

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

2021

NO.19

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

2021

National Institute of Sensory Organs

National Hospital Organization Tokyo Medical Center

2020年度まで配分されていた運営費交付金が皆減され、2021年度より助成金（病院資金）で支援が行われている。多くの助成金を受け取る上で研究活動実績は外部資金の獲得額と一流英文誌の筆頭著者がより評価され、臨床研究センターを健全に運営していくには臨床研究と競争的研究費の獲得とともに治験の活発化が今まで以上に重要となっている。

2021年度も新型コロナウイルス感染症の蔓延が続く中、5つの研究部では盛んに研究が行われた。分子細胞生物学研究部では2020年より参画のAMED難病先行ゲノム解析事業では遺伝性網膜疾患の全ゲノム解析が行われ、新たに米国国立衛生研究所(NIH)の研究事業では大規模研究が採択された。HTRA1遺伝子に関する論文は一流誌J Biol Chemに掲載された。視覚研究部では遺伝性網膜疾患のレジストリ研究をはじめ、多くの症例を登録している黄斑ジストロフィでも多くの論文が掲載された。遺伝性網膜疾患のレーベル先天黒内障の患者では日本で初めて遺伝子治療（臨床治験）が行われ、今後他の網膜疾患への遺伝子治療が期待される。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構築が進み、2021年は全エクソーム解析の結果が報告された。難聴遺伝子で新たな遺伝子異常が発表され、今後も遺伝性難聴の病態解明に貢献する研究成果が期待される。人工臓器・機器開発研究部では2021年もCovid-19に関する報告がされ、着眼点の良さからJAMA, Br Med J, Am J Medといった一流誌に論文が掲載された。新型コロナウイルス感染が落ち着いたら進行中の嚥下・発声の分野の研究も加速すると思われる。政策医療企画研究部の臨床疫学研究室では2020年より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といった科研費の研究事業が行われている。携帯電話関連技術を用いた感染症対策に関する住民への大規模な意識調査も行われた。医療経営情報・高齢者ケア研究室ではユマニチュードを用いた研究としてCREST研究に参画し、HIV感染症に関する研究ではHIV診療・支援の医療対策への研究が行なわれている。

2021年に2つの指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に統合され、倫理委員会の申請書と手順書の改訂が行われた。臨床研究支援センターでは申請手続きの支援を行ない、2021年度は倫理委員会に154件審査課題が提出され、138件を迅速審査、16件を本審査とした。今後も引き続き臨床研究を安全にかつ確実に進められるような環境を作っていくことが重要と考える。

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〕	43
----------------------------------	----

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〕	51
---------------------------------------------	----

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〕	63
---------------------------	----

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	79
視覚研究部	95
聴覚・平衡覚研究部	103
人工臓器・機器開発研究部	115
分子細胞生物学研究部	123

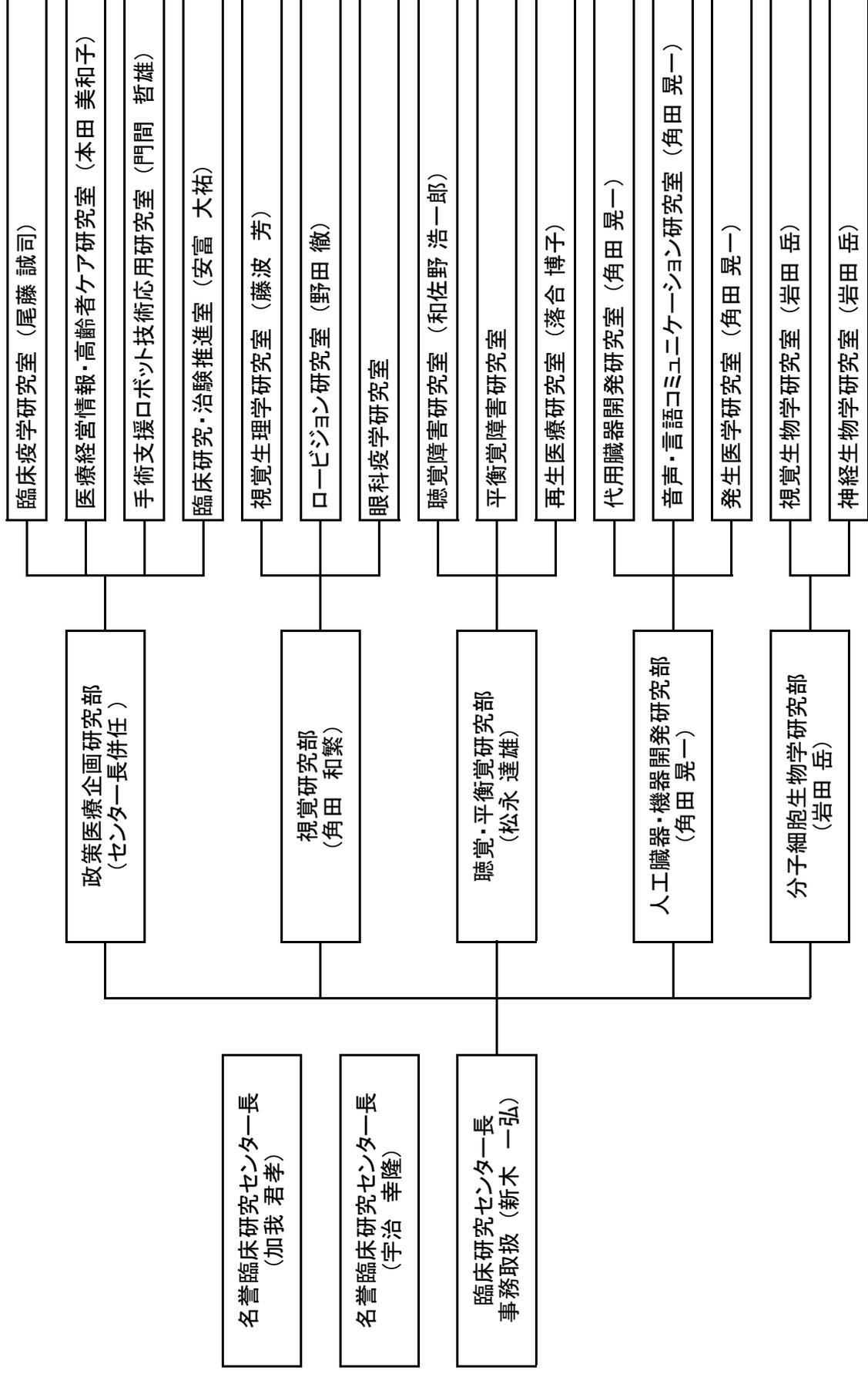
III. 研究費	129
----------------	-----

IV. 組織表	137
---------------	-----

V. 綱領、規程	141
----------------	-----

編集後記	163
------------	-----

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

門間 哲雄 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“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”（主任研究者 東京大学 米村慈人）に尾藤が分担研究者として携わっています。2021年度は全国の一般住民1300人を対象にした大規模な意識調査を実施しました。現在は論文掲載準備中です。

<https://www.jst.go.jp/ristex/rinca/projects/jpmjrrx20j5.html>



- ・ 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3年度で7年目となります。

<https://square.umin.ac.jp/endoflife/2021/general.html>



- ・ 日本医療機能評価機構が受託主体者となる厚生労働省補助金事業「医療の質向上のための体制整備事業」の初年度において、室長の尾藤が「QI活用支援部会」の部会長として参与し、全国の臨床評価指標（クオリティ・インディケーター）の標準的な運用の普及に資する活動を行いました。また、QI指標を用いながら継続的な医療の質改善を行う方法論を開発したうえで、23病院のご協力をいただき、質改善もモデル事業を完遂しました。以下のWEBサイトに詳しいです。

<https://jq-qiconf.jcqh.or.jp/>



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、自らが患者として临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ムティック・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、おおむね当初の計画通りの調査を無事実施することがで

[臨床疫学研究室]

きた。現在は関連論文を2本執筆し、投稿準備中である。

【今後の推進方策】

2022年度は最終年度であるため、2年間で行ってきた調査研究の結果や文献的な整理を基に、臨床現場における意思決定プロセスと患者・医療者間コミュニケーションについて、従来の「インフォームド・コンセント」のモデルから現在の「Shared Decision Making」のモデルに変遷された流れを受け、近未来における「AI assisted Shared Decision Making」のモデルを明示的に提示する。

2021年度、医療経営情報・高齢者ケア研究室ではHIV感染症の医療体制の整備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：エイズ診療に関わる人材育成およびエイズ診療従事医師育成（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感染症の医療体制の整備に関する研究」を課題とするエイズ対策政策研究事業において、令和2年度の研究目的のひとつに「国立病院機構及びモデル地域における医療従事者育成システム構築」を挙げている。この研究計画は3つの柱から構成されている。政策医療としてエイズ診療を担っている国立病院機構の医師の現在の課題のひとつに、担当している患者の医療的・社会的問題に対する専門医による指導・症例検討の機会が圧倒的に不足していることが挙げられている。質の高いエイズ診療に関する教育機会を可及的速やかに増やすことが必要である一方で、現在のコロナウイルス感染症発生状況に対応する医療機関の業務は増加している。臨床医、とりわけ感染症を専門とする医師の負担は増大しており、エイズ診療従事医師育成のために該当医師もしくは指導医が物理的な移動を伴って訪問型の教育を実施することが困難となっている。この背景を踏まえ、全国で臨床現場においてHIV診療・支援で苦慮している症例を抱える医療従事者を対象に、HIV診療の専門家とオンラインで結び、患者情報を匿名化した症例の相談・教育を行うシステムの開発およびその検証を行う目的に、研究代表者と研究指導者（受入研究者）とともに臨床研究の計画及びオンラインコンサルテーションシステムの構築を行った。

- 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画的・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）

本研究室はマルチモーダル・ケアコミュニケーション技術：ユマニチュードを基盤技術とした、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、マルチモーダル・ケアコミュニケーション技術拡張現実(Augmented Reality)を用いたシミュレーションシステムの開発と臨床研究を実施したほか、家族介護者・医療従事者・医学生を対象とした臨床研究および総説の論文発表と教育・広報活動を行なった。

1) 拡張現実(Augmented Reality)を用いたシミュレーションシステムの開発
共同研究者と共に仮想現実には現実を重畳する拡張現実(Augmented Reality)を用いたケアコミュニケーションのシミュレーションシステムを開発した。このシステムはコミュニケーションの各要素のセンシングを行い、参加者が装着したデバイス(Hololens2)にリアル

タイム・フィードバックすることで教育効果を上げることを目的としており、本年度は看護学部学生を対象とした臨床研究を実施した。

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に関する学術団体・日本ユマニチュード学会の事務局を院内に設置し、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、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実施した。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 13 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て東京・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。その中には 4 年制大学に進学し、医学・工学・法学・経済・文学・美術の幅広い分野で学んでいる者が少なくない。

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 60 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）、④盲および視覚障害を伴う難聴児（者）、⑤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。全体で、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 「新生児聴覚スクリーニング後の精密聴力検査による難聴児の重症度別発見率と早期聴能教育に関する研究」

2022 年度～2024 年度 研究代表者 加我君孝

新生児聴覚スクリーニング後の精密聴力検査で難聴と診断された症例の難聴の重症度別

の発見率を明らかにし、その後の補聴器あるいは人工内耳装用下に療育・教育施設で聴能教育を受けた後、3歳までの聴覚・言語・音声の獲得レベルを評価している。国立病院機構の金沢医療センター、三重病院との共同研究である。

□ 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。本研究に適切なヘッドフォンを購入し、研究が軌道に乗ってきたところである。

□ 先天性難聴児の姿勢・反射・歩行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 による Vestibular Neuropathy の研究（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法の開発

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。外耳道狭窄が生じないようにシリコンチューブを挿入し、約1年間続けると理想的な外耳道が形成されることがわかった。（獨協医科大学形成外科との共同研究）

□ 超磁歪型骨導補聴システム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システムのプロトタイプとして開発した。特に音楽のために用いることを目的に新たに実用化した。2022年度より発売される予定。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補聴器が開発された。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研究

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研究している。新たに回転ドラムのスピードのコントロール可能なOKN装置を導入し、視覚認知の研究も開始した。

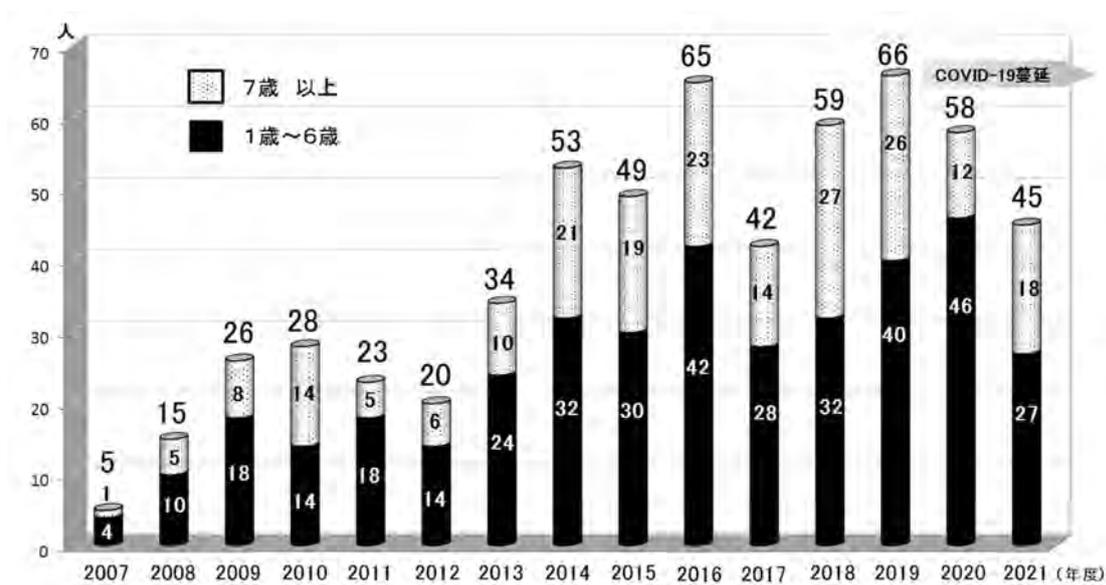
□ 旧 Auditory Processing Disorder (APD : 聴覚情報処理障害)

新 Listening Difficulty (LD)

言語聴覚センター（国際医療福祉大学）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に参加した。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。APDは誤解されやすい名称である。海外ではAPDではなくListening Difficulty (LD) という用語が使われるようになった。今後はLDを使うことになる。

(文責：加我君孝)

図1. 東京医療センター 人工内耳手術件数 (2007.4~2022.3)



Study 1

The effect of a multimodal comprehensive care methodology for family caregivers of people with dementia

Masaki Kobayashi, Miwako Honda

(Department of Geriatric Medicine,
National Hospital Organization Tokyo Medical Center.)

Background: Caregivers experience social, physical and psychological burdens in caring for people with dementia. A study was conducted to assess the efficacy of a multimodal comprehensive care methodology training programme for the family caregivers of people with dementia.

Methods: This research was an intervention trial with a quasi-experimental design. A total of 148 family caregivers of people with dementia participated in a multimodal comprehensive care methodology training programme for 6 hours (three times for 2 hours) in 3 months, which was followed by weekly delivery of information via postcard. The care burden of the caregivers was evaluated by the Japanese short version of the Zarit Burden Interview (J-ZBI) before the training, 1 month post-training and 3 months post-training (primary outcome). Each caregiver assessed the symptoms of the people with dementia for whom they provided care with the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD) (secondary outcome).

Results: A total of 117 family caregivers (79%) were assessed 3 months after training. Over the course of the programme, the care burden significantly decreased from pre-training to 3 months post-training ($P < 0.001$). The mean care burden scores before, 1 month after, and 3 months after the intervention were 13.3, 10.9 and 10.6, respectively. The mean Behave-AD score of 101 people with dementia (68%) 3 months post-training was lower than that at pre-training, but the difference was not statistically significant (from 13.6 to 11.8, $P = 0.005$).

Conclusions: The multimodal comprehensive care methodology training was associated with a reduction in the care burden of family caregivers. These findings suggest that randomized controlled trials with larger sample sizes are needed.

Trial registration: UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR), UMIN000043245 . Registered 4 February 2021 - Retrospectively registered.

Keywords: Behavioral pathology in Alzheimer's disease; Behavioural and psychological symptoms of dementia; Caregiver burden; Dementia; Multimodal comprehensive care methodology; Zarit burden interview. BMC Geriatr. 2021;21(1):434. Published 2021 Jul 22. doi:10.1186/s12877-021-02373-w

Study 2

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

Masaki Kobayashi 1, Mio Ito 2, Yasuyuki Iwasa 3, Yoshiko Motohashi 4, Ayako Edahiro 4, Maki Shirobe 4, Hirohiko Hirano 4, Yves Gineste 5 6, Miwako Honda 5 (1 Department of Geriatric Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 2 Gunma University Graduate School of Health Science 3 Department of Dentistry, 4 Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, 5 Department of Geriatric Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 6 IGM-France, 66250, Saint-Laurent-de-la-Salanque, France)

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-h 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 1 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 1 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. These findings suggest that randomized controlled trials with large sample sizes will be needed.

Trial registration: UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR), UMIN000041687 . Registered 4 September 2020 · Retrospectively registered, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000047586.

Keywords: Dental care; Empathy; Jefferson scale of physician empathy; Multimodal comprehensive care methodology; Oral health assessment tool.

BMC Med Educ. 2021 Jun 3;21(1):315. doi: 10.1186/s12909-021-02760-2. PMID: 34082730; PMCID: PMC8176594.

Study3

The effect of Humanitude care methodology on improving empathy: a six-year longitudinal study of medical students in Japan

Yusuke Fukuyasu 1, Hitomi U Kataoka 2 3, Miwako Honda 4, Toshihide Iwase 5, Hiroko Ogawa 5, Masaru Sato 5, Mayu Watanabe 1 5, Chikako Fujii 6, Jun Wada 1, Jennifer DeSantis 7, Mohammadreza Hojat 7, Joseph S Gonnella 7

(1 Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2 Okayama University Hospital Center for Diversity and Inclusion 3 Department of Primary Care and Medical Education, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 4 Geriatric Research Division, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 5 Department of Primary Care and Medical Education, Okayama University Graduate School of

Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences,6 Okayama University Hospital Center for Diversity and Inclusion,7 Department of Psychiatry and Human Behavior, Asano-Gonnella Center for Research in Medical Education and Health Care, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA.)

Background: Empathy, which involves understanding another person's experiences and concerns, is an important component for developing physicians' overall competence. This longitudinal study was designed to test the hypothesis that medical students' empathy can be enhanced and sustained by Humanitude Care Methodology, which focuses on perception, emotion and speech.

Methods: This six-year longitudinal observational study examined 115 students who entered Okayama University Medical School in 2013. The study participants were exposed to two empathy-enhancing programs: (1) a communication skills training program (involving medical interviews) and (2) a Humanitude training program aimed at enhancing their empathy. They completed the Jefferson Scale of Empathy (JSE) seven times: when they entered medical school, before participation in the first program (medical interview), immediately after the first program, before the second program (Humanitude exercise), immediately after the second program, and in the 5th and 6th year (last year) of medical school. A total of 79 students (69% of the cohort) completed all seven test administrations of the JSE.

Results: The mean JSE scores improved significantly after participation in the medical interview program ($p < 0.01$) and the Humanitude training program ($p = 0.001$). However, neither program showed a sustained effect.

Conclusions: The Humanitude training program as well as medical interview training program, had significant short-term positive effects for improving empathy among medical students. Additional reinforcements may be necessary for a long-term sustained effect.

Keywords: Empathy; Humanitude; Medical education.

BMC Med Educ. 2021 Jun 4;21(1):316. doi: 10.1186/s12909-021-02773-x. PMID: 34088308; PMCID: PMC8176710.

Study 4

Technical Challenges for Smooth Interaction With Seniors With Dementia: Lessons From Humanity™

Hidenobu Sumioka 1, Masahiro Shiomi 1, Miwako Honda 2, Atsushi Nakazawa
(1Advanced Telecommunications Research Institute International 2 National
Hospital Organization Tokyo Medical Center, 3 Graduate School of Informatics,
Kyoto University)

Abstract: Due to cognitive and socio-emotional decline and mental diseases, senior citizens, especially people with dementia (PwD), struggle to interact smoothly with their caregivers. Therefore, various care techniques have been proposed to develop good relationships with seniors. Among them, Humanity is one promising technique that provides caregivers with useful interaction skills to improve their relationships with PwD, from four perspectives: face-to-face interaction, verbal communication, touch interaction, and helping care receivers stand up (physical interaction). Regardless of advances in elderly care techniques, since current social robots interact with seniors in the same manner as they do with younger adults, they lack several important functions. For example, Humanity emphasizes the importance of interaction at a relatively intimate distance to facilitate communication with seniors. Unfortunately, few studies have developed an interaction model for clinical care communication. In this paper, we discuss the current challenges to develop a social robot that can smoothly interact with PwDs and overview the interaction skills used in Humanity as well as the existing technologies.

Keywords: Humanity; dementia; dementia care; human-robot interaction; skill evaluation; social robot.

Galvanic VEMP による Auditory Neuropathy に合併する Vestibular Neuropathy の頻度に関する研究

加我君孝、木村優介
(医療経営情報研究室)

要 約

1996年、Kagaら、Starrらによって別々に初めて報告された Auditory Neuropathy (AN) は東京医療センターの小児難聴外来がわが国の代表的研究拠点となっている。AN は現在は蝸牛の内毛細胞と蝸牛神経の間の synaptopathy 説が有力である。われわれは Vestibular Neuropathy (VN) の合併の有無について調べるべく、温度眼振検査と Cervical VEMP (c-VEMP)、Galvanic VEMP (G-VEMP) を記録することで調べた。AN 患者 8 例中 7 例は温度眼振検査無反応、c-VEMP 無反応で G-VEMP は 4 例 (50%) に両側の反応低下を認めた。片側が 3 例反応低下を認めた。すなわち AN には VN が合併することのあることが明らかとなった。合併例の G-VEMP が出現しないため、シナプスだけではなく Vestibular Nerve そのものの Neuropathy の合併が疑われる。

研究目的

電気刺激 (Galvanic stimulation) を用いた Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) 検査を行ない、前庭神経の機能障害の有無を評価することによって AN に前庭神経そのものは障害があるか否かを明らかにする。

対象および方法

対象は、東京医療センター小児難聴・言語障害クリニックを受診し、DPOAE 正常、ABR 無反応を呈する AN 患者 8 例 (男性 2 例、女性 6 例)、年齢は 6 歳 3 ヶ月～77 歳 8 ヶ月 (平均 45.3 歳、標準偏差 29.5 歳)。方法は、耳後部の弱い電気刺激により前庭神経を刺激し、胸鎖乳突筋に収縮反応を引き起こす G-VEMP を記録することで AN 患者の前庭神経の機能評価を行う。予め AN 患者には、①温度眼振検査により外側半規管と上前庭神経の機能評価を行った。②c-VEMP 検査により球形嚢と下前庭神経の機能評価を行った。

結 果

1. 温度眼振検査は 8 例中 6 例が左右とも無反応。1 例が片側無反応、1 例が左右とも正常
2. c-VEMP は 8 例中 7 例が無反応、1 例が正常
3. G-VEMP は 8 例中 4 例が両側無反応、残りの 4 例中 3 例が片側無反応、反対側正常反応、1 例が両側正常反応を呈した。

以上の結果は、両側 VN が 4 例、片側が 3 例、正常例が 1 例であることを示している。すなわち、両側あるいは片側 VN の合併例が 8 例中 7 例であり、高い頻度で存在した。

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 28 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。

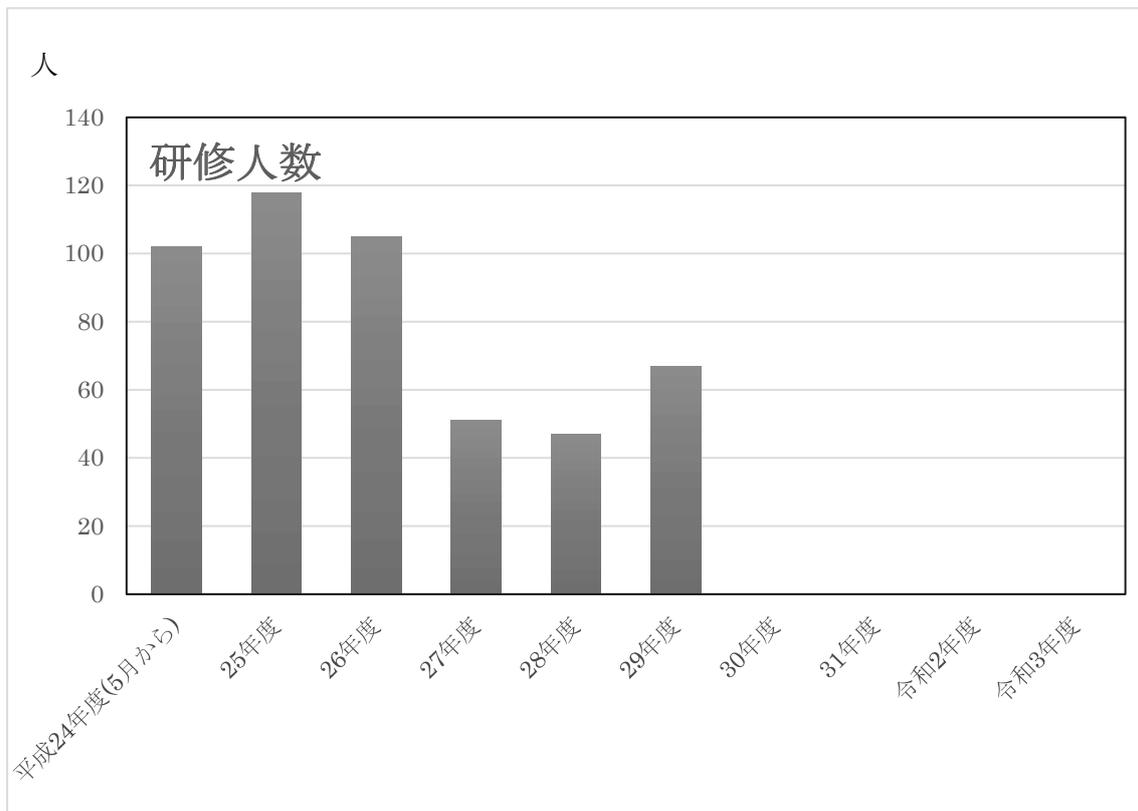
表 1 トレーニングセンター稼働実績（件数）

	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
令和 3 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
令和 3 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。また、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ている。本年度は、2021年2月にファイザー社の新型コロナウイルス（COVID-19）ワクチンが国内で初めて承認され、当院は先行接種実施施設となり、コホート調査及びその後の製造販売後調査についても当室主体で実施することとなった。

