821>

Koichi Tsunoda, MD, PhD. | National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Mihiro Takazawa

There are many transmission mechanisms to spread SARS-CoV-2 that should be taken into account. While air sampling for SARS-CoV-2, in a clinical setting, has demonstrated detectable viral RNA, the extent of transmission resulting from airborne particles relative to large respiratory droplets, directly and on surfaces, is not yet known. These authors have concluded that management of the current crisis and preparation for future respiratory viral pathogens should include consideration of the use of upper-room GUV to help mitigate airborne transmission (1). We want to recommend additional measures.

When people cough and sneeze, they can propel aerosol particles over a distance of 8 meters (2), spray tiny drops of infected saliva fall to the ground and floor within seconds. Viral shedding in stool could be a potential route of transmission (3). We walk on the ground and step on the floor in toilet stalls with shoes and the virus can be spread via the tiny droplets that can infect you. Medical staff wear shoe covers for preventing spread of the virus onto the soles of their shoes all over the floor. The greatest threat really lies on the ground and floors.

Most secondary infections occurred in the household has reported (4). We are concerned about infections acquired at home. In Japan, there is a simple custom of removing shoes at the entryway of a house or apartment before walking indoors to prevent floor moisture due to the hot and humid climate, a practice which greatly reduces the risk of bringing in virus attached to the soles of the shoes and spread of COVID-19 at home. Virus on the floor can become re-aerosolized and enter the air we breathe, which might increase infection risk. Also, wearing outdoor shoes increases risk to children crawling around on the floor at home. That virus can remain on synthetic materials used in shoes for as long as five days has been mentioned (5).

To reduce the infection of COVID-19, first wipe the dirt off shoes on the doormat and then dip the shoes into tray or box containing 0.5% sodium hypochlorite and water or

bleach to sterilize them at the entryway (6). Then take off or wipe the shoes and enter the house (7). It is an easy solution; removing and/or disinfecting the shoes is a very simple custom during a pandemic that could be one of the precautions to save yourself and your family.

Koichi Tsunoda MD, PhD. & Mihiro Takazawa  
National Hospital Organization Tokyo Medical Center

#### References

1. Nardell EA, Nathavitharana RR. Airborne Spread of SARS-CoV-2 and a Potential Role for Air Disinfection. JAMA. Published online June 01, 2020.
2. Bourouiba L. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. A Sneeze. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8): e15.
3. S. W. X. Ong, et. al. Air, Surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA, March 4, 2020
4. Sun K, Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission. Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27.
5. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1564-1567.
6. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/pdf/cleaning-handwashing-5percent-liquid-bleach.pdf>
7. [https://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/ppetraining/n95respirator\\_gown/doffing\\_19.html](https://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/ppetraining/n95respirator_gown/doffing_19.html)

## **The BMJ 07 March 2021**

Apples fall from the tree, SARS-CoV-2 falls to the floor

Covid 19: Why we can't risk another wave | The BMJ

Koichi Tsunoda, Mihiro Takazawa

There are many reasons for doing everything possible to avoid another wave of the pandemic. They also mentioned the questions of how to reduce class sizes, whether children should wear masks, and how to ensure proper ventilation [1] for schools to reopen.

Of course, “Getting back to normal” is what we all want.

When people cough and sneeze, some droplets land on the floor. Some reports have mentioned that the soles of shoes of medical staff in COVID-19 wards might function as infection carriers. As ICU medical staff walk around the ward, the virus can be tracked all over the floor, as indicated by the 100% rate of positivity from the floors in the pharmacies of ICUs, where there were no patients. Furthermore, half of the samples from the soles of the ICU medical staff shoes have been found to test positive [2] so they wear shoe covers for prevention of the spread of infectious disease.

Predictions from clinical scientific experiments are sometimes more important than the evidence.[2] "Just as apples fall from the tree, SARS-CoV-2 falls to the floor". From the above facts, we strongly suggest to remove and disinfect shoes [4] before entering the house or changing shoes to reduce predictable transmission [2] for reducing the infection of SARS-CoV-2 as additional “COVID-19 Hygiene” before reopening schools for children.

**Competing interests:** No competing interests

***The BMJ*** 19 August 2020

To hold one's noses should be advised when inhaling medication

<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2521/rapid-responses>

Rika Nakazawa, Mihiro Takazawa, Koichi Tsunoda MD, PhD.

We impressed the importance of self-management intervention to reduce healthcare use and improve quality of life among patients with asthma. If they mentioned about how patients with velopharyngeal dysfunction effectively inhale a sufficient dose of steroid orally, it will be more effective. We proposed a patient with asthma who develop velopharyngeal insufficiency (cleft palate) and require inhalation therapy to hold her noses when inhaling medication to ensure that she receive the dosage prescribed<sup>1</sup>. In further experiment, we compared the actual inspiratory and expiratory flow in healthy (without velopharyngeal insufficiency) 92 volunteers both while the nose was held with a nasal clip and without the nasal clip. A significant increase ( $p < 0.0001$ ) was seen with the nasal clip in inspiratory flow rate. The results suggested that it is more effective to hold the nose when patients inhale non-gas steroids orally, even in those without velopharyngeal dysfunction<sup>2</sup>.

It is time to be advised at least to hold one's noses when inhaling medication to prevent that patients receive not only the dosage prescribed but also unnecessary spreads of medicine around oral and pharyngeal cavity.

#### References

1. Tsunoda K, Sasaki T, Tsunoda A, Kobayashi R, Ueha R, Shoji S. Undiagnosed submucous cleft palate interfering with inhalation therapy and a solution. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):619–21.
2. Kobayashi R, Tsunoda K, Ueha R, Fujimaki Y, Saijo H, Itoh K, Yamasoba T. Effect of a nasal clip on inhaling a sufficient cortico steroid powder dose. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Dec;115(6):525-6.

Competing interests: No competing interests

Department of Artificial Organs & Medical Creations, National Hospital Organization  
Tokyo Medical Center  
Tokyo, Japan

# 分子細胞生物学研究部

部長 岩田 岳

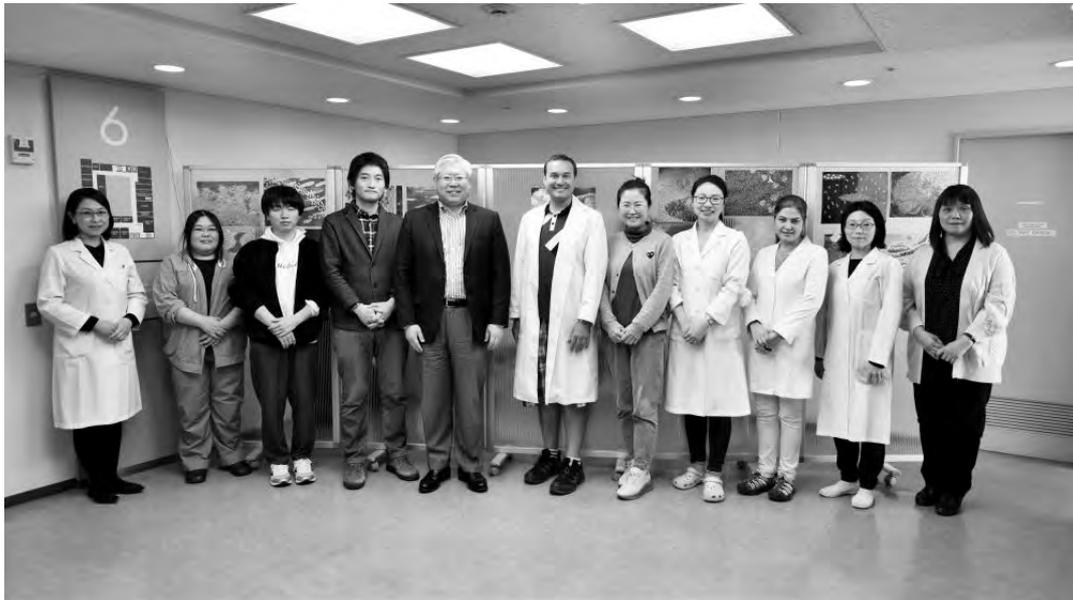
視覚生物学研究室 部長併任

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加齢黄斑変性、家族性正常眼圧緑内障、遺伝性視神経萎縮症、遺伝性網膜疾患などの網膜疾患について、原因の解明、発症分子メカニズムの解明、新たな治療法の開発を行っている。網膜疾患には多因子（遺伝、環境、習慣）を原因とする加齢黄斑変性や緑内障、遺伝因子を原因とする網膜色素変性や黄斑ジストロフィなどの遺伝性眼疾患が存在する。これらの感受性遺伝子や原因遺伝子を解明し、分子レベルでの発症メカニズムを明らかにするために、変異体タンパク質の機能解析、ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウス作製、さらに薬剤やゲノム編集による遺伝子治療法などを開発している。研究部は臨床研究センター6階に、研究室、機器室、P2細胞培養室、P2動物室、会議室、事務室、5階データ管理室には遺伝子解析用解析サーバーや症例情報登録用のデータサーバーが設置されている。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。



研究部ホームページ <https://iwatalab.org>

### 1) 遺伝性網膜疾患の全エクソーム解析とショートリード全ゲノム解析

本研究班は2011年度より厚生労働省の研究班として始まり、2015年度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班として、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>)によって運営されている。遺伝性網膜疾患には網膜色素変性、黄斑ジス

トロフィなど 36 疾患以上が含まれる。さらに家族性の緑内障や遺伝性の視神経萎縮症が加わり、1,527 家系（約 2,784 DNA 検体）を収集し、2,531 人の症例情報を収集して、2,578 検体の全エクソーム解析（全遺伝子）を行った。その結果、日本人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された。遺伝性網膜疾患の原因遺伝子として、これまでに 271 遺伝子が報告されているが、我々は 6 つの新規病因遺伝子 *RP1L1*, *C21orf2*, *LRRTM4*, *CCT2*, *MCAT*, *NTG-X* を発見し、さらに多くの新規遺伝子を報告する予定である。2020 年から 3 年間、AMED 難治性疾患実用化研究事業「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」の分担研究者として、日本の眼科としては初めてとなる全ゲノム解析を開始した。

## 2) 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、ゲノム・環境・習慣が関与すると考えられている。これまでに約 30 感受性遺伝子が報告されており、我々も東京医療センターの患者を中心にゲノム相関解析を行った。この結果、染色体 10 の *ARMS2-HTRA1* 遺伝子領域が最も疾患と相関することが明らかとなった (Goto et al., *JOBDI* 2009)。患者には、*ARMS2* 遺伝子下流の約 250bp の塩基配列に欠損と挿入が観察され (in/del)、その配列によってさらに下流の分泌型セリンプロテアーゼ *HTRA1* 遺伝子が増加することを発見した (Iejima et al., *JBC* 2014)。我々は in/del による *HTRA1* 転写活性増加を研究した結果、ここに結合する転写促進因子 *Gtf2i-β/δ* を発見した (Pan et al., *J Biol Chem* 2021)。*HTRA1* の増加が加齢黄斑変性の発症を促すか検証するために、*Htra1* 遺伝子を全身で高発現する遺伝子改変マウスを作製した。その結果、ヒトと同様な脈絡膜血管新生が観察された (Nakayama 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世界的に有名になり、これまでに米国、ヨーロッパ、シンガポールなど、各国の研究者に利用されており、製薬企業でも新薬開発に利用されている。不思議なことに、同じ遺伝子を眼で高発現しても脈絡膜血管新生は観察されない。*HTRA1* は全身で発現する分泌型セリンプロテアーゼとして、血中に存在することが知られている。我々は日本、アメリカ、オーストラリア、インドの国際協力によって、加齢黄斑変性の患者血液を東京医療センターに送ってもらい、*HTRA1* の血中濃度がコントロールと比較して上昇していることを発見した (Pan et al., *J Biol Chem* 2021)。*HTRA1* の阻害薬が加齢黄斑変性の治療薬として期待されている。

## 3) 家族性開放隅角緑内障の発症機序解明と治療薬の開発

家族性の正常眼圧緑内障の病因遺伝子オプチニューリン (Optineurin, *OPTN*) について、我々は発症分子機序に関する研究を行ってきた (Chi et al., *Hum Mol Genet* 2010, Minegishi et al., *Hum Mol Genet* 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

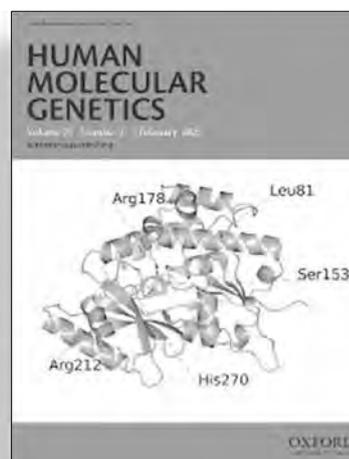
病 (Paget's Disease) との関係も報告されている。緑内障で発見された OPTN の遺伝子変異の中でもアミノ酸 E50K 変異は最も重篤なものである。我々は OPTN E50K のノックインマウスを作製し、iPS 細胞から分化誘導した神経細胞などの研究から、変異体が TANK Binding Kinase-1 (TBK1) と結合することによって OPTN が小胞体で凝集していることを明らかにした。OPTN-TBK1 の結合を阻害する方法を検討した結果、TBK1 阻害剤 Amlexanox によって、細胞内の凝集が解消されることを発見した。さらに、OPTN E50K のノックインマウスによる正常眼圧緑内障マウスモデルを作製し、Amlexanox の経口投与によって、網膜神経節細胞死を抑制できることを確認した (Minegishi et al., Prog Ret Eye Res 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るが、副作用も報告されており、新たな TBK1 阻害薬のスクリーニングが計画されている。

#### 4) レーベル先天黒内障の新規原因遺伝子の発見

中国、寧夏人民病院眼科との共同研究によって 2 つの新規原因遺伝子が発見された。その一つは CCT2 (Chaperonin Containing TCP1 Subunit 2) 遺伝子変異によるレーベル先天黒内障 (Minegishi et al., Sci Rep 2016) の発見である。CCT2 は 8 量体が 2 段重ねとなった CCT シャペロンタンパク質として、網膜のタンパク質生成に重要な役割を果たしている。現在ノックインマウスを用いた変異体タンパク質の機能解析が行われている。がん細胞での顕著な CCT2 発現増加が知られており、有明がんセンターとの共同研究も行なわれている。

#### 5) 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)。MCAT はミトコンドリアの脂肪酸合成経路の 2 番目の酵素である。loxP-MCAT マウスの硝子体に Cre-AAV2 ウイルスベクターをインジェクションし、網膜神経節細胞での MCAT 遺伝子のノックアウトを行うと、視神経繊維層の変性が観察された。このミトコンドリア脂肪酸経路の最後の酵素の変異によっても視神経萎縮症を伴うジストニアが報告されている。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 Hum Mol Genet 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)。

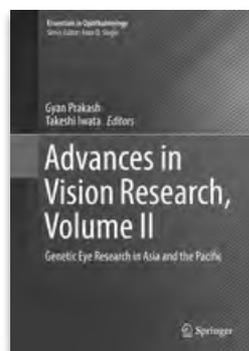


## 6) Global Eye Genetics Consortium と世界眼科学会との共同体制

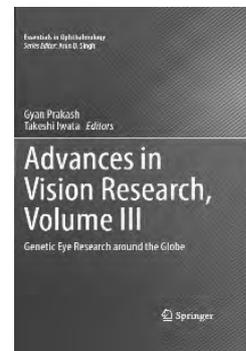
2014年4月、米国 National Eye Institute/National Institutes of Health と感覚器センター/東京医療センターによる、共同研究の覚書に武田院長と Sieving 所長が署名し、協調してアジアの遺伝性眼科疾患の研究に取り組むことになった。Asian Eye Genetics Consortium が設立され、中国、インドなど多くの国々と共同研究が開始された。2018年4月には、これをアフリカ、南アメリカに拡大するために、Global Eye Genetics Consortium (GEGC, <https://geg.org>) が結成され、現在ではヨーロッパ、米国、オーストラリア、ニュージーランドを含む 30 カ国が参加している。GEGC のブランチとして 2018 年には India Eye Genetics Consortium と China Eye Genetics Consortium も設立された。GEGC は遺伝子情報の共有、ゲノム配列の共同解析、人材育成などを目的としているが、2019 年には International Council of Ophthalmology (ICO, 世界眼科学会) の一員となり、ICO のネットワークを利用したアフリカや南アメリカへと研究活動を拡大している。人材ネットワークの確立、診断基準の作成、倫理基準の作成、検体収集、ゲノム解析、さらに研究費獲得をめざして各国との連携を強めている。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 出版), Volume II (2019 出版), Volume III (2021 出版) で紹介されている。Volume IV (2022 出版予定) 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



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



© 2021 Advances in Vision Research, Volume III,  
Genetic Eye Research around the Globe,  
Editors: Gyan Prakash,  
Takeshi Iwata

## 7) 症例情報-ゲノム情報データベース GenEye の構築

遺伝性網膜疾患、加齢黄斑変性、緑内障の症例情報-ゲノム情報データベース GenEye を構築した。これまでに蓄積された JEGC データベースの内容を GenEye へ移行し、JEGC/GEGC 用として、機能や操作性を向上させ、各国の眼科研究者が利用しやすい GUI にプログラミングされている。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えて、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。自前のデータベースを持たない医師・研究者に利用されることを期待している。さらに、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）や AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業（研究代表：小崎健次郎、慶應義塾大学）の分担研究者としてデータ共有も行っている。

## 8) 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、Singapore Eye Research Institute, University of Utah, University of Massachusetts 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。

## 9) 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) やパジエ

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。

## おわりに

セッションプログラムの作成に関与してきた 2020 年の 8 つの国際学会がコロナウイルスによって中止となり、世界の多くの研究者が自宅待機となった。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人の交流、情報や実験材料の交換を積極的に行っているが、2020 年度は人の交流が全く無かった初めての年となった。その反面、ウェブ会議が毎日のように開かれるようになった。これまで毎月のように海外に出向き、学会や会議に参加してきたが、アフターコロナの時代では予算的にも環境的にもやさしい、オンライン参加による学会や国際会議が積極的に開かれるようになると思われる。

当研究部では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とってきたが、このスタイルは効果的に機能しており、病因と関係する感受性遺伝子や原因遺伝子の知識から、治療に向けた開発の方向性が明確になってきた。治療法開発に必要な基礎的シーズは、国立病院機構では難しいと考えられてきたが、臨床研究センター設立から 17 年が経過して、ようやくシーズを自前で獲得し、これを治療法開発へ転用することが可能になってきた。

## CCT2変異によるレーバー先天性黒内障の発症機序解析

須賀晶子<sup>1</sup>、峰岸ゆり子<sup>2</sup>、岩田岳<sup>1</sup>

(分子細胞生物学研究部 1、公益財団法人がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター 2)

### 要 約

レーバー先天性黒内障の新規原因遺伝子として当研究部から報告した *CCT2* の変異について、網膜組織への影響を調べるために、CRISPR/Cas9 を用いて患者と同一のアミノ酸置換を持つマウスを作製した。本マウスではヒト患者と同様に、生後に視細胞の消失が観察された。

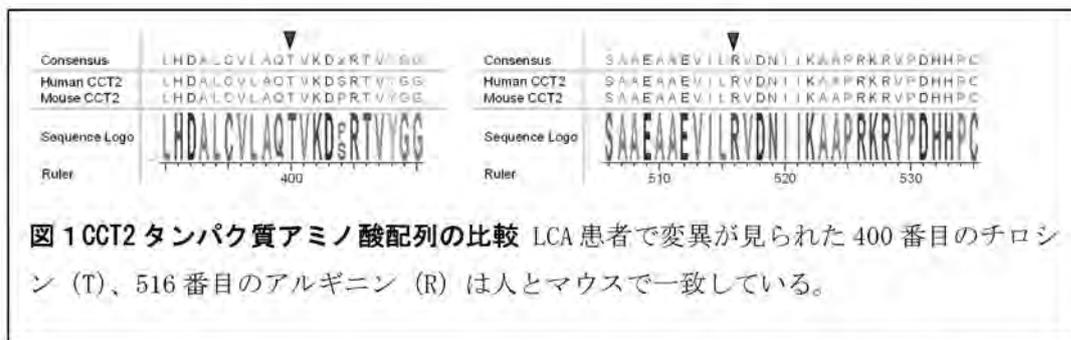
### 目 的 (または研究目的)

レーバー先天性黒内障 (LCA) は小児期から発症し、重度の視力障害や失明につながる遺伝性の網膜変性疾患である。遺伝子変異により顕性、不顕性の遺伝形式を取り、これまでに 25 個の原因遺伝子が同定されている (ref.1)。ここ数年の間にいくつかの原因遺伝子変異に対する遺伝子治療の治験が行われており、RPE65 の遺伝子治療は 2017 年に米食品医薬品局の承認を得ている。一方で原因遺伝子の機能によって網膜が変性する原因と過程には違いがあると考えられ、効果的な治療方法の開発に向けて、個々の変異によるタンパク質機能の変化、組織の変化を調べる事が重要である。

本研究は、我々の研究室から以前発表した LCA の新規原因遺伝子である *CCT2* の変異モデルマウスを作製し、網膜変性の過程を組織学的に、また分子生物学的に解析することを目的としている。*CCT2* を含む TRiC/CCT シャペロニンは真核生物で広く保存されており、アクチン、チューブリンに代表される、全タンパク質の約 10% の折り畳みを介助すると言われている。しかし CCT 構成因子のノックアウトマウスを解析した報告はなく、本研究は CCT の機能低下による組織・細胞の変化を生体内で解析するという点でも重要である。本年度までに CRISPR/Cas9 を利用した遺伝子変異マウスの作出に成功し、表現型の解析を進めているので、それを報告する。

### 対象および方法 (または方法)

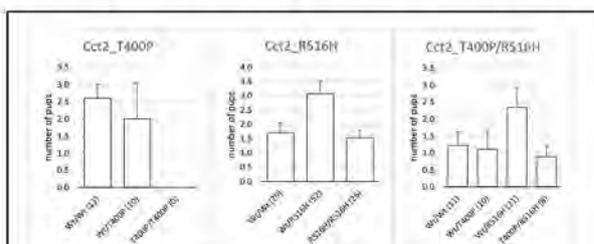
当研究部では *CCT2* の c.1198A>C (p.T400P)、c.1547G>A (p.R516H) 複合ヘテロ変異が LCA の原因となることを以前発表した (ref.2)。変異アミノ酸を含むタンパク質の配列はヒトとマウスでよく保存されているため (図 1)、上の変異をモデルマウスで再現するために、CRISPR/Cas9 を用いてマウス *Cct2* 遺伝子の該当部分に p.T400P、p.R516H となるような塩基配列の置換を導入し、T400P、R516H 変異マウスをそれぞれ得た。F0 世代マウスを継代し、F3 以降からノックインホモ、ヘテロ、野生型マウスの表現型を比較した。



表現型の解析には、小動物用網膜断層像検査装置 (OCT) を用いた経時的な眼底と網膜層構造の変化を指標とした。

## 結果

CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集により、F0 産仔の 2.6% (1/36) で T400P アミノ酸置換を、3.8% (2/53) で R516H アミノ酸置換を持つファウンダーマウスを得た。これらのマウスを野生型 C57BL/6 と交配し、3 世代目まで交配を進めた。各変異の影響を検討するために、ヘテロマウス同士の掛け合わせを行ったところ、R516H ホモ、T400P/R516H 複合ヘテロは産仔が得られたものの、T400P ホモのマウスは得られず、胎生致死と考えられた (図 2)。先の論文でも *in vitro* の解析で T400P 変異の方が R516H 変異よりも CCT 複合体への影響が大きいと予想されており、個体レベルでも T400P 変異の影響が大きいと考えられた。R516H ホモマウスは生後 1 年以内に LCA と同様の神経網膜層の変性が確認され、本変異は網膜機能の維持に影響すると考えられた (図 3)。ヒト患者と同じ T400P/R516H 複合変異マウスの詳細を現在検討中である。



**図 2 Cct2 変異ノックインマウスの繁殖結果**

各系統ごとの出産当りの産仔数。横軸には変異の有無と全出産を通しての産仔数の合計を示す。出産回数: T400P 5 回、R516H 17 回、T400P/R516H 9 回。



**図 3 R516H ホモマウスの網膜断層像**

R516H/R516H の OCT 画像から視細胞層の消失が認められる。

- (1) RetNet (<https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>, 01/22/2021 09:43:49)
- (2) Minegishi et al., CCT2 Mutations Evoke Leber Congenital Amaurosis due to Chaperone Complex Instability. Sci Rep. 2016 Sep 20;6:33742. doi: 10.1038/srep33742.

## **Binding of Gtf2i- $\beta/\delta$ transcription factors to the ARMS2 gene leads to increased circulating HTRA1 in AMD patients and in vitro**

Yang Pan, Takeshi Iwata

### **[Abstract]**

The disease-initiating molecular events for age-related macular degeneration (AMD), a multifactorial retinal disease affecting many millions of elderly individuals worldwide, are still unknown. Of the over 30 risk and protective loci so far associated with AMD through whole genome-wide association studies (GWAS), the Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 (ARMS2) gene locus represents one of the most highly associated risk regions for AMD. A unique insertion/deletion (in/del) sequence located immediately upstream of the High Temperature Requirement A1 (HTRA1) gene in this region confers high risk for AMD. Using electrophoretic mobility shift assay (EMSA), we identified that two Gtf2i- $\beta/\delta$  transcription factor isoforms bind to the cis-element 5'- ATTAATAACC-3' contained in this in/del sequence. The binding of these transcription factors leads to enhanced upregulation of transcription of the secretory serine protease HTRA1 in transfected cells and AMD patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). Overexpression of *Htra1* in mice using a CAG-promoter demonstrated increased blood concentration of *Htra1* protein, caused upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF), and produced a choroidal neovascularization (CNV)-like phenotype. Finally, a comparison of 478 AMD patients to 481 healthy, age-matched controls from Japan, India, Australia, and the USA showed a statistically increased level of secreted HTRA1 blood concentration in AMD patients compared with age-matched controls. Taken together, these results suggest a common mechanism across ethnicities whereby increased systemic blood circulation of secreted serine protease HTRA1 leads to subsequent degradation of Bruch's membrane and eventual CNV in AMD.

### **[Purpose]**

We have previously demonstrated that the in/del sequence along with its downstream promoter region can significantly induce *HTRA1* transcription in the transfected cell line 661W. Furthermore, our previous study of *Htra1* transgenic mice driven by a CAG promoter showed a CNV-like phenotype after 12 months, while the use of a retinal pigment epithelial cell specific promoter by others has demonstrated polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)-like phenotypes but not CNV. Therefore, we hypothesize

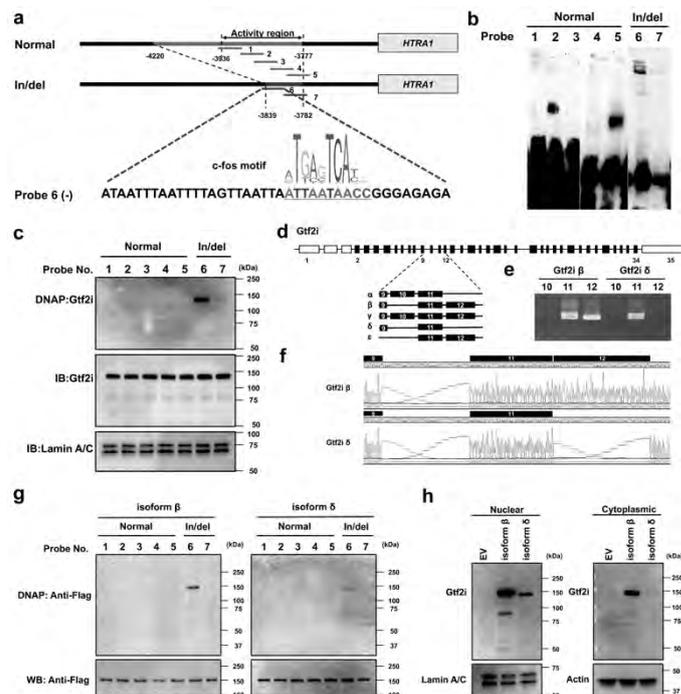
that CNV is triggered by overexpression of HTRA1 in tissues outside of the eye. Here, we analyze the HTRA1 concentration in blood to correlate secretion of HTRA1 with the in/del in AMD.

**[Materials and Methods]**

Quantitative real-time PCR was performed to identify the HTRA1/Htra1 mRNA level across different human and mouse tissues, respectively. PCR and direct sequencing were performed to identify indel genotype in human samples from Japan, India, Australia, and the USA. To compare allelic or genotypic frequencies, the Chi-square test was used in additive models of each case group with controls. To identify the HTRA1/Htra1 concentration in these blood samples (including serum and plasma), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed. The distribution and difference of HTRA1 concentration in blood samples were estimated by D’Agostino Pearson omnibus normality test and nonparametric Mann Whitney test, respectively. Interaction of the indel genotype effecting HTRA1 concentration was evaluated by two-way ANOVA with Tukey’s multiple comparisons test. The expression vector with the indel-HTRA1 was transfected into 661W, COS-7, and HEK-293 cells to observe HTRA1 secretion by ELISA. Moreover, ELISA was also performed in induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from AMD patients.

**[Results]**

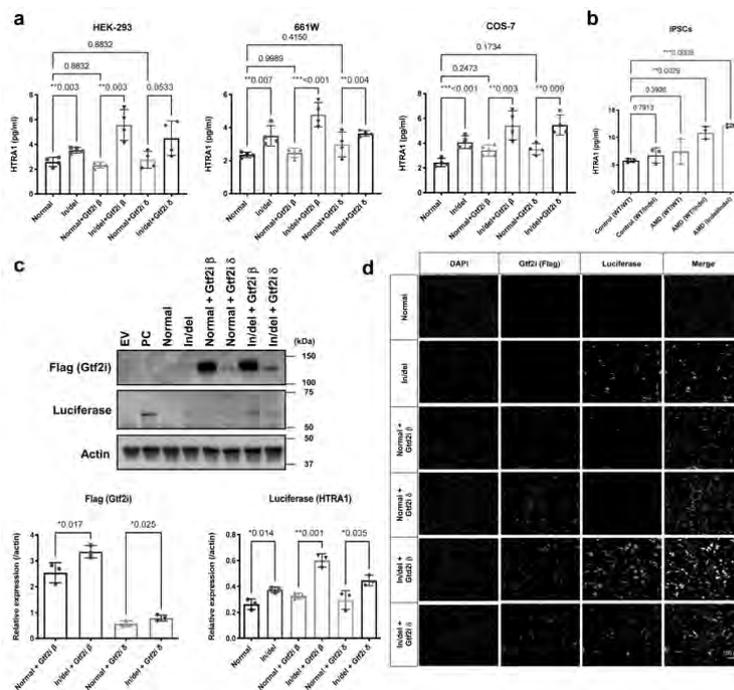
**1. Identification of the in/del binding transcription factors**



**Figure 1. In/del binding transcription factor protein.** (a) Schematic illustration of the double-stranded DNA probes for EMSA (gel electrophoresis mobility shift assay) in the region upstream of the HTRA1 activity coding region. Linking c-fos transcription factor to in/del-6. Profile of the c-fos transcription factor-binding sequence (ID: MA0099.3 from the JASPAR database). (b) EMSA was

performed to determine the in/del binding activity protein. 50ul nuclear protein from 661W cells was incubated with 100pmol biotin-labeled Double-stranded DNA probes and analysed on a 7.5% EMSA gel. Bands of interest were cut out and processed for LC-MS/MS analysis. (c) Gtf2i-DNA probes binding test. The binding ability between Gtf2i and the in/del region was confirmed by WB. In/del DNA probes 6 and 7 were detected by an anti-Gtf2i antibody. Detection of Lamin A/C was used as an internal control. (d) Gene structure of Murine Gtf2i. Coding exons are depicted as black boxes and noncoding exons are in blank boxes. Five isoforms signify various alternatively spliced isoforms with exon 9,10,11 and 12 indicated. In 661W cells, there are only isoforms  $\beta$  and  $\delta$  present by TA cloning (e, f). (g) Gtf2i  $\beta/\delta$  -DNA probes binding test. Both Gtf2i  $\beta$  and  $\delta$  bind to the in/del-6 probe by WB. (h) Expression of Gtf2i isoform  $\beta$  and  $\delta$  in nuclear or cytoplasmic extracts. Vector of Gtf2i isoform  $\beta$  or  $\delta$  was transfected into 661W cells, followed by WB. Gtf2i isoform  $\beta$  was expressed in both nuclear and cytoplasmic extracts. However, isoform  $\delta$  was only detected in nuclear but cytoplasmic extracts.

## 2. Induced HTRA1 protein secretion from in/del-promoter-HTRA1 cDNA transfected cells and from iPSCs

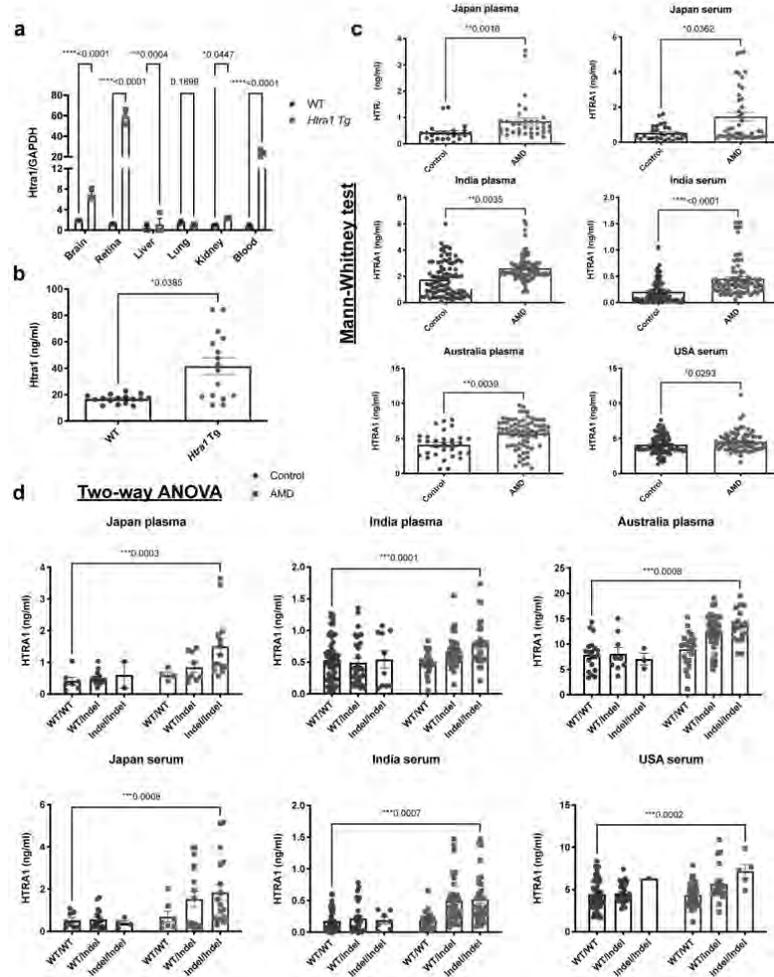


**Figure 2. Function analysis for Gtf2i and HTRA1.** (a) HTRA1 in/del and normal with or without Gtf2i  $\beta/\delta$  vectors were transfected in HEK-293, 661W and COS-7 cells, respectively, following ELISA. Presence of the in/del significantly enhanced HTRA1 secretion and Gtf2i  $\beta/\delta$  promoted enhanced efficiency with in/del-HTRA1 but not the

normal-HTRA1 in all cell lines. (b) Secretion of HTRA1 in human iPSCs derived from AMD patients. iPSCs were derived from individuals with normal versus in/del transcription regulators, followed by ELISA. Transfection of 661W cells with the Gtf2i  $\beta$  or  $\delta$  expression vectors significantly enhanced in/del-Luciferase transcription comparing

with normal. Representative WB (c) and immunocytochemistry (d) results are shown. Throughout, the results are expressed as the mean  $\pm$  SEM. The P value was obtained by Student's t-test.

### 3. Induced concentration of blood HTRA1 protein in vivo

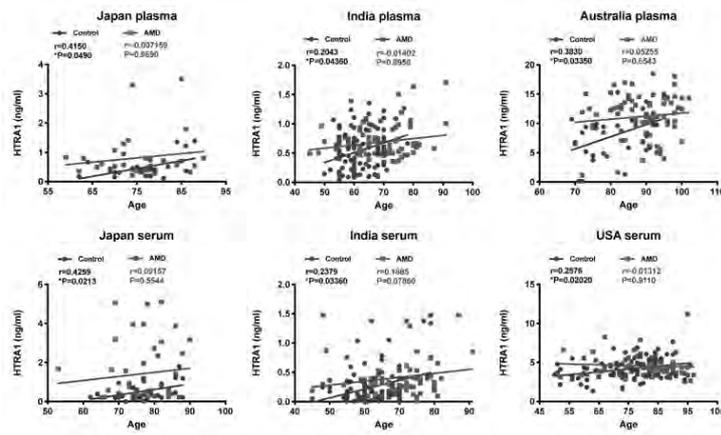


**Figure 3. Comparison of Htra1 expression and secretion in mouse and human.** (a) Quantitative real-time PCR determination of Htra1 mRNA levels from total RNA isolated from brains, retina, liver, lung, kidney and blood of WT and Htra1 Tg mice. Htra1 is expressed at a low level but ubiquitously in all tissues analyzed. In comparison with WT, Htra1 Tg mouse expressed 49.7-, 30- and 3.4-fold in retinal, blood and brain, respectively. The results are expressed as the mean  $\pm$  SEM. The P value

obtained by Student's t-test,  $n=3$ . (b) ELISA analysis of Htra1 expression in mouse serum. The Htra1 protein level is significantly higher in Htra1 Tg mice than in WT mice ( $P=0.0385$ ,  $n=16$ ). Data are presented as the mean  $\pm$  SEM. The P value obtained by two-tailed Mann Whitney is indicated above the graph. (c) The HTRA1 protein concentration in plasma or serum was determined by ELISA and it was significantly enhanced in AMD cases comparing to controls in Japanese samples (plasma,  $**P=0.0016$ ; serum,  $*P=0.0362$ ), Indian samples (plasma,  $**P=0.0035$ ; serum,  $****P<0.0001$ ), Australian samples (plasma,  $**P=0.0039$ ), samples of USA (serum,  $*P=0.0293$ ). Data are presented as the mean  $\pm$  SEM. The P value obtained by the two-tailed Mann Whitney test is indicated above each graph. (d) In/del variant significantly effects HTRA1 concentration

in Japanese samples (plasma, \*\*\*P<0.001; serum, \*\*\*P<0.001), Indian samples (plasma, \*\*\*P<0.001; serum, \*\*\*P<0.001), Australian samples (plasma, \*\*\*P<0.001) and samples of USA (serum, \*\*\*P<0.001) (Supplementary Table 3). Data are presented as the mean ± SEM. P values were derived by two-way ANOVA, with Tukey's multiple comparisons test. The vs. WT/WT (control) P (>0.05) value is indicated above each graph.

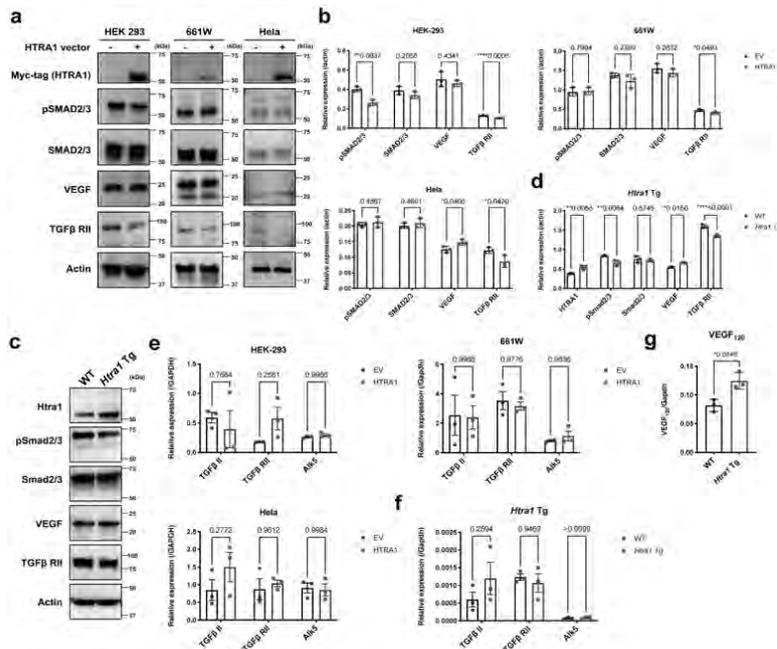
#### 4. Elevation of blood HTRA1 protein concentration by aging



**Figure 4. Correlation analysis of age and blood level of HTRA1.** HTRA1 increased progressively with age in all controls. However, in AMD cases from each country, no correlation was found between blood concentration of HTRA1 and

age. Data are presented as scatter plots. The linear regression equations are solid, straight lines. The correlation coefficient (r) and P (two-tailed) values were obtained using linear regression (Pearson's) analysis.

#### 5. Inhibition of TGF-β/ALK5/SMAD2/3 signaling by HTRA1



**Figure 5. Action of HTRA1 on TGF-β/ALK5/SMAD2/3 signaling.** (a) We assayed the effects of HTRA1 on pSMAD2/3, SMAD2/2, VEGF and TGFβRII by transfecting pCMV-Myc-HTRA1 vector in HEK-293, 661W and HeLa cells, followed by WB. Addition of the HTRA1 expression vector significantly inhibited SAMD2/3

phosphorylation but not SMAD 2/3 expression in HEK-293 cells. HTRA1 enhanced VEGF expression in HeLa cells and cleavage TGF $\beta$ RII in all three cell lines. (b) The band intensity was analyzed by Image J software. (c) Influence of overexpressed HTRA1 in mice. Phospho-Smad2/3 and TGF $\beta$ RII, but not Smad2/3, decreased in one-year-old Htra1 Tg mouse compared with WT mouse. VEGF enhanced in Htra1 Tg mouse compared with WT mouse. (d) Analysis of band intensities. (e) mRNA levels of TGF II, TGF $\beta$ RII and ALK5 in HTRA1 transfected HEK-293, 661W and HeLa cells, respectively. qRT-PCR analysis of TGF II, TGF $\beta$ RII and Alk5 mRNA levels (f) and VEGF isoforms (VEGF120, VEGF164 and VEGF188) (g) in the retina of Htra1 Tg mouse. The expression of VEGF120 isoform mRNA was significantly enhanced in one-year-old Htra1 Tg mouse compared with WT. The other two VEGF isoforms were undetectable. Throughout, the results are expressed as the mean  $\pm$  SEM. The P value was obtained by Student's t-test.