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、2021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

2021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14課題、医師主導の新規治験は1課題であった。本年度は抗がん剤の新規治験を3件受託することができ、乳癌対象治験においては2症例の実施、前立腺癌対象治験においては2症例の契約であったところ症例追加を行い3症例の実施、肺癌対象治験においても1症例スクリーニング検査を開始するなど、確実に症例を組入れることができた。妊婦を対象とするRSVワクチンの治験においては25名を超える被験者の組入れを行ったが、早産や低出生体重児、新生児黄疸など、重篤な有害事象（SAE）報告の対象となる有害事象が多く発生し、また、乳児の上気道症状による有害事象対応など、緊急的な対応が求められたが、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

本年度においても、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。2021年2月にファイザー社の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、コホート調査及びその後の製造販売後調査に協力することとなった。2021年5月にはモデルナ社のワクチン接種が開始となり、当院では1,300人を超える自衛隊員を対象にコホート調査及び製造販売後調査を実施した。2021年12月からは3回目接種に関するコホート調査を実施し、さらに、2022年3月からは5歳から11歳までの小児を対象としたコホート調査を開始した。いずれの調査においても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、国からの要請により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。また、2021 年 3 月 23 日に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が交付され、これまで倫理委員会への申請は院長の責務だったところ、責任医師自身で申請を行うこととなった。また、多施設共同研究においては原則として 1 つの倫理委員会での審査が規定され、当院の倫理委員会で審査をせずに院長が実施許可の判断をするケースが増えたことにより、臨床研究支援センターでのチェック体制に重きが置かれるようになった。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。

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、昨年、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、本年3月で1年の経過観察が終了しました。現在、その他の網膜関連遺伝子異常に対する臨床治験を準備しており、令和4年度には新たな疾患を対象とした治療が開始される予定です。

また、遺伝性網膜疾患の遺伝学的病態解明のための共同研究（JEGC）では、昨年にひきつづき多くの多施設共同研究を行い、表現型、遺伝型情報に関する多くの新しい知見が得られ論文化されました。

視覚生理学研究室（藤波芳室長）では、遺伝性網膜疾患（IRD）患者を対象に、眼底写真と眼底自発蛍光（FAF）画像から原因遺伝子を予測するデータ駆動型ディープラーニングアプローチの有用性を検討する研究が進められました。Japan Eye Genetics Consortiumに登録されたIRD患者729家族、1302人の臨床データおよび遺伝データより、高頻度原因遺伝子に起因する3つの疾患カテゴリーである、スターガート病（ABCA4）、網膜色素変性症（EYS）、黄斑ジストロフィー（RP1L1）を選定し、解析対象としました。日本人IRD156名の画像417枚が解析対象となり、眼底写真と眼底自発蛍光（FAF）画像の平均診断精度は、それぞれ88.2%と81.3%でした。また、眼底写真とFAF画像の感度・特異度の平均値は、それぞれ88.3%/97.4%、81.8%/95.5%でした。眼底写真とFAFからのIRD原因遺伝子予測にニューラルネットワークが初めて適用され、80%以上の高い予測精度が確認されました。これらの成果は、特に非専門医による早期診断、医療へのアクセス改善、患者紹介に関わる費用の削減、不要な臨床検査や遺伝学的検査の防止を促進し、医療の質向上に寄与する事が期待されます。

ロービジョン研究室（野田徹室長）では、SS-OCT方式の眼軸帳測定法を用い、composite ALとsegment ALの値と眼内レンズ度数計算精度の違いについての検討がなされました。

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。またSS-OCT方式の眼軸帳測定機器を用いて測定を行い、composite AL方式で算出した眼軸長を用いることにより、今後、眼内レンズ度数計算精度がさらに向上する可能性が確認できました。本研究は、白内障術後屈折誤差の軽減に寄与するのみならず、これまで長年にわたって誤った方向で積み重ねられてきた眼軸長測定、眼内レンズ度数計算理論に関する概念と研究の方向を適正な流れに戻す意義を有すると考えられます。

ディープラーニング技術を用いた眼底写真と 眼底自発蛍光画像からの遺伝性網膜疾患の原因遺伝子予測

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) は難治性であり、先進国における主要な失明原因の一つである。東京医療センター視覚生理学研究室では、表現型解析・遺伝学的診断・遺伝子治療に関する研究を継続しており、2020年アジア初の遺伝子補充治療治験を開始するに至った。しかしながら、IRDの治療導入に大きな障壁となる「診断」の部分については、その疾患の希少性故、専門医が少ない事も影響し、解決されないままである。このような状況の中、眼科医療についても人工知能 (AI) の導入が本格化され、糖尿病性網膜症等の高頻度疾患に対して、機械診断を提示する眼底カメラの承認等が続いている。他方で、IRDに関しては症例の集積が困難である為、機械診断による自動診断システム構築が実現されていない。

本研究の目的はIRD患者を対象に、眼底写真と眼底自発蛍光 (FAF) 画像から原因遺伝子を予測するデータ駆動型ディープラーニングアプローチの有用性を検討する事である。Japan Eye Genetics Consortiumに登録されたIRD患者729家族、1302人の臨床データおよび遺伝データより、高頻度原因遺伝子に起因する3つの疾患カテゴリーである、スターガート病 (ABCA4)、網膜色素変性症 (EYS)、黄斑ジストロフィー (RP1L1) を選定し、解析対象とした。眼底写真とFAF画像は、マクロアルゴリズムを用いて標準的な方法でトリミングされ、トレーニング/テスト画像は、無作為化4クロスバリデーション法を用いて選択された。データチューニング・アルゴリズム編集を経て、遺伝子診断と機械診断 (ABCA4、EYS、RP1L1、正常) の一致率 (目標: 80%以上) を学習精度として確保された、アプリケーションプログラムインターフェイス (API) が構築された。日本人IRD156名の画像417枚が解析対象となり、眼底写真と眼底自発蛍光 (FAF) 画像の平均診断精度は、それぞれ88.2%と81.3%であった。また、眼底写真とFAF画像の感度・特異度の平均値は、それぞれ88.3%/97.4%, 81.8%/95.5%であった。眼底写真とFAFからのIRD原因遺伝子予測にニューラルネットワークが初めて適用され、80%以上の高い予測精度が確認された。これらの成果は、特に非専門医による早期診断、医療へのアクセス改善、患者紹介に関わる費用の削減、不要な臨床検査や遺伝学的検査の防止を促進し、医療の質向上に寄与する事が期待される。

本文

背景

遺伝性網膜疾患 (IRD) は、世界における失明の重要な原因の1つであり、特に労働年齢の成人および小児において顕著である。イングランドとウェールズでは、2009-2010年の疫学調査により、労働年齢の成人における失明の20.2%がIRDであると報告されている。IRDの正確な診断の提供は、網膜画像検査だけでなく、遺伝子検査、遺伝子結果の解釈 (遺伝子

診断)、カウンセリングなど特定の臨床検査を行うことができる専門家チームへのアクセスが限られているため、世界の多くの地域で困難、もしくは不可能な状態となっている。また、現在 IRD の治療法として承認されているものはほとんどない。したがって、IRD による失明に苦しむ人々のアンメットニーズを満たすためには、正確な遺伝学的診断と新規の治療介入の開発が不可欠であることが広く認識されている。

近年、深層学習技術は様々な医療分野での応用に成功し、機械学習支援診断の活用が広く推進されている。2012 年には、深層畳み込みニューラルネットワーク (CNN) が初めて報告された。その後、TensorFlow、PyTorch、Caffe、Theano など、CNN のためのソフトウェアフレームワークがいくつか開発された。特に、糖尿病性網膜症や加齢黄斑変性症などの一般的な眼科疾患の診断予測に、臨床画像に基づくディープラーニングが急速に発展している。Abramoff らは、眼底写真と SD-OCT (spectral-domain optical coherence tomographic) 画像に基づいて、糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫を自動検出する高い診断精度 (感度: 87.2%、特異度: 90.7%) の人工知能 (AI) システムを報告し、専門レベルの診断法をプライマリーケア現場に導入できる AI があることを実証した。

一方、IRD は失明の原因として最も多く、最も多くの通院を必要とし、大きな健康負担と高い経済コスト (英国では年間 5 億 2330 万ポンドとされる) につながるにもかかわらず、AI を用いたバイオインフォマティクス技術は 2019 年まで IRD などの眼科希少疾病に適用されることがなかった。我々の研究チームは、高精度光干渉断層計 (SD-OCT) 画像に基づく IRD における AI ガイド診断システムの有用性を 2019 年に初めて発表し、IRD の原因遺伝子を予測するための高い検査精度 (98.5%) を示した。

本研究の目的は、日本人の大規模 IRD コホートにおいて、ディープラーニングの有用性を検討し、眼底写真と眼底自発蛍光 (FAF) 画像から主に非専門家を対象とした AI ガイド型自動診断システムを確立することである。

方法

臨床検査および遺伝学的検査を実施し、本研究のための医療データの使用についてインフォームドコンセントが得られた患者が対象となった。

対象者

IRD の臨床診断を受け、遺伝データが利用可能な参加者を、Japan Eye Genetics Consortium 研究の一部として 2020 年まで調査した。729 家族、1302 人の被験者が登録され、遺伝子型-表現型関連解析が完了した。臨床診断は、包括的臨床検査に基づいて行われた。遺伝子診断は、301 の網膜疾患関連遺伝子をターゲットとした全エクソームシーケンスに基づいて行われた。

3 つの主要な遺伝子に起因する最も一般的な網膜疾患が選択された。EYS (Mendelian Inheritance in Man [MIM]: 612424)、RP1L1 (MIM: 608581)、ABCA4 (MIM: 601691)

が主要な遺伝子であることがこの研究で示されており、日本人 IRD 全例における EYS 関連網膜症 (EYS 網膜症; 網膜色素変性症 (RP) 等)、RP1L1 網膜症 (潜行性黄斑ジストロフィー)、ABCA4 網膜症 (スターガート病等) の割合はそれぞれ 16%、8%、5%と推定されている。

眼底写真撮影と FAF 撮影

眼底写真撮影および FAF 撮影は以下の装置で行った。TRC-50DX (Topcon, Tokyo, Japan), TRC-NW8 (Topcon), CR-2 PLUS AF Digital Non-Mydriatic Retinal Camera (Canon, Tokyo, Japan), HRA II (excitation light 488 nm, barrier filter 500 nm; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) を用いて行った。

遺伝子診断のカテゴリ

眼底写真と FAF 画像は、4つのカテゴリの患者から抽出された。眼底写真と FAF 画像を含む暗号化された臨床画像は、学会より認定を受けた眼科専門医・臨床遺伝専門医 (KF) によりアクセスされた。遺伝子診断で定義されたカテゴリは、カテゴリ1: ABCA4 網膜症、カテゴリ2: RP1L1 網膜症、カテゴリ3: EYS 網膜症、カテゴリ4: 正常とし、各カテゴリの代表的な画像は、眼科専門医・臨床遺伝専門医が選択する形とした。

トレーニングおよびテストのプロセス

両眼の眼底写真と FAF 画像を自動または手動で標準的な正方形に切り出し (中心窩を中心に)、72 ピクセル (pix) / インチ (500×500 pix²) の空間解像度に調整した。画像はソフトウェア (Adobe Photoshop CC V.20.0.4, San Jose, California) のマクロアルゴリズムで標準的な方法で切り取られた。直近の検査で片眼につき 1 枚の画像を選択し、眼科専門医・臨床遺伝専門医 (KF) により、学習/テストのための適合性が判断された。深層学習には、パイライン解析アルゴリズムは、TensorFlow Inception V.3 (Alphabet, Mountain View, California) を搭載したウェブベース学習プラットフォーム (Medic Mind) が使用された。適用されたデータセットによる CNN により学習パラメータが調整・決定された。

臨床診断と遺伝子診断に基づく 4つのカテゴリが適用された。ABCA4 網膜症、EYS 網膜症、RP1L1 網膜症、正常 (図 1)。4つの遺伝子カテゴリに対応する画像を編集した後、患者/被験者を 3:1 の割合でトレーニングセットとテストセットにランダムに分割した。このトレーニングセットとテストセットを作成するためのランダムな分割は、同じ患者/被験者の目の類似性による交絡効果を避けるために、患者/被験者を基準として行った。評価は、ランダム 4 重クロスバリデーション法を用いて、トレーニングによる遺伝学的診断と機械診断の一致率 (目標: 80%以上) を算出し、さらに、パラメータ・アルゴリズムのチューニングを行い、テスト用のアプリケーションプログラムインターフェース (API) を固定した。API で検出した眼底画像と FAF 画像 機械診断と元の遺伝学的診断に基づく特徴量の Saliency マップを、一致例と不一致例の両方について調査した。

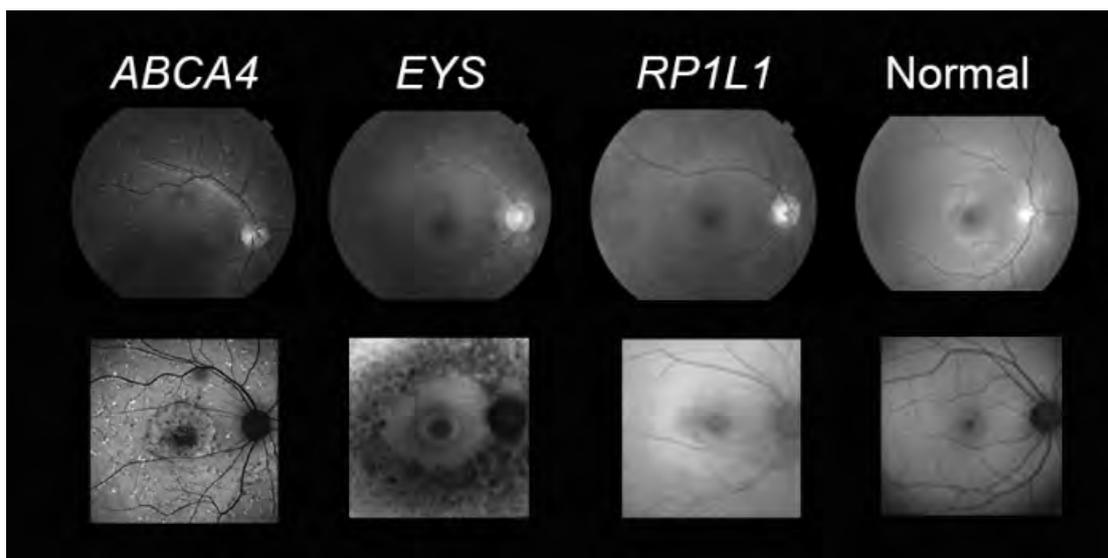


図1 高頻度遺伝子に起因する網膜症のカテゴリー

高頻度原因遺伝子に起因する3つの疾患カテゴリーである、スターガート病 (ABCA4)、網膜色素変性症 (EYS)、黄斑ジストロフィー (RP1L1) を選定し、眼底写真 (上段)、自発蛍光眼底画像 (下段) を解析対象とした。

結果

対象者

3 遺伝子を病原性が分子遺伝学的に証明された患者 115 名と健常者 41 名の計 156 名の日本人被験者から 417 枚の画像を調査した。

眼底写真

発端者 149 名から、合計 1107 枚の画像を確認した。102 人の発端者 (68.5%) の 200 枚の画像について、十分なデータ品質が認められた。47 人の発端者は、眼科専門医・臨床遺伝専門医により不十分なデータセット/品質であると判断され、解析から除外された。除外該当項目には、データ欠損、記録アーティファクトの存在などが含まれた。

102 人の発端者の検査時年齢の中央値は 49.5 歳 (範囲 : 11-89 歳)。女性 58 名 (56.9%)、男性 44 名 (43.1%) であった。102 人の発端者はすべて日本 (東アジア) 出身であった。年齢をマッチさせた眼科疾患のない 30 人の対照被験者から 59 枚の画像が解析のために選択された。1 人の健常者の画像は除外基準に該当した為、解析に含まれなかった。

合計 132 人の患者/被験者からの 259 枚の画像を含むデータセットが深層学習に適用された。このデータセットは、ABCA4 網膜症の画像 41 枚、EYS 網膜症の画像 94 枚、RP1L1 網膜症の画像 65 枚、正常画像 59 枚で構成されている。

3 つの原因遺伝子 (ABCA4、EYS、RP1L1) を予測するための眼底写真に基づく深層学習のトレーニングおよびテスト結果では、87.5%以上の十分な学習精度が得られている。

4回の繰り返し実験の平均検査精度は88.2%であった。平均感度は、ABCA4網膜症で88.2%、EYS網膜症で88.4%、RP1L1網膜症で94.4%、正常で82.9%であった。平均特異度は、4回の実験の再現により、ABCA4網膜症で100%、EYS網膜症で98.1%、RP1L1網膜症で92.9%、正常で96.7%であった。

全体として、ABCA4網膜症、EYS網膜症、正常に対して高い特異性(95%以上)が示された。RP1L1網膜症では、高い特異性(90%以上)が確認された。RP1L1網膜症で高い感度(90%以上)が検出された。

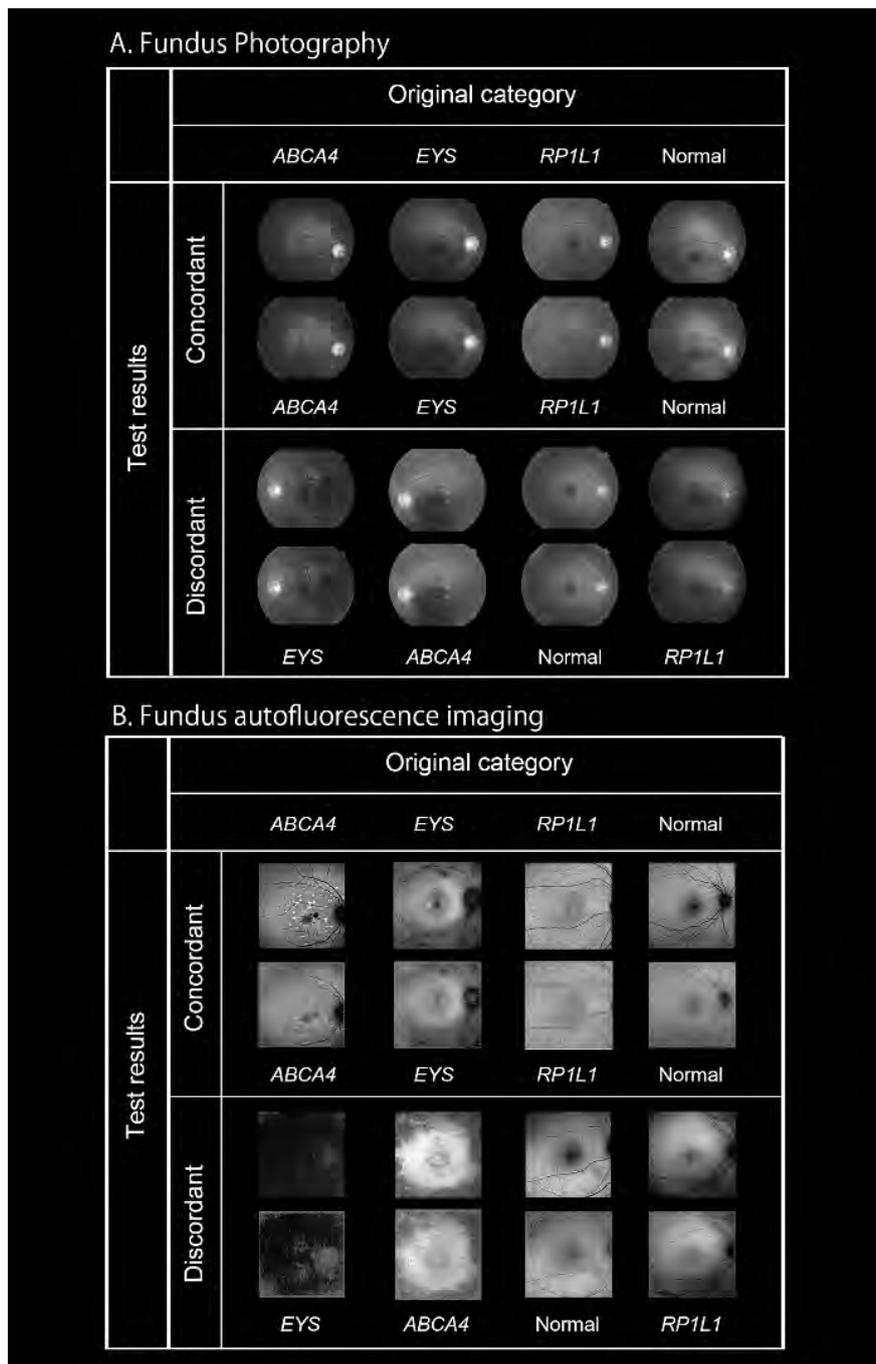


図 2 に API で検出された代表的な 8 枚の眼底写真の特徴量の Saliency マップ

ABCA4 網膜症では黄斑部の萎縮と斑点、EYS 網膜症では周辺部の萎縮と血管の減衰、RP1L1 網膜症では黄斑部の血管、正常では特に所見なしと、一致した症例ではそれぞれのカテゴリの特徴的な点を確認された。不一致例では、ABCA4 網膜症では周辺部の萎縮性変化、EYS 網膜症では黄斑部の色素脱失性変化、RP1L1 網膜症では特に所見なし、正常者では黄斑部血管という非典型的な特徴が示された。

FAF 画像

149 人の発端者から 1002 枚の画像をレビューした。59 人の発端者 (39.6%) の 115 枚の画像のデータ品質が十分であることが確認された。90 人の発端者は、眼科専門医・臨床遺伝専門医によりデータセットや品質が不十分であると判断され、解析から除外された。除外該当項目は、データの欠損、記録のアーティファクトの存在などであった。56 人の発端者は両眼の画像を含み、4 人の発端者 (ABCA4 網膜症 1 人、EYS 網膜症 1 人、RP1L1 網膜症 1 人) は片眼の画像を含んだ。

59 人の発端者の検査時の年齢の中央値は 47.0 歳 (範囲: 11~85 歳) であった。女性 31 名 (52.5%)、男性 28 名 (47.5%) であった。59 人の発端者はすべて日本 (東アジア) 出身であった。年齢をマッチさせた眼科疾患のない 23 人の対照被験者から 43 枚の画像が解析のために選択された。3 人の健常者の 3 枚の画像は解析不可能であった。

ABCA4 網膜症の画像 37 枚、EYS 網膜症の画像 35 枚、RP1L1 網膜症の画像 43 枚、正常画像 43 枚の合計 158 枚の患者/被験者の画像を含むデータセットが深層学習に適用された。4 回の繰り返し実験の平均検査精度は 81.3% であった。平均感度は ABCA4 網膜症で 97.5%、EYS 網膜症で 70.7%、RP1L1 網膜症で 64.9%、正常で 92.9% であった。平均特異度は、4 回の実験の再現により、ABCA4 網膜症で 94.8%、EYS 網膜症で 99.2%、RP1L1 網膜症で 96.3%、正常で 84.3% であった。

全体として、ABCA4 網膜症では極めて高い感度 (95% 以上) が明らかになり、RP1L1 網膜症では高い感度 (90% 以上) が確認された。ABCA4 網膜症、EYS 網膜症、RP1L1 網膜症では、極めて高い特異性 (95% 以上) が検出された。EYS 網膜症では、感度が低い (80% 未満) ことがわかった。RP1L1 網膜症では、感度がかかなり低い (70% 未満) が確認された。

図 2 に API で検出された代表的な 8 枚の FAF 画像の特徴量の Saliency マップが示される。遺伝学的診断と機械診断が一致した症例を観察すると、ABCA4 網膜症では黄斑部の低蛍光の領域と異常空心中の病巣、EYS 網膜症では網膜周辺部の低蛍光のびまん性異常と黄斑部の過蛍光リング、RP1L1 網膜症では網膜血管、正常群では血管と黄斑色素が、それぞれのカテゴリで特徴量として描出された。不一致例では、ABCA4 網膜症では広範な低蛍光領域、EYS 網膜症では黄斑部の低蛍光領域と周辺部の低蛍光のびまん性萎縮、RP1L1 網膜症では血管と黄斑色素、正常カテゴリでは血管が非典型的特徴量を示していた。

学習成果の統合的評価

学習能力の統合的評価は、2つの臨床画像モダリティによる予測結果の感度と特異度を用いて、各診断カテゴリーに基づいて行われた（表1）。

表1. 眼底写真と眼底自発蛍光の総合的な予測結果・評価

		<i>ABCA4</i>	<i>EYS</i>	<i>RP1L1</i>	Normal
眼底写真	Sensitivity	88%	88%	94%	83%
	Specificity	100%	98%	93%	97%
眼底自発蛍光	Sensitivity	98%	71%	65%	93%
	Specificity	95%	99%	96%	84%

ABCA4 網膜症、*EYS* 網膜症、*RP1L1* 網膜症において、眼底写真と FAF 撮影の両方で高い特異度（90%以上）が検出された。*ABCA4* 網膜症では FAF 撮影、*RP1L1* 網膜症では眼底写真撮影、正常カテゴリーでは FAF 撮影の高感度（> 90%）を検出した。*EYS* 網膜症では低感度（80%未満）、*RP1L1* 網膜症ではかなり低感度（60%未満）であることが確認された。

ABCA4 網膜症、*EYS* 網膜症、*RP1L1* 網膜症では、眼底写真と FAF 画像の両方で高い特異度（90%以上）が確認された。FAF は *ABCA4* 網膜症、*RP1L1* 網膜症、正常では高感度（90%以上）であった。*EYS* 網膜症では感度が低く（80%未満）、*RP1L1* 網膜症では感度がかなり低い（70%未満）ことが判明した。

総合予測結果の AUC は、眼底写真で 0.708、FAF 画像で 0.703 であった。

考察

眼底写真と FAF 画像に基づく AI 活用型自動診断システムを構築するための深層学習手法の性能を、日本人の大規模 IRD 患者コホートで検証した。417 枚の臨床画像をもとに主要原因遺伝子ごとの分類を自動予測したところ、全体の平均感度が 85.0%、特異度が 95.3% と高い精度が得られた。

AI による予測の潜在的有効性

眼底写真と FAF 画像に基づく主要 IRD 遺伝子の自動スクリーニング／診断システムの潜在的な有効性が示された。眼底写真と FAF 画像は、*ABCA4*、*EYS*、*RP1L1* 網膜症の同定において高い特異性（90%以上）を示した。また、*RP1L1* 網膜症に対する眼底写真と *ABCA4* 網膜症に対する FAF 画像の高い感度が確認された。これらの良好な結果から、IRD に対する AI による診断 API の有用性が示唆された。