## 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

Huiping Li<sup>1,2</sup>、Shiqin Yuan<sup>1,2</sup>、峰岸ゆり子<sup>1,3</sup>、吉武和敏<sup>1,4</sup>、Xunlun Sheng<sup>2</sup>、Jianping Ye<sup>5</sup>、Stuart Smith<sup>6</sup>、Gaber Bunkoczi<sup>7</sup>、山本めぐみ<sup>1</sup>、岩田岳<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 分子細胞生物学研究部、<sup>2</sup> 中国寧夏人民医院 Ningxia Eye Hospital、<sup>3</sup> 公益財団法人癌研究会癌研究所、<sup>4</sup> 東京大学大学院農学生命科学研究科、<sup>5</sup> Pennington Biomedical Research Center、<sup>6</sup> Children's Hospital Oakland Research Institute、<sup>7</sup> 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  $\alpha$  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)。両親ともう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。

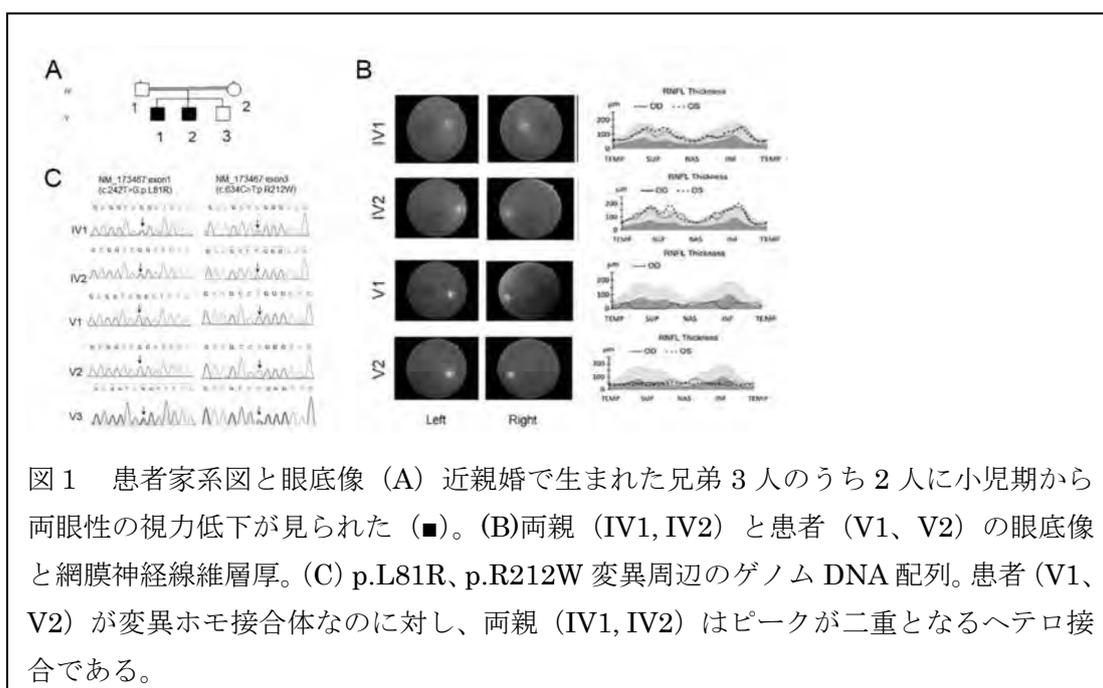


図 1 患者家系図と眼底像 (A) 近親婚で生まれた兄弟 3 人のうち 2 人に小児期から両眼性の視力低下が見られた (■)。(B)両親 (IV1, IV2) と患者 (V1, V2) の眼底像と網膜神経線維層厚。(C) p.L81R、p.R212W 変異周辺のゲノム DNA 配列。患者 (V1、V2) が変異ホモ接合体なのに対し、両親 (IV1, IV2) はピークが二重となるヘテロ接合である。

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。

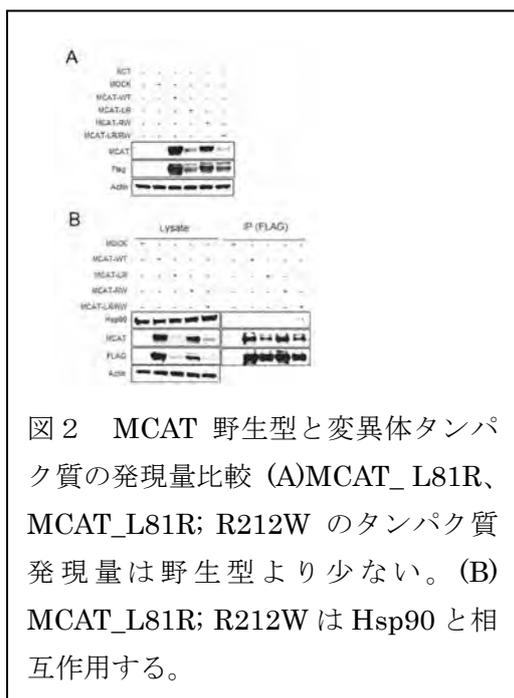


図2 MCAT 野生型と変異体タンパク質の発現量比較 (A)MCAT\_ L81R、MCAT\_ L81R; R212W のタンパク質発現量は野生型より少ない。(B) MCAT\_ L81R; R212W は Hsp90 と相互作用する。

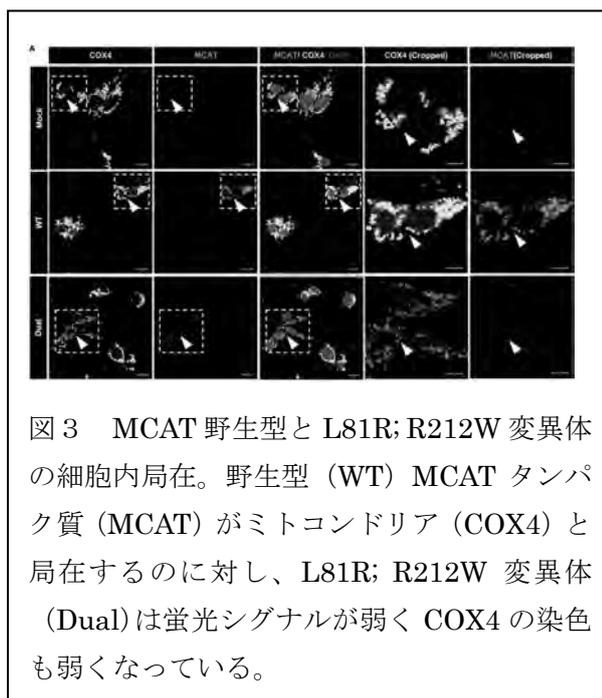


図3 MCAT 野生型と L81R; R212W 変異体の細胞内局在。野生型 (WT) MCAT タンパク質 (MCAT) がミトコンドリア (COX4) と局在するのに対し、L81R; R212W 変異体 (Dual) は蛍光シグナルが弱く COX4 の染色も弱くなっている。

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  $\alpha$  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*-floxed 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。

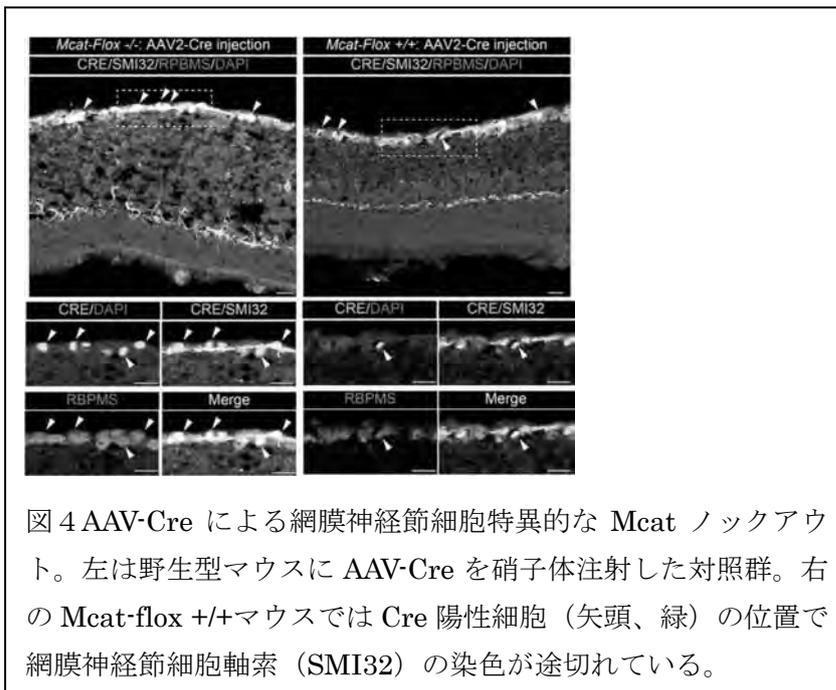


図4 AAV-Cre による網膜神経節細胞特異的な *Mcat* ノックアウト。左は野生型マウスに AAV-Cre を硝子体注射した対照群。右の *Mcat-flox +/-* マウスでは Cre 陽性細胞 (矢頭、緑) の位置で網膜神経節細胞軸索 (SMI32) の染色が途切れている。

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。

## The New *X* Gene Mutation Underlie Normal Tension Glaucoma

Yang Pan, Takeshi Iwata

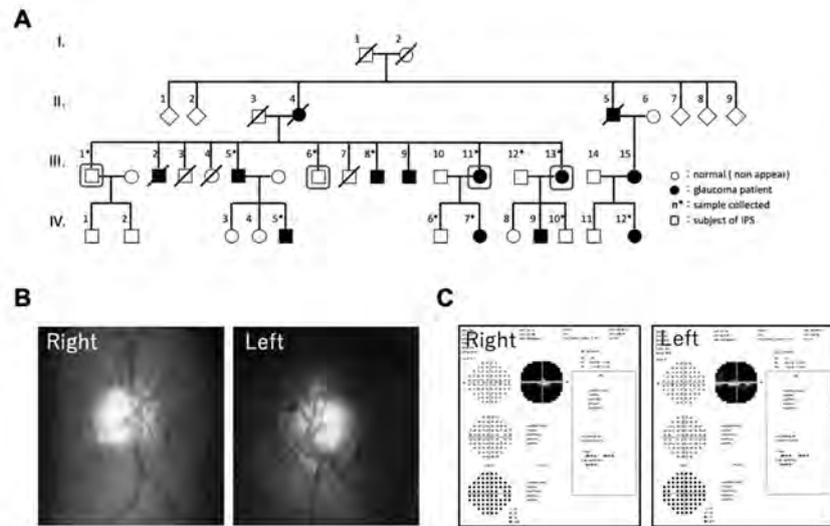
### [Introduction]

Glaucoma is a group of heterogeneous disease characterized by a chronic degenerative optic neuropathy, which affects more than 60 million people worldwide. The most important risk factor for glaucoma is elevated intraocular pressure (IOP); however, the pressure theory cannot sufficiently explain how normal tension glaucoma (NTG) causes loss of vision. Herein, we identified a new *X* mutation in a four-generation's NTG family and demonstrated that the new specific mutation results in haploinsufficiency due to protein loss of function by absence of intact protein production.

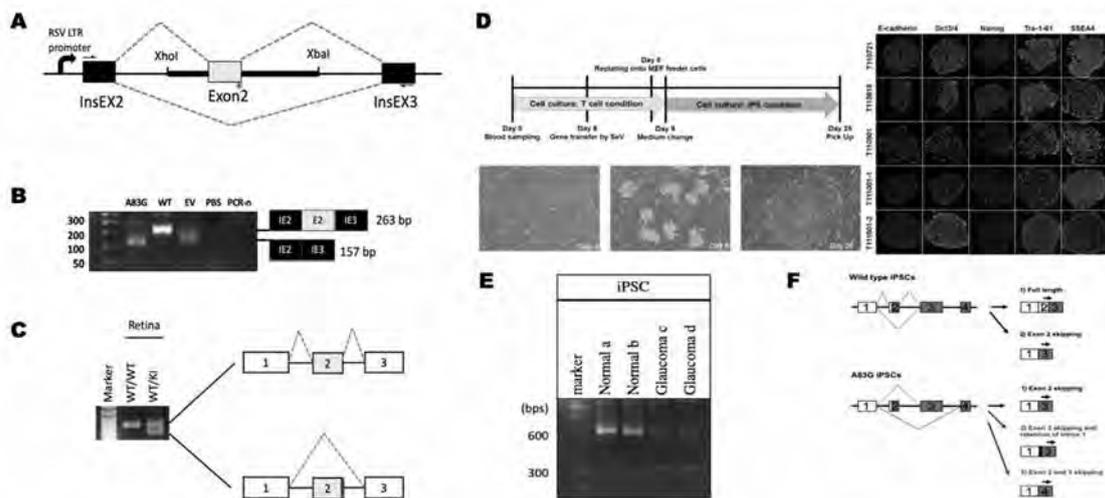
### [Materials and Methods]

Seven affected and five unaffected members from a Japanese family with dominantly inherited NTG were clinically investigated. Candidate causal gene mutations were selected according to the snpEff score and the allele frequency in the 1,000 Genomes database, ExAC database, HGVD, and our in-house database. Splicing construct minigenes were generated by incorporating genomic regions of the *X* gene into the pSpliceExpress vector. The human iPSCs were established by Sendai-viral (SeV) infection from circulating T-cells in the peripheral blood of patients after fully informed consent. *X* knock in (KI) and knock out (KO) mice were established by CRISPR-Cas9. Gel electrophoresis was performed to analysis the RT-PCR products from splicing vector transfected HEK293 cells, iPSCs and genetic mice. The ganglion cell complex layer was measured on OCT scans. Two-tailed Student's t-test was used for statistical analysis.

[Results]

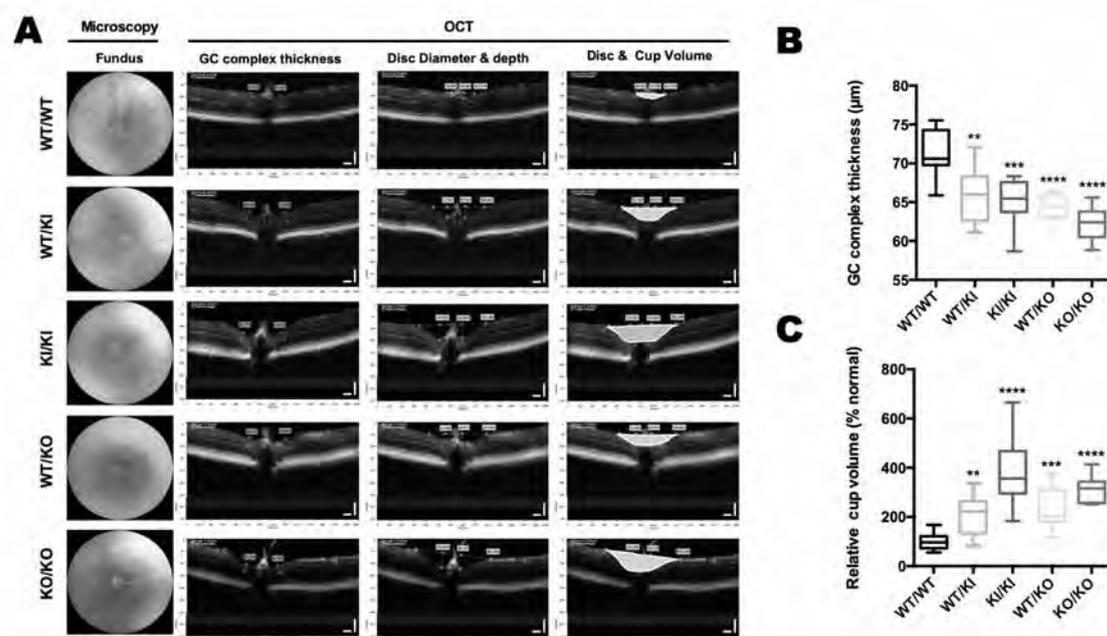


**Figure 1. New variant (c. E23G, p. A83G) in *X* gene lead to NTG.** (A) Pedigree of four-generation NTG family with *X* mutation. Affected individuals are indicated by solid black symbols. B and C: Clinical manifestations of affected individuals. Optic nerve head (B); visual field test (C).



**Figure 2. A83G mutation lead to exon skipping in transfected HEK 293, heterozygous KI mouse and iPSCs derived from patients.** (A) Splicing construct minigenes were generated by incorporating genomic regions of the *X* gene into the pSpliceExpress vector via XhoI and XbaI restriction sites. Vector exons are depicted as black boxes and *X* exon2 is in gray. The locations of the splice site mutations are shown (\*). (B) Gel

electrophoresis of RT-PCR products from transfected HEK293 cells. (C) A83G mutations lead to exon skipping in heterozygous KI mouse. (D) During the iPSC induction and cultivation, there is no difference between control and *X* mutation-carrying iPSCs. (E) Gel electrophoresis of RT-PCR products from iPSCs. (F) The contents of application products were determined by sequencing.



**Figure 3. Dynamic changes in RGC morphology.** (A) Representative OCT data obtained from WT mice, KI and KO mice at 8 weeks old by B-horizontal scan. (B) Peripapillary GC complex thickness measured with insight (phoenix) for 20 scans, respectively.  $n \geq 5$ . Data are presented as means  $\pm$  s.e.m, \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ , \*\*\*\*:  $p < 0.0001$ , Student's *t*-test. GC complex, RNFL/GCL/IPL. (C) Disc & Cup volume of ONH increased in both KI and KO mouse.

### [Conclusions]

Collectively, our results have demonstrated that the new *X* mutation identified in our NTG family lead to loss of functional protein in both vitro and vivo by splicing. Further, both KI and KO mice led to significant thinner ganglion cell complex layer with normal IOP, demonstrating that optic nerve fiber development is sensitive to *X* gene dosage. Collectively, these results identify the new *X* mutation in patients with NTG that likely underlie disease and are transmitted in an autosomal dominant pattern.



## Ⅱ 業績集(学会発表、論文、主催シンポジウム)



# 2020 年業績集

## 目 次

1. 政策医療企画研究部.....	83
2. 視覚研究部.....	97
3. 聴覚・平衡覚研究部.....	111
4. 人工臓器・機器開発研究部 .....	123
5. 分子細胞生物学研究部 .....	131



政策医療企画研究部



## 臨床疫学研究室

### [ 論文 ]

1. Hayashi T, Matsushima M, Wakabayashi H, Bito S. Association Between Delivery Methods for Enteral Nutrition and Physical Status Among Older Adults. BMC Nutrition, 2020.6.2
2. Mori T, Mori K, Nakazawa E, Bito S, Takimoto Y, Akabayashi A. Characterizing patients issued DNR orders who are ultimately discharged alive: a retrospective observational study in Japan. BMC Palliat Care. 19(1):82. 2020 Jun 9. doi: 10.1186/s12904-020-00588-z.
3. Asai A, Okita T, Ohnishi M, Bito S. Should We Aim to Create a Perfect Healthy Utopia? Discussions of Ethical Issues Surrounding the World of Project Itoh's Harmony. Sci Eng Ethics. 26(6):3249-3270. 2020 Dec. doi: 10.1007/s11948-020-00269-3. Epub 2020 Oct 13.
4. Okita T, Enzo A, Kadooka Y, Tanaka M, Asai A The controversy on HPV vaccination in Japan: Criticism of the ethical validity of the arguments for the suspension of the proactive recommendation Health Policy. 2020 Feb;124(2):199-204.
5. Ozaki M, Matsumura S. Author reply to "The importance of patients' experience in assessing the quality of primary care". J Gen Fam Med. 21(5):205, 2020. doi: 10.1002/jgf2.351. PMID: 33014677; PMCID: PMC7521781
6. 浅井篤・田中雅之・大北全俊・尾藤誠司・大西基喜・門岡康弘 ポリファーマシーの要因と対策に関する倫理的考察 CBEL Report 2020; Volume 3, Issue 1: 18-29
7. Tanaka M, Ohnishi K, Enzo A, Okita T, Asai A Grounds for surrogate decision-making in Japanese clinical practice: a qualitative survey. BMC Med Ethics 22(5), 2021 impact factor 2.451

### [ 総説 ]

1. 尾藤誠司 地域医療を実践する内科医とは 具体的な地域医療活動「日常診療で遭遇する臨床倫理課題への対応」日本内科学会雑誌、109(4) pp773-777、2020.4
2. 尾藤誠司 誌上 Journal Club 私を変えた激アツ論文 臨床編—「医学的判断を見誤らないことが常に一番えらい」ではなく、「やっぱし患者にいいことしようよ」 私の“医師アタマ”をやわらかくしてくれた 1 本— 総合診療、30(5) pp528-531、医学書院、2020.5
3. 尾藤誠司 特集 オンライン診療が目指す未来「画面越し故の安心感で患者が積極的に!？」日経メディカル 第631号 pp54-55、2020.6
4. 尾藤誠司 患者の意思決定にどう関わるか? 月刊薬事 臨時増刊号 pp19-24 株式会社じほう 2020.10
5. 尾藤誠司 Multimorbidity 診療を担当する医師が直面する意思決定ジレンマ レジデントノート増刊 Vol.22 No.17 pp35-41 羊土社 2020.10

6. 丹野清美 (連載) 躍動するヘルスデータサイエンス 医薬経済誌, 2020.4.15~2021.3.15 各月
7. Dubrow M, Casal E, Kapral M, Matsumura S, Bodenmann P. Frontliners International: A Global Response to COVID-19 as Told through SGIM Members. JGIM Forum 12;10-15, 2020
8. 松村真司 地域医療を実践する内科医とは 具体的な地域医療活動 内科医の行う地域活動 日本内科学会雑誌 109 (8) :1565-1569, 2020.8
9. 松村真司 【教えて! 健診/検診"ホントのところ"-エビデンスを知り,何を伝えるか】 健診でよく実施される項目 実施すべき問診と身体診察 Medicina 57(6): 840-843, 2020.5
10. 松村真司 【誌上 Journal Club-私を変えた激アツ論文】 臨床編 総合診療 重症疾患で入院した患者さんの最後の日々はどのようなものか? 臨床の太刀打ちできない問題に光がさした研究 総合診療 30(5): 532-535, 2020.5
11. 松村真司 都市部の在宅医療 月刊地域医学 35(4):53-58, 2021.3

[ 著書 ]

1. 尾藤誠司 医師のトリセツ 最善の治療を受けるための20の心得 世界文化社 2020.1
2. 林哲朗 病院家庭医 新たな Specialty. 南山堂, 52-57, 2020.4.17
3. 松村真司 総論: 医療機関の類型とそこで求められる総合診療医の働き方:診療所 日本専門医機構総合診療専門医検討委員会編 総合診療専門研修公式テキストブック日経BP社、pp26-28、2020.12
4. 前野哲博、松村真司 帰してはいけない外来患者 第2版 医学書院、2021.3
5. 松村真司 新体系看護学全書 医療学総論 (武田裕子・大滝純司編) 第二章 III 医療機関の連携 メヂカルフレンド社、pp58-61、2020.12

[ 学会発表 ]

1. 尾藤誠司 WEB サイト「うまくいかないからだところ」で発信する“問題解決を指向しないヘルスケア”のかたち 第11回日本プライマリ・ケア連合学会 ポスター発表、オンライン、2020.7.23-8.31
2. 尾藤誠司 Topics: 心不全の緩和医療-2「実践! 心不全の緩和医療」、第84回日本循環器学会学術集会、オンライン、2020.7.29
3. 尾藤誠司 ミニレクチャー「臨床倫理ってなんですか?」、第84回日本循環器学会学術集会、オンライン、2020.7.29
4. 尾藤誠司 見えそうで見えないものを見てみたい Primary Care Research Connect 第2回年次集会 オンライン 2020.12.20
5. 尾藤誠司 人生の最終段階における医療の意思決定プロセス—救急医療現場で発生する倫理ジレンマを中心に— 第24回日本救急医学会九州地方会教育講演、オンライン、2020.12.20
6. 田中雅之、尾藤誠司、圓増文、大北全俊、浅井篤 本邦の医療現場における代理意思決定に関する大規模横断調査 第32回日本生命倫理学会 年次大会、オンライン、2020.12.5-6

7. 丹野清美・尾藤誠司 (ポスター発表) 意思決定プロセスにおける情報入手・コミュニケーションと Regret (後悔) の関係-潜在クラス分析による乳がん罹患経験者の意思決定スタイルの類型化- 第 74 回国立総合医学学会, 2020.10.17-18
8. 林哲朗、山田康博、黒澤秀章、岩瀬恭子、磯部陽 ニボルマブ使用後に発症した 1 型糖尿病続発性副腎不全の 1 例 第 63 回糖尿病学会年次学術集会、WEB 開催、2020.10.5-16
9. 密山要用、喜瀬守人、三谷慶、堀越健、松本真一、漆畑宗介、吉江悟、松村真司 大都市圏医療委員会「団地で考える大都市の地域包括ケア」活動報告 (ポスター発表) 第 11 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会 Web 開催 2020.7.23~8.31
10. 松村真司、尾藤誠司 Quality Indicator データベースを用いた外来診療の質評価: 急性上気道炎に対する抗菌剤処方割合の算出 (ポスター発表) 第 11 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会 Web 開催 2020.7.23~8.31
11. 小崎真規子、松村真司、尾藤誠司、在宅要介護高齢者のケア移行時における標準ケア情報提供書利用の効果 第 11 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会 Web 開催 2020.7.23~8.31