IRD は希少疾患であり、一般眼科医の経験が非常に限られているため、IRD の存在を推測することは困難である。したがって、AI による評価は、発症患者の同定を支援する可能性がある。さらに、眼底写真撮影は、正常なカテゴリーとその他の異常なカテゴリーを区別する高い特異性 (96.7%) を持つことから、初期のスクリーニング方法として考慮することができる。

今回確立した API は、どこからでもアクセス可能なリアルタイムの AI ガイド診断を提供できるため、導入が実現した際の早期診断の促進、紹介費用の削減、不要な臨床検査や遺伝子検査の防止など、医療の質の向上が期待される。

AI ガイド診断についての解釈

ABCA4 網膜症：眼底写真と FAF 画像の両方で高い特異性を示し、眼底写真で高い感度を示すことが確認された。これらの予測結果は、これまでに報告された ABCA4 網膜症の 2 つの臨床的特徴、すなわち、(1)早期異常は FAF 画像によってのみ検出可能、および(2)末期の眼底外観は RP に類似している、と一致する。FAF における微細な変化は、ABCA4 タンパクの機能障害によって生じる代謝活性異常を早期に発見するために極めて重である。視神経の形態学的変化は、初期には網膜の中心部に生じることが多い。ABCA4 網膜症の末期症例では、全体に急激な色素脱失や色素沈着が見られ、EYS 網膜症の末期における変化に似ている。

EYS 網膜症：眼底写真、FAF 画像ともに特異度が高く、眼底写真の感度が低いことが確認された。今回の眼底写真に基づく EYS 網膜症の予測結果は、これまでに報告されている特徴と一致したが、FAF に基づく予測結果は一致しないものであった。血管の減衰と色素沈着を伴う末梢性網膜萎縮という特徴は、眼底写真で頻繁に検出される。特徴の一部が、標準化の過程で画像の範囲を超えて切り取られた可能性があり、眼底写真から診断上の特徴が欠落し、低感度につながった可能性がある。広視野眼底/FAF 撮影の使用を拡大することで、網膜周辺部に位置する異常の検出方法の感度と特異度を向上させることができると考えられる。

RP1L1 網膜症 眼底写真と FAF 画像の両者の高い特異性と FAF の低い感度が確認された。一般に眼底写真から RP1L1 網膜症患者を健常者と区別することは困難と考えられているが、眼底写真による RP1L1 網膜症の予測結果は予想以上に的確であった。FAF による RP1L1 網膜症の予測結果は、これまでに報告された特徴 (微妙な異常が半数の患者に認められる) と一致している。RP1L1 網膜症の特徴として、網膜色素上皮が正常であることが挙げられ、このことが黄斑部の視細胞機能障害があっても著しい FAF 異常を示さない理由であると考えられる。

本研究では、Saliency マップにより、眼底写真上の黄斑血管と FAF 画像上の黄斑血管およびアーケード血管の特徴的な所見が示されたことは興味深かった。年齢や高血圧などの交絡因子を完全に排除することはできないが、これらの顕著な所見は、これまで報告されてい

ない RP1L1 網膜症の網膜画像上の特徴の可能性を示唆している。今後、アノテーションデータを用いた包括的な解析により、RP1L1 網膜症の新たな特徴が明らかになる可能性が考えられる。

まとめ

本研究では、眼底写真と FAF から IRD 網膜症の主要原因遺伝子 (30%) を予測する際に、眼底写真では高い精度で、FAF では比較的高い精度で、AI ガイド自動診断が可能である事が初めて示された。これらの成果の社会実装を通して、医療の質の向上、コスト削減、非専門医の教育の充実、個別化医療の適用が広く推進される事が期待される。

関連文献：

1. 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*; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group. *Corresponding author.
Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques.
Br J Ophthalmol. 2021 Sep;105(9):1272-1279.
2. Fujinami-Yokokawa Y, Pontikos N, Yang L, Tsunoda K, Yoshitake K, Iwata T, Miyata H, Fujinami K, Japan Eye Genetics Consortium OBO. Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Utilizing Deep Learning Techniques. J Ophthalmol. 2019 Apr 9;2019:1691064.
3. Ahn SJ, Yang L, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Nakamura N, Iwata T, Kim MS, Mun Y, Park JY, Joo K, Park KH, Miyake Y, Sui R*, Fujinami K*, Woo SJ*; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group.
*Co-corresponding authors
Visual Field Characteristics in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report No. 3.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 Jan 3;63(1):12.
4. Georgiou M, Fujinami K, Michaelides M. Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and end points-A review.
Clin Exp Ophthalmol. 2021 Apr;49(3):270-288.
5. Fujinami-Yokokawa Y, Robson AG, Sergouniotis PI, Fujinami K*. *Corresponding author. Occult macular dystrophy. Clinical Ophthalmic Genetics and Genomics. 2022;241-245
6. Fujinami K*, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Liu X, Arno G, Pontikos N; East Asia Inherited Retinal Disease Society (EAIRDS) Study Group. *Co-first authors. Stargardt Macular Dystrophy. Inherited Retinal Disease. 2022;151-168
7. 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. 2021 Jan;221:169-180.
8. 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.

9. Gorgiou 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.* 2020 Mar;211:159-175.
10. Fujinami K^{*†}, Yang L^{*}, Joo K^{*} 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 Oct;126(10):1432-1444.

Comparison of composite and segmental methods for acquiring optical axial length with swept-source optical coherence tomography

野田徹¹⁾、後藤聡¹⁾、大沼一彦¹⁾

(国立病院機構東京医療センター・ロービジョン研究室¹⁾)

要 約

This study compared the optical axial length (AL) obtained by composite and segmental methods using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) devices, and demonstrated its effects on the post-operative refractive errors (RE) one month after cataract surgery. Conventional AL measured with the composite method used the mean refractive index. The segmented-AL method used individual refractive indices for each ocular medium. The composite AL was significantly longer than the segmented AL among a total of 374 eyes of 374 patients. Bland-Altman analysis revealed a negative proportional bias for the differences between composite and segmented ALs. Although there was no significant difference in the RE obtained by the composite and segmental methods, subgroup analysis of extremely long eyes implanted with a low power intraocular lens indicated that predicted RE was significantly smaller with the segmental method than that with the composite method. Segmented AL with SS-OCT is more accurate than composite AL in eyes with extremely long AL and can improve post-operative hyperopic shifts in such eyes.

目 的

近年、白内障手術の術後屈折度数の予測精度は高くなり、術後視機能の向上に寄与している。その眼内レンズ度数計算式の精度向上において近年最も貢献した因子は、眼軸帳測定法であり、超音波測定法から光学的測定法へ移行したことによる革新的な測定精度の向上であった。しかしながら、光学的眼軸帳測定法が普及した時期に全世界に普及していた度数計算式は、すべて超音波測定結果を用いて構築されたものであったため、光学的測定値は超音波測定値に単純な回帰式のみで変換されて流用されていたにすぎず、両者は測定する部位が異なり、また、光学的に光路長が正確に測定できても、眼球光学系各組織の屈折率を一律の平均屈折率として眼軸帳に換算する方式 (composite axial length : composite AL) を採用していたために多くの不要な誤差を伴い、その不適切な換算から生じる誤差を補正するためだけの多様な計算式の開発という不毛な研究活動に世界中の研究者の多大な労力が費やされ、その後の歴史において不毛な研究が積み重ねられている。近年、眼軸帳測定機器はさらに進化し、swept-source optical coherence tomography (SS-OCT)を用いて測定し、眼球光学組織別に異なる屈折率を用いて光路長から眼軸帳へと換算する方式(segment AL)をとる新たな機器が開発され、実際の眼軸長 (geometrical AL) の測定値に大きく近づいた。今回我々は、SS-OCT方式の眼軸帳測定法を用い、composite ALとsegment ALの値と眼内レンズ度数計算精度の違いについて検討した。

対象と方法：国立病院機構東京医療センターで2015年10月から2018年1月に同一術者

(T.N.)により白内障手術が行われた合併症のない 374 例 374 眼を対象とし、従来の composite AL 測定法による測定値と segment AL 測定法による測定値の差、両者それぞれを用いた場合の術後屈折誤差について検討した。

検査項目：術前、術後 1 か月の時点において、自覚屈折値と共に、SS-OCT based biometer (OA-2000; TOMEY CORPORATION) AS-OCT (CASIA2; TOMEY CORPORATION)を用いて、AL, corneal power, corneal thickness :CT, aqueous depth: AQD, crystalline lens thickness : LT, の計測データを収集した。

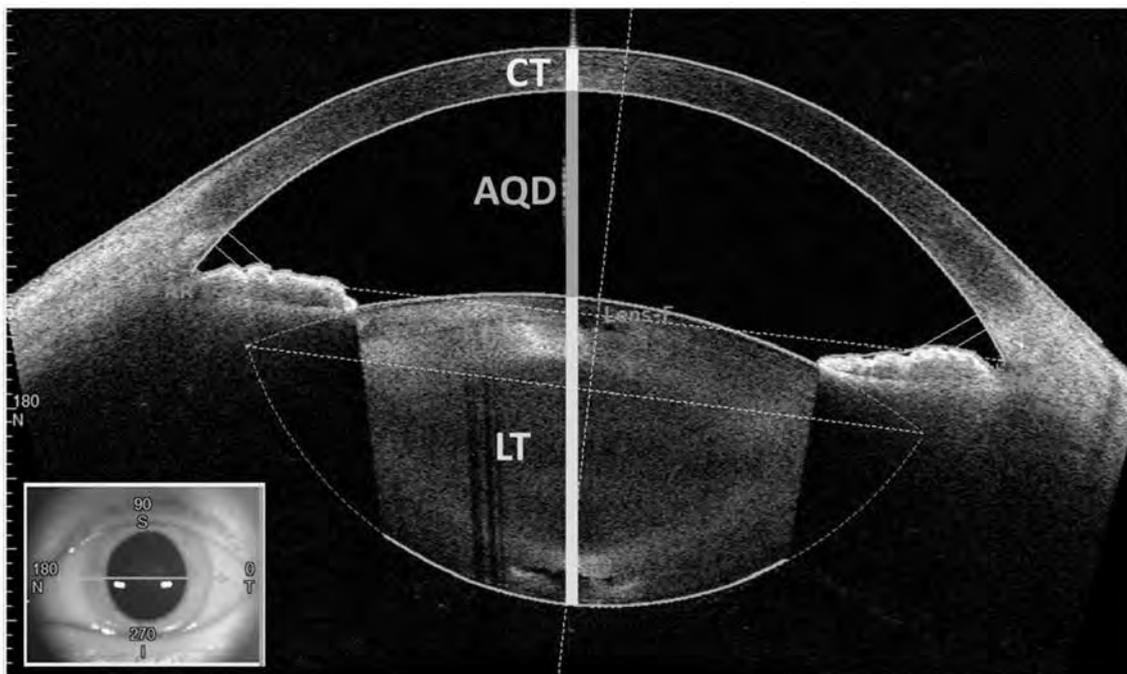


Figure 1 . An anterior segment optical coherence tomography (OCT) image showing optical biometer measurements. Measurements were made before cataract surgery along the vertex normal. The inset shows an external photograph with the location and direction of the OCT scan (green arrow). CT = corneal thickness, AQD = aqueous depth, LT = crystalline lens thickness, Lens-f = lens fornix, AR = angle recess, SS = scleral spur, N = nasal, S = superior, T = temporal, I = inferior.

眼軸長 (AL) の定義：これまで眼軸長測定法・算出法の定義に関する概念が統一されていなかったため、今回我々は、これまでに提示されてきたすべての眼軸長測定値のカテゴリーを明確に定義した (Figure 2.)。

度数計算式：Haigis式を用いて眼内レンズ度数計算と術後屈折推定値の計算を行った。各定数は、The optimised lens constants from the User Group for Laser Interference Biometry (ULIB) (AcrySof Toric: a0 = 1.78, a1 = 0.40, and a2 = 0.10 and AN6MA: a0 = 1.57, a1 = 0.40, and a2 = 0.10)を用いた。

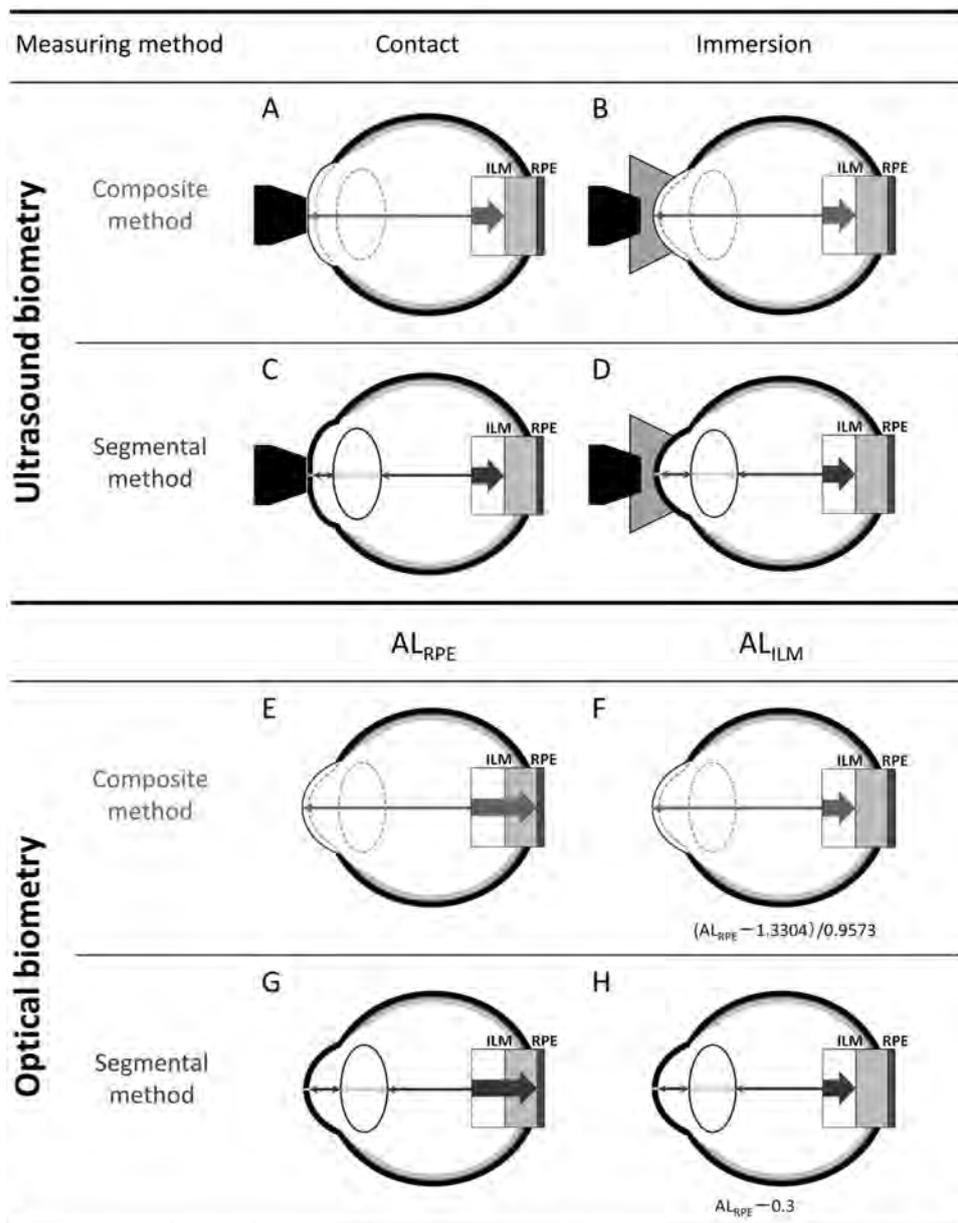


Figure 2. An overview of axial length (AL) measurement strategies for ultrasound and optical AL

measurements. (A–D) Acoustic contact and immersion measurements made using mean group (composite; A,B) and individual tissue (segmental; C,D) sound velocity. Optical AL measurements using the composite (E,F) and segmental (G,H) methods. Optical systems (E,G) measure the linear distance between the corneal surface and the retinal pigment epithelium (RPE, ALRPE) and optical systems (F,H) measure the linear distance between the corneal surface and the inner limiting membrane (ILM, ALILM). Since intraocular lens power calculation formulas were developed using the ALILM, each segmented ALRPE measurement was converted to an ALILM by subtracting the retinal thickness (assumed to be 300 μm in all eyes). Optical composite ALRPE measurements were converted to ALILM measurements using a regression equation: $ALILM = (ALRPE$

- 1.3304)/0.9573.

結 果

国立病院機構東京医療センターで2015年10月から2018年1月に同一術者 (T.N.) により白内障手術が行われた合併症のない手術症例は、374例374眼であり、症例の年齢は76.1±8.3歳 (40歳~96歳)、挿入された眼内レンズは、AcrySofToric挿入眼358眼、AN6MA挿入眼が16眼であった。

SS-OCT とAS-OCTを用いて測定した各症例の各光学部位の測定結果をTable 1に示す。

	SS-OCT-based biometer			AS-OCT			Difference	R	P
	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max			
Corneal thickness (um)	530 ± 31	418	611	544 ± 30	467	625	-13.6 ± 9.06	0.96	<0.001
Anterior chamber depth (mm)	3.15 ± 0.40	2.16	4.23	3.25 ± 0.42	1.96	4.25	-0.10 ± 0.12	0.96	<0.001
Aqueous depth (mm)	2.62 ± 0.40	1.62	3.71	2.70 ± 0.42	1.35	3.71	-0.08 ± 0.11	0.96	<0.001
Lens thickness (mm)	4.63 ± 0.40	3.33	5.79	4.65 ± 0.39	3.4	5.83	-0.02 ± 0.12	0.96	<0.001
Vitreous length (mm)	16.74 ± 1.91	13.44	24.78	16.89 ± 1.83	13.69	24.60	-0.15 ± 0.12	1.00	<0.001

Table 1. Comparison of optical biometry measurements acquired with a swept-source optical coherence tomography-based biometer and swept-source anterior segment optical coherence tomography (n = 374 eyes). Data are presented as the mean standard deviation as applicable. SS-OCT = swept-source optical coherence tomography, AS-OCT = anterior segment optical coherence tomography, Min = minimum, Max = maximum, R = correlation coefficient.

The Bland-Altman analysis による segmental AL と composite AL の関係を Figure 1. に示す。両者は負の相関があり、最も長眼軸の眼においては、両者の測定値には 0.32mm の差を認めた。

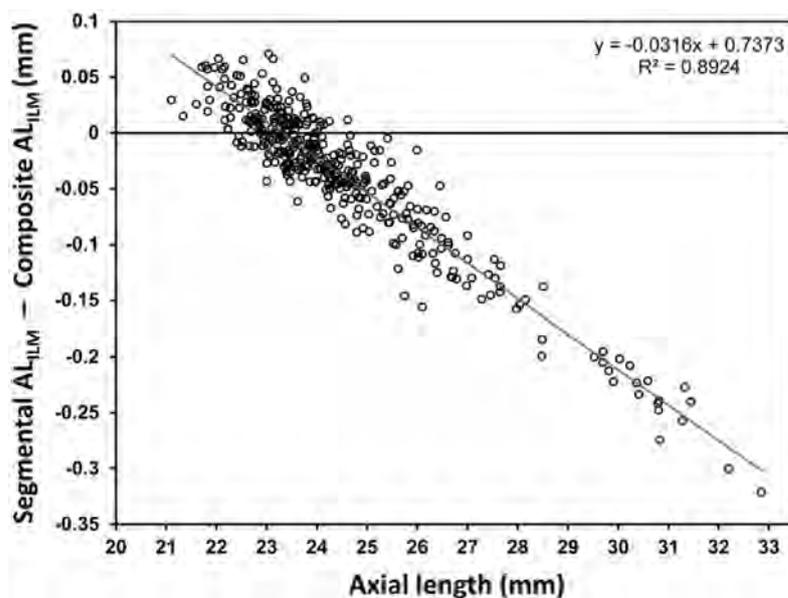


Figure 1. Bland–Altman plots showing the agreement between segmented and composite AL ILM measurements. The solid line indicates the best-fit line ($R^2 = 0.89$, $P < 0.001$). AL = axial length, ILM = inner limiting membrane.

術後屈折誤差 (The mean absolute refractive error : MAE) は、composite AL_{ILM}を用いた場合は、 0.42 ± 0.38 D、AL_{ILM}を用いた場合は 0.41 ± 0.36 Dであり、両者に有意差は認められなかった ($P = 0.35$)。さらに、+4.0D以下の極端にローパワーの眼内レンズ (AN6MA)が挿入された15眼のみをsubgroupとして解析を行った。segmental AL_{ILM} と composite AL_{ILM}の両測定値に有意差が認められ、segmental AL_{ILM}を用いて算出した場合のMAEは、composite AL_{ILM}を用いて算出した場合のMAEに比して有意に小さく、また、 ± 0.50 D、 ± 1.00 Dの誤差にとどまった割合にも有意差を認め、術後屈折予測精度は、segmental AL_{ILM}を用いた場合が優位に高かった (Table 2.)。

	Composite Method	Segmental method	P
Mean AL _{ILM} (mm)	31.02 ± 0.85	30.78 ± 0.82	<0.001
Minimum axial length (mm)	29.80	29.61	—
Maximum axial length (mm)	33.01	33.69	—
Mean spherical equivalent (D)	0.80 ± 0.86	0.45 ± 0.86	<0.001
Mean absolute error (D)	0.80 ± 0.86	0.57 ± 0.78	<0.001
Median absolute error (D)	0.46	0.23	—
Median absolute error 95% CI	0.32-1.27	0.14-1.00	—
Number and percentage of eyes within prediction error			
± 0.25 D	5 (33.3%)	8 (53.3%)	0.18
± 0.50 D	8 (53.3%)	10 (66.7%)	0.003
± 1.00 D	11 (73.3%)	13 (86.7%)	0.01

Table 2. Predicted refractive outcomes using the composite and segmental methods in extremely long (axial length >29 mm) eyes implanted less than 4.0 diopter intraocular lens (n = 15 eyes). Data are presented as the mean standard deviation. The Haigis formula was used to calculate intraocular lens power. AL = axial length, CI = confidence interval, D = diopters, ILM = inner limiting membrane.

考 察

Figure 2.に示した通り、従来、技術的、概念的に様々な眼軸長に対する定義が混在している中、これまで角膜上皮面から網膜内境界膜までをsegment方式で測定する水浸式超音波測定法と、涙液面から網膜色素上皮面までをcomposite方式で測定する光学的測定法のみが大手眼科医療機器メーカーから一方的に提供され、世界の学会がそれを公式に承認して奨励してきた。測定部位も方式も異なる両方式が単に一時回帰式で近似変換されてきた結果、光学的眼軸長測定法が一般化して20年を経過した現在まで、正確な眼軸長測定法に関する認識が世界中の眼科医の中で適切に行われてこなかった。超音波測定法において、segment方式での測定はcomposite方式による測定よりも測定精度が有意に高いことがずっと以前か

ら広く知られている中、光学的測定機器においてはcomposite方式のみが用い続けられてきたのが現状である。

光学的測定法が普及した時点（2000年前後）において全世界に普及していた眼内レンズ度数計算式はすべて超音波測定法によるデータを基礎として構築されたものであったため、光学的に光路長が正確に測定できても、それを単純な一時回帰のみで超音波測定相当値へ不正確な変換をして流用して用いる必要があった。そのために多くの不要な誤差を生じる結果となった。そして、その後も測定理論自体を正しい測定方式に改めることをせず、不適切な換算値から生じる度数計算式の誤差を補正することのみを目的として多様な計算式が開発されてきたのがその後のこの分野の研究の歴史といえる。この不毛な研究活動に世界中の研究者の多大な労力が20年の長きにわたって不毛に費やされ続けてきた。

近年、眼軸帳測定機器はさらに進化し、swept-source optical coherence tomography (SS-OCT)を用いて測定し、眼球光学組織別に異なる屈折率を用いて光路長から眼軸帳へと換算する方式(segment AL)をとる新たな機器が開発され、実際の眼軸長 (geometrical AL) 測定値に大きく近づいた。今回我々は、SS-OCT方式の眼軸帳測定機器を用いて測定を行い、composite AL方式で算出した眼軸長を用いることにより、今後、眼内レンズ度数計算精度がさらに向上する可能性を確認した。本研究は、白内障術後屈折誤差の軽減に寄与するのみならず、これまで長年にわたって誤った方向で積み重ねられてきた眼軸長測定、眼内レンズ度数計算理論に関する概念と研究の方向を適正な流れに戻す意義を有すると考える。

文献

1. Norrby, S. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J. Cataract. Refract. Surg.* 34, 368–376 (2008).
2. Olsen, T. Calculation of intraocular lens power: a review The statistical. *Acta Ophthalmol Scand* 2007:472–485.
3. Hoffer, K. J. Ultrasound velocities for axial eye length measurement. *J. Cataract. Refract. Surg.* 20, 554–562 (1994).
4. Drexler, W. et al. Partial coherence interferometry: a novel approach to biometry in cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 126, 524–34(1998).
5. Roy, A., Das, S., Sahu, S. K. & Rath, S. Ultrasound Biometry vs. IOL Master. *Ophthalmol.* 119, 29–31 (2012).
6. Rajan, M. S., Keilhorn, I. & Bell, J. A. Partial coherence laser interferometry vs conventional ultrasound biometry in intraocular lens power calculations. *Eye* 16, 552–556 (2002).
7. Haigis, W., Lege, B., Miller, N. & Schneider, B. Comparison of immersion ultrasound biometry and partial coherence interferometry for intraocular lens calculation according to Haigis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 238, 765–773 (2000).
8. Cooke, D. L. & Cooke, T. L. A comparison of two methods to calculate axial length. *J. Cataract. Refract. Surg.* 45, 284–292 (2019).
9. Wang, L., Cao, D., Weikert, M. P. & Koch, D. D. Calculation of axial length using a single group refractive index versus using different refractive indices for each ocular

- segment: theoretical study and refractive outcomes. *Ophthalmol.* 126, 663–670 (2018).
10. Chansangpetch, S. et al. Agreement of Anterior Segment Parameters Obtained From Swept-Source Fourier-Domain and Time-Domain Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 59, 1554–1561 (2018).
 11. Kimura, S. et al. Assessment of tilt and decentration of crystalline lens and intraocular lens relative to the corneal topographic axis using anterior segment optical coherence tomography. *PLoS One* 12, 1–12 (2017).
 12. Shoji, T. et al. In vivo crystalline lens measurements with novel swept-source optical coherent tomography: an investigation on variability of measurement. *BMJ Open. Ophthalmol.* 1, e000058 (2017).
 13. Reitblat, O., Levy, A., Kleinmann, G. & Assia, E. I. Accuracy of intraocular lens power calculation using three optical biometry measurement devices: the OA-2000, Lenstar-LS900 and IOLMaster-500. *Eye* 32, 1244–1252 (2018).
 14. McAlinden, C. et al. Axial length measurement failure rates with biometers using swept-source optical coherence tomography compared to partial-coherence interferometry and optical low-coherence interferometry. *Am. J. Ophthalmol.* 173, 64–69 (2017).
 15. Savini, G. et al. Accuracy of a new swept-source optical coherence tomography biometer for IOL power calculation and comparison to IOLMaster. *J. Refract. Surg.* 33, 690–695 (2017).
 16. Gao, R. et al. Comparison of ocular biometric measurements between a new swept-source optical coherence tomography and a common optical low coherence reflectometry. *Sci. Rep.* 7, 2484 (2017).
 17. Olsen, T. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J. Cataract. Refract. Surg.* 18, 125–129 (1992).
 18. Goto, S. et al. Prediction of postoperative intraocular lens position with angle-to-angle depth using anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmol.* 123, 2474–2480 (2016).
 19. Melles, R. B., Holladay, J. T. & Chang, W. J. Accuracy of Intraocular Lens Calculation Formulas. *Ophthalmol.* 125, 288–294 (2018).
 20. Bang, S. et al. Accuracy of intraocular lens calculations using the IOLMaster in eyes with long axial length and a comparison of various formulas. *Ophthalmol.* 118, 503–506 (2011).
 21. Wang, J. K., Hu, C. Y. & Chang, S. W. Intraocular lens power calculation using the IOLMaster and various formulas in eyes with long axial length. *J. Cataract. Refract. Surg.* 34, 262–267 (2008).
 22. Abulafia, A. et al. Intraocular lens power calculation for eyes with an axial length greater than 26.0 mm: Comparison of formulas and methods. *J. Cataract. Refract. Surg.* 41, 548–556 (2015).
 23. Wang, Q. et al. Accuracy of

24. Olsen, T. Intraocular lens power calculation errors in long eyes. *J. Cataract. Refract. Surg.* 38, 733–734 (2012).
25. Yokoi, T. et al. Evaluation of refractive error after cataract surgery in highly myopic eyes. *Int. Ophthalmol.* 33, 343–348 (2013).
26. Shammas, H. J. et al. Biometry measurements using a new large-coherence-length swept-source optical coherence tomographer. *J. Cataract. Refract. Surg.* 42, 50–61 (2016).
27. Whang, W. J., Yoo, Y. S., Kang, M. J. & Joo, C. K. Predictive accuracy of partial coherence interferometry and swept-source optical coherence tomography for intraocular lens power calculation. *Sci. Rep.* 8, 1–10 (2018).
28. Omoto, M. K. et al. Ocular biometry and refractive outcomes using two swept-source optical coherence tomography-based biometers with segmental or equivalent refractive indices. *Sci. Rep.* 9, 6557 (2019).
29. Akman, A., Asena, L. & Güngör, S. G. Evaluation and comparison of the new swept source OCT-based IOLMaster 700 with the IOLMaster 500. *Br. J. Ophthalmol.* 100, 1201–1205 (2016).
30. Prinz, A. et al. Influence of severity of nuclear cataract on optical biometry. *J. Cataract. Refract. Surg.* 32, 1161–1165 (2006).
31. Hoffer, K. J. et al. Protocols for studies of intraocular lens formula accuracy. *Am. J. Ophthalmol.* 160, 403–405.e1 (2015).
32. Goncharov, A. V. & Dainty, C. Wide-field schematic eye models with gradient-index lens. *J. Opt. Soc. Am. A Opt Image Sci. Vis.* 24, 2157–2174 (2007).
33. Myers, C. E. et al. Retinal thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in eyes without retinal abnormalities: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 159, 445–456 (2015).
34. Duan, X. R. et al. Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: The Handan Eye Study. *Ophthalmol.* 117, 1585–1594 (2010).
35. Chan, A. et al. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 124, 193–8 (2006).
36. User Group for Laser Interference Biometry (ULIB). Available at, <http://ocusoft.de/ulib>; (Oct 31, 2016. Accessed May 10, 2018).

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。研究部全体の取り組みとしては、遺伝性難聴の診療向上への取り組みとして、難聴の臨床情報とゲノム情報の解析を行っており、これまでに原因不明の難聴の患者とその親族の7000例(3400家系)以上で解析を行い、データベースを構築してきました。2021年度の主たる成果を列挙します。詳細は本年報のⅡ、業績集に記した論文を御参照ください。まずヒト遺伝子でタンパクをコードする領域全体をシーケンスする全エクソーム解析の結果をまとめて報告しました。これにより既知の難聴遺伝子の種類や頻度が判明するとともに、新規の難聴遺伝子の候補を同定することができました。また、難聴、頭頸部奇形、腎奇形を特徴とするBOR症候群の遺伝子変異と臨床的特徴の関係を明らかにするとともに、診断的意義の高い症状や検査所見を特定しました。患者数が最も多い遺伝性難聴の原因であるGJB2遺伝子で、兄弟の聴力レベルがほぼ一致する割合と大きく異なる割合を明らかにすることで、遺伝カウンセリングの質を向上することもできました。先天性サイトメガロウイルス感染は小児難聴の主たる原因の一つですが、難聴の発症は後天性、進行性の場合も多く、新生児聴覚スクリーニングで検出できない例が多いことも明らかにしました。前庭水管拡大症を伴う難聴も、小児難聴の主要な原因の一つであり、その患者の多くではSLC26A4遺伝子変異が原因です。その前庭水管拡大症を伴う難聴の臨床像とSLC26A4遺伝子変異との関係についても明らかにしました。当研究部は、難聴遺伝子バリエーションの評価を行う国際委員会のメンバーとして活動していますが、2021年度はその基準の改訂を行い、公開しました。めまいの診療として行われる平衡機能の他覚的検査についても取り組み、測定時の姿勢による影響を検討して、再現性の高い検査を構築しました。この他に、臨床遺伝センターと共同で、3種類の希少疾患の遺伝学的背景を解明しました。

さらに当院の眼科、耳鼻咽喉科と協力して、視覚と聴覚の両方が障害される視覚聴覚二重障害の研究への取り組みも行っています。難病プラットフォームというシステムを用いて、本疾患の症例登録を進めており、これまでに約130例が登録されました。登録された情報を基に診療マニュアルを作成するとともに、患者の実態把握と施策立案のために活用されています。患者の小児から成人への移行に伴い、医療も小児に対する保護的医療から成人に対する自立的医療に切り替えていく必要があります。また、小児病院で診療を受けている場合は、眼科、耳鼻咽喉科であっても転院する必要があります。視覚聴覚二重障害の患者に対しても、このような自立と転院を問題なく、円滑に進める必要があります。このため2021年度は移行期医療支援のプログラムも作成しました。

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

トが、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。皮膚創傷治癒の領域では、瘢痕拘縮抑制のための骨格を有する人工真皮を開発中で、マウスによる実験結果が蓄積されています。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、咬筋神経や舌下神経の縫合方法を工夫することで、顔面神経麻痺に対する術式の改善を目指しており、ラットの実験によりその効果を検証中です。その他、企業と連携して、脂肪幹細胞移植による抗加齢効果を応用し、外用剤の製品化を目指しています。

全エクソームシーケンス解析による日本人難聴患者の遺伝学的背景の解明と新規難聴遺伝子候補の検出

務台英樹¹⁾、奈良清光¹⁾、松永達雄^{1,2)}

(¹⁾国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター (感覚器センター) 聴覚平衡覚研究部、²⁾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。当研究部における、難聴遺伝子 156 種を対象とした遺伝子解析 (保険検査および研究解析) での原因判定率は 50%程度である。現在までに知られている難聴原因遺伝子は、症候群性難聴原因も入れると数 100 種類が知られる。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シーケンス解析を実施し、日本人難聴者における遺伝学的背景を明らかにするとともに、複数の新規難聴原因遺伝子候補を検出した。

目的

日本人難聴者における原因遺伝子の頻度解明と新規難聴遺伝子候補の同定

対象および方法

原因不明の難聴者とその家族、計 215 名 (72 家系) に対し全エクソームシーケンス (1 家系を除く全ての家系に対し trio 解析) を実施した。対象者は、日本人で原因頻度の高い *GJB2* 変異および mtDNA 上の 2 変異 (*m.1555A>G*, *m.3243A>G*) 変異をもたないこと、知りうる限りの感染症、未熟児などの環境要因を除外した。ヒトゲノム参照配列 GRCh37 を用いたシーケンス解析により変異を検出し、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。さらに、第一階層: 既知の難聴遺伝子 293 種、第二層: 動物モデルが難聴を呈することが知られている遺伝子 328 種、第三階層: 当研究部で解析・報告した、カニクイザル蝸牛を用いた網羅的遺伝子解析で、他臓器よりも 2 倍以上の発現量が認められた遺伝子 305 種 [1]、第四階層: その他の遺伝子、の 4 階層に遺伝子を分類し、検出された遺伝子変異に対し、第一階層より優先的にその病的意義を検討し、原因遺伝子の効率的同定を図った。病的意義の判断には ADMG 2015 ガイドラインを用い、患者の詳細な臨床情報を得て用いた一塩基置換または indel 変異はすべてサンガーシーケンスを実施し、大欠失変異については MLPA または定量的 PCR により確認した。臨床情報および検出された変異は当研究部の難聴データベースに格納し、知見を集積した。

結果

21 家系より既知の難聴遺伝子 11 種 (*STRC*: 5 家系、*MYO15A*: 4 家系、*CDH23*: 2 家系、*PDZD7*: 2 家系、*PTPN11*: 2 家系、*SOX10*: 2 家系、*EYA1*: 1 家系、*MYO6*: 1 家系、*OTOF*: 1 家系、*OTOG*: 1 家系、*ZNF335*: 1 家系) が原因として同定された (図 1)。また、10 家系

より 8 種の新規難聴原因候補 (*SLC12A2*: 2 家系、*SVEP1*: 2 家系、*BAIAP2L2*: 1 家系、*CACNG1*: 1 家系、*HKDC1*: 1 家系、*GTPBP4*: 1 家系、*PCNX2*: 1 家系、*TBC1D8*: 1 家系) が検出された。このうち *SLC12A2*, *BAIAP2L2* は第二階層 (マウスモデルで難聴の報告あり) に属する遺伝子、*HKDC1* は第三階層 (カニクイザル蝸牛で高発現) に属する遺伝子、*SVEP1*, *CACNG1*, *GTPBP4*, *PCNX2*, *TBC1D8* は第四階層 (それ以外) に属する遺伝子として同定された。また *SLC12A2* は解析を進め、既に昨年度に *Plos Genetics* 誌に報告済みである [2]。

全エクソーム解析はタンパク質をコードする約 2 万遺伝子を対象としており、検出される変異も膨大 (一塩基置換変異のみで一検体当たり約 8 万種) となる。本解析でもちいた、遺伝子を 4 層の階層別に分類し優先的に原因を探索する手法が原因同定および候補遺伝子同定に効率的であることが示された。

本研究成果は *Orphanet Journal of Rare Diseases* 誌に報告した [3]。

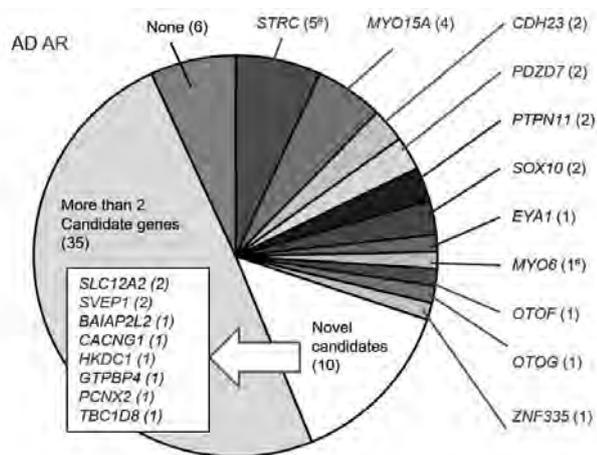


図 1 日本人難聴患者家系の全エクソーム解析により同定された原因遺伝子、新規原因候補とその割合。原因として頻度の高い *GJB2* 変異とミトコンドリア DNA の *m.1555A>G*, *m.3243A>G* は除外されている。

参考文献

- 1) Mutai H et al. **Gene expression dataset for whole cochleae of *Macaca fascicularis*.** *Scientific Reports*. 8:15554, 2018.
- 2) Mutai H., et al. **Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of *SLC12A2* cause hereditary hearing loss in humans.** *PLoS Genet*. 16: e1008643, 2020.
- 3) Mutai H et al. **Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes.** *Orphanet Journal of Rare Diseases* 17:114, 2020.

ラットにおける神経移植術後の筋組成の変化についての検討

落合博子¹⁾、渡部紫秀²⁾

(¹⁾再生医療研究室 (²⁾慶應義塾大学形成外科学教室)

はじめに

顔面神経麻痺に罹患すると顔面神経が完全または部分的に麻痺する。自然な顔面運動を再建するために形成外科的手術が実施されるが、遊離筋皮弁を新しい擬似表情筋として移植する方法が普及している。しかし、移植された筋肉は収縮はできるが安静時の筋緊張を維持することは困難である。そこで、臨床的に舌下神経や対側顔面神経などの他神経を追加する二重神経支配法が試みられて良好な結果を得ているが、二重神経支配によって筋肉の性質がどのように変化しているかという基礎的研究は行われていない。そこで本研究では、咬筋神経から舌下神経への神経支配を変化させることにより、ラット咬筋の筋線維組成を変化させることができるかどうかを検討した。

対象および方法

オス・SD ラット (10 週齢) の耳介前部から頸部中央にかけて皮膚切開を行った。咬筋と咬筋神経、舌下神経を露出し、神経処理によって動物を対照群 (神経処理なし)、縫合群 (咬筋神経と舌下神経を切断し、咬筋神経遠位端と舌下神経近位端を縫合)、切断群 (咬筋神経を切断・焼灼、縫合なし) に分類した。4 日後、2 週間後に咬筋を採取し、凍結標本として HE 染色および免疫染色を実施した。

結 果

対照群では、すべての検体が BAF8 陰性、BFF3 強陽性であり、筋肉は 2 型線維のみ、特に 2B 型速筋解糖系線維で構成されていることが示された。一方、縫合群の検体の多くは対照群と同様の所見を示したが、一部の検体ではわずかに BAF8 陽性を示す部位もあった。切断群では、ほとんどの検体ですべての抗体が陰性となる領域が確認された。

考 察

対照群は BAF8 が陰性で BFF3 が強陽性であり、もともと知られていた速筋の特徴を裏付けている。逆に縫合群では BAF8 がわずかに陽性となる領域があり、遅筋の特徴が混在していることがわかった。また、切断群ではすべての抗体が陰性となる領域があり、一部の筋繊維が 2X 型に変化していることが示唆された。これらの所見は、咬筋神経から舌下神経に神経支配を変更することにより、咬筋の筋繊維構成を速筋型 (2A 型) から遅筋型 (1 型) または速筋型酸化型 (2B 型) に変化させることができた。サンプルサイズが小さいなどの制約は残るが、顔面神経麻痺の外科的治療における double-innervation technique の有効性を支持しうる結果であると考えられた。

Watanabe S, Sakuma H, Mori T, Yazawa M, Ochiai H. Changes of muscle fiber composition after selective nerve innervation. The 31st EURAPS Annual Meeting (Virtual), 2021.5.27.-29.

人工臓器・機器開発研究部

部長 角田 晃一

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

人工臓器・機器開発研究部報告

(音声・言語コミュニケーション研究室 代用臓器開発研究室 発生医学研究室)

人工臓器・機器開発研究部長 角田 晃一

人工臓器・機器開発研究部門は、感覚器の人間として最も重要な要素である音声言語によるコミュニケーションの研究を中心に、客員研究員の、諸先生の協力を仰ぎ行なっている。感覚器研究の推進と社会への還元を目指し、ヒトを対象として Speech と Hearing の中枢での生理、病理的变化を解明して臨床に応用すべく研究を進めている。音声言語コミュニケーションを行うヒトが対象なため、残念なことに 2020 年春先からは COVID-19 により生理実験の実施が難しく中断した状態に変化はない。無理なものは無理である。

そこでパンデミック以降はこれまでの臨床の経験を活かし、影響力抜群の英文誌 *Science*, *BMJ*, *JAMA* に COVID-19 の衛生対策の意見を投稿し続々と掲載され、パンデミック衰退の一助にと、世界に向けての情報発信を積極的に行った。昨年報告を忘れたが *Annals of Internal Medicine* にも掲載されていた。これらの研究成果は徐々に社会に認識、評価される場合も多く、世界中で理解できる方には評価される。このことは、TOP Journal からの査読の依頼が殺到しそれらに対応する度に実感できる。

そんな折、医師として 8 月の緩和ケア講習会に参加させていただいた。そこで気づいたことがあり、COVID で面会禁止期間のスピリチュアルペインについての研究を、緩和ケアチーム、COVID-19 チーム、臨床研究センターの合同で行い NHO 東京医療センターの名前でスピリチュアルペインの初めてのエビデンスとなる論文を投稿した。生まれて初めてのオプアウトの研究だが、10 月 4 日に倫理委員会で許可を賜り、伊藤、高澤、角田が鋭意解析 2 月から総合誌 Top Journal に投稿を開始し、盗用されないよう落ちたらすぐ投稿を続け、米国で *Green Journal* と名高い *The American Journal of Medicine* に法律のオプアウトデータの使用期限である 3 月中に投稿・受理され、秋に掲載される予定である。

先にも述べたが、昨年 PCR 検査での正確性を確保するために、鼻咽頭培養の採取方法を標準化する必要があることを示唆しマスコミ等でも取り上げられたが、その臨床応用としての、無麻酔、自然な座位で観察する安全な新しい食道観察法を提案し *European Journal of Medicine Research* に掲載された。COVID-19 に関連したものでは、特に急性炎症性疾患において、声の衛生と COVID-19 への衛生対策との共通点とその有効性が明白となり現在英文誌投稿中である。

国立病院機構 10 施設の耳鼻咽喉科で遂行中の「声門閉鎖不全による誤嚥予測のための、客観的評価指標としての血中サブスタンス P 値の臨床的意義確定にむけた、高齢者の基準値の計測」研究は、対象が高齢者であるためコロナ禍により停滞していたが、徐々に外来患者が通常通りに戻り、引き続き音声嚥下障害患者に対し、その治療前・後の血中サブスタンス P 値の推移をみて、その治療効果との関連性を解明し、治療導入、治療効果の血液検査による客観的指標を導けるようにする。

加納滋博士の研究は、病的音声に対してディープラーニングによるアプローチを試み、今

後声を専門としないが病的音声に接する機会がある医療関係者にとっても、有用な情報を提供できるようになることが期待される。野村博士は、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開発中であり、ロボットだけでなく、義手・義足の開発も視野に活動を拡げ、JST の研究費を申請中である。言語聴覚士の中澤は鼻咽腔閉鎖不全に対する嚥下・発声機能改善のための新たなリハビリテーション法を開発、ペットボトルで代用、エコにもつながるような発案をしているが、生理実験は中断を余儀なくされている。そこで、新たに MRI での計測法を開発し鋭意英文誌投稿中である。

ヒトでしかできない研究であるため、研究の進捗の停滞をご理解いただければ幸いです。コロナ後は伊藤憲治、板垣文彦の両博士、高澤氏と共に、病態に活かすための、脳の言語学習機能の解明ができるよう精進する。

人工臓器・機器開発研究部の研究は、耳鼻咽喉科をはじめ、他の大学病院、病院、研究施設の多くの診療部門や全ての部門の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。COVID-19 が収束するまでの間、生理実験以外の可能な研究で柔軟に対応し、効率の良い研究成果発表にご期待いただければ幸いです。

Eur J Med Res. 2021 Jun 9;26(1):52.

Natural nasal-esophageal fiberscopy in the COVID-19 pandemic-preventing sneezing without anesthesia: a case report.

Tsunoda K, Hentona K, Yamanobe Y.

Abstract

Background: We are laryngologists. We observe natural phonatory and swallowing functions in clinical examinations with a trans-nasal laryngeal fiberscope (TNLF). Before each observation, we use epinephrine to enlarge and smooth the common nasal meatus (bottom of nostril) and then insert a wet swab inside the nose, as in taking a swab culture in the nasopharynx. During the current COVID-19 pandemic situation, this careful technique prevents any complications, including nasal bleeding, painfulness, and induced sneezing. Here, we introduce our routine to observe esophageal movement in swallowing in a natural (sitting) position without anesthesia.

Case presentation: The case was a 70-year-old female who complained that something was stuck in her esophagus; there was a strange sensation below the larynx and pharynx. After enlarging and smoothing the common nasal meatus, we inserted the TNLF (slim type $\varnothing 2.9$ mm fiberscope, VNL8-J10, PENTAX Medical, Tokyo, Japan.) in the normal way. We then observed the phonatory and swallowing movements of the vocal folds. As usual, to not interfere with natural movements, we used no anesthesia. We found no pathological condition in the pyriform sinus. We asked the patient to swallow the fiberscope. During the swallow, we pushed the TNLF and inserted the tip a bit deeper, which made the fiberscope easily enter the esophagus, like in the insertion of a nasogastric tube. We then asked the patient to swallow a sip of water or saliva to clear and enlarge the lumen of the esophagus. This made it possible to observe the esophagus easily without any air supply. With tone enhancement scan, the esophagus was found to be completely normal except for glycogenic acanthosis.

Conclusions: The advantage of this examination is that it is easily able to perform without anesthesia and with the patient in sitting position. It is quick and minimally invasive, enabling observation the physiologically natural swallowing. It is also possible to observe without anesthesia down to the level of the esophagogastric junction using with a thin type flexible bronchoscope. In the future, gastric fiberscopes might be thinner, even with narrow band imaging (NBI) function. Before that time, physicians should remember to just insert along the bottom of the nose.

Annals of Internal Medicine, 2021

Additional “COVID-19 Hygiene”

<https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M21-0111>

Koichi Tsunoda, Mihiro Takazawa.

Drs, Prather, Wang, And Schooley showed us timely perspectives in last issue. (26 June 2020 1422-1424)¹. 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 groves 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 shoes² before entering the house then wash hands and gargle to reduce predictable transmission.

病的音声に対するディープラーニングによるアプローチ

加納 滋¹、川崎 広時²

(加納耳鼻咽喉科医院¹、(株)メチディカルソース顧問²)

要約

音響解析などの既存の方法では対応できない病的音声に対しては、これまでとは異なるアプローチ方法が必要である。そこで、ディープラーニングによる畳み込みニューラルネットワークの手法を用いて、機械学習における「教師あり学習」の方法を試した。正常音声と反回神経麻痺の2群分類では、様々に条件を変えて学習することにより、正解率は78%から96.8%まで改善した。また、4群分類（正常音声、一側反回神経麻痺、声帯ポリープ、ラインケ浮腫）では76%の正解率となり、器質的な音声疾患に対しての早期治療介入のきっかけ作りへの可能性も示した。回帰（GRBAS の Gスコア）では、74%の正解率を示し、GRBAS の検査自身が持っている問題点に対する一つの解決方法を示唆していると考えられた。

比較的新しいディープラーニングという学問の中でも音声への対応は始まったばかりである。今後の発展のためにも、日本発のオープンな音声データベースの登場が期待される。

目的

動画撮影と同時に音響解析をリアルタイムに行う事は、PC単独、携帯端末単独、Mac・Windows・Linux・iOS・Android の 5OS が混在している環境、さらには、一般のインターネット環境においても、誰でも簡単にできるようになり、いずれの場合においても画面上に表示されるデータは全てテキストデータとして出力できるため、二次利用も自由に行えるようになった。

しかしながら、音響解析は、基本的には音程の安定した持続母音を対象としているため、いわゆる不安定な声、断続的な声、嗄声の著しい音声、二重声などには検査を行う事ができない。また、現在行われている他の音声検査に関しても同様であるが、診断がついた後の経過観察には良いが、音声からの診断という面に関しては使用されないのが現状である。

声を専門とする医師であれば、患者の声を聞いて、ある程度異常の存在などを指摘できるが、嗄声を来した患者が必ずしも音声の専門医を最初に受診できるとは限らず、器質的疾患に対しての治療開始が遅れる原因ともなっている。

いわゆる病的音声に関しては、既存の検査方法にとらわれない異なるアプローチが必要といえる。今回は、ディープラーニングによる「畳み込みニューラルネットワーク」の手法を用いて、機械学習における「教師あり学習」の方法について検討した。

方法

データに関しては、自由に利用できる Saarbruecken Voice Database（ザールラント大学、ドイツ）に登録されている音声を使用した。ここには発声モードの異なる

定常母音 i,a,u 、及び文章''Guten Morgen, wie geht es Ihnen?''の読み上げなどが登録されているが、今回は、普通の高さ(neutral:原表記)の定常母音 /a/を用いた。使用した症例は、以下の通りである:正常(235例)、反回神経麻痺(213例)、声帯ポリープ(45例)、ラインケ浮腫(65例)。

使用ソフトは、全てオープンソースのソフトウェア(Python, TensorFlow, Keras)を使用した。解析の部分に関しては、Kerasの中にある Efficientnet-B3 というモデルを用いた。

ハードウェアは、市販の PC (CPU : Intel Core i7-4770 , RAM : 16 GB, GPU : NVIDIA GeForce RTX 2080) を用いた。

今回は、音声データから、持続時間1秒間のメル周波数スペクトログラム(最大周波数 4 kHz)を求め、得られた画像データを 320 x 320 のマトリックスに分割したものを用意し、これを対象データとして、ディープラーニングによる畳み込みニューラルネットワークの手法を用いて、機械学習における「教師あり学習」の方法を試した。

結果(成績)

1. 2群分類(正常音声と反回神経麻痺)

これまでの諸家の論文を参考に、正常例・反回神経麻痺症例全例をそれぞれ訓練データ・検証データに分けて行ったところ、正解率は76.4%であった(図1)。しかしながら、もとのデータベースを精査したところ、反回神経麻痺と病名が付いているものには、「一側反回神経麻痺」「両側反回神経麻痺」「麻痺に対して何らかの外科的治療(手術)を行った症例」などが混じっていることがわかった。そこで、一側反回神経麻痺の外科的治療などを受けていない症例を対象として再度検討を行ったところ、正解率は93.7%になる事がわかった(図2)。さらに、反回神経麻痺の中で氣息性嗄声が比較的明瞭な症例を選択すると、正解率は96.8%になった(図3)。