[ 講演、講義 ]

1. 尾藤誠司 医療における意思決定の特徴と実際 第 85 回 HGPI セミナー、日本医療政策機構 オンライン、2020.5.22
2. 尾藤誠司 講義「臨床倫理」福島県立医科大学、オンライン、2020.6.5
3. 尾藤誠司 公衆衛生学講座講義 医療コミュニケーション「今日の医療と生活・社会」獨協医科大学、オンライン、2020.6.17
4. 尾藤誠司 患者との相互理解に向けた対話～今、改めて考える医療コミュニケーションとインフォームドコンセント～ 東京都多摩立川保健所 令和 2 年度医療安全研修会、オンライン、2020.9.25
5. 尾藤誠司 知能機械情報学特別講義「医療現場における情報のやり取り」東京大学大学院情報理工学系研究科、オンライン、2020.10.14 10.21
6. 尾藤誠司 令和 2 年度厚生労働省委託事業「本人の意向を尊重した意思決定のための相談員研修会」オンライン、2020.10.24
7. 尾藤誠司 新春特別座談会“シン・ニホン”と“ウィズ・コロナ”医学書院、文京区、2020.11.3
8. 尾藤誠司 医療の質向上のための体制整備事業プレ研修 公益財団法人日本医療機能評価機構、オンライン、2020.11.21 11.27
9. 尾藤誠司 2020 年度群馬・栃木ポートフォリオ発表会 プロフェッショナリズム 自治医科大学、オンライン、2020.1.25
10. 尾藤誠司 病気や障害を、身体にまつわる新たな「他者」として向き合うことで、社会に蔓延した「自己責任論」を見つめ直すとともに、医療や介護分野において「他者の体と向き合う」こと、またそれをビジネスとして扱うことについて考える アカデミーヒルズ「カオスを生きる」 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 オンライン 2021.1.29
11. 尾藤誠司 急性期病院で家庭医療を生かす 東京北医療センター地域医療振興協会講演

オンライン 2021.1.30

12. 尾藤誠司 令和2年度臨床倫理研修会「臨床倫理コンサルテーションの進め方」滋賀県立総合病院 オンライン 2021.2.5
13. 尾藤誠司 医療の質指標を用いた継続的改善について 「医療の質指標の再構築について」研修会～厚生労働省（公財）ニホン医療機能評価機構の試み～公益社団法人全日本病院協会 オンライン 2021.2.11
14. 尾藤誠司 医療の質向上のための体制整備事業 第2回医療の質向上のためのコンソーシアム 公益財団法人日本医療機能評価機構 オンライン 2021.2.13
15. 丹野清美 データ対話病院経営論Ⅱ 慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科, オンライン, 2020.10.8
16. 丹野清美 (招待講演) ヘルスデータ利活用と新規ヘルスサービス創出の可能性～ヘルスデータサイエンティスト協会におけるコンピテンシーベースの人材育成と質評価の観点から～, SSK 医療・介護戦略特別セミナー, 港区, 2020.10.29
17. 丹野清美 保健医療経済論 和歌山県立医科大学保健看護学部, 和歌山県, 2020.11.5-6
18. 丹野清美 (招待講演) 人生と生活に寄り添う支援への ICT の可能性 第9回日本公衆衛生看護学会学術集会シンポジウム 2「療養者・家族中心の地域包括ケアシステム構築1～療養者・家族の意思決定を支える～」, オンライン, 2021.1.9
19. 丹野清美 福祉医療マネジメント論 文教大学経営学部, オンライン, 2020 年後期
20. 松村真司 今、あらためて考える ACP せたカフェ、うめとびあ 2020.11.8
21. 松村真司 これから健康の話をしよう 九品仏あんしんすこやかセンター 2020.12.9

[ その他 ]

1. 松村真司 ときめき開業第3回 プライマリ・ケア医の自分にとって開業こそ「メインストリームだ」 Primaria vol.43 pp16-19、株式会社ファーマシイ 2020.8

## 高齢者ケア研究室

### [論文]

1. Murata Y, Mori Kagawa N, Okumura K, Yoshida S, Ohkusu K, Honda M Acid-fast bacilli smear test of a blood culture sample for the diagnosis of disseminated Mycobacterium genavense infection: A case report. International J.of STD &AIDS 2021. DOI:10.1177/0956462420972224
2. 落合甲太 福島啓 中田均 高松典子 本田美和子 内科急性期病棟での修正 HELP (Hospital Elder Life Program) 導入によるせん妄の予防. 日本プライマリ・ケア連合学会雑誌 43(3), 105-111, 2020
3. 寶金 清博 中澤篤志 本田美和子 他 認知症に対する学術の役割 ----「共生」と「予防」に向けて. 日本学術会議 認知障害に関する包括的検討委員会提言 2020年9月11日公開
4. 本田美和子 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-HIV 感染者の長期療養体制整備のための療養施設受け入れ実態調査. 令和元年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金(エイズ対策政策研究事業)分担研究報告書
5. 本田美和子 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 HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究. 令和元年度総括・分担研究報告書
6. 本田美和子 情報医学の視点から見たユマニチュード. 全国学士会 ACADEMIA. 179.38-47,2020.
7. 本田美和子 視点・ユマニチュードの普及は超高齢社会の要請 クリニックマガジン 47(5):611.6-7,2020

### [著書]

1. 本田美和子 まるごと図解認知症 認知症の患者さんと接するときの原則「患者さんを尊重する介護 技法 ユマニチュード 照林社 P146-147, 2020

### [学会・研究会発表]

1. Kobayashi M, Ito M, Iwase Y, Edahiro Y, Shirobe M, Hirano H, Honda M The effect of multimodal comprehensive care methodology training on oral health care professionals' empathy for patients with dementia. Alzheimer's association international conference, 2020.7.30. online
2. Kobayashi M, Une S, Yasutake S, Honda M Reduction of family caregivers' burden by an innovative video-based remote coaching system with multimodal comprehensive care methodology for dementia; a feasible study. International congress of the European Union Geriatric Medicine Society. 2020.10.7. online
3. Aoyagi H, Takeuchi T, Okamoto E, Touyama H, Honda M Effect of an educational method that uses role playing for care communication techniques with patients with dementia. The 34<sup>th</sup> Alzheimer's disease international, 2020.12.10. online
4. 本田美和子 福岡市から始まり広がる認知症フレンドリーシティ・実践報告. 第2回日本ユマニチュード学会. 2020.9.26 福岡市/online

5. 本田美和子 特別講演・優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード.第 32 回ハンセン病  
コメディカル学術集会. 2020.10.24 online
6. 本田美和子 人工知能で評価できる優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード.第 24 回  
日本統合医療学会学術大会シンポジウム. 2020.12.12 online
7. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード. 第 39 回東京都理学療法学術大  
会・市民公開講座 2021.1.10 online
8. 阿比留幸貴 財部弘幸 本田美和子 認知症高齢者救急搬送のためのユマニチュード  
教育受講と人工知能の映像解析によるその評価 第 29 回全国救急隊員シンポジウム  
2021.1.28, online
9. 財部弘幸 納富一則 本田美和子 技術遠隔指導アプリを用いた気管挿管認定救急救  
命士再教育プログラムとその評価 第 29 回全国救急隊員シンポジウム・全国メディカ  
ルコントロール協議会 2021.1. 29, online

[講演]

1. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード.富山県立大学市民公開講座  
2020.10.3 online
2. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード. 学校法人大阪滋慶学園公開講  
座. 2020.10.18 大阪市
3. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード. 京都市中京区認知症連携の会  
2020.10.31 online
4. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード. 京都大学医学部附属病院看護  
職キャリアパス支援センター 看護職連携キャリア支援事業講演会 2021.2.19 online
5. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード. 聖路加国際病院職員研修会  
2021.2.26 online
6. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード.浦安市認知症講演会 2021.3.7  
online
7. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード:せん妄や認知機能障害をもつ患  
者さんとの効果的なコミュニケーション. 慶應義塾大学附属病院看護部講演会  
2021.3.5, 2021.3.27, 東京

[その他]

1. 本田美和子 長崎大学医学部講義 医と社会 III 医療コミュニケーション・ユマニチュ  
ード 2020.4.6 online
2. 本田美和子 帝京平成大学医薬特別講義 III ユマニチュードの理論と実践 1020.4.16  
online
3. 本田美和子 奈良県立医科大学統合臨床講義 行動科学 II-3 医療コミュニケーション・  
ユマニチュード 2020.4.20 online
4. 本田美和子 京都大学医学部人間健康科学科 成人看護学実習 III 講義 マルチモーダ  
ル・コミュニケーションケア技法:ユマニチュード 2020.5.21
5. 本田美和子 イヴジネスト富山県立大学看護学部秋季集中講座 ユマニチュード  
2020.9.28-10.1 online

6. 本田美和子 イヴジネスト 群馬大学医学部 医系の人間学講義 マルチモーダルコミュニケーション 2020.12.11 前橋市
7. 本田美和子 岡山大学医学部 プロフェッショナルリズム II 講義 マルチモーダルコミュニケーション・ユマニチュード 2021.2.15
8. 本田美和子 日本放送協会 NHK きょうの健康 見つける・防ぐ・寄り添う 認知症に挑む「優しい認知症ケアユマニチュード」 2020.4.15 放送
9. 本田美和子 日本放送協会 NHK 高校講座家庭総合 第 13 回「高齢者をささえる」 2020.7.9 放送
10. 本田美和子 ラジオ NIKKEI 医学講座 ケアの技法・ユマニチュード 2020.7.21 放送
11. 木村俊介 本田美和子 株式会社ミシマ社 MSLive!連続講座 インタビュー・人々 2020.11.24 放送
12. 本田美和子 見つける・防ぐ・よりそう 認知症に挑む「優しい認知症ケア・ユマニチュード」きょうの健康 9 月号 p74-75 NHK 出版
13. 田原総一郎 本田美和子 対談・ひょっとして私は認知症かもしれない プレジデント第 58 巻 17 号 プレジデント社 2020.9.4
14. 本田美和子 フランス発祥のケア「ユマニチュード」相手を思う気持ち伝える介護を 2020.12.19 神戸新聞
15. 本田美和子 認知症に挑む「優しい認知症ケア・ユマニチュード」きょうの健康 2020 年 12 月号 p62-65 NHK 出版
16. 本田美和子 連載図解・福祉のかたち:ユマニチュード 月刊老施協 12 月号 p28-30 公益社団法人全国老人福祉施設協議会
17. 本田美和子 伴走介護・ユマニチュード 女性セブン 2021 年 1 月 21 日号 p117-119 小学館
18. 本田美和子 NHK ガッテン! フランス発のコミュニケーションケア技法・認知症の介護は「アイコンタクト」で劇的に楽になる 2020-2021 vol.51 冬号 p56-65 主婦と生活社
19. 本田美和子 明日の友 特集・介護も人間関係も楽に。優しさを伝える技法ユマニチュード 第 250 号 2021 年早春号 p8-31 婦人之友社

## 医療経営情報研究室

### [ 論文 ]

1. Carlsen A. N., Maslovat D., Kaga K An unperceived acoustic stimulus decreases reaction time to visual information in a patient with cortical deafness Scientific Report 10: 5825, publish online 2020 Apr 2\_Impact factor 3.998
2. Enomoto C, Minami S, Kaga K EABR measurements during cochlear implantation in one-year-old, infant, child, adult, and elderly patients Acta Oto-Laryngologica 141(1):78-82, 2021.1 Impact factor 1.157

### [ 総説 ]

1. Kaga K Three Japanese pioneers for Ménière's disease research Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University 34(5):118-120, 2020
2. 加我君孝、神尾友信 オリンピックの歴史. オリンピック、デフリンピック、パラリンピック JOHNS 36(5) : 533-538、2020.5
3. 穂吉亮平、加我君孝 スポーツ生理学. スポーツにおける visual vestibular interaction の役割 JOHNS 36(5):553-559、2020.5
4. 木村優介、加我君孝 スポーツ生理学. 幼児の運動機能の発達とスポーツの早期教育 JOHNS 36(5):561-566、2020.5
5. 加我君孝 スポーツ生理学. 冬季スポーツにおける姿勢の制御 JOHNS 36(5):574-578、2020.5

### [ 著書 ]

1. Makiko K, Kaga K eds Landau-Kleffner Syndrome and Central Auditory Disorders in Children Springer, Singapore, 2021
2. Hans J. Donkelaar and Kaga K Chapter 7. The auditory system In Clinical Neuroanatomy, 2<sup>nd</sup> Edition, Hans J Donkelaar ed.,Springer Nature, Switzerland, pp373-407, 2020.

### [ その他 ]

1. 加我君孝 監修者まえがき. 聴覚情報処理検査[APT]マニュアル 加我君孝 (監修)、小湊千絵、原島恒夫、田中慶太 (編著)、坂本圭、小林優子 (著). 学苑社、東京 2021.1.5

### [ 学会・研究会発表 ]

1. 木村優介、加我君孝 先天性高度難聴児 2 例の学童期における運動能力の獲得 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会、岡山市、2020.10.6-7
2. 松田信作、加我君孝 Auditory Neuropathy を合併した OPA1 遺伝子変異症例 —その聴器経過と人工内耳埋め込み術後の聴覚— 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会・学術講演会、岡山市、2020.10.6-7
3. 榎本千江子、加藤秀敏、南修司郎、和佐野浩一郎、加我君孝 人工内耳埋め込み術後の

早期音入れと通常音入れの違いによる有用性と影響 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、名古屋市、2020.10.8-9

4. 内山勉、加我君孝、黒木倫子、伊集院亮子、天童文子、楠居裕子 認知能力が健常範囲で言語能力が遅滞する難聴児について 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 名古屋市、2020.10.8-9
5. 加藤秀敏、南修司郎、加我君孝 軽・中等度難聴者におけるトークンテストを用いた聴覚的理解力とワーキングメモリの検討 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、名古屋市、2020.10.8-9
6. 大金さや香、榎本千江子、加藤秀敏、南修司郎、加我君孝 盲聾人工内耳装用者の音楽知覚と音楽習慣について 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、名古屋市、2020.10.8-9
7. 長井今日子、中島恭子、小暮由季、新井豊、中島明人、畝明日菜、笠井雄介、加我君孝、宇佐美真一、廣田栄子、古屋信彦 新生児聴覚スクリーニングパス児で重度感音難聴を呈した遺伝性難聴 3 例 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、名古屋市、2020.10.8-9
8. 松田信作、南修司郎、加我君孝 小児期リンデロン A 耳科用液による薬剤性難聴に対して、成人期に人工内耳 埋め込み術を行った 1 例 日耳鼻東京都地方部会第 230 回学術講演会、中央区、2021.3.6 (Web)
9. 亀吉亮平、加納有二、加我君孝 左被殻出血による中枢性味覚障害の 1 例 日耳鼻東京都地方部会第 230 回学術講演会、中央区、2021.3.6 (Web)

[ 講演・研修・講師 ]

1. 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！令和 2 年度東京保健医療大学大学院（看護学研究科）「政策医療特論」、オンデマンド、2020.9
2. 加我君孝 30 周年記念式典 基調講演 耳科学はどこから来たのか、どこへ行くのか、第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会、北九州市、2020.11.13
3. 加我君孝 イブニングセミナー 2 鈴木淳一先生の三半規管の電気生理学研究とその後の新展開 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会、横浜市、2020.11.25
4. 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～ 令和 2 年度東京医療保健大学世田谷キャンパス 医療栄養学概論Ⅱ、オンデマンド、2020.1
5. 亀吉亮平 脊椎動物の脳・脳幹標本からヒトの脳の起源を探る ネクストジェネレーション 7「各種の側頭骨・脳幹・大脳標本から見えてくる聴覚機能の進化と内耳奇形の病態」、第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会、北九州市、2020.11.14
6. 松田信作 側頭骨病理標本から見るラセン孔列と肺状斑の役割 ネクストジェネレーション 7「各種の側頭骨・脳幹・大脳標本から見えてくる聴覚機能の進化と内耳奇形の病態」第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会、北九州市、2020.11.14
7. 木村優介 ヒト胎生期の内耳発生と 18 トリソミーの内耳形態 ネクストジェネレーション 7「各種の側頭骨・脳幹・大脳標本から見えてくる聴覚機能の進化と内耳奇形の病態」第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会、北九州市、2020.11.14

[ その他 ]

1. 加我君孝 (座長) イブニングセミナー1 「歴史を変えた疫病」 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会、横浜市、2020.11.25
2. 加我君孝 (司会) 学術セミナー“Temporal bone histopathology and cochlear implant electrode placem 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、京都市、2020.12.24
3. 加我君孝 (司会) 教育セミナーES2 米国医療と留学 ニューヨークにおける COVID-19 と米国臨床留学について 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 京都 2020.12.25

## 臨床研究・治験推進室

[ 学会発表 ]

1. 石井 友里

薬剤部における適正な治験薬管理業務～治験薬管理は専任じゃなくても大丈夫～  
日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会，東京，2020.10.31～2020.11.8.



視覚研究部



## 視覚研究部

### [ 論文 ]

1. Fujinami K, Oishi A, Yang L, Arno G, Pontikos N, Yoshitake K, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Hayashi T, Katagiri S, Mizobuchi K, Mizota A, Shinoda K, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Iwata T, Tsujikawa A, Tsunoda K Japan Eye Genetics Consortium study group. Clinical and genetic characteristics of 10 Japanese patients with PROM1-associated retinal disorder: A report of the phenotype spectrum and a literature review in the Japanese population. Am J Med Genet C Semin Med Genet 184(3):656-674 2020 Sep IF 7.101
2. Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Arno G, Pontikos N, Kameya S, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshiake K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium Study Group. RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association. Am J Med Genet C Semin Med Genet 184(3):675-693 2020 Sep IF 7.101
3. Liu X, Meng X, Yang L, Long Y, Fujinami-Yokokawa Y, Ren J, Kurihara T, Tsubota K, Tsunoda K, Fujinami K, Li S; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group. Clinical and genetic characteristics of Stargardt disease in a large Western China cohort: Report 1. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 184(3):694-707 2020 Sep IF 7.101
4. Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Pontikos N, Liu X, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Li H, Zou X, Wu S, Sun Z, Ahn SJ, Kim MS, Mun YS, Park KH, Robson AG, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group. Spatial Functional Characteristics of East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease); EAOMD Report No. 2. Am J Ophthalmol. 221:169-180 2021 Jan IF 4.013
5. Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from 13 Japanese Families with CRX-associated retinal disorder: Identification of Genotype-phenotype Association. Sci Rep 12:10(1):9531 2020 Jun IF 3.998
6. 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* 26;10(1):5497 2020 Mar IF 3.998
7. [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* 26;10(1):5497 2020 Mar IF 3.998
  8. [Fujinami-Yokokawa Y](#), Ninomiya H, [Liu X](#), [Yang L](#), Pontikos N, Yoshitake K, Iwata T, Sato Y, Hashimoto T, Tsunoda K, Miyata H, [Fujinami K](#) Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorder from Fundus Photography and Autofluorescence Imaging Utilizing Deep Learning Techniques. *Br J Ophthalmol*. In press 2021 IF 3.611
  9. [Liu X](#), [Fujinami K](#), Kuniyoshi K, Kondo M, Ueno S, Hayashi T, Mochizuki K, Kameya S, [Yang L](#), [Fujinami-Yokokawa Y](#), Arno G, Pontikos N, Sakuramoto H, Kominami T, Terasaki H, Katagiri S, Mizobuchi K, Nakamura N, Yoshitake K, Miyake Y, Li S, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, [Tsunoda K](#) Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and Genetic Characteristics of 15 Affected Patients From 12 Japanese Families with GUCY2D-Associated Retinal Disorder *Transl Vis Sci Technol*. 11;9(6):2 2020 May IF 2.112
  10. [Liu X](#), Gao L, Wang G, Long Y, Ren J, [Fujinami K](#), Meng X, Li S. Oguchi disease caused by a homozygous novel SAG splicing alteration associated with the multiple evanescent white dot syndrome: A 15-month follow-up. *Doc Ophthalmol*. 141(3):217-226 2020 Dec IF 1.294
  11. Khan M, Cornelis SS, Pozo-Valero MD, Whelan L, Runhart EH, Mishra K, Bults F, AlSwaiti Y, AlTalbish A, De Baere E, Banfi S, Banin E, Bauwens M, Ben-Yosef T, Boon CJF, van den Born LI, Defoort S, Devos A, Dockery A, Dudakova L, Fakin A, Farrar GJ, Sallum JMF, [Fujinami K](#), Gilissen C, Glavač D, Gorin MB, Greenberg J, Hayashi T, Hettinga YM, Hoischen A, Hoyng CB, Hufendiek K, Jägle H, Kamakari S, Karali M, Kellner U, Klaver CCW, Kousal B, Lamey TM, MacDonald IM, Matynia A, McLaren TL, Mena MD, Meunier I, Miller R, Newman H, Ntozini B, Oldak M, Pieterse M, Podhajcer OL, Puech B, Ramesar R, Rütther K, Salameh M, Salles MV, Sharon D, Simonelli F, Spital G, Steehouwer M, Szaflik JP, Thompson JA, Thuillier C, Tracewska AM, van Zweeden M, Vincent AL, Zanlonghi X, Liskova P, Stöhr H, Roach JN, Ayuso C, Roberts L, Weber BHF, Dhaenens CM, Cremers FPM. Resolving the dark matter of ABCA4 for 1054 Stargardt disease probands through integrated genomics and transcriptomics. *Genet Med*. 22(7):1235-1246 2020 Jul IF 8.904
  12. Runhart EH, Khan M, Cornelis SS, Roosing S, Del Pozo-Valero M, Lamey TM, Liskova P, Roberts L, Stöhr H, Klaver CCW, Hoyng CB, Cremers FPM, Dhaenens CM; ABCA4 Disease Consortium Study Group ([Fujinami K](#) et al. Association of Sex With Frequent and Mild ABCA4 Alleles in Stargardt Disease. *JAMA Ophthalmol*.