機械に対しての学習とはいえ、その材料については吟味しておく必要があることを示唆する結果と考えられる。

2. 4群分類(正常音声、一側反回神経麻痺、声帯ポリープ、ラインケ浮腫)

2群分類と同様に、4群分類を行ったところ、正解率は76.2%であった(図4)。この4群分類を臨床的な言葉で表現すると「ある持続音声を聞いた時に、その声が、正常なのか、反回神経麻痺の声なのか、声帯ポリープの声なのか、ラインケ浮腫の声なのか」をどれくらい正確に答えられるか という事になる。音声の専門家であっても必ずしも容易でないこの問題に対して、喉頭に関する解剖学や音声に関する生理学的な知識が全く無い状態で、いきなり音声を聞いてある程度分類できたことは、この手法の今後の可能性の高さを示唆している。

今回選択した症例は、器質的疾患および機能性疾患(麻痺)であり、いずれの場合にもおいても早期の治療開始が勧められるものであり、そのような疾病の患者に対して早期に医療機関受診のきっかけを作る環境の提供など、幅広い応用も期待される。

3. 回帰 (GRBAS の Gスコア)

GRBAS の Gの項目について同様のアプローチを行った。ただし、この場合には、Gスコア (0, 1, 2, 3) に対する回帰問題という事になる。今回、我々が試した方法では、正解率 (Soft accuracy) は 74.2% であった (図5)。

GRBAS 評価は、特殊な器械を用いなくても行えるという特徴があるが、その訓練に時間を要すること、個人 (検者) 間の再現性等に注意を要するなどの問題点は以前から指摘されている。また、二重声・断続的な音声・高さなどの変動の大きい場合は対象とならない問題点も存在する。これらの問題点に対して、新たなアプローチ方法を示していると考えられる。

ディープラーニングは、2012年に Hinton 等がこの手法を用いることにより、画像内の物体認識の精度を飛躍的に向上させてから、現在も急速に進歩している学問の分野である。しかしながら、未だに未知の領域が多く、理論的な裏付けができない部分が多く存在している。関係するパラメータ (いわゆるハイパーパラメータ) や利用できるモデルの種類も多く、さらに常に新しい方法が提唱され続けており、試行錯誤を基本とした極めて手間と時間のかかる作業が必要とされる。

映像に関しては ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge (ILSVRC) から Kaggle となった環境があるのに対して、音声に関しては、残念ながら、共通の場として利用できるデータベースが2つしか確認されず、データ数も画像に比べて圧倒的に少ない (3~4桁のオーダーの差) のが現状である。この分野では、なるべく多くの共通したデータ上での学習という切磋琢磨が基本であるため、この問題に関しては早期の解決 (できれば、日本発のオープンな音声データベースの登場) が期待される。

図1

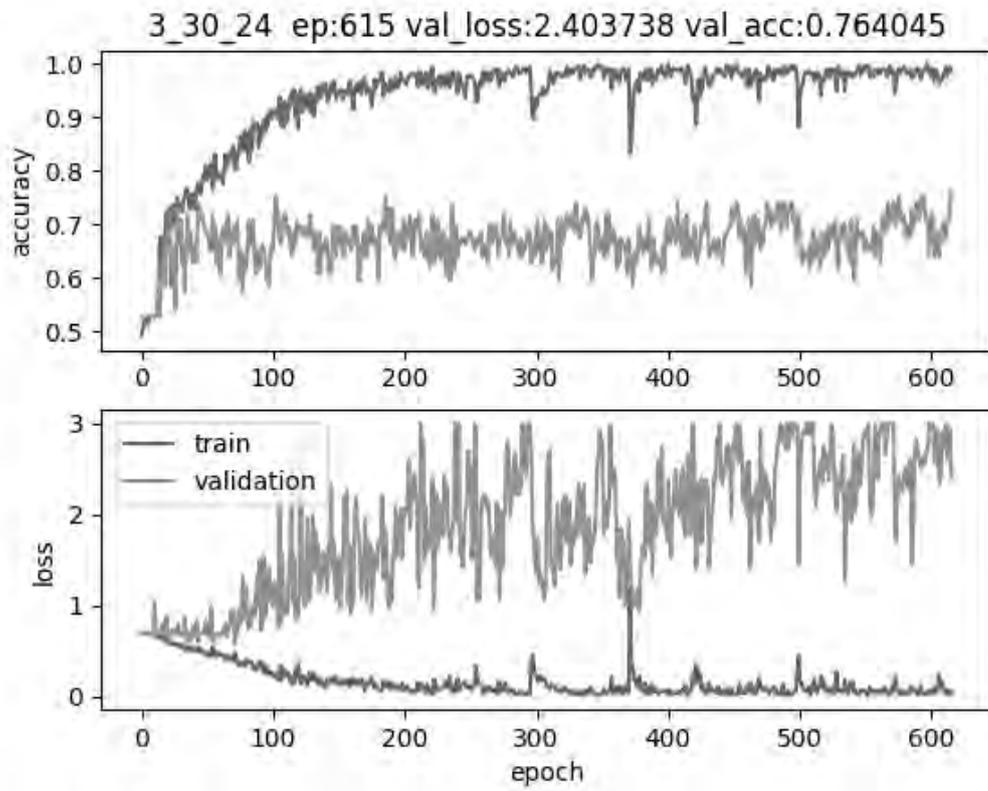


図2

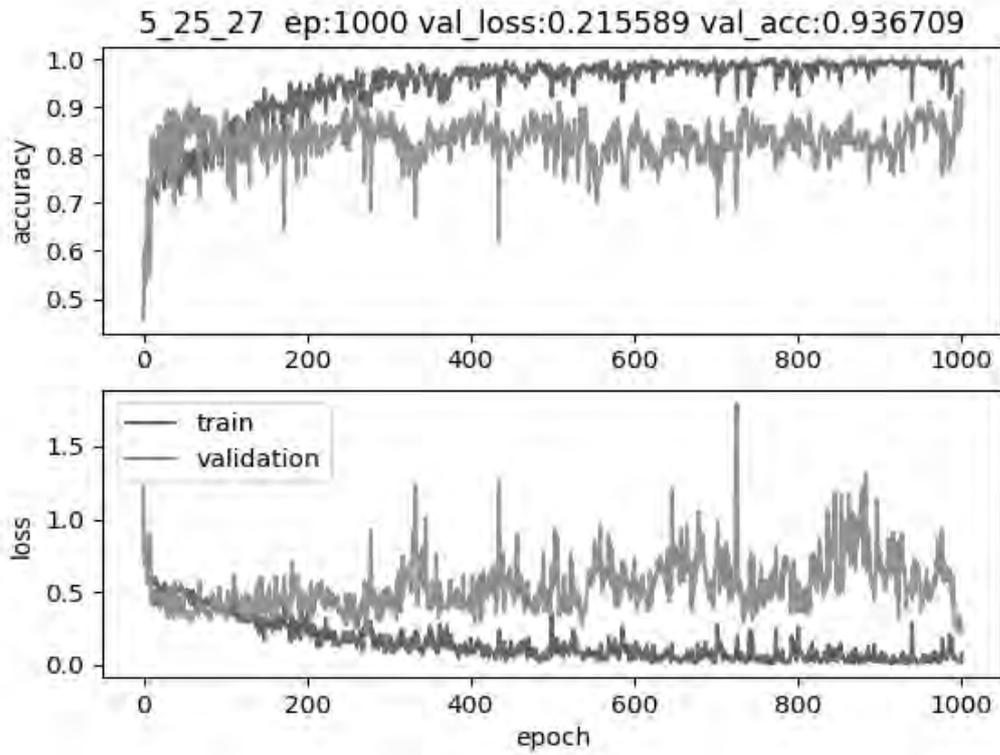


図3

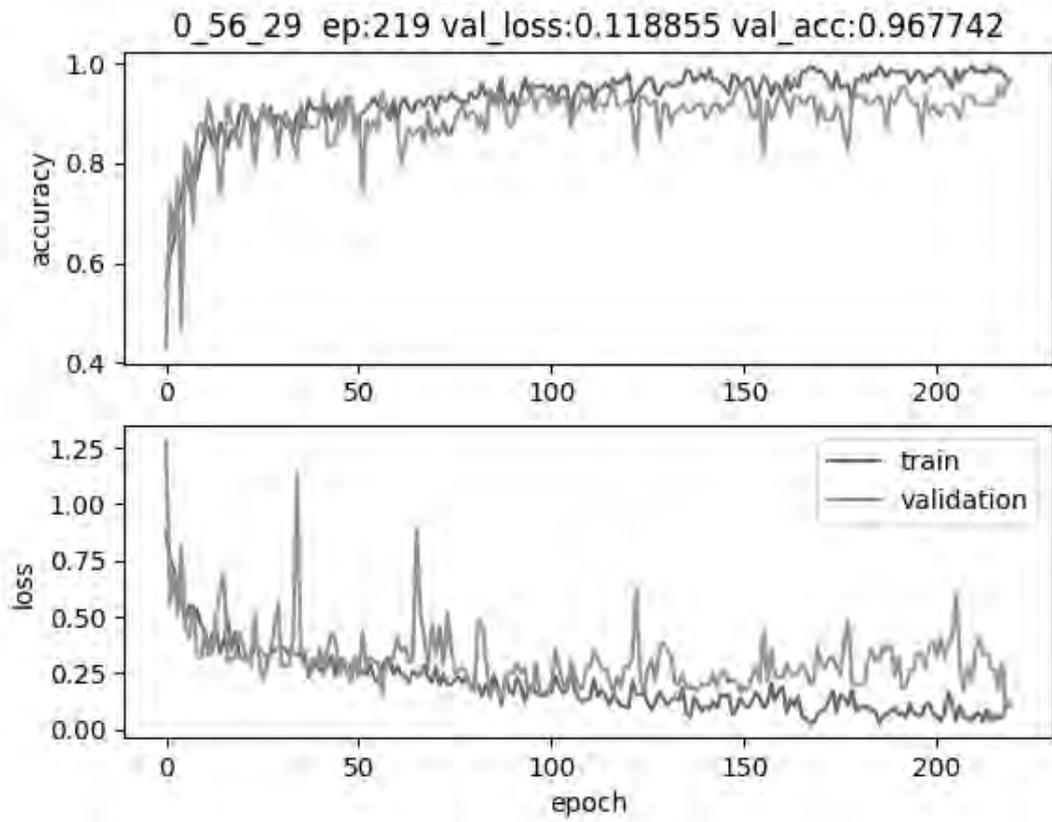


図4

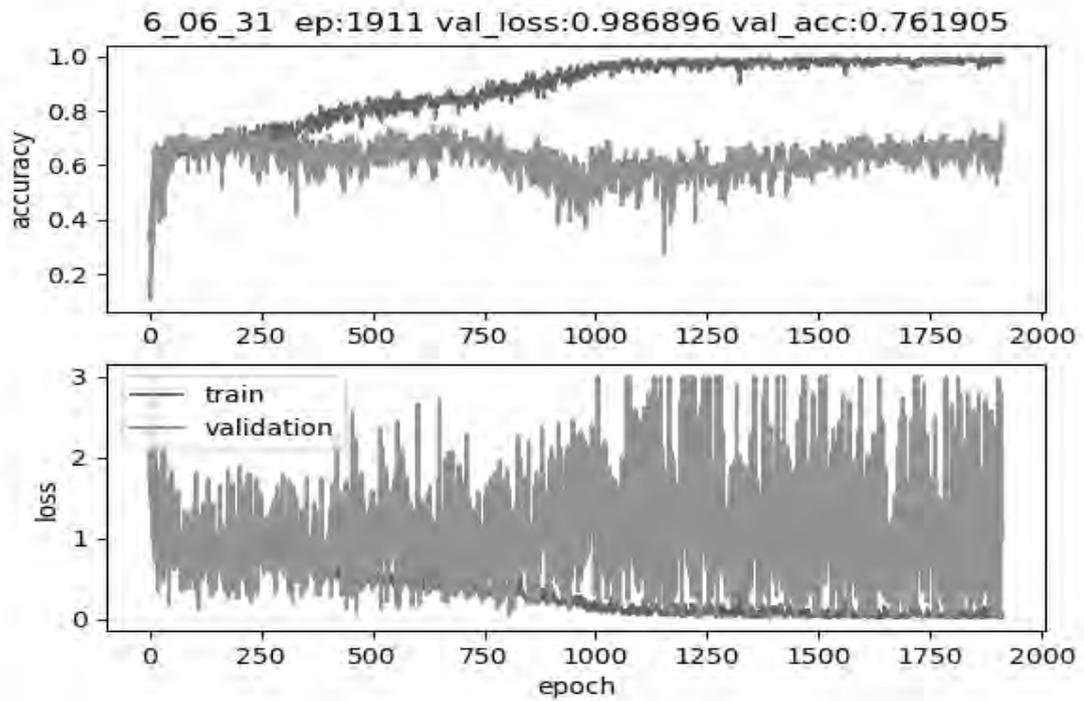
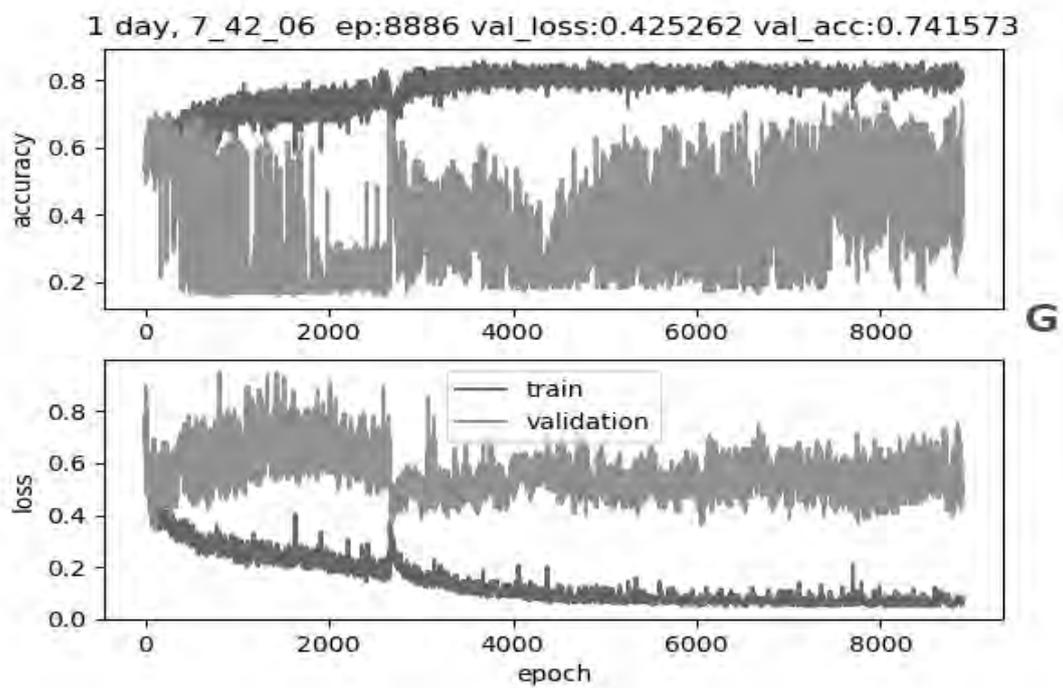


図5



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

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、新規原因遺伝子と発症分子メカニズムの解明、動物疾患モデルの作製、さらに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きた。研究部内ではデータ発表や論文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ゲノム解析 (須賀)

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、約1,500家系(約3,000 DNA検体)の症例情報とDNA検体を収集し、約2,600検体について全エクソーム解析を行った。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、これまでに6つの新規病因遺伝子 *RP1L1*、*C21orf2*、*LRRTM4*、*CCT2*、*MCA1*、*NTG-X* の発見に関わってきた。国際的にも新規遺原因遺伝子の探索が新たに注目されている。

2020年度からは新たに始まった難病全ゲノムプロジェクト (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大規模な全ゲノム解析を開始した。すでに約500検体をシーケンシングし、さらに追加約400検体のシーケンシングが計画されている。全エクソーム解析ではタンパク質をコードするゲノムの約1.6%のみを解析対象としていたのに対し、全ゲノム解析では約60倍の広範囲を探索することになり、国立国際医療研究センターや海外の研究グループと共同で、須賀主任研究員らによって、より効率的な解析が進められている。

2) レーバー先天性黒内障の新規原因遺伝子 *CCT2* の機能解析 (須賀)

レーバー先天性黒内障 (Leber Congenital Amaurosis) は小児期に発症する重度の遺伝性網膜変性疾患である。2016 年に峯岸らによって新規原因遺伝子 *Chaperonin Containing TCP1 subunit 2 (CCT2)* を発見したが、その発症分子機序は明らかにされていない。患者では *CCT2* 遺伝子の両アレルに異なる変異が存在する複合ヘテロ接合変異(compound heterozygote)となっている。須賀らは患者と同じ変異を持つコンパウンドヘテロのノックインマウスを世界で初めて作製し、網膜変性の過程を組織学的また分子生物学的な解析によって詳細に明らかにすることができた。また、峯岸らによる質量分析計を用いたプロテオーム解析によって、*CCT2* シャペロンタンパク質の網膜における機能と変異が及ぼす影響が明らかにされた。

3) 加齢黄斑変性の根本的な発症機序の解明 (潘)

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。

潘研究員はアメリカ、オーストラリア、インドの研究者と共同で、この分野での自他の研究成果を整理し、加齢黄斑変性の根本的な発症機序を提案する総説を準備している。

4) 家族性正常眼圧緑内障の新規病因遺伝子の発見 (潘)

昨年度は中国 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) ら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)。今年度は家族性正常眼圧緑内障の新規原因遺伝子が発見された。

家族性正常眼圧緑内障の原因遺伝子としては *Optineurin(OPTN)* や *TBK1 (Tank*

Binding Kinase-1)などが知られているが、今回、木村至（客員研究員、東海大学眼科教授）と木村肇二郎（木村眼科クリニック）らによって収集された7家系の家族性正常眼圧緑内障家系について全エクソーム解析を行った結果、潘研究員らによって一つの家系について原因を明らかにすることができた。全エクソーム解析で得られた19,624のアミノ酸配列を伴う遺伝子変異から1%未満の変異を選別し、さらに家系内での連鎖の有無とタンパク質への影響の強度から1つの新規原因遺伝子変異がフィルタリングされた。この変異はエクソン2と3のスプライシング異常を誘発することがmidigene assay、ノックインマウス、そして患者iPS細胞で観察された。さらに、この原因遺伝子イントロン2で発見された2塩基の欠損は健常者1,402人の0.571%に対して正常眼圧緑内障の患者1,029人では1.36%の頻度で検出され、家族性でない正常眼圧緑内障の患者においても強い相関が示された(P=0.04, OR=2.4)。患者に類似した一塩基置換のノックインマウスは生後2から4か月で網膜神経線維の変性から菲薄化が観察され、網膜電図(pSTR)の異常が観察された。ノックインマウスとノックアウトマウスの網膜神経節細胞ではリン酸による顕著なNF- κ Bの活性化が観察され、細胞死の原因が一部明らかにされた。

5) Global Eye Genetics Consortium と世界眼科学会との共同体制（岩田）

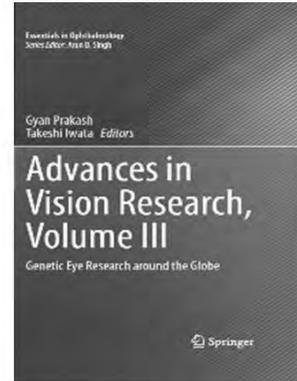
2014年4月、米国 National Eye Institute/National Institutes of Health と感覚器センター/東京医療センターによる、共同研究の覚書に武田院長と Sieving 所長が署名し、協調してアジアの遺伝性眼科疾患の研究に取り組むことになった。Asian Eye Genetics Consortium が設立され、中国、インドなど多くの国々と共同研究が開始された。2018年4月には、これをアフリカ、南アメリカに拡大するために、Global Eye Genetics Consortium (GEGC, <https://geg.org>)が結成され、現在ではヨーロッパ、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。このグローバルな人的ネットワークを使って、研究に必要な研究費の獲得、診断基準の作成、倫理基準の作成、検体収集の方法、ゲノム解析をめざしている。GEGCメンバーの研究活動は Springer Nature, *Advances in Vision Research* シリーズ, 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)も出版を準備中である。



© 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

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¹、峯岸ゆり子^{1,2}、岩田岳¹

(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シ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、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、病態の詳細な解析と視細胞変性の原因を検討した。

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 シャペロニン是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。

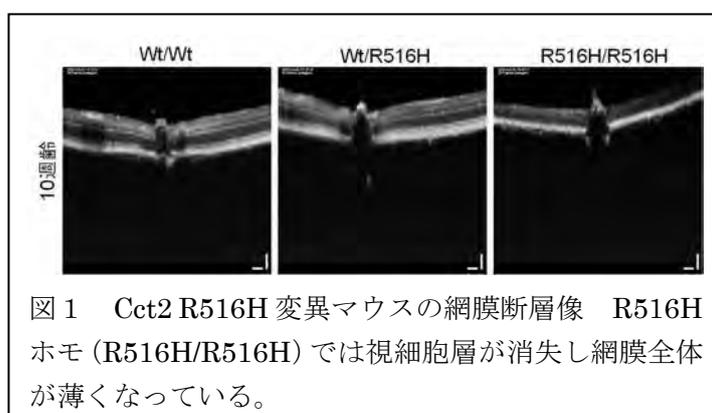
対象および方法

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、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、ノックイン複合ヘテロ接合、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、Cct2 タンパク質の T400P アミノ酸置換を持つマウス系統、R516H アミノ酸置換を持つマウス系統それぞれを得た。かけあわせの結果 T400P ホモは胎生致死だったため、R516H ホモ、T400P/R516H 複合ヘテロについて網膜の構造を OCT 又は免疫染色で観察した。R516H ホモマウスは生後 4 週齢以降に視細胞変性が始まり、生後 10 週齢で視細胞がほぼ消失していた (図 1)。網膜変性が始まる原因を調べるために、変性が始まる直前の 4 週齢で R516H ホモマウスと野生型マウスの網膜組織に含まれるタンパク質を比較したところ、ラベルフリー定量解析により R516H ホモマウスで発現量が高いタンパク質 137 種類、発現量が低いタンパク質 115 種類が同定された。発現量が高いタンパク質の中には核内タンパク質や DNA 修復に関わるものが含まれており、細胞死が始まっていることが示唆された。実際視細胞の一部はアポトーシスマーカーで染色された。一方で発現量の低いタンパク質群には CCT タンパク質群と TRiC/CCT シャペロニンの基質が含まれていた。

T400P/R516H 複合ヘテロマウスは生後 2 週齢で致死となり、その時点で視細胞の変性は見られなかったが、視細胞の位置が乱れていた。R516H ホモマウスで発現が下がっていたタンパク質の一部は T400P/R516H 複合ヘテロマウスでも局在変化が見られ、R516H ホモよりも早い段階



で、全身性の影響が出ている可能性が考えられた。

我々は特に変異体で発現量が低いタンパク質に注目し、シャペロニンを構成する CCT2 の変異がどの分子の発現量の低下を介して網膜視細胞変性につながるのかを検討している。

本研究で用いたタンパク質のラベルフリー定量解析は峯岸ゆり子 (公益財団法人がん研究会 がんプレシジョン医療研究センター) により行われた。

- (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.

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

Yang Pan, Takeshi Iwata

[Introduction]

Glaucoma is a group of heterogeneous diseases characterized by chronic degenerative optic neuropathy, affecting 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 vision loss. Herein, we identified a new *X* mutation in a three-generation Japanese NTG family and demonstrated that the new specific mutation results in haploinsufficiency due to protein loss of function by abnormal exon splicing, confirmed by pSpliceExpress vector-transfected to HEK293T cells, patient-derived iPSCs, and by *X* knock-in (KI) mice. Moreover, both *X* knock-in (KI) and knockout (KO) mice lead to retinal ganglion cell loss and optic nerve head axonal degeneration without evaluated eye pressure, the typical phenotype of NTG, confirmed by OCT, histology, and immunofluorescence.

[Materials and Methods]

Seven affected and five unaffected members, from a Japanese family with dominantly inherited NTG, were clinically investigated. To identify the novel NTG-causing gene, we performed whole-exome sequencing (WES) on all collected samples from the NTG family, including patients and controls. 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 assay was performed to determine the effect of this mutation on mRNA splicing using 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 knockout (KO) mice were established by CRISPR-Cas9. TA-cloning following Sanger sequencing was performed to confirm the splicing in iPSCs derived from patients and in retina of KI mice, respectively. Retinal immunofluorescence was performed to investigate the endogenous retinal expression of *X* protein. Ocular coherence tomographic (OCT) and positive scotopic threshold response (pSTR) were performed to gain further insight into the degeneration of retinal ganglion cells (RGCs). To directly assess the effects of this mutation on human RGCs, the differentiation of iPSC-RGCs was performed.

[Results]

1. Clinical presentation

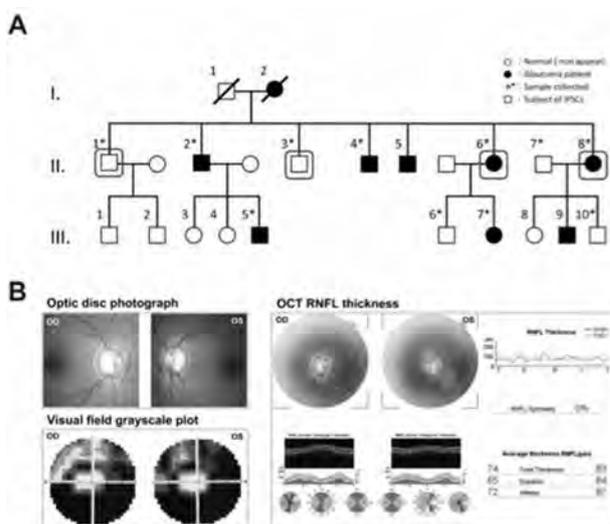


Figure 1. New variant in *X* gene lead to NTG. (A) Pedigree of three-generation NTG family with X mutation. Affected individuals are indicated by solid black symbols. (B) Clinical manifestations of the NTG patient, including optic disc photograph, visual field grayscale plot and OCT results.