- 1:138(10):1035-1042 2020 Oct IF 6.198.
13. 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* 16:21(4):1331 2020 Feb IF 4.556
  14. Poulter JA, Gravett MSC, Taylor RL, Fujinami K, De Zaeytijd J, Bellingham J, Rehman AU, Hayashi T, Kondo M, Rehman A, Ansar M, Donnelly D, Toomes C, Ali M; UK Inherited Retinal Disease Consortium, Genomics England Research Consortium, De Baere E, Leroy BP, Davies NP, Henderson RH, Webster AR, Rivolta C, Zeitz C, Mahroo OA, Arno G, Black GCM, McKibbin M, Harris SA, Khan KN, Inglehearn CF. New variants and in silico analyses in GRK1 associated Oguchi disease. *Hum Mutat* 42(2):164-176 2021 Feb; IF 4.124.
  15. Bouzia Z, Georgiou M, Hull S, Robson AG, Fujinami K, Rotsos T, Pontikos N, Arno G, Webster AR, Hardcastle AJ, Fiorentino A, Michaelides M. GUCY2D-Associated Leber Congenital Amaurosis: A Retrospective Natural History Study in Preparation for Trials of Novel Therapies. *Am J Ophthalmol* 210:59-70 2020 Feb IF 4.013
  16. Georgiou M, Kane T, Tanna P, Bouzia Z, Singh N, Kalitzeos A, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Prospective Cohort Study of Childhood-Onset Stargardt Disease: Fundus Autofluorescence Imaging, Progression, Comparison with Adult-Onset Disease, and Disease Symmetry *Am J Ophthalmol* 211:159-175 2020 Mar IF 4.013
  17. Georgiou M, Kane T, Tanna P, Bouzia Z, Singh N, Kalitzeos A, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Prospective Cohort Study of Childhood-Onset Stargardt Disease: Fundus Autofluorescence Imaging, Progression, Comparison with Adult-Onset Disease, and Disease Symmetry. *Am J Ophthalmol* 211:159-175 2020 Mar IF 4.013
  18. Georgiou M, Kane T, Tanna P, Bouzia Z, Singh N, Kalitzeos A, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Prospective Cohort Study of Childhood-Onset Stargardt Disease: Fundus Autofluorescence Imaging, Progression, Comparison with Adult-Onset Disease, and Disease Symmetry. *Am J Ophthalmol* 211:159-175 2020 Mar IF 4.013
  19. Schönbach EM, Strauss RW, Ibrahim MA, Janes JL, Birch DG, Cideciyan AV, Sunness JS, Muñoz B, Ip MS, Sadda SR, Scholl HPN; ProgStar Study Group (Fujinami K et al.). Faster Sensitivity Loss around Dense Scotomas than for Overall Macular Sensitivity in Stargardt Disease: ProgStar Report No. 14. *Am J Ophthalmol* 216:219-225 2020 Aug; IF 4.013
  20. Georgiou M, Grewal PS, Narayan A, Alser M, Ali N, Fujinami K Webster AR, Michaelides M. Sector Retinitis Pigmentosa: Extending the Molecular Genetics Basis and Elucidating the Natural History. Sector Retinitis Pigmentosa: Extending the Molecular Genetics Basis and Elucidating the Natural History. *Am J Ophthalmol*

- 221:299-310 2021 Jan IF 4.013.
21. Georgiou M, [Fujinami K](#), Vincent A, Nasser F, Khateb S, Vargas ME, Thiadens AAHJ, de Carvalho ER, Nguyen XT, De Guimarães TAC, Robson AG, Mahroo OA, Pontikos N, Arno G, [Fujinami-Yokokawa Y](#), Leo SM, [Liu X](#), [Tsunoda K](#), Hayashi T, Jimenez-Rolando B, Martin-Merida MI, Avila-Fernandez A, Carreño E, Garcia-Sandoval B, Carmen A, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Boon CJF, Banin E, Pennesi ME, Wissinger B, Webster AR, Héon E, Khan AO, Zrenner E, Michaelides M. KCNV2-associated Retinopathy:Detailed Retinal Phenotype and Structural Endpoints - KCNV2 Study Group Report 2. *Am J Ophthalmol* 15:S0002-9394(21)00117-3 2021 Mar IF 4.013.
  22. Georgiou M, Robson AG, [Fujinami K](#), Leo SM, Vincent A, Nasser F, Cabral De Guimarães TA, Khateb S, Pontikos N, [Fujinami-Yokokawa Y](#), [Liu X](#), [Tsunoda K](#), Hayashi T, Vargas ME, Thiadens AAHJ, de Carvalho ER, Nguyen XT, Arno G, Mahroo OA, Martin-Merida MI, Jimenez-Rolando B, Gordo G, Carreño E, Carmen A, Sharon D, Kohl S, Huckfeldt RM, Wissinger B, Boon CJF, Banin E, Pennesi ME, Khan AO, Webster AR, Zrenner E, Héon E, Michaelides M. KCNV2-Associated Retinopathy:Genetics, Electrophysiology, and Clinical Course-KCNV2 Study Group Report 1.*Am J Ophthalmol* 11:225:95-107 2020 Dec IF 4.013.
  23. Pontikos N, Murphy C, Moghul I, Arno G, [Fujinami K](#), [Fujinami Y](#), Sumodhee D, Downes S, Webster A, Yu J; UK Inherited Retinal Dystrophy Consortium, Phenopolis Consortium. Phenogenon: Gene to phenotype associations for rare genetic diseases *PLoS One* 9:15(4):e0230587 2020 Apr IF 3.74
  24. 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*. 40(1):181-186 2020 Jan; IF 3.649
  25. Berry V, Georgiou M, [Fujinami K](#), Quinlan R, Moore A, Michaelides M. Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol* 104(10):1331-1337 2020 Oct; IF 3.611
  26. 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* 9:61(3):53 2020 Mar IF 3.47
  27. Nakamura N, [Tsunoda K](#), Mitsutake A, Shibata S, Mano T, Nagashima Y, Ishiura H, Iwata A, Toda T, Tsuji S, Sawamura H. Clinical Characteristics of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease-Related Retinopathy With CGG Repeat Expansions in the NOTCH2NLC Gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1:61(11):27 2020 Sep IF 3.47
  28. Sun Z, [Yang L](#), Li H, Zou X, Wang L, Wu S, Zhu T, Wei X, Zhong Y, Sui R. Clinical and genetic analysis of the ABCA4 gene associated retinal dystrophy in a large Chinese cohort. *Exp Eye Res* 202:108389 2021 Jan IF 3.011.
  29. Georgiou M, [Fujinami K](#), Michaelides M. Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and end-points - A review. *Clin Exp Ophthalmol* Apr;49(3):270-288 2021 Mar 8. IF 2.832
  30. Mizobuchi K, Hayashi T, Yoshitake K, [Fujinami K](#), Tachibana T, [Tsunoda K](#), Iwata T, Nakano T. Novel homozygous CLN3 missense variant in isolated retinal

- dystrophy: A case report and electron microscopic findings. *Mol Genet Genomic Med* 8(8):e1308 2020 Aug IF 2.797
31. Kita Y, Holló G, Saito T, Momota Y, Kita R, Tsunoda K, Hirakata A. RETeval Portable Electroretinogram Parameters in Different Severity Stages of Glaucoma. *J Glaucoma* 29(7):572-580 2020 Jul IF 1.992
  32. Hirakata T, Fujinami K, Saito W, Kanda A, Hirakata A, Ishida S, Murakami A, Tsunoda K, Miyake Y. Acute unilateral inner retinal dysfunction with photophobia: importance of electrodiagnosis. *Jpn J Ophthalmol* 65(1):42-53 2021 Jan IF 1.725.
  33. Ozawa H, Ueno S, Ohno-Tanaka A, Sakai T, Hashiguchi M, Shimizu M, Fujinami K, Ahn SJ, Kondo M, Browning DJ, Shinoda K, Yokogawa N. Ocular findings in Japanese patients with hydroxychloroquine retinopathy developing within three years of treatment. *Jpn J Ophthalmol*. In Press. IF 1.725
  34. Lie H, Wang G, Liu X, Meng X, Long Y, Ren J, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Kurihara T, Tsubota K, Fujinami K, Li S Long-term follow-up of a Chinese patient with KCNV2-retinopathy. *Ophthalmic Genet* 29:1-6 2020 Dec IF 1.308.
  35. Hirose A, Katagiri S, Hayashi T, Matsuura T, Nagai N, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K. Progress of macular atrophy during 30 months' follow-up in a patient with spinocerebellar ataxia type1 (SCA1). *Doc Ophthalmol* 142(1):87-98 .2021 Feb IF 1.294
  36. 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, Nao-I 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* 10;7(1):3 2020 Feb
  37. Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, Yoshimura M, Fujiwara K, Akiyama M, Momozawa Y, Ueno S, Terasaki H, Oishi A, Miyata M, Ikeda H, Tsujikawa A, Mizobuchi K, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Park JY, Han J, Kim M, Lee CS, Kim SJ, Park TK, Joo K, Woo SJ, Ikeda Y, Sonoda KH. Genotype and Long-term Clinical Course of Bietti Crystalline Dystrophy in Korean and Japanese Patients. *Ophthalmol Retina* 23:S2468-6530(21)00063-4 2021 Feb
  38. Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, Yoshimura M, Fujiwara K, Akiyama M, Momozawa Y, Ueno S, Terasaki H, Oishi A, Miyata M, Ikeda H, Tsujikawa A, Mizobuchi K, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Park JY, Han J, Kim M, Lee CS, Kim SJ, Park TK, Joo K, Woo SJ, Ikeda Y, Sonoda KH. Genotype and Long-term Clinical Course of Bietti Crystalline Dystrophy in Korean and Japanese Patients. *Ophthalmol Retina*. 2021 Feb 23:S2468-6530(21)00063-4.
  39. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Fukui M, Tsunoda K, Noda VALIDITY AND EFFICACY OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING DURING INITIAL VITRECTOMY FOR RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT: VISUAL OUTCOMES IN MACULA-SPARING CASES. *Retin Cases Brief Rep* 1;15(2):114-119 2021 Mar
  40. 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, Nao-I 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* 10;7:3 2020 Feb
41. Li SY, Fujinami K, Crewther SG, Long YL, Lie HX, Yin ZQ. Fish oil supplementation and repeated macular hemorrhage without choroidal neovascularization: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 15;8:2050313X20952974 2020 Sep
  42. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Matsuki T, Tsunoda K, Noda T Retinal Surface Wrinkling as an Indicator for Internal Limiting Membrane Peeling during Vitrectomy for Retinal Detachment *RETINA* In press Accepted 2021 Jan
  43. Tachikawa T, Ueno R, Mita T, Yuzurihara D, Katsumi O, Noda T, Saito M Refractive state and visual acuity of children with extremely low birthweight at 3 years old in Japan *Jpn J Ophthalmol* 64(5):539-548 2020 Sep
  44. Goto S, Maeda N Corneal tomography for selecting intraocular lens in refractive cataract surgery *Ophthalmology*. 19:S0161-420(20)31108-8, 2020. IF 8.47
  45. 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*. 10(1):4474, 2020
  46. 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*. 46:710-715, 2020
  47. Oshika T, Negishi K, Noda T, Arai H, Inamura M, Inoue Y, Miyoshi T, Fujita Y, Miyata K, Hasegawa Y Prospective assessment of plate-haptic rotationally asymmetric multifocal toric intraocular lens with near addition of + 1.5 diopters. *BMC Ophthalmology* 20:454, 2020
  48. 上野 真治, 小柳 俊人, 長坂 絢美, 吉武 和敏, 藤波 芳, 角田 和繁, 岩田 岳, 林 孝彰, 園田 康平, 寺崎 浩子 名古屋大学病院眼科における遺伝性網膜疾患の原因遺伝子の検討 *日眼会誌*. 124 (9): 687-696, 2020
  49. 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後部強膜炎型特発性眼窩炎症 *臨床眼科*. 74(9):1141-1144, 2020
  50. 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. *日眼会誌* 124 : 395-401, 2020

[ 総説 ]

1. Georgiou M, Fujinami K, Michaelides M. Retinal Imaging in Inherited Retinal Diseases. *Annals of Eye Science*. 2020;5:25. doi: 10.21037/aes-20-81.
2. 藤波 芳, 藤波 優, Yang Lizhu, Liu Xiao, 鈴木 泰賢, Arno Gavin, Pontikos Nikolas. 遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療. *臨床眼科* 74 (13) : 1472-1483, 2020.
3. 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* 74(1)P72-78 2020年1月
4. 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* 62(1)P13-20 2020年1月
5. 藤井祥太 スペキュラーマイクロスコープの原理と実際 (特集 前眼部検査のコツ教えます。) *臨床眼科* 75(2) P178-182 2021年2月

6. 後藤 聡 特集「新しい時代の IOL 度数計算」光線追跡による眼内レンズ度数計算式. IOL&RS 35(1) 15-21. 2021
7. 野田 徹, 大沼一彦 低加入度数分節眼内レンズ・光学特性とモノビジョンの応用. 日本の眼科 91 (8) : 1179-1185, 2020

[ 著書 ]

1. 藤波 芳, 藤波 優, 鈴木 泰賢, 遺伝性網脈絡膜疾患／錐体（杆体）ジストロフィ - ABCA4 関連網膜症と診断された錐体杆体ジストロフィの症例 - . 眼科診療ビジュアルラーニング 5 網膜, 硝子体. 260-264, 2020.
2. 角田和繁, 小児の網膜疾患に対する手持ち式 ERG の有用性. 眼科グラフィック : 2020 年 9 巻 6 号
3. 角田和繁, オカルト黄斑ジストロフィ (Miyake 病). 眼科診療ビジュアルラーニング : 302-305, 2020 年 10 月

[ 学会発表 ]

1. Fujinami K, Yoshitake K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Kondo M, Kameya S, Mochizuki K, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K. Japan Eye Genetics Consortium: National Cohort Survey and Whole Exome Sequencing Results of Cone-rod dystrophy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2020 Conference. Virtual, Baltimore, USA. 3-7 May 2020
2. Fujinami-Yokokawa Y, Naka I, Pontikos N, Arno G, Yang L, Liu X, Li S, Woo SJ, Moya R, Tsunoda K, Miyata H, Ohashi J, Strauss RQ, Scholl H, Michaelides M, Fujinami K. Ethnicity of pathogenic variants in the ABCA4 gene: analysis of allele frequency in the general population. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2020 Conference. Virtual, Baltimore, USA. 3-7 May 2020
3. Akiyama K, Watanabe K, Matsuki T, Fujinami K, Tsunoda K, Noda T. Retinal surface wrinkling as an indicator for internal limiting membrane peeling to prevent visual decline due to epiretinal membrane growth after vitrectomy for retinal detachment. EURETINA 2020, virtual, Amsterdam, Holland. 2-4 October 2020
4. Fujinami K, Ueno S, Hayashi T, Kunitoshi K, Kondo M, Mizota A, Shinoda K, Mochizuki K, Kameya S, Ideta R, Naoi N, Ikeda Y, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Liu Z, Arno G, Pontikos N, Kominami T, Katagiri S, Mizobuchi K, Sakuramoto H, Nakamura N, Kikuschi S, Mawatari G, Kurihara T, Tsubota K, Terasaki H, Yoshitake K, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K, Japan Eye Genetics Consortium study group. The clinical and genetic spectrum of cone-dominated retinal dystrophies with normal fundus appearance The 58th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Virtual. Les Iles-de-la-Madeleine, Québec, Canada. 14-19 September 2020.

5. Fujinami-Yokokawa Y, Suzuki Y, Yang L, Liu X, Miyata H, Farmer J, Shinoda K, Tsunoda K, Miyake Y, Fujinami K. Electrically Evoked Responses Elicited by Transcorneal Electrical Stimulation in Patients with Retinitis Pigmentosa. The 58th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Virtual. Les Iles-de-la-Madeleine, Québec, Canada. 14-19 September 2020.
6. Yang L, Joo K, Tsunoda K, Fujinami-Yokokawa Y, Pontikos N, Arno G, Kondo M, Liu Z, Kurihara T, Tsubota K, Yoshitake K, Iwata T, Yamazawa K, Zuo X, Li H, Park KH, Kim MS, Mum YS, Robson AG, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K. East Asia Inherited Retinal Disease Society. Spectrum of Occult Macular Dysfunction Syndrome (OMDS): Investigation of RP1L1-positive Occult Macular Dystrophy and RP1L1-negative OMDS; EAOMD Report 5. The 58th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Virtual. Les Iles-de-la-Madeleine, Québec, Canada. 14-19 September 2020.
7. Liu X, Gao L, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Wang G, Long Y, Ren J, Fujinami K, Meng X, Li S. Oguchi disease caused by a homozygous novel SAG splicing alteration associated with the multiple evanescent white dot syndrome: A 15-month follow-up. Québec, Canada. 14-19 September 2020.
8. Suzuki Y, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Farmer J, Tsunoda K, Fujinami K. Full-Field Scotopic Thresholds for Color Stimuli in patients with Retinitis Pigmentosa. The 58th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Virtual. Les Iles-de-la-Madeleine, Québec, Canada. 14-19 September 2020.
9. Nakamura N, Fujinami K, Naoi N, Ikeda Y, Hayashi T, Ueno S, Terasaki H, Kuniyoshi K, Mizota A, Shinoda K, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Kominami T, Komori S, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Mawatari G, Miyake Y, Yoshitake K, Iwata K, Tsunoda K, Japan Eye Genetics Consortium study group. Electrophysiological findings of patients with RPGR-associated retinal disorder. The 58th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Virtual. Les Iles-de-la-Madeleine, Québec, Canada. 14-19 September 2020.
10. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Noda T, Miyake Y, Tsunoda K. The focal macular photopic negative response from eyes with macula-on rhegmatogenous retinal detachment: comparison between the values measured from the baseline and from the peak of the b-wave. The 58th Annual Symposium of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV). Virtual. Les Iles-de-la-Madeleine, Québec, Canada. 14-19 September 2020. Fujinami K, Liu X, Mizota A, Shinoda K, Takaaki H, Kuniyoshi K, Kondo M, Ueno S, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K. Clinical and genetic characteristics of ABCA4-associated retinal disease in Japan. The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan. 14 November, 2020.

11. Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Arno G, N, Pontikos N, Liu X, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Zou X, Li H, Park KH, Naka I, Ohashi J, Miyake Y, Miyata H, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; on behalf of East Asian Inherited Retinal Disease society. Genotype-phenotype Association in East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake's disease); EAOMD Report No.4.The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan.14 November, 2020.
12. Yang L, Joo K, Liu X, Tsunoda K, Fujinami-Yokokawa Y, Pontikos N, Arno G, Nakamura N, Kondo M, Kurihara T, Tsunoda K, Iwata T, Yamzawaki K, Zou X, Li H, We S, Sun Z, Ahn SJ, Kim MS, Mun YS, Park KH, Robon AG, Miyake Y, Li S, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; EAIRDs study group. Spectrum of Occult Macular Dysfunction Syndrome (OMDS): Investigation of RP1L1-associated Occult Macular Dystrophy and non-RP1L1 OMDS; EAOMD Report 5.The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan.14 November, 2020.
13. Liu X, Meng X, Yang L, Long Y, Fujinami-Yokokawa Y, Ren J, Kurihara T, Tsubota K, Tsunoda K, Fujinami K, Li S; East Asia Inherited Retinal Disease Society study group. Investigation of RP1L1-associated Macular Dystrophy in Southwest China. The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan.14 November, 2020.
14. Liu X, Meng H, Yang L, Long Y, Fujinami-Yokokawa Y, Ren J, Kurihara T, Tsubota K, Tsunoda K, Fujinami K, Li S; East Asia Inherited Retinal Disease Society study group. Clinical and genetic characteristics of Stargardt disease in a large Western China cohort:report 1.The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan.14 November, 2020.
15. 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 Japanese Cohort: Identification of Variants with Relatively High Allele Frequency.The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan.14 November, 2020.
16. Yang L, Nakamura N, Fujinami K, Naoi N, Ikeda Y, Hayashi T, Ueno S, Terasaki H, Kuniyoshi K, Mizota A, Shinoda K, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Kominami T, Komori S, Sakurai H, Katagiri S, Mizobuchi K, Mawatari G, Miyake Y, Yoshitake K, Iwata T, Tsunoda K; JEGC study group. Electrophysiological Findings of Japanese Patients with RPGR-associated Retinal Disorder.The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan.14 November, 2020.