2. Identification of the NTG causative mutation

Criterion	Number of variants
Patients amino acid change	19624
Patients common amino acid change	2983
≤1% minor allele frequency in ExAC, gnomAD, HGVD and 4.7KJPN database.	108
In-house 14 controls	5
Family controls	2
Functional prediction by Polyphen2 and SIFT	1

3. The mutation exhibits gain of splicing in vitro

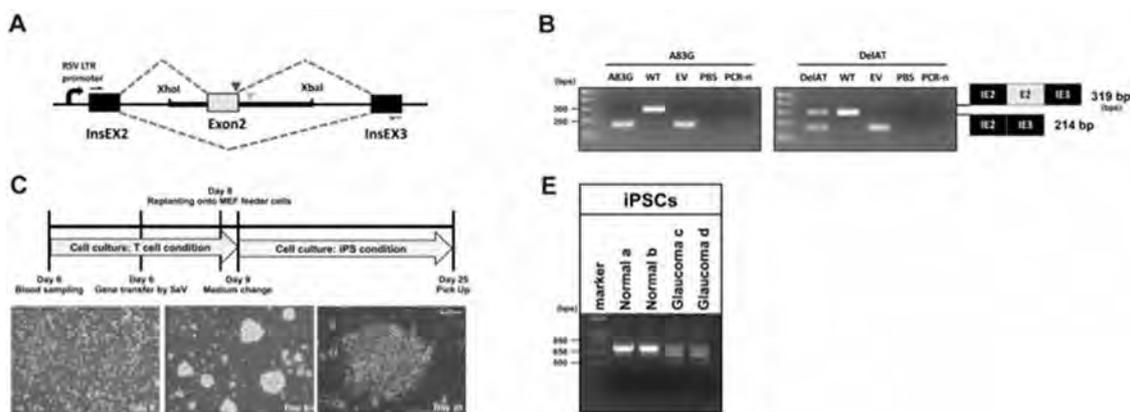


Figure 2. The mutation leads to splicing in transfected HEK293T cells and iPSCs. (A) Splicing construct minigene was generated by incorporating genomic region of the X gene into the pSpliceExpress vector via XhoI and XbaI restriction sites. Vector exons are depicted as black boxes and the X exon 2 is in grey. The locations of

mutations are marked as arrowheads. (B) Gel electrophoresis of RT-PCR products from transfected HEK293T cells. Arrows indicate the primers in a. EV, empty vector; PBS, cells transfected with PBS only; PCR-n, PCR-negative control. Wild-type and mutant transcript contents were determined by Sanger sequencing and depicted to the right of the gel image. (C) Graphic display of iPSC preparation. Collected samples were marked with a red box in Figure 1A. Scale bars: 200 μ m. (E) Gel electrophoresis of RT-PCR products from iPSCs. TA-cloning analysis following Sanger sequencing identified four splicing variants in A83G-iPSCs (glaucoma a/b).

3. The mutation and deficiency result in NTG

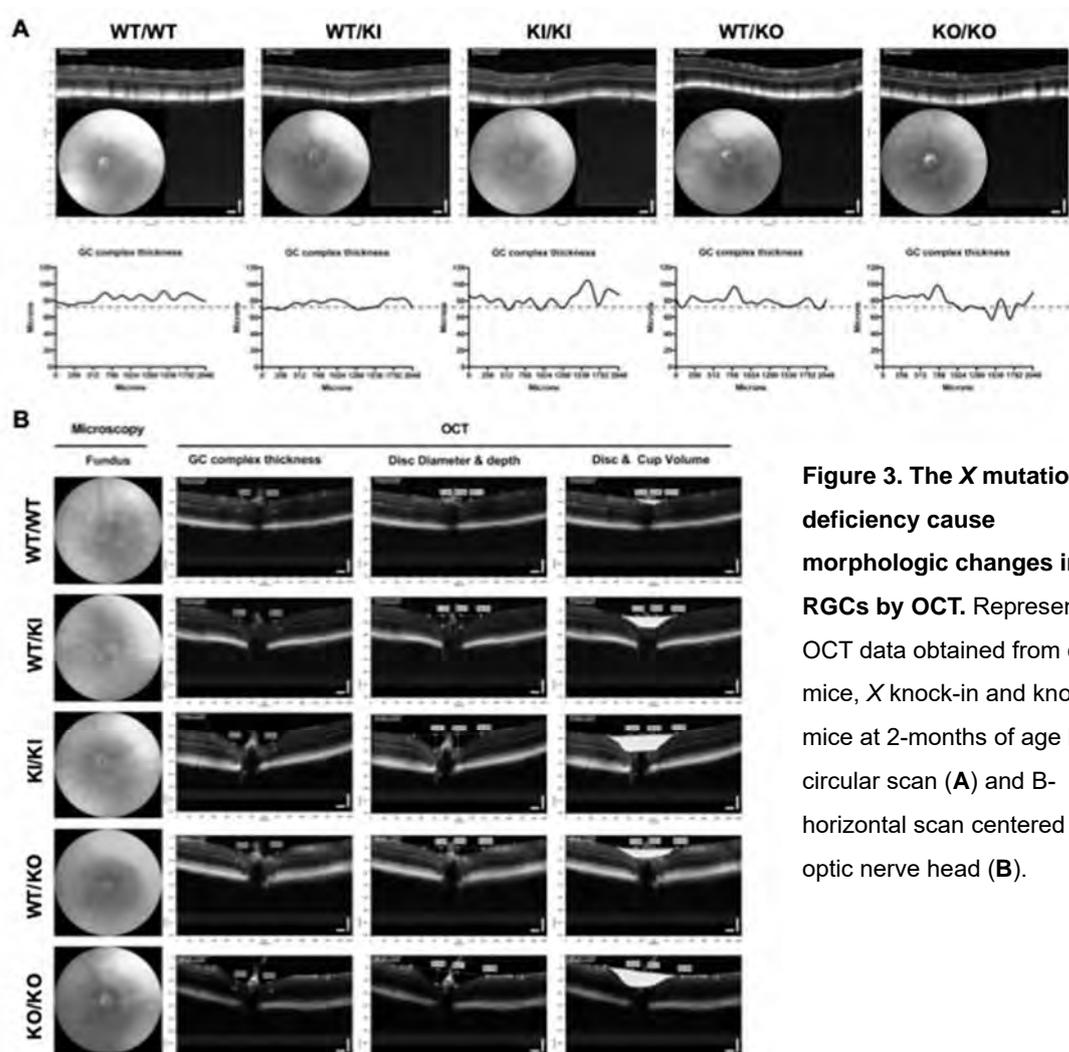


Figure 3. The X mutation and deficiency cause morphologic changes in RGCs by OCT. Representative OCT data obtained from control mice, X knock-in and knockout mice at 2-months of age by B-circular scan (A) and B-horizontal scan centered on the optic nerve head (B).

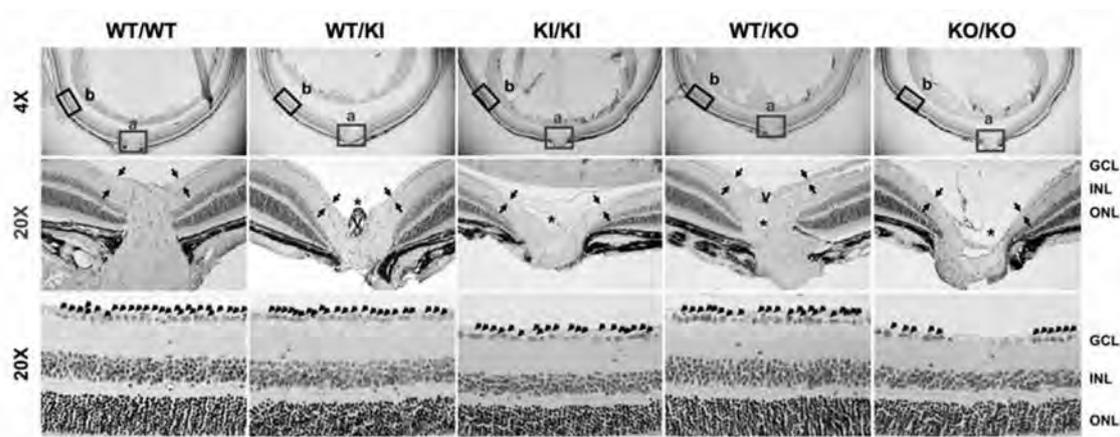


Figure 4. The *X* mutation and deficiency cause glaucoma. Hematoxylin and eosin (H&E) staining images of murine retinal sections. At 2-months of age, the optic nerve head (red box) and nerve fiber layer (black box) in control mice appear normal. In contrast, KI/KI mice have considerable nerve damage, and KO/KO mice display no nerve fiber layer and optic nerve head excavation. INL, inner nuclear layer; ONL, outer nuclear layer; GCL, ganglion cell layer.

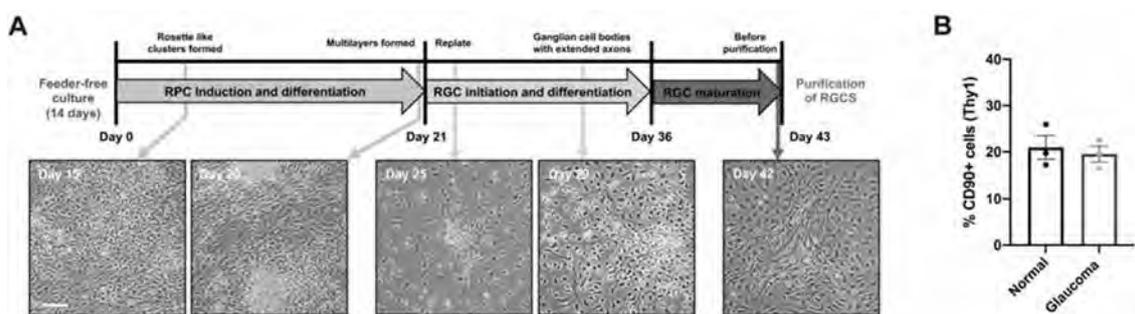


Figure 5. Differentiation of iPSC-RGCs. (A) Graphic display of iPSC-RGCs differentiation. Scale bars: 100 μ m. (B) Quantification of percent CD90 positive cells.

[Conclusions]

Collectively, our results have demonstrated that the new *X* mutation identified in the Japanese NTG family leads to loss of function by abnormal mRNA splicing. Further, both KI and KO mice showed a 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)

2021 年度業績集

目 次

1. 政策医療企画研究部	79
2. 視覚研究部	95
3. 聴覚・平衡覚研究部	103
4. 人工臓器・機器開発研究部	115
5. 分子細胞生物学研究部	123

政策医療企画研究部

臨床疫学研究室

[論文]

1. Tanaka M, Bito S, Enzo A, Okita T, Asai A Cross-sectional survey of surrogate decision-making in Japanese medical practice. BMC Med Ethics, 2021 Sep 24;22(1):128. doi: 10.1186/s12910-021-00698-0
2. Enzo A, Okita T, Asai A. Changing our perspective: Is there a government obligation to promote autonomy through the provision of public prenatal screening? Bioethics. 2021;35:40–46
3. 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. 2021; 22: 5
4. Asai A, Okita T, Tanaka M, Bito S, Ohnishi M. Physician use of the phrase “due to old age” to address complaints of elderly symptoms in Japanese medical settings: The merits and drawbacks. Clinical Ethics. 2022;17(1):14-21
5. Matsumura S, Ozaki M, Kanno T, Iioka T, Bito S. Essential information for transition of care for frail elderly patients in Japan: A qualitative study. J Gen Fam Med. 2021 Jul 9;23(1):24-30. doi: 10.1002/jgf2.478. eCollection 2022 Jan. PMID: 35004107 Free PMC article
6. Asai A, Okita T, Bito S. Discussions on Present Japanese Psychocultural-Social Tendencies as Obstacles to Clinical Shared Decision-Making in Japan. Asian Bioeth Rev. 2022 Jan 17:1-18. doi: 10.1007/s41649-021-00201-2. Online ahead of print. PMID: 35069883 Free PMC article
7. 浅井篤、大北全俊、尾藤誠司 共同意思決定過程において患者が注意した方がよい点についての考察 CBEL Report(2433-8443)4 巻 1 号 Page15-28(2021.10)
8. 松村真司 都市部の在宅医療.地域医学 2021;35 巻 4 号 357-362
9. 福山美季、浅井篤 治療目的のプラシーボをめぐる倫理的議論の動向 一看護職における議論に焦点を当てて— 日本看護倫理倫理学会誌 2022 : 14(1):12-20
10. 田中雅之、松村真司 「患者-A I - 医療者関係」となった環境における医師の役割と責任. 総合診療 2022 : 32(3):341-345
11. 浅井篤、大北全俊 「意思決定支援」の技法 総合診療 2022 : 32(3) : 325-329
12. 松村真司 診療施設のマネジメントと質管理 カレントセラピー 2022: 40(2):187-190

[総説]

1. 尾藤誠司 プライマリ・ケアの理論と実践(第 128 回) マルモ事例における意思決定ジレンマ 「正解」よりも「落としどころ」を 日本医事新報(0385-9215)5099 号 Page12-13(2022.01)
2. 尾藤誠司 ”近未来医師”のコンピテンシー「ポスト問題解決思考」と2つの「思考OS」、総合診療 32(3) pp308-313 医学書院 2022.3.15

[著書]

1. Okita T, Asai A, Tanaka M, Kadooka Y. Bioethical and human rights issues of indigenous peoples in Japan, with a particular focus on the Ainu. In Linda Briskman, Deborah Zion and Alireza Bagheri edition. Indigenous health ethics, London, An appeal to human rights World Scientific, 2021:47-68
2. Asai A, Ishimoto H, Masaki S, Kadooka Y. Abortion Shinto Perspective. In Alireza Bagheri, Religious and Non-Religious Perspectives on Abortion: Switzerland, Springer Nature, 2022:In press
3. 松村真司 プライマリ・ケアを専門とする医師を目指す.日本プライマリ・ケア連合学会編.日本プライマリ・ケア連合学会 基本研修ハンドブック 改訂第3版:日本、南山堂、2021年:2-8

[学会発表]

[講演、講義]

1. 尾藤誠司 医療の質向上のための体制整備事業におけるキックオフセミナー講師 公益財団法人日本医療機能評価機構 オンライン 2021.5.14-6.18
2. 尾藤誠司 医学部4年生講義「臨床倫理」 福島県立医科大学 オンライン 2021.6.4
3. 尾藤誠司 コロナ禍での臨床倫理を考える 第5回国立病院ソーシャルワーカー協議会全国研修会 オンライン 2021.6.12
4. 尾藤誠司 今日の医療と生活・社会「将来の医師像・医療者像」 獨協医科大学医学部公衆衛生学講座 オンライン 2021.6.15
5. 尾藤誠司 第23回日本医療マネジメント学会学術総会 シンポジウム「IoT・ビッグデータ・AI時代の医療と介護」 オンライン 2021.6.26
6. 尾藤誠司 医療におけるトラスト CRDS 俯瞰セミナーシリーズ「トラスト研究俯瞰」 国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター オンライン 2021.7.30
7. 尾藤誠司 トラスト俯瞰研究セミナーシリーズの総括 CRDS トラスト研究俯瞰ワークショップ 国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター オンライン 2021.10.1
8. 尾藤誠司 アドバンス・ケア・プランニング(ACP)～自分らしく生きるために～ 群馬民医連第57回学術集談会 群馬県民主医療機関連合会 オンデマンド 2021.10.30
9. 尾藤誠司 令和3年度厚生労働省委託事業「人生の最終段階における医療・ケア体制整備事業」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 2021.11.21
10. 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 2021.12.1 12.8
11. 尾藤誠司 臨床倫理コンサルテーションについて 臨床倫理コンサルテーションチーム研修会、福島県立医科大学 オンライン 2022.1.20
12. 尾藤誠司 医療の質向上のための体制整備事業 第3回医療の質向上のためのコンソ

ーシム 公益財団法人日本医療機能評価機構 オンライン 2022.2.19

13. 尾藤誠司 医療の質向上のための体制整備事業 パイロット最終報告会、公益財団法人日本医療機能評価機構 オンライン 2022.3.3

[その他]

1. 尾藤誠司 (書籍用取材)「未来の死を考える～死から問うテクノロジーと社会」 一般社団法人 Whole Universe オンライン 2021.7.14
2. 尾藤誠司 (取材)「すれ違いの科学」 情報誌「BRIDGE」 第一三共株式会社 オンライン 2021.8.4
3. 尾藤誠司 (取材) 最善の治療を受けるために知っておくべき患者の心得 週刊女性主婦と生活社 オンライン 2021.8.16
4. 尾藤誠司 医療の質向上のための体制整備事業 パイロットにおける病院間の Teams を使ったコミュニケーション支援 公益財団法人日本医療機能評価機構 オンライン 2021年9月21日～2022年3月末日
5. 尾藤誠司 AI時代の臨床的・スキル—君は生き延びることができるか? 総合診療 2022年3月号特集ゲストエディター 医学書院 2022.3.15

高齢者ケア研究室

[論文]

1. Murata Y, Mori N, Kagawa N, Okuma 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. *Int J STD AIDS*. 2021 Apr;32(5):483-485. doi: 10.1177/0956462420972224. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33570479. IF:1.359
2. Fukuyasu Y, Kataoka HU, Honda M. Iwase T, Ogawa H, Sato M, Watanabe M, Fujii C, Wada J, DeSantis J, Hojat M, Gonnella JS. The effect of Humanity care methodology on improving empathy: a six-year longitudinal study of medical students in Japan. *BMC Med Educ*. 2021 Jun 4;21(1):316. doi: 10.1186/s12909-021-02773-x. PMID: 34088308; PMCID: PMC8176710 IF:2.372
3. Kobayashi M. Ito M, Iwasa Y, Motohashi Y, Edahiro A, Shirobe M, Hirano H, Gineste Y. Honda M. The effect of multimodal comprehensive care methodology training on oral health care professionals' empathy for patients with dementia. *BMC Med Educ*. 2021 Jun 3;21(1):315. doi: 10.1186/s12909-021-02760-2. PMID: 34082730; PMCID: PMC8176594. IF:2.372
4. Sumioka H, Shiomi M, Honda M. Nakazawa A. Technical Challenges for Smooth Interaction With Seniors With Dementia: Lessons From Humanity™. *Front Robot AI*. 2021 Jun 2;8:650906. doi: 10.3389/frobt.2021.650906. PMID: 34150858; PMCID: PMC8207295 IF:4.331
5. Kobayashi M. Honda M. The effect of a multimodal comprehensive care methodology for family caregivers of people with dementia. *BMC Geriatr*. 2021 Jul 22;21(1):434. doi: 10.1186/s12877-021-02373-w. PMID: 34294036; PMCID: PMC8296621. IF:3.737
6. Miwako Honda. Saki Une. Yves Gineste. Atsushi Nakazawa, Development of educational system for paramedics specializing to dementia elderlies analyzed by artificial intelligence and its learning effects. *Alzheimer's Association International Conference. Alzheimer's Dement*. 2021 Dec 31;17(suppl 8) e051576 IF:21.566
7. 本田美和子 緩和ケアの臨床でコミュニケーションを処方する：優しさを伝えるケア技術・ユマニチュード入門 *Skin Cancer* 36(2);120-126, 2021
8. 本田美和子 ひとの自律と自立を支え共生社会を実現させるマルチモーダル・ケア：ユマニチュード *Dementia Japan*. 35(4); 605, 2021
9. 本田美和子 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード マルチモーダルケア技法の理論と臨床実践, 日本ロボット学会学術講演会予稿集, 39-ROOBUNNO.2G1-01, 2021, online journal.
10. 松島 佳苗,長岡 千賀,アンミー,伊藤凌太郎,加藤 寿宏,吉川 左紀子,中澤 篤志, イヴ・ジネスト,安藤 夏子,岩元 美由紀,本田美和子. 自閉スペクトラム症児の母子相互作用のマルチモーダル分析—言語発達の水準が異なる 2 事例の比較—.電子情報通信学会技術研究報告 121(37);11-16,2021
11. 長岡 千賀,アンミー, 松島 佳苗,伊藤凌太郎,加藤 寿宏,吉川 左紀子,中澤 篤志,

イヴ・ジネスト,安藤 夏子,岩元 美由紀,本田美和子,自閉スペクトラム症児の母子相互作用のマルチモーダル分析 快情動の表出と顔向けの共起関係. 日本心理学会大会論文集, 85;188,2021

12. 本田美和子. 高齢社会をささえる臨床医に役立つ multimodal care communication: ユマニチュード, 日本化学療法学会雑誌 69(supplement A);176-177,2021
13. 本田美和子, 小笠原太 草野愛 津々見瑞恵 福永暖奈 中村英樹 永井美保子 国立病院機構の診療ネットワークを利用した HIV 感染症診療従事医師育成体制の構築- 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に基づく長期療養サポート啓発資料作成-. 令和 2 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)報告書, 136-138, 2021
14. 中村英樹 森伸晃 片山充哉 本田美和子 エイズ治療拠点病院における診療看護師の活動, 日本エイズ学会誌, 2022;24:29-32

[著書]

1. イヴ・ジネスト,ロゼット・マレスコッティ,本田美和子. 任性照護法入門 (ユマニチュード入門) : 如果出版,2021.5 初版
2. 本田美和子. 第 8 章 高齢者福祉領域の心理学的支援 3 認知症支援の実際と知見「ユマニチュード」. 福祉心理学 日本福祉心理学会研修テキスト,2021.10.20 初版,p231-235, 明石書店
3. 本田美和子. 第 4 章第 5 節 1 ユマニチュード. 最新 介護福祉士養成講座 13 認知症の理解 第 2 版,2022.2.1 ,p225-229,中央法規出版

[学会・研究会発表]

1. Miwako Honda. Impact of COVID-19 on ASEAN Ageing Society International conference on Geriatric Medicine and Gerontology 2021 under the ASEAN Centre for Active Ageing and Innovation (ACAI) on 27-28 April 2021 at Pullman Bangkok King Power, Thailand
2. Miwako Honda, Saki Une, Yves Gineste, Atsushi Nakazawa, The use of artificial intelligence to analyze the effect of the multimodal comprehensive care methodology training for emergency medical personnel to transfer dementia elderlies to acute care hospitals. Alzheimer's Association International Conference Satellite Symposium, 2021.5.12-13, online
3. Atsushi Nakazawa, Miwako Honda, Saki Une, Yves Gineste. First person video analysis for evaluating skill level in the Humanity tender care technique. Alzheimer's Association International Conference Satellite Symposium, 2021.5.12-13, online
4. Miwako Honda, Saki Une, Yves Gineste, Atsushi Nakazawa, Development of educational system for paramedics specializing to dementia elderlies analyzed by artificial intelligence and its learning effects. Alzheimer's Association International Conference, 2021.7.26-30 online
5. Miwako Honda, Masaki Kobayashi. Developing computing evaluation system of

multi-modal communication skill of physicians in geriatric medicine by video analysis and eye-tracker with artificial intelligence. European Union Geriatric Medicine annual meeting, Athens, Greece, 2021.10.11, online

6. Atsushi Nakazawa, Miwako Honda. Cognitive Psychology for Care. Care-led innovation: The case of elderly care in France and Japan, 16 December 2021 online
7. Miwako Honda, Atsushi Nakazawa. Care-led innovation: the case of elderly care in France and Japan. Franco-Japonaise INNOVCARE Conference 2021.12.16, online
8. 本田美和子. 優しさをつたえる技法・ユマニチュード.東京医療保健大学アカデミア看護研究会,2021.5.7 online
9. 本田美和子. 第95回日本感染症学会学術講演会 高齢者向けのユマニチュード・第69回日本化学療法学会総会.2021.5.7 ハイブリッド
10. 本田美和子. 教育講演 ユマニチュード～研究をとおして～ 第12回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会. 2021.5.21～7.21 オンデマンド
11. 松島 佳苗,長岡 千賀,アンミー,伊藤凌太郎,加藤 寿宏,吉川 左紀子,中澤 篤志,イヴ・ジネスト,安藤 夏子,岩元 美由紀,本田美和子. 自閉スペクトラム症児の母子相互作用のマルチモーダル分析ー言語発達の水準が異なる2事例の比較ー.電子情報通信学会ヒューマンコミュニケーション基礎(HCS)研究会,2021.5.24-25
12. 本田美和子. がん診療に活かすコミュニケーション 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会.2021.7.10 ハイブリッド開催
13. 本田美和子.優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード マルチモーダルケア技法の理論と臨床実践, 日本ロボット学会学術講演会、2021.9.8 online
14. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード.日本ロボット学会セッションG 2021.9.10 online
15. 本田美和子.優しさを伝えるマルチモーダル・コミュニケーションケア技法：ユマニチュード, 第54回日本薬剤師会学術大会, 2021.9.20 ハイブリッド開催
16. 本田美和子. ひとの自律と自立を支え共生社会を実現させるマルチモーダル・ケア：ユマニチュード. 第40回日本認知症学会学術集会 オンラインシンポジウム9「共生の時代における認知症ケア～自立・自律の理念と実践」,2021.11.26-28 オンデマンド
17. 本田美和子. 優しさをつたえるケア技術：ユマニチュード. 2021年度日本褥瘡学会・在宅ケア推進協会 東北地区床ずれセミナー, 2022.2.6 online

[講演]

1. 本田美和子. 高齢者とは. 武蔵野大学・介護事業マネジメント講座,2021.4.19 ハイブリッド
2. 本田美和子. 佛教大学保健医療技術学部看護学科 優しさを伝えるケア技術 ユマニチュード® 2021.5.15 online
3. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード 群馬認知症アカデミー 2021.6.6
4. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード®. 品川医師会 勉強会 2021.7.9 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®.第 57 回輝生会研究発表会 ,2021.7.18 online
6. 本田美和子. ユマニチュードと脳科学・情報医学. 一般社団法人応用化学コンソーシアム 第1回 脳から考える情報医療と情報医学講演,2021.8.17 online
7. 本田美和子. 歯科訪問診療における認知症患者の対応. 長野県歯科医師会, 2021.9.23-26 オンデマンド
8. 本田美和子. 認知症の医学とユマニチュード. 武蔵野大学・介護事業マネジメント講座, 2021.10.4 online
9. イヴ・ジネスト, 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード®. 小県医師会記念学術講演会, 2021.10.14
10. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード®. 颯田奨学生講演, 2021.10.23
11. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード®. 一般社団法人秋田県介護福祉士会 介護の日記念イベント：市民向け講演会, 2021.10.31 online
12. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード®. 栃木県看護協会小山地区支部講演, 2021.11.13 online
13. 本田美和子. 認知症の科学的介護の現状について. 大分県老人福祉施設協議会 令和3年度大分県高齢者福祉施設等実践研究 WEB 大会講演, 2021.11.17 online
14. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード®. 神奈川県医師会 在宅医療センター講演, 2021.12.14 online
15. 本田美和子. 優しさを伝えるマルチモーダル・ケア技法 ユマニチュード ～コミュニケーションを処方する～. 岡山大学病院 卒後研修センター, 2022.1.19 online
16. 本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード ～認知症の方の生活を支えるために～. 放送大学長崎学習センター 公開講座, 2022.2.20 ハイブリッド
17. 本田美和子. 認知症患者さんと向き合っ (ユマニチュード) . 鹿児島県リハビリテーション看護研究会 閉会記念講演, 2022.2.26 online