17. Fujinami K, Fujinami-Yokokawa Y, Kondo M, Lizhu Y, Liu X, Uji Y, Iwata T, Tsunoda K. A Japanese case diagnosed with bradyopsia: clinical, electrophysiological, and genetic features. The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan. 14 November, 2020.
18. Fujinami K, Yang L, Ueno S, Kuniyoshi K, Takaaki H, Kondo M, Mizota A, Shinoda K, Naoi N, Sekiryu T, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Miyake Y, Iwata T, Tsunoda K; JEGC study group. Clinical and genetic characteristics of USH2A-associated retinal disease in Japan. The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan. 14 November, 2020.
19. Fujinami-Yokokawa Y, Naka I, Pontikos N, Arno G, Yang L, Liu X, Li S, Woo SJ, Moya R, Tsunoda K, Miyata H, Ohashi J, Strauss RQ, Scholl H, Michaelides M, Fujinami K. Ethnicity of pathogenic variants in the ABCA4 gene: analysis of allele frequency in the general population. The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). Virtual, Tokyo, Japan. 14 November, 2020.
20. Fujinami K. Development of therapeutic approaches of inherited retinal disorders in East Asia. The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs). 14 November, 2020. Virtual, Tokyo, Japan.
21. Goto S, Maeda N, Ohnuma K, Lawu K, Nishida K, Noda T: Preliminary demonstration of a new intraocular lens power formula: O formula. American Academy of Ophthalmology 2020. Las Vegas, USA. 14-17 November 2020
22. Goto S, Maeda N, Ohnuma K, Lawu K, Noda T: Comparison of two one-piece acrylic foldable intraocular lenses: Change in axial movement and its effect on refraction. American Academy of Ophthalmology 2020. Las Vegas, USA. 14-17 November 2020.
23. 松下五佳, 森田啓文, 黒田由賀利, 上野真治, 藤波芳, 角田和繁, 岩田岳, 寺崎浩子, 木内良明, 近藤寛之: PAX6 遺伝子異常を伴う優性遺伝孤立性黄斑低形成における臨床的特徴と遺伝子型との関連第 124 回日本眼科学会総会. Web 開催. 2020/04/27-05/18
24. 藤波芳, 上野真治, 林孝彰, 國吉一樹, 近藤峰生, 溝田淳, 篠田啓, 三宅養三, 岩田岳, 角田和繁 JEGC Study Group: 眼底正常な錐体系ジストロフィの臨床的・遺伝学的スペクトラム. 第 68 回日本視覚電気生理学会. 兵庫. 2020/09/19-9/20.
25. Yang L, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Tsubota K, Iwata T, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K: on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Spatial Functional Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake disease); EAOMD Report No.2. 第 68 回日本視覚電気生理学会. 兵庫. 2020/09/19-9/20.
26. Liu X, Meng X, Yang L, Ren J, Kurihara T, Tsubota K, Tsunoda K, Fujinami K, Li S: on behalf of East Asia Inherited Retinal Disease Society. Electrophysiological characteristics of Stargardt disease in a large Western China cohort. 第 68 回日本視覚電気生理学会. 兵庫. 2020/09/19-9/20.
27. 藤波 (横川) 優, 鈴木泰賢, 劉霄, 楊麗珠, 角田和繁, 宮田裕章, 藤波芳: JEGC Study Group. 遺伝性網膜疾患における全視野 ERG を用いた自動診断支援システムの構築. 第 68 回日本視覚電気生理学会. 兵庫. 2020/09/19-9/20.
28. 中村奈津子, 角田和繁, 光武明彦, 柴田頌太, 間野達雄, 長島優, 石浦浩之, 岩田淳, 戸田達史, 辻 省次, 澤村裕正: NOTCH2NLC 遺伝子に CGG リピート異常伸長を伴う成人発症型の神経核内封入体病関連網膜症 (NIID-related retinopathy) の臨床的特徴. 第

- 68 回日本視覚電気生理学会.兵庫.2020/09/19-9/20.
29. 百田陽介, 北善幸, 齊藤恒弘, 角田和繁, 平形明人: RETeval で測定した photopic negative response に影響を与える因子についての検討 第 68 回日本視覚電気生理学会.兵庫.2020/09/19-9/20.
  30. 齋藤 恒浩, 北 善幸, 江本 宜暢, 村井 顕子, 角田 和繁, 平形 明人:網膜電位計 RETeval を用いて測定した photopic negative response の白内障術前後の変化 Influence of cataract and its removal on PhNR amplitude 日本緑内障学会. Web 開催. 2020/10/02-10/04
  31. 石龍鉄樹, 飯田知宏, 角田和繁, 古泉英貴, 丸子一朗, 眼底自発蛍光を使いこなす 第 74 回日本臨床眼科学会. 東京国際フォーラム. 2020/11/05-11/25
  32. 秋山邦彦, 渡辺健, 松木考顕, 藤波芳, 角田和繁, 野田徹:網膜剥離術後の黄斑前膜形成予防を目的とする内境界膜剥離:網膜皺襞による適応判定 第 59 回日本網膜硝子体学会総会. 福岡国際会議場. 2020/11/27-11/2 第 41 回
  33. 中江泰之, 松木考顕: TNF $\alpha$  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 ぶどう膜炎カンファレンス. 東京. 2020 年 2 月 21 日
  34. 後藤 聡, 前田直之, 大沼一彦, 高静花, 西田幸二, 野田徹: Preliminary demonstration of a new intra-ocular lens power formula:O formula. 第 124 回日本眼科学会総会, 東京 Web 開催 2020 年 4 月 27 日~5 月 10 日
  35. 廣瀬文音, 後藤聡, 小川佳子,松丸麻紀,杉山沙織, 大沼一彦, 前田直之,野田徹:4 種類のアクリルシングルピース眼内レンズの術後レンズ位置変化の比較 第 74 回日本臨床眼科学会. 東京国際フォーラム. 2020/11/05-11/25

[ 講演 ]

1. Fujinami K.Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Inherited Retinal Disorders Lion Eye Institute Seminar series 2020, Harry Perkins Institute, ground floor Seminar room G24, Perth, Australia, 5 February 2020.
2. Fujinami K Electrophysiologic and Other Diagnostic Testing in Neuro-ophthalmology 37th World Ophthalmology Congress 2020, Virtual, 26–29 June, Cape town, South Africa, 2020
3. Fujinami K. Clinical and genetic characteristics of inherited retinal diseases in Japan.The 2nd Symposium of East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDs), Virtual, Tokyo, Japan 14 November, 2020.
4. 角田 和繁 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. 2020/02/01.
5. 角田 和繁 遺伝性網膜疾患、診断の基本 B. 第 1 回 REIWA TOKYO SEMINAR. 東京. 2020/02/27.
6. 藤波 芳 遺伝性網膜疾患と遺伝子治療. サブスペシャリティサウンダー 7. Medical Retina 領域の最近の進歩. 第 124 回 日本眼科学会総会. Web 開催. 東京. 2020/4/16-19.
7. 藤波 芳夜盲をきたす疾患とそのマネジメント. 教育セミナー 2. 網膜に起因する症状と視覚生理. 第 124 回 日本眼科学会総会. Web 開催. 東京. 2020/4/16-19.
8. 角田 和繁 網膜電気生理機能から見た OCT の reflectivity-anatomy correspondence. 第 68 回日本視覚電気生理学会「電気生理と imaging」. Web 開催. 2020/09/19-09/20.
9. 角田 和繁 遺伝性網膜疾患の診断におけるパラダイムシフト. 第 74 回日本臨床眼科学会. 東京国際フォーラム. 2020/11/05-11/25.
10. 藤波 芳 遺伝性網膜疾患: 診断から治療へのアプローチ.Young investigator

- presentation (young investigator award) 第 22 回 Tokyo Retina League. Web 開催. 東京. 2020/12/11.
11. 野田 徹 眼内レンズと収差. 第 124 回日本眼科学会総会 シンポジウム12. - 収差を再考する. 東京 Web 開催 2020 年 4 月 27 日～5 月 10 日
  12. 野田 徹 これからの Cataract Refractive Surgery. 第 124 回日本眼科学会総会 モーニングセミナー - これからの Cataract Refractive Surgery! ～更なる QOL の向上へ. 東京 Web 開催 2020 年 4 月 27 日～5 月 10 日
  13. 野田 徹 次世代の Cataract Refractive Surgery を探る. 第 56 回日本眼光学学会総会 スポンサーセミナー 1 - 次世代の Cataract Refractive Surgery! ～更なる QOL の向上へ. 東京 Web 開催 2020 年 9 月 5 日～9 月 22 日
  13. 野田 徹 レンティス コンフォート トーリック®の使い方と初期臨床評価. 第 56 回日本眼光学学会総会 スポンサーセミナー 2 - 眼光学からみた眼内レンズ選択. 東京 Web 開催 2020 年 9 月 5 日～9 月 22 日
  14. 野田 徹 IOL の光学特性とその選択. 第 31 回日本緑内障学会総会 MS-1 セミナー - 緑内障と白内障の交差点. Web 開催 2020 年 10 月 2 日～10 月 4 日
  15. 野田 徹 眼内レンズの光学特性: 老視対策と低加入度数分節眼内レンズの特徴. 第 71 回福井県眼科集談会 特別講演, 福井市 Web 開催 2020 年 9 月 12 日,
  16. 野田 徹 眼内レンズの光学特性と老視対策, 眼科手術顕微鏡の基本構造と今後の発展. 第 24 回長崎視機能フォーラム 長崎 Web 開催 2021 年 3 月 19 日
  17. 野田 徹 眼内レンズの光学特性と老視対策. 愛知県レンティス コンフォート トーリック新発売記念セミナー. 愛知, 大阪, 札幌, 東京 Web 開催 2021 年 3 月 18 日
  18. 野田 徹 内眼手術における術後炎症管理. MINERVA 講演 Web 配信講演 2020 年 4 月 10 日
  19. 野田 徹 眼鏡処方の基本. 第 3 回東京都眼科医会主催 眼鏡処方講習会. 東京 Web 開催 2021 年 3 月 27 日
  20. 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 Web 開催 2020 年 1 月 18 日
  21. 野田 徹 眼内レンズの光学特性: 老視対策と低加入度数分節眼内レンズ 秋田県眼科セミナー 秋田 2020 年 2 月 15 日
  22. 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



## 聴覚・平衡覚研究部

### 【論文】

1. Yamazawa K\*, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver–Russell syndrome. *J Med Genet* 2020; jmedgenet-2020-107019. impact factor (2018) 5.899
2. Fujioka M\*, Akiyama T, Hosoya M, Kikuchi K, Fujiki Y, Saito Y, Yoshihama K, Ozawa H, Tsukada K, Nishio S, Usami S, Matsunaga T, Hasegawa T, Sato Y, Ogawa K. A phase I/IIa double blind single institute trial of low dose sirolimus for Pendred syndrome/DFNB4. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(19):e19763. impact factor
3. Fujioka M, Hosoya M, Nara K, Morimoto N, Sakamoto H, Otsu M, Nakano A, Arimoto Y, Masuda S, Sugiuchi T, Masuda S, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T\*. Differences in hearing levels between siblings with hearing loss caused by GJB2 mutations. *Auris Nasus Larynx*. 2020; 47(6):938-942. impact factor (2019) 1.436
4. Watabe T, Kanzaki S\*, Sato N, Matsunaga T, Muramatsu M, Ogawa K. Single nucleotide polymorphisms in tinnitus patients exhibiting severe distress. *Sci Rep*. 2020; 10(1):13023. impact factor (2019) 3.998
5. Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharu M, Komiyama O, Nakashima M, Matsunaga T, Nishimura G, Yamazawa K\*. Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3-month-old infant with Feingold syndrome 2. *Am J Med Genet A*. 2020; 85(3):952-954. doi: 10.1002/ajmg.a.62038. impact factor (2019) 2.125
6. Matsunaga T\* Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected experiences to the national registry in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2021; 48(1) 185-193. impact factor (2019) 1.436
7. 仲野敦子、有本友季子、務台英樹、松永達雄。GJB2 遺伝子変異が検出された小児難聴症例の臨床経過と遺伝学的検査。日本耳鼻咽喉科学会会報。2020; 123:1225-1230

### 【総説】

1. 松永達雄\*小児の難聴 小児内科 Vol.52 No.8, 2020-8 東京医学社:東京 2020; 1090-1094

### 【著書】

1. 松永達雄\*ミトコンドリア病の臨床病型 ミトコンドリア難聴: 村山圭、小坂仁、三牧正和 編集 遺伝子医学 Mook 35 号「ミトコンドリアと病気」. メディカルドゥ: 東京 2020; 125-131

【学会発表】

1. 井上沙聡、安齋純子、山澤一樹、安達将隆、大木慎也、植木有紗、笹岡綾子、柵木 晴妃、岩田侑子、市村佳子、笹原真奈美、山下博、松井哲、松永達雄娘の BRACAnalysis を契機に未発症病的バリエーション保持者であることが判明し、RRSO を施行した 1 名 第 44 回 日本遺伝カウンセリング学会学術集会、沖縄、2020 年 7 月 3-5 日
2. 大木慎也、安達将隆、山澤一樹、植木有紗、井上沙聡、安齋純子、松永達雄、菅野康、山下博 免疫組織化学染色で MSH2/MSH6 の発現低下を認めるも MSH6 遺伝子にのみ病的バリエーションを呈し Lynch 症候群と診断された子宮体癌と大腸癌の異時性重複癌の 1 例 第 26 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会、WEB 開催、2020 年 8 月 21-31 日
3. 松永達雄 視覚聴覚二重障害に対する一体的診療の確立へ向けての厚生労働省/AMED 研究班の取り組み 第 121 回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、岡山県、2020 年 10 月 6 日-7 日
4. 山野邊義晴、南修司郎、辺土名貢、橋本陽介、伊藤文展、和佐野浩一郎、松永達雄、加我君孝 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴患者の臨床研究 第 121 回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、岡山県、2020 年 10 月 6 日-7 日
5. 南修司郎、和佐野浩一郎、大石直樹、松永達雄、小川郁 Surface-based Morphometry を用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、愛知、2020 年 10 月 8 日-9 日
6. 和佐野浩一郎、南修司郎、松永達雄、加我君孝 日本人における年齢および性別による聴力への影響について 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、愛知、2020 年 10 月 8 日-9 日
7. 臼井智子、増田佐和子、鶴岡弘美、須川愛弓、松永達雄 当院における先天性サイトメガロウイルス感染症例の検討 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、愛知、2020 年 10 月 8 日-9 日
8. 松永達雄、務台英樹、和佐野浩一郎、奈良清光、井上沙聡、増田佐和子、守本倫子 日本人で新たに発見された難聴遺伝子 SLC12A2 による難聴 4 家系の聴覚所見 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、愛知、2020 年 10 月 8 日-9 日
9. 松崎佐栄子、松永達雄、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、細谷誠、藤岡正人、小川郁 Alport 症候群 9 家系における遺伝子変異と聴力経過の検討 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会、愛知、2020 年 10 月 8 日-9 日
10. Matsunaga T, Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K. Phenotypic presentation of DFNA11 at diverse stages of development and aging 日本人類遺伝学会第 65 回大会、愛知 Web 開催、2020 年 11 月 18 日-21 日
11. 南 修司郎、井上沙聡、奈良清光、務台英樹、松永達雄 Auditory Neuropathy の表現型を示した m.7471dupC ヘテロプラスミー症例 日本人類遺伝学会第 65 回大会、愛知 Web 開催、2020 年 11 月 18 日-21 日
12. 増田圭奈子、和佐野浩一郎、山野邊義晴、水野耕平、南修司郎、松永達雄 測定体位の違いによる cVEMP の影響 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会、神奈川、2020 年 11 月 25 日-27 日
13. 増田佐和子、松永達雄、臼井智子、竹内万彦 TMPRSS3 遺伝子変異が原因と考えられた先天性重度難聴の 3 同胞例 第 15 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、高

知、2020年12月1-2日(ポスター)

14. 秋山奈々、朽方豊夢、有本友季子、船越うらら、仲野敦子、松永達雄 先天性難聴遺伝学的検査における遺伝診療センター/認定遺伝カウンセラーの関わり 第15回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、高知、2020年12月1-2日

#### 【講演】

1. 松永達雄  
先天性および若年性の視覚聴覚二重障害に対する医療支援 盲ろう教育公開講座—視覚と聴覚の両方に障害のある盲ろうの子どもたちの教育を考える— 国立特別支援教育総合研究所 オンライン配信 2021年1月16日
2. 松永達雄 盲ろう医療の現状、診療マニュアル、医療サポートポータルサイトのご紹介 盲ろう児者の医療と福祉—オンライン講習会— 東京都目黒区 2021年3月14日

#### 【その他】

1. 松永達雄 (座長) 口演発表 第11群「重複障害」 第121回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 岡山県岡山市 2020年10月6-7日
2. 松永達雄 (座長) 聴覚の可塑性—基礎研究から臨床所見まで 第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会 愛知県名古屋市 2020年10月8-9日

[聴覚障害研究室]

#### 【論文】

1. Wasano K, Kaga K, Ogawa K. Patterns of hearing changes in women and men from denarians to nonagenarians. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, Available online 24 March 2021, 100131. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100131
2. Wasano K, Oishi N, Noguchi M, Hentona K, Shinden S, Kitama T, Tsuzuki N, Kawasaki T, Hiraga Y, Takei Y, Ogawa K. Sudden sensorineural hearing loss in patients with vestibular schwannoma. *Sci Rep*. 2021;11(1):1624. Published 2021 Jan 21. doi:10.1038/s41598-020-80366-2 impact factor 3.998
3. Horii Y, Tamaki A, Hong W, Kitamura T, Wasano K. A Transmission-Line-Based Cochlear Standing Wave Model To Elucidate Mechanism of Human Auditory System. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020;2020:2328-2331. doi:10.1109/EMBC44109.2020.9176502
4. 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;16(4):e1008643. Published 2020 Apr 15. doi:10.1371/journal.pgen.1008643 impact factor 5.175
5. 和佐野浩一郎, 荒木康智. 人工知能 (AI) による機械学習を用いた柳原法標準化への試み. *Facial Nerve Research Japan* vol.40 Page67-69, 2020.
6. 平賀良彦, 和佐野浩一郎. 40点法(柳原法)各評価項目についての検討 合計点との相関および回復. *Facial Nerve Research Japan* vol.40 Page118-120, 2020.

7. 平賀良彦, 和佐野浩一郎, 川崎泰士, 都築伸佳, 佐原聡甫, 橋本陽介, 小川郁.  
突発性難聴に対する鼓室内注入併用全身ステロイド療法. 日本耳鼻咽喉科学会会報  
124 巻 1 号 Page35-42 (2021.01)
8. 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 123 巻 5 号 Page363-370(2020.05)
9. 和佐野浩一郎. 耳鼻咽喉科における疼痛と心身診療. JOHNS 37 巻 4 号 Page407-  
409(2021.4)

【学会発表】

1. 川崎泰士, 務台英樹, 奈良清光, 和佐野浩一郎, 松永達雄.  
Incidental finding にて他領域疾患の遺伝子 variant を認めた STRC 遺伝子欠失症例へ  
のカウンセリング. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術大会 2020/7/3-5
2. 和佐野浩一郎, 大石直樹, 辺土名貢, 北間翼, 都築伸佳, 野口勝, 平賀良彦, 新田清一,  
小川郁. 聴神経腫瘍における突発性難聴に対するステロイドの治療効果に関する多施設調  
査. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 2020/10/6
3. 水野耕平, 和佐野浩一郎, 増田圭奈子, 辺土名貢, 山野邊義晴, 橋本陽介, 伊藤文展, 南  
修司郎, 古野薫. 当院での前庭リハビリテーションの現状と課題. 第 121 回日本耳鼻咽  
喉科学会学術講演会 2020/10/6
4. 山野邊義晴, 南修司郎, 辺土名貢, 橋本陽介, 伊藤文展, 和佐野浩一郎, 松永達雄, 加我  
君孝. 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴患者の臨床研究. 第 121 回日本耳  
鼻咽喉科学会学術講演会 2020/10/6
5. 松永達雄, 和佐野浩一郎, 加我君孝. 視覚聴覚二重障害に対する一体的診療の確立へ向  
けての厚生労働省/AMED 研究班の取り組み. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会  
2020/10/6
6. 辺土名貢, 和佐野浩一郎, 山野邊義晴, 橋本陽介, 伊藤文展, 南修司郎, 大石直樹.  
聴神経腫瘍 78 症例の臨床経過に関する検討. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会  
2020/10/7
7. 南修司郎, 大石直樹, 和佐野浩一郎, 松永達雄, 小川郁, 加我君孝. Surface-based  
Morphometry を用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討. 第 65 回日本聴覚医学会総  
会・学術講演会 2020/10/8
8. 都築伸佳, 和佐野浩一郎, 大石直樹, 島貫茉莉江, 平賀良彦, 神崎晶, 藤岡正人, 細谷誠,  
北村充, 長谷部夏希, 小川郁. 突発性難聴患者の患側および健側聴力に動脈硬化因子が  
与える影響. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020/10/8
9. 榎本千江子, 加藤秀敏, 和佐野浩一郎, 南修司郎, 加我君孝. 人工内耳埋め込み術後の  
早期音入れによる有用性と影響. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020/10/8
10. 末松尚史, 和佐野浩一郎. 画像認識技術を用いてオーディオグラムから数値データを抽出  
するソフトの開発の試み. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020/10/9
11. 和佐野浩一郎, 南修司郎, 松永達雄, 加我君孝. 日本人における年齢および性別による  
聴力への影響について. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020/10/9
12. 松永達雄, 務台英樹, 和佐野浩一郎, 奈良清光, 井上沙聡, 増田佐和子, 守本倫子.

- 日本人で新たに発見された難聴遺伝子 SLC12A2 による難聴 4 家系の聴覚所見. 第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2020/10/9
13. 荒木康智, 和佐野浩一郎, 内田哲朗, 原亜希子, 川野健二, 黄川田徹. NOSE 質問紙日本語版の作成, 信頼性・妥当性の検討(第二報). 第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2020/10/11
  14. 務台英樹, 和佐野浩一郎, 松永達雄. 難聴原因遺伝子候補 SLC12A2 モデル動物の作成. 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会 2020/11/12
  15. 北間翼, 和佐野浩一郎, 佐藤陽一郎, 上野真史, 井口聖名, 岩部佳穂, 大石直樹, 小川郁, 新田清一. 顔面神経麻痺患者における異常共同運動による心理的苦痛・生活障害への影響 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会 2020/11/12
  16. 小島敬史, 和佐野浩一郎. KCNQ4 短縮型バリエーションによる遺伝性難聴の in vitro 病態解析と治療薬スクリーニング 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会 2020/11/12
  17. 平賀良彦, 和佐野浩一郎, 川崎泰士, 小畔麻未, 松田帆, 池園哲郎. 当院における CTP 検査症例の検討. 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会 2020/11/13
  18. 喜田有未来, 南修司郎, 増田正次, 西山友理, 和佐野浩一郎, 松永達雄, 加我君孝. 爆傷重度熱傷後の片側耳介消失と両側聾に人工内耳植込術を実施した 1 例. 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会 2020/11/13
  19. 松永達雄, 和佐野浩一郎, 務台英樹, 奈良清光, 南修司郎, 加我君孝. 視覚聴覚二重障害の医療向上への取り組み 難病プラットフォームによる全国多施設レジストリ. 第 30 回日本耳科学会総会・学術講演会 2020/11/13
  20. 増田圭奈子, 和佐野浩一郎, 水野耕平, 山野邊義晴, 南修司郎, 松永達雄. 測定体位が cVEMP の結果へ及ぼす影響. 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2020/11/27
  21. 水野耕平, 和佐野浩一郎, 増田圭奈子, 山野邊義晴, 南修司郎. 前庭機能検査に理学療法士が参加する取り組み. 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2020/11/27
  22. 和佐野浩一郎, 増田圭奈子, 水野耕平, 山野邊義晴, 南修司郎. 外来における同時包括的前庭機能評価 (SCVA) の試み. 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 2020/11/27
  23. 辺土名貢, 和佐野浩一郎, 山野邊義晴, 橋本陽介, 伊藤文展, 南修司郎. オスラー病の確定診断に至った 1 家系. 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会 総会・学術講演会, 2020/12/24

#### 【講演】

1. 和佐野浩一郎 第 3 回慶應手術手技研究会 基調講演 2020/9/27 「エネルギーデバイスに関する基礎知識～FUSE の紹介～」
2. 和佐野浩一郎 第 43 回日本顔面神経学会 2020/9/29 パネルディスカッション 2 新しい顔面神経麻痺評価法と柳原法の融合「人工知能 (AI) による機械学習を用いた柳原法標準化への試み」
3. 和佐野浩一郎 第 1 回日本耳鼻咽喉科学会研究奨励賞 受賞講演 2020/10/6 「遺伝性難聴患者から検出される遺伝子バリエーションがタンパク発現 および機能に与える影響の

効率的な評価法の開発」

4. 和佐野浩一郎 第 31 回 北陸耳鼻咽喉科漢方研究会 2020/11/5 「耳鼻咽喉科一般診療における漢方薬の使い方～非漢方専門医による活用法～」
5. 和佐野浩一郎 第 30 回日本耳科学会 2020/11/13 ネクストジェネレーションセッション 1 聴神経腫瘍における神経耳科学検査の進歩と応用「多施設研究から明らかになった聴神経腫瘍における突発難聴の臨床経過」
6. 和佐野浩一郎 第 30 回日本耳科学会 2020/11/14 ネクストジェネレーションセッション 5 Pendred 症候群研究～日本から切り拓く次世代への展開～「バリエントを導入したペンドリンの in vitro 機能解析から見えてきたこと」
7. 和佐野浩一郎 第 30 回日本耳科学会 2020/11/14 ネクストジェネレーションセッション 8 顔面神経麻痺診療における未解決領域に関する新しい挑戦「顔面神経麻痺急性期診療（原因診断・重症度評価・治療）に関する体系的な再構築への試み」
8. 和佐野浩一郎、大石直樹、小川郁 第 29 回日本聴神経腫瘍研究会 2020/11/21-12/21 シンポジウム 1 診断と自然歴研究の現況と展望「孤発性聴神経腫瘍による突発難聴の治療効果と再発に関する検討」
9. 和佐野浩一郎 サンデーモーニング WEB セミナー 2021/2/21 「漢方領域別講演会 ～耳鼻咽喉科領域編～」

#### 【その他】

1. 和佐野浩一郎 毎日新聞 2021/2/11 朝刊「腫瘍原因の突発性難聴 特徴判明、早期発見に道」<https://mainichi.jp/articles/20210211/ddm/016/040/019000c>
2. 和佐野浩一郎 毎日新聞 2021/3/26 朝刊「若年層の聴力、最大 20 歳老化 過去 20 年、携帯プレーヤー影響」<https://mainichi.jp/articles/20210324/k00/00m/040/349000c>
3. 和佐野浩一郎 フジテレビ ライブニュースイット 2021/3/29 「男女とも高音“聴力”低下 20 代女性の“老化”が顕著」<https://www.fnn.jp/articles/-/161912>
4. 和佐野浩一郎 NHK ニュース 2021/3/30 「世界初 聴力の大規模データベース作成 “正確な診断に役立つ”」  
<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20210330/k10012943341000.html>

〔再生医療研究室〕

#### 【論文】

1. Ochiai H, Song C, Jo H, Oishi M, Imai M, Miyazaki Y. Relaxing Effect Induced by Forest Sound in Patients with Gambling Disorder. Sustainability 2020; 12(15):5969. IF2.966
2. Nishimon M, Ochiai H, Watanabe S, Hirata E, Oka A, Yazawa M, Kishi K. Chemotherapy-induced nasopharyngeal stenosis treated with bilateral facial artery musculomucosal flaps. Plast Reconstr Surg Glob Open 2020;8(8):e3041. IF0.67
3. 落合博子、岡愛子、平田恵理. 上眼瞼皮膚弛緩. 特集/眼瞼の手術アトラスー眼瞼の手術の流れが見えるー. PEPARS 2021;171:73-79.