[その他]

1. 新聞報道：本田美和子. 「仮想高齢者」が練習相手 介護の技伝承 効率も重視, 読売新聞 第 52430 号 13 面, 2021.12.9.
2. 新聞報道：本田美和子. 人を尊重するケア「ユマニチュード」患者が変化 驚く看護学生, 東京新聞 2022 年 3 月 9 日オンライン版
3. 教育：本田美和子. マルチモーダル・ケアコミュニケーション：ユマニチュード. 奈良県立医科大学 医学科 4 年生統合臨床講義「行動科学Ⅱ」, 2021.4.5 オンデマンド
4. 教育：本田美和子. 長崎大学医学部 医と社会Ⅲ (包括) .2021.4.7 online
5. 教育：本田美和子. ユマニチュードとは. 帝京平成大学薬学部 薬学部 6 年生 医薬特別講義Ⅲ, 2021.4.28 online
6. 教育：本田美和子. ユマニチュードによるケア・コミュニケーション技法について. 慶應大学病院 師長研修, 2021.8.31
7. 教育：本田美和子. 高齢者の救急医療 (ユマニチュード) . 福岡市消防学校 令和 3 年度福岡市消防学校初任 51 期基礎教育 (救急教育) , 2021.9.16

8. 教育：本田美和子. 看護ケアとユマニチュードⅠ. 富山県立大学看護学部 令和3年度集中講義「看護ケアとユマニチュードⅠ」,2021.9.27-30
9. 教育：本田美和子. ユマニチュードについて. 群馬大学医学部 医系の人間学, 2021.10.22
10. 教育：本田美和子. 福岡市消防局救急隊 day1, 2021.11.5
11. 教育：本田美和子. 福岡市消防局救急隊 day2, 2021.11.25
12. 教育：本田美和子. 旭川医科大学, 2021.12.1, 2021.12.6
13. 教育：本田美和子. 富山県立中央病院4日間研修 1, 2021.12.7-10
14. 教育：本田美和子. 富山県立中央病院4日間研修 2, 2021.12.13-16
15. 教育：本田美和子. 認知症の医学とユマニチュード. 武蔵野大学 武蔵野大学・介護事業マネジメント講座, 2021.10.4
16. 教育：本田美和子. 優しさを伝えるケア技術：ユマニチュード®. 石巻赤十字病院 認知症ケアチーム研修会, 2021.11.8 online
17. 教育：本田美和子. 岡山大学医学部医学科 医学科2年生 プロフェッショナリズムⅡ, 2021.2.21 online
18. 教育：本田美和子. がん治療における認知症せん妄ケアの Best Practice. NTMC がん治療セミナー, 2022.3.3 online
19. 記事執筆：本田美和子. どうやって進めるの?.高齢者ケア エキスパートナース 2021.4 VO1.37 No.4,p144-146, 照林社
20. オンライン連載：本田美和子. 『雨宿りの木』生活者のための医療と介護のはなし,「ミシマ社のウェブ雑誌「みんなのミシマガジン (通称ミシマガ)」,
 - 第1回 自分を守る 2022.5.25
 - 第2回 医療を相手に受け取ってもらうための新しい一手 2022.6.24
 - 第3回 ユマニチュードを学びにフランスへ 2022.7.29
 - 第4回 ユマニチュード誕生の原体験 2022.8.29
 - 第5回 「ケアをする人」の定義 2022.9.29
 - 第6回 「人」らしさとは何か 2022.10.29
 - 第7回 「あなたのことを大切に思っています」と伝えるための手段 2022.11.29
 - 第8回 相手と良い関係を結ぶための見方 2022.12.27
 - 第9回 相手と良い関係を結ぶための話し方 2022.1.30
 - 第10回 相手と良い関係を結ぶための触れ方 2022.2.27
21. 記事執筆：本田美和子. カルテの余白 ケアの現場に「魔法」をもたらすコミュニケーションの技術. One hour 2021.6, p11-12,大同生命
22. 記事執筆：本田美和子. 「ユマニチュード」ってどんなもの?. 月刊誌「Wedge」インタビュー・木村俊介氏連載「背負うということ」2021年8月号
23. 記事執筆：本田美和子. 特集1 ユマニチュードの考案者が語る「日本の老人ホームへの導入効果」. あいらいふ 2021.8-9月号,p20-124,あいらいふ
24. 記事執筆：本田美和子. 特集 認知症への理解と対応. へるすあっぷ 21 2022.03 NO.449 ,p12-13,法研
25. 記事執筆：本田美和子. みんなが幸せになる優しさを伝えるケア技術ユマニチュード. ケアパーソン 2022Vol.4,p4-7,イージーゴー

26. 記事執筆：本田美和子. 認知症の介護は「アイコンタクト」で劇的にラクになる.NHK ガッテン！フランス発のコミュニケーションケア技法を徹底公開！ 2022,3 特別編集ダイジェスト版 p2-11, 主婦と生活社.
27. 記事執筆：本田美和子. 「ユマニチュード」と“まなざし”を解析する AI. 総合診療第 32 巻・第 3 号,p352-354,医学書院,

医療経営情報研究室

[論文]

1. Akiyoshi R, Shindo M and Kaga K: Subcortical deafness as a subtype of auditory agnosia after injury of bilateral auditory radiations caused by two cerebrovascular accidents-normal auditory brainstem responses with I-VII waves and abolished consciousness of hearing-. Acta Otolaryngol, 141(4):374-380, 2021 Impact factor 1.494
2. Matsuda S, Kaga K: Charcot-Marie-Tooth disease with long-term follow-up on auditory neuropathy-After cochlear implantation or hearing aid use. Otol Neurotol, 42(6):e635-e642, 2021 Impact factor 2.311
3. Tanioka H, Tanioka S, Kaga K: Why Covid-19 is not so spread in Africa: How does ivermectin affect it? medRxiv, 26 March 2021
4. 木村優介, 加我君孝: Galvanic VEMP によって明らかとなった Auditory Neuropathy の前庭神経障害. Otol Jpn, 31(2):161-167、2021.2
5. 富澤晃文, 坂田英明, 加我君孝: 先天性 auditory neuropathy spectrum disorder 5 症例の長期経過—タイプ鑑別と感覚補償について—. 教育オーディオロジー研究、15:1-12、2022.3

[総説]

1. 加我君孝: 聴覚皮質中枢誘発電位検査. 耳鼻頭頸、93(4):314-319、2021
2. 加我君孝: 先天性難聴児を持つ両親への医学的支援と心理的ケア. JOHNS、37(4):384-388、2021.4
3. 加我君孝: 外来での手軽な眼振の観察と動画の記録方法. JOHNS、37(9):1257-1260、2021.9
4. 加我君孝: よくわかる医療文書の書き方 身体障害者福祉法と文書作成 言語障害. JOHNS、37(10):1289-1292、2021.10
5. 松田信作, 南修司郎, 加我君孝: 症例をどうみるか. 小児期の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. JOHNS、37(7):765-770、2021.7
6. 松田信作, 加我君孝: Charcot-Marie-Tooth 病に伴う auditory neuropathy に対する人工内耳と補聴器. JOHNS、38(2):211-215、2022.2
7. 加我君孝, 関口香代子, 榎本千江子: 視覚聴覚二重障害と人工内耳による聴覚の再獲得. JOHNS、38(2):217-221、2022.2
8. 加我君孝: 特集 小児難聴を究める! 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. 耳鼻頭頸、93(8):582-587、2021
9. 加我君孝: 特集Ⅱ. 視覚とその周辺. 視覚と聴覚. 脳神経内科、95(2):213-220、2021
10. 木村優介, 加我君孝: 側頭骨組織病理標本によるヒト胎生期の内耳発生と 18 トリソミー症例の内耳形態の特徴. Otol Jpn、31(4):390-396、2021.12
11. 穂吉亮平, 加我君孝: 脊椎動物の脳・脳幹の組織学的標本からヒトの脳の起源を探る. Otol Jpn、32(1):39-46、2022.2

12. 松田信作、加我君孝：ラセン孔列と上、中篩状斑の形態学的検討. *Otol Jpn*, 32(1):47-51、2022.2

[著書]

1. 加我君孝：6.生物音響 6.2 聴覚系. 安藤彰男編著：日本音響学会編 音響学講座 10. 音響学の展開、コロナ社、東京、pp185-195、2021.9.6

[その他]

1. 加我君孝：日本耳科学会 30 周年記念企画「歴代理事長鼎談」基調講演 耳科学はどこから来たのか、どこへ行くのか. 日本耳科学会 30 周年記念誌 *Otol Jpn, Suppl. Vol.31*, pp10-13、2021
2. 加我君孝：医学歴史ミュージアムの紹介 43. ハンガリー・ブダペスト国立ゼンメルワイスの医学歴史博物館. 東大病院だより、No.101、pp12-14、2021.4
3. 加我君孝：医学歴史ミュージアムの紹介 44. スペイン・マドリード カハール・ミュージアムとプラド美術館、No.102、pp10-13、2021.8
4. 加我君孝：医学歴史ミュージアムの紹介 45. 北イタリアのパドヴァ大学旧医学部本館－人体解剖のヴェサリウス、科学者のガリレオが活躍. No.103、pp10-13、2021.12
5. 加我君孝：手洗いとマスクによる感染予防の世界史. 颯田医学奨学通信、No.28、pp5-7、2021.10.23.
6. 野村恭也、加我君孝：古典あれこれ. Robert S. Kimura, DMSc－内リンパ水腫実験動物モデルのパイオニア－. *JOHNS*, 37(5):533-37、2021.5
7. 加我君孝、野村恭也：古典あれこれ. 聴覚生理学のパイオニア勝木保次とその功績. *JOHNS*, 37(8):862-867、2021.8
8. 加我君孝：古典あれこれ. ラモニ・カハールによる中枢聴覚・前庭半規管神経系. *JOHNS*, 37(11):1478-1483、2021.11
9. 加我君孝：古典あれこれ. Camillo Golgi の神経細胞と樹状突起の黒い染色. *JOHNS*, 38(1):98-102、2022.1

[学会・研究会発表]

1. 穂吉亮平、進藤美津子、加我君孝. 左側頭・頭頂葉の広範囲な梗塞により聴覚理解に障害を呈した 1 例の 10 年間の経過－回復と非回復の機能比較－. 日耳鼻頭頸部外科学会東京都地方部会第 232 回学術講演会、中央区+オンデマンド、2021. 7. 17
2. 橋奈津美、加藤秀敏、南修司郎、加我君孝. 軟骨伝導補聴器と骨導補聴器の聴取成績と助成制度の現状. 第 22 回日本語聴覚学会、名古屋市、2021. 6. 18-19
3. 穂吉亮平、加我君孝. ヒト ABR の VI・VII 波の起源について－脳血管障害後の両側聴皮質・聴放線障害 6 症例とヘルペス脳炎 4 症例の考察－. 第 66 回日本聴覚医学会総会、品川区、2021. 10. 21-22
4. 小淵千絵、笹目友香、山本弥生、川瀬哲明、岡本康秀、阪本浩一、加我君孝、岡本英彦、野口佳裕. 聴力正常な聴き取り困難例における聴覚的注意能力について－両耳分離聴下での聴覚二重課題による検討－. 第 66 回日本聴覚医学会総会、品川区、2021. 10. 21-

5. 加我君孝、山本聡. 聴力の温度感受性 Auditory Neuropathy 症例～10年の経過と TRP チャンネル～. 日耳鼻頭頸部外科学会東京都地方部会第 233 回学術講演会、中央区、2021.12.11
6. 穂吉亮平、加我君孝. 漢字かな交じり文の読字眼球運動への温度眼振刺激による影響. 日耳鼻頭頸部外科学会東京都地方部会第 233 回学術講演会、中央区、2021.12.11
7. 穂吉亮平、進藤美津子、加我君孝. 漢字かな交じり文の読字眼球運動への右耳冷水温度眼振刺激による影響. 日耳鼻頭頸部外科学会東京都地方部会第 234 回学術講演会、中央区+オンデマンド、2022.3.5

[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！—東京都の取り組みの効果と不運な地方の少女の例—. 令和 3 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」、目黒区、2021.4.28
2. 加我君孝. わが国のめまい研究のパイオニア 山川強四郎、Robert Kimura、鈴木淳一の 3 先生の足跡. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会城東ブロック 第 29 回めまいときこえの懇話会、中央区+ WEB 配信、2021.6.10
3. 加我君孝. ERA と ERP における発見と脳の起源、臨床応用. 第 1 回 ERA・ERP 研究会、新宿区+WEB 配信、2021.7.4
4. 加我君孝. 小児耳鼻咽喉科学の世界の歩み. 第 16 回日本小児耳鼻咽喉科学会、大阪市、2021.7.8
5. 加我君孝. 味覚と嗅覚と脳のしくみ～どのようにして味わい、脳のどこで楽しむか～. 東京医療保健大学世田谷キャンパス 医療栄養学概論Ⅱ. オンデマンド配信、2022.1.17-21
6. 加我君孝. 後迷路性難聴の検査と症状. 令和 4 年度聴力測定技術講習会 第 25 回聴覚医学・医師講習会、品川区、2022.2.18

[その他]

1. 加我君孝. (司会) 会長講演「耳鼻咽喉科の魅力と次世代人材育成」. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、京都市+オンデマンド配信、2021.5.13
2. 加我君孝. (司会) イブニングセミナー「高齢者転倒予防の新機軸」. 第 80 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会、千代田区+オンデマンド配信、2021.11.10
3. 加我君孝. (司会) 会長講演「私のめまい研究」. 第 80 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会、千代田区+オンデマンド配信、2021.11.10
4. 加我君孝. (座長) 第 3 部小児感覚器医療の新たな課題と動向. 第 15 回 WEB 感覚器シンポジウム 小児感覚器疾患の医療～発達障害と難病・稀少疾患への展開～、港区+Live 配信、2022.3.11

臨床研究・治験推進室

[講演]

1. 石井 友里

倫理審査委員会・治験審査委員会の役割と機能

国立病院機構本部主催 2021 年度初級者臨床研究コーディネーター養成研修，東京，
2021.9.28

視覚研究部

視覚研究部

【論文】

1. 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*; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group. *Corresponding author. Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques. *Br J Ophthalmol*. 2021 Sep;105(9):1272-1279. Epub 2021 Apr 20. IF 4.638
2. Ahn SJ, Yang L, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Nakamura N, Iwata T, Kim MS, Mun Y, Park JY, Joo K, Park KH, Miyake Y, Sui R*, Fujinami K*, Woo SJ*; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group.*Co-corresponding authors Visual Field Characteristics in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report No. 3.*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Jan 3;63(1):12. IF 4.799
3. Georgiou M*, Finocchio L*, Fujinami K*, Fujinami-Yokokawa Y, Virgili G, Mahroo OA, Webster AR, Michaelides M. *Co-first authors X-Linked Retinoschisis: Deep Phenotyping and Genetic Characterization. *Ophthalmology*. 2021 Nov 23:S0161-6420(21)00911-8. IF 12.079
4. Oishi A*, Fujinami K*, Mawatari G, Naoi N, Ikeda Y, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo H, Mizota A, Shinoda K, Kusuhara S, Nakamura M, Iwata T, Tsujikawa A, Tsunoda K. *Co-first authors Genetic and Phenotypic Landscape of PRPH2-Associated Retinal Dystrophy in Japan. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 18;12(11):1817. IF 4.096
5. Yamada Y§, Fujinami K*§, Eguchi T, Takefuji H, Mori N. *§Co-first/corresponding authors. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults after Mild SARS-CoV-2 Infection, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2021 Jun;27(6):1740-1742. Epub 2021 Apr 6. IF 6.994
6. Yamazawa K*, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K*. *Co-corresponding authors A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder.*Hum Genome Var*. 2021 Dec 17;8(1):46. IF NA
7. 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*. 2021 Aug 1;41(8):1618-1626. IF 4.256
8. 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, Ayuso C, 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*. 2021 Oct;230:1-11. Epub 2021 Mar 15. IF 5.258
9. Schönbach EM, Strauss RW, Cattaneo MEGV, Fujinami K, Birch DG, Cideciyan AV, Sunness JS, Zrenner E, Sadda SR, Scholl HPN; ProgStar Study Group. Longitudinal Changes of Fixation Stability and Location Within 24 Months in Stargardt Disease: ProgStar Report No. 16. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jan;233:78-89. Epub 2021 Jul 21. IF 5.258
 10. Georgiou M, Fujinami K, Michaelides M. Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and endpoints-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Apr;49(3):270-288. Epub 2021 Mar 20. IF 4.207
 11. Maile H, Li JO, Gore D, Leucci M, Mulholland P, Hau S, Szabo A, Moghul I, Balaskas K, Fujinami K, Hysi P, Davidson A, Liskova P, Hardcastle A, Tuft S, Pontikos N. Machine Learning Algorithms to Detect Subclinical Keratoconus: Systematic Review. *JMIR Med Inform*. 2021 Dec 13;9(12):e27363. 5.428
 12. Schönbach EM, Janeschitz-Kriegl L, Strauss RW, Cattaneo MEGV, Fujinami K, Birch DG, Cideciyan AV, Sunness JS, Weleber RG, Ip MS, Sadda SR, Scholl HPN; ProgStar Study Group. The Progression of Stargardt Disease Using Volumetric Hill of Vision Analyses Over 24 Months: ProgStar Report No. 15. *Am J Ophthalmol*. 2021 Oct;230:123-133. Epub 2021 May 2. IF 5.258
 13. Kayazawa T, Kuniyoshi K, Hatsukawa Y, Fujinami K, Yoshitake K, Tsunoda K, Shimojo H, Iwata T, Kusaka S. Clinical course of a Japanese girl with Leber congenital amaurosis associated with a novel nonsense pathogenic variant in NMNAT1: a case report and mini review. *Ophthalmic Genet*. 2022 Jan 13:1-9. Online ahead of print. IF 1.803
 14. 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 Dec;5(12):1269-1279. Epub 2021 Feb 23. IF NA
 15. 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 3 years of treatment. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Jul;65(4):472-481. Epub 2021 May 20. IF 2.447
 16. Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, Fukui M, Tsunoda K, Noda T. 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. 2021 Mar 1;15(2):114-119. IF NA

17. Natsuko Nakamura, Megumi Honjo, Reiko Yamagishi, Makoto Kurano, Yutaka Yatomi 4, Sumiko Watanabe, Makoto Aihara Neuroprotective role of sphingolipid rheostat in excitotoxic retinal ganglion cell death Exp Eye Res. 2021 Jul;208:108623. doi: 10.1016/j.exer.2021.108623. Epub 2021 May 19. IF3.467
18. Natsuko Nakamura, Megumi Honjo, Reiko Yamagishi, Nozomi Igarashi, Rei Sakata, Makoto Aihara Effects of selective EP2 receptor agonist, omidenepag, on trabecular meshwork cells, Schlemm's canal endothelial cells and ciliary muscle contraction Sci Rep. 2021 Aug 10;11(1):16257. doi: 10.1038/s41598-021-95768-z. IF4.380
19. Natsuko Nakamura, Reiko Yamagishi, Megumi Honjo, Nozomi Igarashi, Shota Shimizu, Makoto Aihara Effects of topical TGF-β1, TGF-β2, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway Mol Vis. 2021 Jan 20;27:61-77. eCollection 2021. IF2.367
20. Kazushige Tsunoda and Gen Hanazono Detailed analyses of microstructure of photoreceptor layer at different severities of occult macular dystrophy by ultrahigh-resolution SD-OCT American Journal of Ophthalmology Case Reports 26 (2022) 101490 Available online 17 March 2022 IF5.258
21. Sasaki M, Miyagawa N, Harada S, Tsubota K, Takebayashi T, Nishiwaki Y, Kawasaki R. Dietary Patterns and Their Associations with Intermediate Age-Related Macular Degeneration in a Japanese Population J. Clin. Med. 2022, 11(6), 1617. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.11.022

【著書】

1. Fujinami-Yokokawa Y, Robson AG, Sergouniotis PI, Fujinami K*. *Corresponding author. Occult macular dystrophy. Clinical Ophthalmic Genetics and Genomics.2022:241-245
2. Fujinami K*, Fujinami-Yokokawa Y* Yang L, Liu X, Arno G, Pontikos N; East Asia Inherited Retinal Disease Society(EAIRDs)Study Group. *Co-first authors. Stargardt Macular Dystrophy. Inherited Retinal Disease.2022:151-168
3. 藤波 (横川) 優、藤波芳、宮田裕章. AI時代の遺伝性網膜疾患.臨床眼科第75巻.医学書院.2021 : 1574-1581
4. 角田和繁 眼科検査ガイド第3版「18. 光干渉断層計 ⑥網膜菲薄化」 文光堂 2022年2月5日、527-531

【学会・研究会発表】

1. Fujinami K, Ueno S, Hayashi T, Kuniyoshi K, Kondo M, Mizota A, Shinoda K, Mochizuki K, Kameya S, Ideta R, Naoi N, Ikeda Y, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Liu X, 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 Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2021 Annual Meeting, USA, WEB 開催. 2021/5/2 ~2021/5/6.
2. 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; on behalf of JEGC Study Group. Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders from Fundus photography and Fundus Autofluorescence Imaging Utilising Deep Learning Techniques). The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2021 Annual Meeting, USA, WEB 開催. 2021/5/2~2021/5/6.
 3. Fujinami-Yokokawa Y, Ninomiya H, Liu X, Pontikos N, Yoshitake K, Iwata T, Sato Y, Hashimoto T, Tsunoda K, Miyata H, Fujinami K. Prediction of Causative Genes in Inherited Retinal Disorders From fundus photography and autofluorescence imaging Utilizing Deep Learning Techniques. 日本人類遺伝学会第 66 回大会 第 28 回日本遺伝子診療学会大会 合同開催. 横浜. 2021/10/14-16
 4. Fujinami K. Clinical and Genetic Characteristics of East Asian Patients with Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease). 日本人類遺伝学会第 66 回大会 第 28 回日本遺伝子診療学会大会 合同開催. 横浜. 2021/10/14-16
 5. 藤波 芳, 藤波 優, 鈴木 泰賢, Jeffrey Farmer, 角田和繁. 網膜色素変性症における全視野光覚閾値. 第 60 回日本網膜硝子体学会 東京国際フォーラム. 東京. 2021/12/3
 6. 大石明生、藤波芳、馬渡剛、直井信久、上野真治、國吉一樹、林孝彰、近藤寛之、溝田淳、篠田啓、楠原仙太郎、岩田岳、角田和繁、日本における PRPH2 関連網膜ジストロフィの実態 第 125 回日本眼科学会総会、大阪、2021 年 4 月 8 日
 7. 村上祐介、小柳俊人、福嶋正俊、吉村茉莉花、藤原康太、秋山雅人、上野真治、寺崎浩子、大石明生、宮田学、池田華子、辻川明孝、溝渕圭、林孝彰、藤波芳、角田和繁、Jinu Han、Sang Jim Kim、Kwangsic Joo、Jun Young Park、Se Joon Woo、池田康博、園田康平 日本・韓国におけるクリスタリン網膜症の遺伝的・臨床的特徴 第 125 回日本眼科学会総会、大阪、2021 年 4 月 11 日
 8. 水元啓太郎、加藤久美子、松原央、杉本昌彦、杉田糾、上野真治、藤波芳、角田和繁、岩田岳、近藤峰生 白点状網膜炎が疑われ、後に ARL6 変異による Bardet-Biedle 症候群と診断された 1 例 第 125 回日本眼科学会総会、大阪、2021 年 4 月 8 日~11 日 (学術展示)
 9. 近藤峰生、上野真治、角田和繁、林孝彰、白澤誠、坂本泰二 日本における黄斑ジストロフィの患者発症数と総患者数の推定 第 75 回日本臨床眼科学会、福岡、2021 年 10 月 28 日
 10. 秋山邦彦、藤波芳、渡辺健、5 R R 徹、三宅養三、角田和繁 黄斑剥離がない網膜剥離眼における黄斑局所 ERG : 2つの計測法による PhNR の検討 第 75 回日本臨床眼科学会、福岡、2021 年 10 月 29 日
 11. 水元啓太郎、加藤久美子、松原央、杉本昌彦、杉田糾、上野真治、藤波芳、角田和繁、岩田岳、近藤峰生 白点状網膜炎が疑われ、後に ARL6 変異による Bardet-Biedl 症候

群と診断された1例 第75回日本臨床眼科学会、福岡、2021年10月31日

12. 楊麗珠、堅田侑作、藤波芳、角田和繁、伴紀充、堀内直樹、内田敦郎、篠田肇、根岸一乃、栗原俊英 Visual function change of retinitis pigmentosa: A retrospective 5-year analysis 第75回日本臨床眼科学会、福岡、2021年10月31日
13. 斎藤航、角田和繁、安藤亮、藤波芳、神田敦宏、石田晋 偽ドルーゼンを合併した自己免疫性網膜症の臨床像 第75回日本臨床眼科学会、福岡、2021年10月31日
14. 秋山邦彦、藤波芳、渡辺健、野田徹、三宅養三、角田和繁 網膜剥離手術における内境界膜剥離の視機能への影響：黄斑局所 ERG による評価 第60回日本網膜硝子体学会総会、東京、2021年12月3日
15. 近藤峰生、斎藤航、石田晋、國吉一樹、上野真治、林孝彰、中野匡、早川卓浩、角田和繁、慶野博、岡田アナベルあやめ、中村孝介、秋山英雄 MEWDS の日本人患者の特徴(1)：患者背景、症状、および季節性について 第60回日本網膜硝子体学会総会、東京、2021年12月5日

【教育セミナー】

1. 石龍鉄樹、飯田知弘、角田和繁、古泉英貴、丸子一郎 眼底自発蛍光を使いこなす 第75回日本臨床眼科学会、福岡、2021年10月30日

【講演】

1. Fujinami K.Inherited retinal disease:an approach from diagnosis to gene therapy).17th KSCEV Annual Symposium. Korea, WEB 開催.2021/10/16
2. Fujinami K. Nationwide and international cohort studies of inherited retinal disease: Japan Eye Genetics Consortium and East Asia Inherited Retinal Disease Society).The 4th International Conference of Genomics on EYE. China, WEB 開催. 2021/11/16
3. Fujinami K. Macular Dystrophy and Updates on ABCA4-Retinopathy). NUH/NUS 36TH Anniversary International Eye Conference. Singapore WEB 開催. 2022/1/21-22
4. 藤波 芳. 遺伝子治療の現状.日本眼科学会. 大阪 WEB 開催. 2021/4/8
5. 藤波 芳. 遺伝性網膜疾患の構造と機能～病態生理から治療導入へ～. 第10回日本視野画像学会学術集会. WEB 開催. 2021/4/25
6. 藤波 芳. 演題(遺伝性網膜疾患の構造と機能～病態生理から治療導入へ～). 杏林大学医学部眼科オープンカンファレンス.杏林大学. 2021/9/29
7. 藤波 芳. 視覚障害. 日本人類遺伝学会第66回大会 第28回日本遺伝子診療学会大会合同開催. 横浜. 2021/10/14-16
8. 藤波 芳. 遺伝性網膜疾患の治療. 第20回 北関東眼科病院研究会.宇都宮 WEB 開催. 2021/11/10
9. 藤波 芳. 遺伝性網膜疾患—病態生理を読み解く—. 第10回帝京川崎眼科病診連携の会.神奈川 WEB 開催. 2021/11/20
10. 藤波 芳. 遺伝性網膜疾患の現状と未来：治療導入の立場から. 第43回 比較眼科学会