#### 【著書】

1. Hiroko Ochiai, Michiko Imai, Qing Li, Yuko Takase, Toshiya Ochiai. 'The role of certified physicians in Forest Medicine of INFOM in Japan'. Christos Gallis, Forests for Public Health: Newcastle upon Tyne, Cambridge Scholars Publishing, 2020:158-182.

【学会発表】

1. 永塚大樹、梶田大樹、的場恵理、岡愛子、平田恵理、渡部紫秀、秋本眞喜雄、落合博子. 再建舌における移植皮弁色調変化の定量化の試み. 第 41 回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会、東京 (WEB)、2020.7.4.
2. 魚谷雄一郎、落合博子、岡愛子、平田恵理、中山千尋. 消化管穿孔に対する緊急ドレナージ後に生じた手術部位感染症例の創管理に関する検討. 第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会、名古屋 (ハイブリッド)、2020.8.26.-28.
3. 落合博子、岡愛子、平田恵理、八木直子、魚谷雄一郎、中山千尋. 小児期以降に初回手術を実施した先天性両側眼瞼下垂症手術症例の検討. 第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会、名古屋 (ハイブリッド)、2020.8.26.-28.
4. 平田恵理、岡愛子、中山千尋、魚谷雄一郎、落合博子. 当院におけるスキンテアの実情と今後の課題. 第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会、名古屋 (ハイブリッド)、2020.8.26.~28.
5. 中山千尋、魚谷雄一郎、平田恵理、岡愛子、落合博子、小黒草太. 大腿に発症した軟部好酸球性肉芽腫 (木村氏病) の 1 例 (ポスター). 第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会、名古屋 (ハイブリッド)、2020.8.26.~28.
6. 岡愛子、落合博子、平田恵理、魚谷雄一郎、中山千尋. 当院での乳房再建に対する脂肪注入移植の経験. 第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会、名古屋 (ハイブリッド)、2020.8.26.~28.
7. Hiroko Ochiai, Aiko Oka, Eri Hirata, Naoko Yagi, Yuuichirou Uoya, Chihiro Nakayama. Factors related to eyebrows position in patients with aponeurotic ptosis. The 63rd Annual Meeting of Japan Society of Plastic and Reconstructive Surgery, Nagoya(Web), 2020.8.26.-28.
8. 永塚大樹、梶田大樹、的場恵理、岡愛子、平田恵理、渡部紫秀、秋本眞喜雄、落合博子. 再建舌における移植皮弁色調変化の定量化の試み. 第 38 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会、東京、2020.11.12.-13.
9. 岡愛子、落合博子、的場恵理、平田恵理、永塚大樹. Submental artery flap による再建症例の血行支配領域の検討. 第 38 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会、東京、2020.11.12.-13.
10. 西紋まり、渡部紫秀、平田恵理、岡愛子、八木直子、矢澤真樹、落合博子. 悪性リンパ腫に対する化学療法後に生じた鼻咽腔狭窄に対し両側 facial artery musculomucosal flap による咽頭形成を行った一例. 第 38 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会、東京、2020.11.12.-13.
11. 落合博子、的場恵理、岡愛子、平田恵理、永塚大樹. 腱膜性眼瞼下垂症手術前後の眉毛位置変化の検討. 第 38 回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会、東京、2020.11.12.~13.
12. 岡愛子、落合博子、平田恵理、新井扶美子、渡邊はる美. 当院におけるスキンテアマニユ

- アル作成後の変化. 第 12 回日本創傷外科学会総会・学術集会、徳島 (Web)、2020.12.10-11.
13. 佐野里紗、平田恵理、岡愛子、的場恵理、落合博子、渡邊はる美、玉木 亜矢. 当院におけるスキンケア活動についての報告. 第 42 回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会、東京 (Web)、2021.1.30.
  14. 佐野里紗、的場恵理、岡愛子、平田恵理、雪野祐莉子、落合博子. 若年者に発症した非典型的脂肪腫症の 2 例. 関東形成外科学会第 299 回東京地方会、東京 (Web)、2021.3.6.
  15. 落合博子、今井通子、李卿. アフターコロナの健康管理における森林浴による生理的リラクセス効果の活用. 第 91 回日本衛生学会学術総会、富山 (Web)、2021.3.7.
  16. 池井晴美、趙ヒョンジュ、落合博子、大石雅之、宮崎良文. 無垢材への手掌接触がギャンブル依存症患者に及ぼす生理的影響 (ポスター). 第 71 回日本木材学会大会、東京 (Web)、2021.3.19.-21.

#### 【講演】

1. 落合博子. 企業の健康経営に貢献する「森林サービス産業」のエビデンス. 令和 2 年度・第 1 回「Forest Style ラボ」, 主催: 公益社団法人国土緑化推進機構、林野庁, 東京 (オンライン), 2020.07.10.
2. 落合博子. 森林活用の先行研究とエビデンスの取得・集積・活用の考え方. 令和 2 年度「森林サービス産業」創出・推進に向けた活動支援事業 第 1 回 コーディネーター養成研修, 公益社団法人国土緑化推進機構・林野庁, 東京 (オンライン), 2020.7.16.
3. Hiroko Ochiai. From Shinrin-yoku to Forest Medicine. Ayurveda and Forest Medicine with Dr. Pushpa, Brneryn Beach Ayurveda Resort, SriLanka (online), 2020.8.12.
4. 落合博子. 腱膜性眼瞼下垂症手術の実践. 慶應義塾大学形成外科学教室ネットカンファレンス、東京 (オンライン)、2020.12.3.
5. 落合博子. SDGs達成に向けたポストコロナ時代に森林に期待するもの. 「ポストコロナ時代の新たな森林価値の創造に向けて～SDGsへの取り組みを通じて森林価値の実現を図るために～」主催: 美しい森林づくり全国推進会議、林業復活・地域創生を推進する国民会議、公益社団法人国土緑化推進機構, 東京 (オンライン), 2020.12.9.
6. 落合博子. リンパ管-静脈吻合術、臨床、森の自然療法について. フランシラ・セラピストスクール「メディカルコース アドバンス臨床講演会」、東京 (オンライン)、2021.2.14.
7. 落合博子. 森林浴とその効果. TIS森林サービス産業事業 (オンライン)、東京 2021.3.5.
8. 落合博子. 森林医学と森林セラピー. 第 3 回 af-オンラインサロン、東京 (オンライン)、2021.3.8.
9. Hiroko Oe, Hiroko Ochiai. The benefits of forest bathing ~ a message from Japan ~. Bournemouth university, London(Online), 2021.3.23.

#### 【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

#### 【雑誌・会報誌】

1. 落合博子.「森林浴で得られる癒しに注目！」野鳥 2020年5月号 12-13P 公益社団法人日本野鳥の会、東京 2020.5.1.発行
2. 落合博子.「女医さん7名に教わる！日焼けのアフターケア」女性自身 2020年9月号 85P 光文社、東京、2020.8.18.発行
3. 落合博子.「美容の噂、ウソ・ホント大検証」月刊 LDK the Beauty 2020年11月号 18-31P 株式会社晋遊舎、東京、2020.9.19.発行
4. 落合博子.「子どもたちと森林をつなげるためのヒント。」森林セラピー第26号会報誌. 12-15P 特定非営利活動法人森林セラピーソサエティ、東京. 2021.1.20.発行

#### 【その他】

1. 杉下智彦、落合博子（監修）. 安心できる森林アクティビティ コロナウイルス対策 8分版（動画）.公益社団法人国土緑化推進機構、  
<http://www.green.or.jp/topics/koronataisakudouga/> 2021.12.22.
2. 落合博子. "コロナ禍で迎えた冬の「マスク肌荒れ」に要注意！今からできるスキンケア“朝日新聞 Re ライフ・net 2020.12.25.<https://www.asahi.com/relife/article/14028763>
3. 落合博子. "化粧水が「肌の奥まで浸透できない」納得の理由“ 東洋経 online 2021.1.5.  
<https://toyokeizai.net/articles/-/397294>
4. 落合博子. 化粧水が美容の「マストアイテム」という大誤解“ 東洋経 online 2021.1.12.  
<https://toyokeizai.net/articles/-/397306>
5. 落合博子. "シリコンシャンプー「毛穴に詰まる」説の無根拠“ 東洋経 online 2021.1.19.  
<https://toyokeizai.net/articles/-/397297>
6. 落合博子. 形成外科でも活躍する、カシオの医療用デジタルカメラ「ダーモカメラ」.  
マイナビニュース. <https://news.mynavi.jp/kikaku/20210331-1861991/>. 2021.3.31.

#### 【新聞記事】

1. 落合博子.「森林療法」に科学の光.風紋.日経新聞 38面. 2020.12.7.
2. 落合博子.「癒やし」の力を可視化.UPDATE 知の現場. 日経新聞 33面.2021.3.31.



人工臓器・機器開発研究部



[ 論文 ]

1. Koichi Tsunoda, Mihiro Takazawa. Standardization of Nasopharyngeal Culture for COVID-19. *JAMA*, April 20, 2020 <https://jamanetwork.com/channels/healthforum/fullarticle/2764750> IF 45.45
2. Koichi Tsunoda, Mihiro Takazawa. A Simple Custom Could Prevent Spread of SARS-CoV-2. *JAMA*, June 3, 2020 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766821> IF 45.45
3. Koichi Tsunoda, Mihiro Takazawa. Prediction from clinical experiments is sometimes important rather than the evidence. *Science*, July 20, 2020 PERSPECTIVE <https://science.sciencemag.org/content/368/6498/1422/tab-e-letters> IF 41.85
4. Koichi Tsunoda, Mihiro Takazawa. Apples fall from the tree, SARS-CoV-2 falls to the floor. *The BMJ* March 7, 2021 <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n609> IF 30.313
5. Tsunoda K, Kobayashi R, Takazawa M, Morita Y. Kampo Medicine for Essential Voice Tremor. *Altern Ther Health Med*. 2021 Mar;27(2):32-33. IF 0.937
6. Watanabe A, Taniguchi M, Kimura Y, Kikkawa T, Hosokawa M. Larynx-preserving hybrid surgery with endoscopic laryngopharyngeal surgery and open surgery for cervical esophageal cancer invading pharynx. *Dis Esophagus*. 2020 Dec 7;33(12):doaa020. impact factor 2.285
7. Hanai N, Shimizu Y, Kariya S, Yasumatsu R, Yokota T, Fujii T, Tsukahara K, Yoshida M, Hanyu K, Ueda T, Hirakawa H, Takahashi S, Ono T, Sano D, Yamauchi M, Watanabe A, Omori K, Yamazaki T, Monden N, Kudo N, Arai M, Sakurai D, Asakage T, Doi I, Yamada T, Homma A. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with head and neck cancer in Japanese real-world clinical practice: a multicenter retrospective clinical study. *Int J Clin Oncol*. 2021 Mar;26(3):494-506. impact factor 2.879
8. Atsushi Ito, Kai Takahashi. A study on Ad-hoc Network with BLE Advertisement. *International Journal of Networking and Computing*. 2021 July; 10 (2):94-110
9. Ueha R, Maeda E, Ino K, Shimizu T, Sato T, Goto T, Yamasoba T. Sleep-Induced Glottis Closure in Multiple System Atrophy Evaluated by Four-Dimensional Computed Tomography. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Apr 17;7:132. impact factor 3.9
10. 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

11. Kondo K, Kikuta S, Ueha R, Suzukawa K, Yamasoba T. Age-Related Olfactory Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jul 7;12:208.impact factor 4.369
12. Kimura Y, Ueha R, Furukawa T, Oshima F, Fujitani J, Nakajima J, Kaneoka A, Aoyama H, Fujimoto Y, Umezaki T. Society of swallowing and dysphagia of Japan: Position statement on dysphagia management during the COVID-19 outbreak. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Oct;47(5):715-726.impact factor 1.436
13. Sekiguchi Koyama M, Ueha R, Goto T, Sato T, Tachibana A, Mizumoto Y, Nito T, Yamasoba T. Aspiration Prevention Surgery under Local Anesthesia for Palliative Care in Patients with Head and Neck Cancer: A Report of Two Cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2021;83(1):52-58.impact factor 0.84
14. Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Nativ-Zeltzer N, Mitsui J, Belafsky PC, Yamasoba T. Esophageal Dysmotility is Common in Patients With Multiple System Atrophy. *Laryngoscope*. 2021 Apr;131(4):832-838. impact factor 2.465
15. Ueha R, Kondo K, Kagoya R, Shichino S, Shichino S, Yamasoba T. ACE2, TMPRSS2, and Furin expression in the nose and olfactory bulb in mice and humans. *Rhinology*. 2021 Feb 1;59(1):105-109.impact factor 3.019
16. 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*. 2020 Apr;47(2):250-253.IF 1.436
17. Rika Nakazawa, Mihiro Takazawa, Koichi Tsunoda. To hold one's noses should be advised when inhaling medication. *The BMJ*, August 19,2020 <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2521/rapid-responses> IF 30.313

[ 総説 ]

1. 上羽 瑠美 フローチャートと検査一覧でひと目でわかる耳鼻咽喉科診療『嚥下障害』耳鼻咽喉科・頭頸部外科 92(5): 218-227
2. 上羽 瑠美 摂食嚥下障害に対する手術療法 難病と在宅ケア 26(5):18-24
3. 上羽 瑠美 嚥下食の考え方と工夫 ENTONI252:31-39
4. 上羽 瑠美 音響分析とその評価・診断 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 92(11):878-884
5. 上羽 瑠美 硫酸バリウム誤嚥による肺障害における硫酸バリウム濃度の影響 喉頭 32(2):99-103
6. 上羽 瑠美 COVID-19 における嗅覚障害と今後の展望 日本味と匂学会誌 27(2):87-92
7. 上羽 瑠美 嚥下障害と栄養療法 ドクターサロン 64(12):976-971
8. 上羽 瑠美 新型コロナウイルス感染症 耳鼻咽喉科処置・検査\_耳鼻咽喉科・頭頸部外

科 93(2):123-129

9. 上羽 瑠美 嚥下障害 今日の治療指針 2021 1339-1340
10. 上羽 瑠美、近藤 健二、山嵜 達也 Neuro-COVID-19 嗅覚・味覚障害 Clinical Neuroscience 39(3):323-326

[ 著書 ]

1. 上羽 瑠美 見える！わかる！摂食嚥下のすべて 学研メディカル秀潤社 2020.12.25

[ 学会発表 ]

1. 角田 晃一 国立病院機構研究班による前向き無作為比較試験に基づく研究—声帯良性疾患に対する声の衛生の有用性を中心に— シンポジウム 2 日本発の多施設臨床研究 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、京都、2020.12.25
2. 加納 滋、角田 晃一、田村 悦代、川崎 広時、辻 裕之、三輪 高喜 携帯端末によるカメラ映像記録と音声解析の同時処理について 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会総会、岡山、2020.10.06
3. 加納 滋、川崎 広時、三輪 高喜 音響解析ソフト開発を通してみたコンピュータの関わり合い 第 36 回耳鼻咽喉科情報処理研究会、富山市、2021.01.16
4. 渡邊 昭仁 経口内視鏡下頭頸部癌手術—基本手技から応用編まで— 第 21 回頭頸部表在癌研究会、Web、2021.1.30
5. 渡邊 昭仁 (手術手技セミナー) 経口的内視鏡下咽喉頭手術 第82回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、京都、2020.12.24
6. 渡邊 昭仁、伊藤 傑 声門癌に対するCO2レーザー切除術の治療成績 第65回日本音声言語医学会 総会・学術講演会、名古屋、2020.10.10-11
7. 伊藤 傑、渡邊 昭仁 声門癌に対するCO2レーザー切除術後の音声評価 第65回日本音声言語医学会 総会・学術講演会、名古屋、2020.10.10-11
8. 渡邊 昭仁、谷口 雅信、木村 有貴 反回神経切断例に対する神経再生誘導材を用いた再建の経験 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、岡山、2020.10.7
9. 木村 有貴、渡邊 昭仁、谷口 雅信 下咽頭進展頸部食道癌に対するELPSを併用した咽頭温存手術 第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、岡山、2020.10.7
10. Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Zelter NN, Mitsui J, Belafsky CP, Yamasoba T Esophageal Motility Disorders Are Common in Patients with Multiple System Atrophy Combined Otolaryngology Spring Meetings, Virtual session, 2020.05.15-06.15
11. 上羽 瑠美、佐藤 拓、後藤 多嘉緒、山内 彰人、山嵜 達也 輪状咽頭筋切除術における縦長食道拡張バルーンカテーテルの使用経験 第 43 回日本嚥下医学会、成田 (Zoom)、2020.07.12
12. 上羽 瑠美、佐藤 拓、後藤 多嘉緒、山内 彰人、二藤 隆春、山嵜 達也 シンポ

ジウム：硫酸バリウム誤嚥による肺障害における硫酸バリウム濃度の影響 第32回喉頭科学会、仙台、2020.09.03-09.04

13. 上羽 瑠美、近藤 健二、西嶋 大宣、山嵜 達也 タバコ煙によるアレルギー性鼻炎マウスの鼻粘膜への影響 第121回日本耳鼻咽喉科学会総会、岡山、2020.10.06-10.07
14. 上羽 瑠美、近藤 健二、西嶋 大宣、山嵜 達也 アレルギー性炎症とタバコ煙によるマウスの嗅粘膜への影響 第59回日本鼻科学会、東京 (Zoom)、2020.10.10-10.11
15. 上羽 瑠美、佐藤 拓、後藤 多嘉緒、山内 彰人、山嵜 達也 多系統萎縮症における食道運動障害の検討 第44回日本嚥下医学会、横浜、2021.03.05-03.06
16. 上羽 瑠美、小椋 貴文、佐藤 拓、後藤 多嘉緒、山内 彰人、山嵜 達也 嚥下CTを用いた嚥下機能検査のVR化への試み 第33回喉頭科学会、横浜、2021.03.05-03.06

[ 講演 ]

1. 加納 滋 耳・鼻・のどとメディア 日頃気を付けること (今から始める生活習慣病予防) 正しい知識で健康な毎日を病気にならない病気を作らない 富山市立堀川中学校 第1学年 富山市、2020.12.17
2. 渡邊 昭仁 頭頸部外科医による ICU 治療の実際 Head and Neck Cancer Expert Meeting、Web、2020.11.27
3. 上羽 瑠美、近藤健二、小山幸子 新型コロナウイルスとにおいの関係を知っていますか? ISOT2020、東京 (Zoom)、2020.08.08
4. 上羽 瑠美、佐藤拓、後藤多嘉緒、山内彰人、二藤隆春、山嵜達也 硫酸バリウム誤嚥による肺障害における硫酸バリウム濃度の影響 第32回喉頭科学会、仙台、2020.09.03-09.04
5. 上羽 瑠美 新型コロナウイルスと嗅覚障害 第59回日本鼻科学会、東京 (Zoom)、2020.10.10-10.11
6. 上羽 瑠美 新型コロナウイルスと嗅覚障害 日本味と匂学会、東京 (Zoom) 2020.10.19-10.23
7. 上羽 瑠美 COVID-19の嗅覚・味覚障害の機構と実態 第4回感覚研究フロンティアシンポジウム、東京 (Zoom)、2020.10.31
8. 上羽 瑠美 新型コロナウイルス感染症と味覚・嗅覚障害 千葉県 ENT カンファレンス、千葉 (Zoom)、2020.1.16
9. 上羽 瑠美 新型コロナウイルス感染症と味覚・嗅覚障害 第4回東京耳鼻咽喉科講演会、東京 (Zoom)、2021.02.02
10. 上羽 瑠美 COVID-19患者の内視鏡検査 第33回喉頭科学会、横浜、2021.03.05-03.06

[ その他 ]

1. 角田 晃一 週刊女性「声がかすれる、出しづらい」放っておくと危険! 今すぐでき

- る“オバ声”チェック 2020.06.20
2. 角田 晃一 MBS 毎日放送 “ちちんぷいぷい” 「へえーのコトノハ」聞き間違いの理由は「日本語脳」！？ 2020.08.31
  3. 角田 晃一 日本経済新聞 NIKKEI The STYLE 雑踏音がアートや商品に 日常の音の心地よさ広がる 2021.01.24
  4. 上羽 瑠美 ラジオ日経 嚔下障害と栄養療法 2020.05.04
  5. 上羽 瑠美 NHK 総合 ひるまえほっと 誤えんを防ぐ シニア向けパーティーメニュー 2020.09.11
  6. 上羽 瑠美 NHK news web 新型コロナ感染での嗅覚障害 大規模実態調査へ 厚労省研究班 2020.12.4



分子細胞生物学研究部



## 分子細胞生物学研究部

### 【業績】

1. Pan Y, Iejima D, Nakayama M, Suga A, Noda T, Kaur I, Das T, Chakrabarti S, Guymer RH, DeAngelis MM, Yamamoto M, Baird PN, Iwata T. Binding of Gtf2i-β/δ transcription factors to the ARMS2 gene leads to increased circulating HTRA1 in AMD patients and in vitro. *J Biol Chem*. 2021 Feb 23;100456. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100456. Online ahead of print. PMID: 33636181
2. Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T. A new PDE6A missense variant p.Arg544Gln in rod-cone dystrophy. *Doc Ophthalmol*. 2021 Feb 21. doi: 10.1007/s10633-021-09826-y. Online ahead of print. PMID: 336117603
3. 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, Nao-I 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(1):3. doi: 10.1038/s41439-019-0086-2. PMID: 33558473
4. Owen LA, Shirer K, Collazo SA, Szczotka K, Baker S, Wood B, Carroll L, Haaland B, Iwata T, Katikaneni LD, DeAngelis MM. The Serine Protease HTRA-1 Is a Biomarker for ROP and Mediates Retinal Neovascularization. *Front Mol Neurosci*. 2020 Nov 17;13:605918. doi: 10.3389/fnmol.2020.605918. eCollection 2020. PMID: 33281553
5. Hayashi T, Kameya S, Mizobuchi K, Kubota D, Kikuchi S, Yoshitake K, Mizota A, Murakami A, Iwata T, Nakano T. Share Genetic defects of CHM and visual acuity outcome in 24 choroideremia patients from 16 Japanese families. *Sci Rep*. 2020 Sep 28;10(1):15883. doi: 10.1038/s41598-020-72623-1. PMID: 32985515
6. Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Arno G, Pontikos N, Kameya S, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshiake K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium Study Group. RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Sep;184(3):675-693. doi: 10.1002/ajmg.c.31830. Epub 2020 Sep 1. PMID: 328756844Cite
7. Liu X, Fujinami K, Kuniyoshi K, Kondo M, Ueno S, Hayashi T, Mochizuki K, Kameya S, Yang L, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Pontikos N, Sakuramoto H, Kominami T, Terasaki H, Katagiri S, Mizobuchi K, Nakamura N, Yoshitake K, Miyake Y, Li S, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and Genetic Characteristics of 15 Affected Patients From 12 Japanese Families with *GUCY2D*-Associated Retinal Disorder. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 May 11;9(6):2. doi: 10.1167/tvst.9.6.2. eCollection 2020 May. PMID:

32821499

8. Fujinami K, Oishi A, Yang L, Arno G, Pontikos N, Yoshitake K, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Hayashi T, Katagiri S, Mizobuchi K, Mizota A, Shinoda K, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Iwata T, Tsujikawa A, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium study group. Clinical and genetic characteristics of 10 Japanese patients with PROM1-associated retinal disorder: A report of the phenotype spectrum and a literature review in the Japanese population. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Sep;184(3):656-674. doi: 0.1002/ajmg.c.31826. Epub 2020 Aug 20. PMID: 328205936 Cite
9. Yang L, Joo K, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Arno G, Pontikos N, Liu X, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Iwata T, Li H, Zou X, Wu S, Sun Z, Ahn SJ, Kim MS, Mun YS, Park KH, Robson AG, Miyake Y, Woo SJ, Sui R, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group. Spatial Functional Characteristics of East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease); EAOMD Report No. 2. *Am J Ophthalmol.* 2020 Jul 21:S0002-9394(20)30382-2. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.025. Online ahead of print. PMID: 32707201
10. Hirose A, Katagiri S, Hayashi T, Matsuura T, Nagai N, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K. Progress of macular atrophy during 30 months' follow-up in a patient with spinocerebellar ataxia type1 (SCA1). *Doc Ophthalmol.* 2020 Jul 9. doi: 10.1007/s10633-020-09782-z. Online ahead of print. PMID: 326480258 Cite
11. Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from 13 Japanese Families with CRX-associated retinal disorder: Identification of Genotype-phenotype Association. *Sci Rep.* 2020 Jun 12;10(1):9531. doi: 10.1038/s41598-020-65737-z. PMID: 32533067
12. Mizobuchi K, Hayashi T, Yoshitake K, Fujinami K, Tachibana T, Tsunoda K, Iwata T, Nakano T. Novel homozygous CLN3 missense variant in isolated retinal dystrophy: A case report and electron microscopic findings. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Aug;8(8):e1308. doi: 10.1002/mgg3.1308. Epub 2020 May 22. PMID: 32441891
13. 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/iovs.61.3.53. PubMed PMID: 32232344.
14. 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.
15. 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.
  16. 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.
  17. 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, Nao-I 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.
  18. 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.
  19. 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.

【学会口頭発表、招待講演、基調講演】

学会・研究会発表

1. Takeshi Iwata, Huiping Li, Shiqin Yuan, Yuriko Minegishi, Akiko Suga, Kazutoshi Yoshitake, Xunlun Sheng, Jianping Ye, Stuart Smith, Gabor Bunkoczi, Megumi

- Yamamoto. Novel Mutations in Malonyl-CoA-Acyl Carrier Protein Transacylase Provoke Autosomal Recessive Optic Neuropathy, The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Virtual Meeting, USA, 2020/5/25, Poster + Oral.
2. Takeshi Iwata. GEGC research plans in Africa and the Middle East. World Ophthalmology Congress (WOC) Virtual Meeting, USA, 2020/6/29, Oral.
  3. 須賀晶子、Huiping Li、Shiqin Yuan、峰岸ゆり子、吉武和敏、Xunlun Sheng、Jianping Ye、Stuart Smith、Gaber Bunkoczi、岩田岳、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、第 68 回 日本臨床視覚電気生理学会、2020/9/19、口頭。
  4. 岩田岳、網膜視神経細胞死のメカニズム：ゲノム解析から発症分子機序の解明、第 31 回 日本緑内障学会シンポジウム 5、2020/10/2、口頭。
  5. 岩田岳、遺伝性網膜疾患の症例・ゲノム情報の収集：日本から世界への展開、第 74 回 国立病院総合医学会、シンポジウム、2020/10/17、口頭。
  6. Takeshi Iwata, Huiping Li, Shiqin Yuan, Yuriko Minegishi, Akiko Suga, Kazutoshi Yoshitake, Xunlun Sheng, Jianping Ye, Stuart Smith, Gabor Bunkoczi, Megumi Yamamoto. Novel Mutations in Malonyl-CoA-Acyl Carrier Protein Transacylase Provoke Autosomal Recessive Optic Neuropathy, American Society for Human Genetics (ASHG) Virtual Meeting, USA, 2020/10/27, Poster + Oral.
  7. 岩田岳、全ゲノム解析による網膜疾患の原因と発症機序の解明、AMED 難治性疾患実用化研究事業「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」キックオフミーティング、2021/3/23、口頭。

#### 招待講演

1. Takeshi Iwata, Eye: Structure, Function and Development, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Biology Series, India, 2020/10/17, Oral.
2. Takeshi Iwata, Inherited Retinal Diseases, Omnicuris, India, 2021/1/22, Oral.

### Ⅲ 研究費



# 2020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	6,500,000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	650,000円
尾藤 誠司	(主任)	高度情報技術が実装された臨床現場における患者-医療者の意思決定プロセスと役割	2,990,000円
松村 真司	(分担)	高度情報技術が実装された臨床現場における患者-医療者の意思決定プロセスと役割	520,000円

### < 基盤研究 (C) >

加我 君孝	(主任)	Auditory Neuropathyの人工内耳と両耳聴の成立機序	2,431,000円
南 修司郎	(分担)	Auditory Neuropathyの人工内耳と両耳聴の成立機序	65,000円
榎本 千江子	(分担)	Auditory Neuropathyの人工内耳と両耳聴の成立機序	65,000円
佐々木 真理子	(主任)	加齢黄斑変性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	1,560,000円
須河 恭敬	(主任)	免疫チェックポイント阻害薬の耐性克服のための糞便移植の意義	390,000円
萬 篤憲	(分担)	前立腺癌シード治療7000例の解析、特に若年と小さな前立腺の患者の適応について	52,000円
森 伸晃	(分担)	One Healthに基づくクロストリディオオイデス・ディフィシル伝播様式の解明	26,000円
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	1,300,000円
落合 博子	(主任)	瘢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	650,000円
岡 愛子	(分担)	瘢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)	瘢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

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	1,170,000円
竹腰 英樹	(主任) G-VEMPを用いたVestibular Neuropathyの研究	520,000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	260,000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	1,040,000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	780,000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	130,000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	390,000円
<若手研究>		
甲能 武幸	(主任) HPV関連中咽頭癌におけるDNA損傷修復系と内因性免疫因子APOBEC3の発現	2,210,000円
小島 敬史	(主任) KCNQ4遺伝子変異による細胞死という疾患モデルに立脚した蛋白機能解析系の確立	2,340,000円
潘 洋	(主任) モデルマウスを用いた、正常眼圧緑内障家系で同定された新規原因遺伝子Xの機能解析	1,560,000円
田中 雅之	(主任) 新初期臨床研修制度に準拠した研修医の到達目標評価のための質問紙票開発と精度の検討	1,560,000円
伊藤 賀一	(主任) 認知症バイオマーカーとしての脈絡膜解析の可能性：眼科疫学コホート研究	1,820,000円
井上 沙聡	(主任) 遺伝医療のunmet needsを解決するための遠隔遺伝カウンセリングの実践	2,210,000円
小林 理香	(主任) 吸気に着目した新たな鼻咽腔閉鎖機能の訓練方法の検討	1,560,000円
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	1,430,000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	1,430,000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	(分担) 携帯電話関連技術を用いた感染症対策に関する包括的検討	780,000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算的・脳化学的解明	14,560,000円
		間接経費含	小計 55,939,000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	500,000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あたっての方策に関する研究	400,000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の難病に対する医療および移行期医療支援に関する研究	15,500,000円
-------	------	---	-------------

松永 達雄	(分担)	先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握: Reverse phenotyping を包含したアプローチ	950,000円
-------	------	--	----------

< 臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業 >

上野 博則	(分担)	COVID-19 回復者血漿治療の有効性・安全性に関する基礎的、臨床的検討	681,000円
-------	------	---------------------------------------	----------

間接経費含 小計 21,531,000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開発に係る多施設共同試験	6,845,000円
-------	------	-----------------------------	------------

<難治性疾患実用化研究事業>

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	14,079,000円
松永 達雄	(分担)	多様なミトコンドリア病の遺伝子型/表現型/自然歴等をガイドラインに反映させていくエビデンス創出研究	650,000円
南 修司郎	(分担)	聴覚障害者の社会参加を促進するための手法に関する研究	520,000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	1,040,000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	1,040,000円

<臨床研究・治験推進研究事業>

岡野 裕	(分担)	顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験	390,000円
------	------	---	----------

<ウイルス等感染症対策技術開発事業>

太田 慧	(分担)	新型コロナウイルス肺炎に対する高性能新規ECMOシステムの有効性・安全性に関する臨床研究	5,000,000円
------	------	--	------------

<障害者対策総合研究開発事業>

松永 達雄	(主任)	先天性および若年発症の聴覚・視覚重複障害者の実態解明と社会的支援方法の確立	6,500,000円
-------	------	---------------------------------------	------------

<難治性疾患政策研究事業>

岩田 岳	(分担)	難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発	5,200,000円
------	------	--------------------------------	------------

間接経費含 小計 40,224,000円

4) その他の研究費

<コーセーコスメトロジー研究財団コスメトロジー研究助成金>

和佐野 浩一郎	(主任)	顔面神経麻痺に対する重症度診断 AIソフトを用いたより効果的なメイクアップ法の開発	2,000,000円
---------	------	---	------------

<鈴木謙三記念医科学応用研究財団 研究助成金>

木下 貴之	(主任)	早期乳癌に対するラジオ波熱焼灼療法標準化に係る多施設共同研究	1,000,000円
-------	------	--------------------------------	------------

<参天製薬創業者記念眼科医学研究基金>

藤波 芳	(主任) ゲノム多様性解析を用いた三宅病の進化的発症起源の探索	2,000,000円
------	---------------------------------	------------

<田沼グリーンハウス財団 研究助成金>

樺山 幸彦	(主任) 日本人における食習慣の動脈硬化性疾患発症および血中バイオマーカーとの関連 についての研究	1,000,000円
-------	--	------------

(間接経費助成なし)	小計	6,000,000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>

南 修司郎	安静時fMRIと構造MRIの聴覚中枢ターゲット解析を用いた成人人工内耳の予後予測法を確立する研究	8,100,000円
-------	--	------------

岩田 岳	家族性緑内障の症例情報収集	4,500,000円
------	---------------	------------

角田 和繁	家族性緑内障の症例情報収集	500,000円
-------	---------------	----------

菊池 真大	原発性胆汁性胆管炎の新しい病型分類と創薬のための長期観察研究	30,000円
-------	--------------------------------	---------

和佐野 浩一郎	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	10,500,000円
---------	---	-------------

松永 達雄	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	9,270,000円
-------	---	------------

藤波 芳	人工知能を用いた眼科診療支援システムの構築	6,600,000円
------	-----------------------	------------

角田 和繁	人工知能を用いた眼科診療支援システムの構築	600,000円
-------	-----------------------	----------

加我 君孝	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	1,500,000円
-------	---	------------

角田 晃一	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	2,140,000円
-------	--	------------

山澤 一樹	NICU共通データベースを利用したSGA (Small-for-Gestational Age)児における唾液DNAメチル化と生活習慣病の関連に関する研究	5,220,000円
-------	---	------------

藤本 愛	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	5,000,000円
------	----------------------------------	------------

村田 有也	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	40,000円
-------	--	---------

岡野 裕	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	80,000円
------	--	---------

安富 大祐	筋強直性ジストロフィー患者における脳梗塞発症頻度とCHADS2スコアによる予測の有用性についての前向き観察研究	100,000円
-------	---	----------

菊池 真大	切除不能進行肝細胞癌のレンバチニブ治療における支持療法としてのHMB・L-アルギニン・L-グルタミン配合飲料の有用性についての非盲検ランダム化比較試験	200,000円
-------	---	----------

村田 有也	乳房温存と放射線非照射を両立する高精度断端検索システム	650,000円
松井 哲	乳房温存と放射線非照射を両立する高精度断端検索システム	650,000円
藤本 愛	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	198,000円
込山 修	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	30,000円
	小計	55,908,000円
<b>6) EBM推進研究費</b>		小計 0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													
新木一弘 (事務取扱)	政策医療企画研究部長 (センター一長併任)	臨床疫学研究室	尾藤 誠司	・大島久二 ・小山田孝 ・門松 賢 ・齊藤史郎 ・新森加奈子 ・森田秀夫 ・八木一馬 ・齋藤利崇 ・征矢野崇 ・辻 崇 ・宮田知恵子	・名郷直樹 ・中村 薫 ・西山 徹 ・村崎真司 ・坂谷川政徳 ・小池唯也 ・山東典晃 ・杉原正子 ・田中雅之 ・大久保亮 ・木下貴之	・矢木康人 ・矢野輝啓 ・山下 博 ・森 伸賢 ・松井哲 ・飯岡結美 ・林 拓郎 ・安富大祐 ・松津洋平 ・溝井那哉 ・萬篤憲	・林真理子 ・藤田貴也 ・大迫茂登彦 ・小澤拓 ・泉啓介 ・小池唯也 ・服部盛也 ・横山和孝 ・平井悠一郎 ・佐々木洋平	・白石 悠 ・花田剛士 ・夏目奈奈 ・戸矢和仁 ・須河恭敬 ・兼子玲奈 ・野原素直 ・門間哲雄 ・喜久村力 ・忠雅之	・藤岡菜穂子	・林八千恵 ・平田宏美										
											医療経営情報・高齢者ケア研究室	本田 美和子	・進藤美津子 ・竹腰英樹 ・林紗美	・本村優介 ・伊原素子 ・大島寿美子	・松田信作	・関口香代子 (名譽センター一長直屬) ・伊美奈 ・篠崎まゆみ				
											手術支援ロボット技術応用研究室	斉藤 史郎	・杉本真樹	・松本純夫	・池上幸憲					
											臨床研究・治験推進室	安富 大祐	・川野藤耶	・石井友里	・谷地 豊	・中川由美 ・金光壽江 ・内田裕子				
											視覚生理学研究室	藤波 芳	・中村奈津子 ・花園元 ・藤波優	・後藤 聡 ・福井正樹 ・平形彩希	・Lizhu Yang ・姜未稀 ・中伊津美	・伊藤麻子 ・鈴木泰賢 ・森下泰匡 ・細川匡佳 ・阪本奈緒子	・上藤直子			
											眼科疫学研究室		・谷井啓一 ・藤井祥太	・水野嘉信 ・山西龍太郎	・伊藤賢一 ・佐々木真理子					
											ロービジョン研究室	野田 徹	・秋山航彦	・冢久一光						
											聴覚・平衡覚研究部長 松永 達雄	聴覚障害研究室	和佐野浩一郎	・務台英樹 ・奈良清光 ・中嶋萌子	・北尾恭子 ・山本修子 ・井上沙聡 ・都築伸佳	・細谷 誠 ・山澤一樹 ・山野暹義晴 ・喜田有未来	・前田晃秀 ・小島敬史 ・勝沼紗矢香 ・辺土名貢	・遠藤理奈子 ・松岡佐菜子 ・甲能武幸 ・安達啓隆	・村松玲子	・芦澤里恵 ・大久保宏子 ・上村奈々子 ・奥富景代 ・倉地明子
														平衡覚研究室	神崎晶	・馬場優	・小澤宏之	・藤井正人	・増田圭奈子	・狩場貴子
														再生医療研究室	落合 博子	・坂本好昭	・岡 愛子	・渡部紫秀		
人工臓器・機器開発研究部長 角田 晃一	音声・言語コミュニケーション研究室	(角田 晃一)	・伊藤善治 ・上羽瑠美 ・加納滋	・関本壮太郎 ・内藤理恵 ・野村務	・渡邊昭仁 ・野村博 ・戸名登貴子	・藤田政信 ・藤巻葉子	・坂垣文彦 ・高澤美裕													
			発生医学研究室	(角田 晃一)	(角田 晃一)	(角田 晃一)														
分子細胞生物学研究部長 岩田 岳	視覚生物学研究室	(岩田 岳)	・岡本晶子 ・瀧洋 ・ハゲリモジチ	・木村至		・峰松尚子	・照山遊													
			神経生物学研究室	(岩田 岳)	(岩田 岳)															

名譽センター一長 加我 君孝

・吉川亜希・増田知実  
・入江香絵(J-POPS)・門馬のり子 (TRIP)

臨床研究センター事務室



## 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られ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 当センター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までの責務を負う。

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等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施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

管理者を補佐し実験動物の管理を担当する者をいう。

#### 九 動物実験責任者

動物実験実施者のうち動物実験等の実施に係る業務を統括する者をいう。

#### 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

実験動物管理者又は動物実験責任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実験動物管理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、その結果を管理者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、臨床研究センター部長
- 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ができない。

(意見の聴取)

第11条 委員長が必要と認めるときは、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く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 実験動物管理者は、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、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、その結果を実験動物管理者に通知する。
- 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 実験動物管理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 実験動物管理者は、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 実験動物管理者は、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 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 実験動物管理者、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 実験動物管理者、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 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 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 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、適切な対応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 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週一回計測し、飼育数管理簿に記録して、実験動物管理者に報告すること。
- 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確認・記録すること。
- 4 実験実施者及び部外者等、動物実験室に入室する者は、緊急時の対応に備え入退出を管理簿に記録すること。
- 5 実験動物管理者は、飼養保管した実験動物の種類と数等について、年一回委員会で審査後、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、逸走の防止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 実験動物管理者は、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 実験動物管理者は、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 実験動物管理者は、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 実験動物管理者は、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 実験動物管理者は、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 実験動物管理者は、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 管理者等は、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 管理者は、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 管理者は、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条及び第39条関係)

(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。

附 則(第2条、第3条、第6条、第7条、第19条、第20条、第23条、第25条、第26条、  
第27条、第28条、第29条、第30条、第31条、第33条、第34条、第35条、第38条  
及び第39条)

(施行期日)

この規程は、令和2年4月17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

臨床研究センターの玄関の前には大きな銀杏の並木がある。秋の紅葉の頃には黄色に染まり晴れた日には光に輝いて美しい。臨床研究センターの病院側の中庭では 2 月の紅梅と白梅が美しく咲き春の到来を教えてくれる。この梅の木と銀杏の木は多忙な研究生活の日々に季節の変化を教えてくれる。

2020 年の初秋の頃、病院の方針でまだ葉が青々と茂る銀杏の並木の大きな枝が業者のチェーンソーで全て切り落とされた。台風対策か。センターの事務室の 5 階から見下ろしても 1 階から見上げても丸裸にされたようで寒々しく感じるようになった。東京医療センターは桜の並木も多く樹木や花を計画的に育ててきた自然の中にあるとても良い環境にあり、ここで仕事をするにも喜びを感じさせる環境である。

2020～2021 年は世界的な COVID-19 による Pandemic の影響下で誰もが経験したことのない自粛生活の日々を送って来た。臨床研究センターでは外部の研究者も招いたセミナーや研究会の開催は禁止されるようになり、人の出入りはめっきり少なくなった。

2021 年のまだコロナ禍にある 5 月を迎えたところであるが、臨床研究センター前のあの大きな銀杏並木を見上げてみると、枝の切り落とされたあとの残った木の枝に銀杏の小さい若葉が青々と繁り始めている。銀杏の木の生命力はなかなかのものだ。銀杏の木の再生はわれわれ研究者を勇気づけてくれる。この 2 年をコロナ禍による失われた年月にしてはならないと木の魂が言っているようだ。

最後に、たまたまわが国の中枢聴覚生理学者の勝木保次の足跡を辿っているうちに、その高弟でコウモリの echo location で有名な菅乃武男先生が秘かに大切にしていた恐らく研究者のために詠んだと思われる与謝野晶子の短歌に出会った。

*劫初よりつくりいなむ殿堂にわれも黄金の釘ひとつ打つ*

歌人が詠むと我々の心を驚掴みにする詩的な表現となる。与謝野晶子が仮に感覚器センター前の現在の銀杏の木の大きな枝から成長する若葉を眺めてどのような短歌を詠んだことであろうか。



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  
2020年度研究年報

2021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