基礎部会研究会.WEB開催.2022/3/12

11. 角田和繁 第27回信濃町網膜研究会 「リピート病って知ってますか? —網膜専門医なら知っておきたい網膜変性疾患—」2021年5月21日(金)、ホテルグランドパレス
12. 角田和繁 Tokyo Image Conference 「遺伝性網膜疾患診断のコツ — 画像診断を中心に — 」2021年8月27日、御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター
13. 角田和繁 KEEP THE VISUAL FIELD in 熊本(熊本大学眼科学教室)「遺伝性網膜疾患 診断の基本と最新の話題」2021年10月9日(土) 熊本ホテルキャッスル
14. 角田和繁 第2回 Yamaguchi Eye Forum (山口大学眼科学教室)「遺伝性網膜疾患—診断の基本とコツ—」2021/11/4(木) ユウベルホテル松政(Webライブ講演)
15. 角田和繁 日本オプトメカトロニクス協会 チュートリアルセミナー、「臨床OCT, 撮影と読み方の基礎」2021年11月、東京(Web講演)
16. 角田和繁 第38回石尊山神経懇話会特別講演(埼玉医大)「トリプレットリピート病の眼科的所見」2022年1月18日(火) エーザイコミュニケーションオフィスよりライブ配信

【その他】

メディア出演

1. 藤波 芳. 眼の病気の「遺伝子治療」治験進む 実用化されれば国内初に.NHK NEWSWEB.2021/7/11
2. 藤波 芳. 遺伝子治療がひらく未来.NHK サイカル journal by NHK.2021/9/30

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* 2021; 58(6): 427-432. impact factor (2020) 6.318
2. Masuda K*, Masuda M, Yamanobe Y, Mizuno K, Matsunaga T, Wasano K*. Effects on cervical vestibular-evoked myogenic potentials of four clinically used head and neck measurement positions in healthy subjects. *Acta Otolaryngol* 2021; 141(8): 729-735. impact factor (2020) 1.494
3. Hosoya M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T*, Investigation of the hearing levels of siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021; 149(1): 110840. impact factor (2020) 1.675
4. Patel MJ, DiStefano MT, Oza AM, Hughes MY, Wilcox EH, Hemphill SE, Cushman BJ, Grant AR, Siegert RK, Shen J, Chapin A, Boczek NJ, Schimmenti LA, Nara K, Kenna M, Azaiez H, Booth KT, Avraham KB, Kremer H, Griffith AJ, Rehm HL, Amr SS, Tayoun ANA*; ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Disease-specific ACMG/AMP guidelines improve sequence variant interpretation for hearing loss. *Genet Med* 2021; 23(11): 2208-2212. impact factor (2020) 8.822
5. Minami S*, Yamanobe Y, Nakano A, Sakamoto H, Masuda S, Takiguchi T, Katsunuma S, Sugiuchi T, Morita N, Kaga K, Matsunaga T*. A high risk of missing congenital cytomegalovirus-associated hearing loss through newborn hearing screening in Japan. *J. Clin. Med* 2021; 10(21): 5056. impact factor (2020) 4.242
6. Nakano A*, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, Matsunaga T. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021 Nov 14; doi.10.1016/j.ijporl.2021.110975. Online ahead of print. impact factor (2020) 1.675
7. Yamazawa K*, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K. A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder. *Hum Genome Var* 2021; 8(1): 46.
8. Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T*. Phenotype–genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome *Sci Rep* 2022; 12(1):969 DOI: 10.1038/s41598-022-04885-w impact factor (2020) 4.380
9. Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K,

Kubo M, Matsunaga T*. Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes Orphanet J Rare Dis 2022 ; 17:114 DOI: 10.1186/s13023-022-02262-4 impact factor (2020) 4.123

【総説】

1. Matsunaga T* Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected experiences to the national registry in Japan. Auris Nasus Larynx 2021; 48(2): 185-193. impact factor (2020) 1.863

【著書】

1. 松永達雄* クロマチンリモデリング因子異常症 CHARGE 症候群: 副島英伸、秦健一郎 編集 遺伝子医学 Mook 36 号 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」メデイカルドゥ: 東京 2021; 151-157
2. 松永達雄* ワルデンブルグ症候群: 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編 小児内科 2021 vol.53 小児疾患診療のための病態生理 2 東京医学社: 東京 2021 ; 203-205
3. 松永達雄 外耳奇形: 大森孝一、野中学、小島博己・編集. 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 医学書院: 東京 2022 ; 52-53
4. 松永達雄 中耳奇形: 大森孝一、野中学、小島博己・編集. 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 医学書院: 東京 2022 ; 54-56
5. ミトコンドリア難聴 In: 「小児内科」編集委員会 共編. 小児内科 2022 vol.54 特集症例から学ぶミトコンドリア病 東京医学社: 東京 2022 ; 615-618

【学会発表】

1. 山野邊 義晴、藤岡 正人、吉浜 圭介、小川 郁、松永 達雄 慶應義塾大学臨床遺伝学センター難聴遺伝外来の動向 —難聴における臨床遺伝学の啓蒙と新規医療への展望— 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021 年 5 月 12-15 日
2. 竹内拓馬、内田育恵、土屋吉正、岸本真由子、小川徹也、藤本保志、松永達雄、植田広海 アブミ骨手術を契機に遺伝学的検査を施行した van der Hoeve 症候群例 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 京都 2021 年 5 月 12-15 日 (E ポスター発表)
3. 井上沙聡、安齋純子、安達将隆、大木慎也、笹岡綾子、中小路絢子、笹原真奈美、山下博、松井哲、松永達雄、山澤一樹 当院における BRCA1/2 遺伝子検査の現状と課題 第 45 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会・学術集会 Web 開催 2021 年 7 月 2 日-4 日
4. 馬場遥香、浄弘裕紀子、堀田純子、瀬戸俊之、阪本浩一、松永達雄 大阪市立大学医学部附属病院における小児の遺伝性難聴遺伝学的検査の実態報告 第 16 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 大阪 2021 年 7 月 8 日-9 日 (ポスター参加)
5. 藤岡正人、山野邊義晴、吉浜圭祐、細谷誠、三枝智香、小澤宏之、小崎健次郎、松永達雄 当院の難聴遺伝外来における基礎・臨床一体型研究 日本人類遺伝学会第 66 回大会 第 28 回日本遺伝子診療学会大会 合同開催 横浜 2021 年 10 月 13 日-16 日
6. 和佐野浩一郎、松永達雄、廣瀬正幸、岡崎鈴代、御任一光、近松一朗、角木拓也、高野

- 賢一、勝沼紗矢香、大津雅秀、菅原一真、江崎友子、太田有美、矢間敬 視覚聴覚二重障害患者に関する実態調査の報告 第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会 東京 2021 年 10 月 13 日－16 日
7. 喜田有未来、南修司郎、奈良清光、井上沙聡、務台英樹、和佐野浩一郎、森田訓子、加我君孝、松永達雄、Auditory neuropathy あるいはそれに類似した聴覚検査所見を呈した MTT51 遺伝子変異 3 家系 5 例 第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会 東京 2021 年 10 月 13 日－16 日
 8. 井上沙聡、奈良清光、務台英樹、南修司郎、加我君孝、和佐野浩一郎、松永達雄、当院を受診した難聴者に対する遺伝子診断と遺伝カウンセリングの現況 第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会 東京 2021 年 10 月 13 日－16 日
 9. 松永達雄、務台英樹、奈良清光、井上沙聡、森田訓子、黒木良子、内田育恵、阪本浩一、川崎泰士、平賀良彦、南修司郎、山本修子、和佐野浩一郎、加我君孝 若年発症型両側性感音難聴の発症後早期の臨床的特徴 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021 年 10 月 20 日－22 日
 10. 根岸歩、杉内智子、杉尾雄一郎、佐藤紀代子、三好侑希、鈴木美華、松永達雄、小林一女 補聴器外来における高度・重度難聴の聴覚管理－病院の中で－ 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京 2021 年 10 月 20 日－22 日
 11. 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 めまい患者における測定体位が cVEMP の結果におよぼす影響 第 80 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 東京 2021 年 11 月 10 日－12 日
 12. 山澤一樹、清水健司、大橋博文、春名英典、井上沙聡、村上遙香、松永達雄、岩田岳、角田和繁、藤波芳 2p15p16.1 微細欠失症候群と RP2 関連網膜症を合併した男児例 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会 Web 開催 2021 年 11 月 12 日－14 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 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 2020 年度成果報告会 オンライン開催 2021 年 6 月 7 日－21 日
2. 松永達雄 視覚聴覚二重障害者に対する医療の最前線「一体的診療体制、補聴器・人工内耳」 全国盲ろう教育研究会 第 19 回研究協議会 オンライン開催 2021 年 8 月 9 日
3. 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 全国盲ろう者協会 盲ろう児者の医療と福祉－オンライン勉強会－（大阪）東京都目黒区 2021 年 8 月 29 日
4. 松永達雄 視覚聴覚二重障害者の難病に対する医療確立に向けた挑戦 21 世紀先端医療コンソーシアム 医療情報部会ライフサイエンス分科会 第 11 回会議 オンライン開催 東京都文京区 2021 年 9 月 27 日
5. 松永達雄 盲ろう医療と多職種連携のご紹介 全国盲ろう者協会 盲ろう児者の医療と福祉－オンライン勉強会－（愛知）東京都目黒区 2021 年 10 月 24 日
6. 松永達雄 ミトコンドリア病における難聴の病態と診療 第 3 回神奈川慢性腎臓病治療研究会 腎疾患に関する内科・耳鼻科・小児科、合同カンファレンス 神奈川県 2021 年 11 月 26 日
7. 松永達雄 難聴と遺伝についての最新情報 東京都教育委員会 2021 年度聴覚障害者の

- コミュニケーション教室 (第6回) 東京都港区 2022年2月9日 (オンライン配信)
8. 松永達雄 視覚聴覚二重障害児 (盲ろう児) の病態と医療 国立病院機構東京医療センター 第15回 感覚器シンポジウム 東京都港区 2022年3月11日 (オンライン配信)

【その他】

1. 松永達雄 (座長) 第10群 「感音難聴1」第122回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演感会 京都府京都市 2021年5月12日-15日
2. 松永達雄 (司会) 酒井則夫 (演者) 小児疾患の遺伝子診断と遺伝カウンセリング 第16回 日本小児耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会 大阪府大阪市 2021年7月8-9日
3. 松永達雄 (開催) 盲ろう児者の医療と福祉—オンライン講習会— (大阪) 東京都目黒区 2021年8月29日
4. 松永達雄 (座長) 口演発表 第21群「遺伝性難聴1」第31回日本耳科学会総会・学術講演会 東京都港区 2021年10月13-16日
5. 松永達雄 (座長) 第31群 「聴覚障害7」第66回 日本聴覚医学会総会・学術講演会 東京品川区 2021年10月20日-22日
6. 松永達雄 (開催) 盲ろう児者の医療と福祉—オンライン講習会— (愛知) 東京都目黒区 2021年10月24日
7. 松永達雄 (幹事) 国立病院機構東京医療センター 第15回 感覚器シンポジウム 東京都港区 2022年3月11日 (オンライン配信)
8. 松永達雄 (表彰) 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室同窓会 (慶耳会) 関連病院指導者の表彰 東京都新宿区 2021年5月29日

[聴覚障害研究室]

【論文】

1. Nishiyama Y, Wasano K*. Endoscopic findings of laryngitis caused by SARS-CoV-2/Omicron variant infection. *Infection*. 2022 Mar 30;1-2. doi: 10.1007/s15010-022-01808-9. Epub ahead of print. PMID: 35353332; PMCID: PMC8964919.
2. Tomisato S, Yada Y, Wasano K*. Relationship between social anxiety and coping profile in adults who stutter. *J Commun Disord*. 2022 Jan-Feb;95:106167. doi: 10.1016/j.jcomdis.2021.106167. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34798452.
3. Tsuzuki N, Wasano K*, Kawasaki T, Minami S, Kurita A, Hashimoto Y, Sahara S, Ogawa K. The impact of second-hand smoke on ear, nose, and throat diseases and head and neck cancers in Japan: a cross-sectional study using a questionnaire and secondary data from the national health and nutrition survey. *Acta Otolaryngol*. 2021 Nov;141(11):1000-1004. doi: 10.1080/00016489.2021.1989486. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669563.
4. Tsuzuki N, Wasano K*, Oishi N, Hentona K, Shimanuki M, Nishiyama T, Hiraga Y, Shinden S, Ogawa K. Severe sudden sensorineural hearing loss related to risk of stroke and atherosclerosis. *Sci Rep*. 2021 Oct 12;11(1):20204. doi: 10.1038/s41598-021-99731-w. PMID: 34642427; PMCID: PMC8511109.

5. Kojima T, Wasano K*, Takahashi S, Homma K*. Cell death-inducing cytotoxicity in truncated KCNQ4 variants associated with DFNA2 hearing loss. Dis Model Mech. 2021 Nov 1;14(11):dmm049015. doi: 10.1242/dmm.049015. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34622280; PMCID: PMC8628632.
6. Yonamine M, Wasano K, Aita Y, Sugasawa T, Takahashi K, Kawakami Y, Shimano H, Nishiyama H, Hara H, Naruse M, Okamoto T, Matsuda T, Kosugi S, Horiguchi K, Tanabe A, Watanabe A, Kimura N, Nakamura E, Sakurai A, Shiga K, Takekoshi K. Prevalence of Germline Variants in a Large Cohort of Japanese Patients with Pheochromocytoma and/or Paraganglioma. Cancers (Basel). 2021 Aug 9;13(16):4014. doi: 10.3390/cancers13164014. PMID: 34439168; PMCID: PMC8394264.
7. 川崎 泰士, 平賀 良彦, 都築 伸佳, 和佐野 浩一郎. 髄膜癌腫症による平衡機能障害が一時的に改善した症例. Equilibrium Research(0385-5716)80 巻 2 号 Page87-94(2021.04)

【総説】

1. 和佐野 浩一郎, 増田 圭奈子. めまい症状に対する市中病院における外来検査の組み立て. 耳鼻咽喉科(2436-5726)1 巻 2 号 Page268-272(2022.02)
2. 和佐野 浩一郎. 【エキスパートに学ぶ 耳鼻咽喉科心身診療】症例から学ぶエキスパートの対応 耳鼻咽喉科における疼痛と心身診療. JOHNS(0910-6820)37 巻 4 号 Page407-409(2021.04)

【著書】

1. 渡邊 祐介. FUSE 資格者が教える電気メス—使いこなすための原理と意外と知らないリスク. メジカルビュー社 分担執筆者

【学会発表】(筆頭演者のみ)

1. 和佐野浩一郎, 増田圭奈子, 山野邊義晴, 水野耕平, 八木千裕, 堀井新. PPPD の診断の補助となる視覚負荷重心動揺検査の開発. 第 80 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 2021/11/11.
2. 和佐野浩一郎, 松永達雄, 廣瀬正幸, 岡崎鈴代, 御任一光, 近松一朗, 角木拓也, 高野賢一, 勝沼紗矢香, 大津雅秀, 菅原一真, 江崎友子, 太田有美, 矢間敬章. 視覚聴覚二重障害患者に関する実態調査の報告. 第 31 回日本耳科学会総会・学術講演会 2021/10/14
3. 和佐野浩一郎, 佐藤香織, 中市健志, 小川郁. 軽度中等度難聴者が自身の聞こえに関する「気付き」を促進するための試み. 第 66 回日本聴覚医学会総会・学術講演会 2021/10/21
4. 和佐野浩一郎, 辺士名貢, 西山友里, 喜田有未来, 小島敬史, 川崎泰士. アドバンスドバイポーラデバイスを用いた口蓋扁桃摘出術. 第 83 回日本耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会 2021/6/26-27
5. 和佐野浩一郎, 大石直樹, 藤岡正人, 南修司郎, 平賀良彦, 西山崇経, 荒木康智, 小川郁.

カダバーを用いた耳科手術教育セミナーについて. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 2021/5/14

【講演】

1. 和佐野浩一郎. 耳鼻咽喉科一般視察における漢方薬の使い方～非漢方専門医による活用法～. 練馬区医師会学術部 耳鼻咽喉科医会 学術講演会 2021年4月
2. 和佐野浩一郎. 新しいエネルギーデバイスを用いた耳鼻咽喉科手術の展開～米国内視鏡外科学会 FUSE プログラムから学ぶ～ 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会 学術セミナー 2021年5月.
3. 和佐野浩一郎. 何を学ぶ? -頭頸部に使えるもうひとつの移植組織- 有茎鎖骨上動脈島状皮弁. 第 45 回日本頭頸部癌学会学術講演会 シンポジウム 2021年6月.
4. 和佐野浩一郎. 揺れ動く平衡機能を正確にとらえるために-めまい診療の集中検査-. 第 17 回東京メニエール病カンファレンス ミニレクチャー 2021年6月.
5. 和佐野浩一郎. 口蓋扁桃摘出術の新たな選択肢～FUSE の知識を活用して～. 第 34 回日本口腔咽喉科学会学術講演会 イブニングセミナー 2021年9月.
6. 和佐野浩一郎. 「セグメンテーション」および「表情しわ解析」を用いた顔面神経麻痺重症度評価プログラムの開発. 第 44 回日本顔面神経学会 シンポジウム 2021年11月
7. 和佐野浩一郎. エネルギーデバイス ～電気メスの基礎知識にもとづいたベストプラクティス～. 第 31 回日本頭頸部外科学会学術講演会 教育セミナー 2022年3月
8. 和佐野浩一郎. 外リンパ瘻診療における CTP 検査の活用法について. 第 31 回日本耳科学会学術講演会 テーマセッション 2021年10月
9. Koichiro Wasano. Post-tonsillectomy hemorrhage in adults: Different technique for better result. Malaysia BiZact Launch Webinar 2021年12月
10. Koichiro Wasano. Fundamental knowledge about energy device -Introduction of FUSE-. Pan-Pacific Surgical Association-Japan Chapter(PPSA-JC) Winter Seminar. 2021年12月.
11. 和佐野浩一郎. 口蓋扁桃摘出術におけるエネルギーデバイスの使い方～FUSE の視点と新しいシーリングデバイス BiZact の使用経験～. Medtronic ゼロコン+シアター 講師 2022年2月.
12. 和佐野浩一郎. 明日から実践! 電気メスの基礎と安全使用のためのハンズオン第 31 回日本頭頸部外科学会学術講演会 ハンズオンセミナー 2022年3月
13. 和佐野浩一郎. めまい・ふらつきかかりつけ医における初期診療のポイント. めまい WEB カンファレンス 2022年3月.
14. 和佐野浩一郎. 先天性難聴に対する原因診断の重要性とそのアプローチ. 第 15 回感覚器シンポジウム 2022年3月

【特許】

1. 聞こえチェックシステム (特願 2021-171436)
2. 検査結果確認用クリアファイル (特願 2022-3215)

【新聞・メディア】

1. 和佐野浩一郎. CBC ラジオ 多田しげおの気分爽快!! 「顔面神経麻痺」 2021 年 7 月 14 日
2. 和佐野浩一郎. 東京新聞・中日新聞 「顔面神経麻痺 放置禁物」 2021 年 6 月 22 日朝刊
3. 和佐野浩一郎. 産経新聞「イヤホンヘッドホン習慣で若者の聴力最大 20 歳分老化」2021 年 6 月 22 日夕刊
4. 和佐野浩一郎. NHK 総合テレビ 所さん！大変ですよ「コロナ禍 耳の病気が急増!？」スタジオゲスト 2021 年 6 月 17 日
5. 和佐野浩一郎. CBC ラジオ 多田しげおの気分爽快!! 「イヤホン難聴」 2021 年 6 月 9 日
6. 和佐野浩一郎. NHK 総合テレビ 週刊まるわかりニュース 今週のコレ「若者世代の聴力 最大 20 歳老化？」 2021 年 5 月 15 日
7. 和佐野浩一郎. 東京新聞・中日新聞「イヤホン難聴のおそれ」 2021 年 5 月 4 日朝刊
8. 和佐野浩一郎. 産経新聞 web 版「【クローズアップ科学】「若者の聴力」最大 20 歳老化 認知症発症のリスク大」 2021 年 4 月 18 日

【その他】

1. 第 12 回耳鼻咽喉科心身医学研究会を担当世話人として開催
2. 2021 年度日本医師会医学研究奨励賞 2021 年 11 月

〔再生医療研究室〕

【論文】

1. 落合博子. 高ストレス者と森林セラピー. アグリバイオ 2021:5(13):1131-1135
2. Oe H, Yamaoka Y, Ochiai H. A Qualitative Assessment of Community Learning Initiatives for Environmental Awareness and Behaviour Change: Applying UNESCO Education for Sustainable Development (ESD) Framework. Int J Environ Res Public Health 2022:19(6):3528
3. Hirata E, Oka A, Tsujisaka A, Otaki M, Ochiai H. A review and case studies of seven female cases of sacral pilonidal sinus required surgery. Int J Surg Wound Care. 2022: 3:28-32

【著 書】

1. 落合博子. コラム 32 「自然の中の医学」. 宮崎良文, 池井晴美, 木材セラピー: 大阪市, 創元社, 2022:157.

【学会・研究会等発表】

1. 落合博子, 岡愛子, 平田恵理, 渡部紫秀, 梶田大樹, 永塚大樹, 佐野里紗. 重脛部皮膚切除法における眉毛移動を考慮した余剰皮膚切除のデザイン方法. 第 64 回日本形成外科学会総会・学術集会, 東京 (ハイブリッド開催), 2021.4.14.

2. 佐野里紗、的場恵理、岡愛子、平田恵理、渡部紫秀、梶田大樹、雪野祐莉子、落合博子. 多発性対称性脂肪腫症の3例. 第64回日本形成外科学会総会・学術集会、東京（ハイブリッド開催）、2021.4.14.
3. 的場恵理、岡愛子、永塚大樹、佐野里紗、平田恵理、渡邊はる美、落合博子. 当院における血管外漏出に対する取り組み. 第64回日本形成外科学会総会・学術集会、東京（ハイブリッド開催）、2021.4.15.
4. 岡愛子、落合博子、平田恵理、魚谷雄一郎、中山千尋. Submental artery flap の術後合併症予防策の検討（ポスター）. 第64回日本形成外科学会総会・学術集会、東京（ハイブリッド開催）、2021.4.14.-16.
5. Ochiai H, Oka A, Matoba E, Hirata E, Watanabe S, Sano R. Study of patients with congenital bilateral ptosis who underwent initial surgery after childhood. The 64rd Annual Meeting of Japan Society of Plastic and Reconstructive Surgery, Tokyo (Hybrid), 2021.4.14.-16.
6. Watanabe S, Sakuma H, Mori T, Yazawa M, Ochiai H. Changes of muscle fiber composition after selective nerve innervation. The 31st EURAPS Annual Meeting (Virtual), 2021.5.27.-29.
7. 佐野里紗、的場恵理、岡愛子、平田恵理、雪野祐莉子、落合博子. 若年者に発生した非典型脂肪腫症の2例. 関東形成外科学会 第299回東京地方会、東京（Web）、2021.3.6.
8. 落合博子、高山範理、木村理砂. 森林空間活用による健康づくり～森林サービス産業の紹介～. 第1回日本ライフスタイル医学会学術集会、東京（Web）、2021.11.13.-14.
9. 佐野里紗、岡愛子、的場恵理、落合博子. 婦人科腹腔鏡術後の膈合併症. 第44回慶應義塾大学形成外科同門会学術集会、東京（Web）、2022.1.29.

【講演】

1. Oe H, Ochiai H. Detox with nature: Communicating with the great outdoors, urban greenery and its history. Bournemouth university, London (Online), 2021.5.25.
2. 落合博子. 「企業の健康経営に対応したプログラム改善の視点～予防・健康づくりの行動変容に向けて」令和3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, 長野県信濃町, 2021.7.14.
3. 関橋知己、岩谷美苗、落合博子、井ノ口晃子. 植物と人を結ぶ女性たちによるグリーン対話. 木暮人倶楽部・第2回グリーン対話. 東京（オンライン）、2021.08.22
4. 落合博子. [教育講演] 腹腔鏡手術後の膈トラブルの現状と対策. 第61回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会（オンライン）、東京、2021.9.12.
5. 落合博子. 検証結果報告・基調講演「国有林におけるセラピーバイク体と脳波感性値の変化」・「ウィズコロナ時代に活用したい森林浴効果」森林サービス産業 宍粟市ワークショップ. 公益財団法人しそく森林王国観光協会、公益社団法人国土緑化推進機構・林野庁, 兵庫（オンライン）、2022.02.04.
6. 落合博子. 【兵庫県宍粟市】国有林におけるセラピーバイク体験と脳波感性値の変化. 森林サービス産業フォーラム 2022. 公益財団法人しそく森林王国観光協会、公益社団法人

人国土緑化推進機構・林野庁, 兵庫 (オンライン)、 2022.03.01.

【その他】

1. 落合博子.「美肌の便利帖最新版」.月刊 LDK the Beauty 2020年8月号 12P, 株式会社晋遊舎、東京 2021.6.22.発行
2. 落合博子.「乾燥肌対策の正解」.『日経ヘルス』冬号 68-73P, 株式会社日経 BP、東京 2021.12.14.発行
3. 落合博子.『老けない美肌の便利帖 よりぬき』.ムック 12P, 株式会社晋遊舎、東京 2022.2.7.発売
4. 落合博子.「マスク乾燥肌を食い止める、洗顔・保湿の正解とは」.日経 xwoman オンライン有料記事 <https://woman.nikkei.com/atcl/column/21/20210414/012700022/> 2022.2.7.発行
5. 落合博子.「肌本来の力を取り戻す」.健康 PLUS.聖教新聞 6面.2022.1.25.

人工臓器・機器開発研究部

[論文]

1. Tsunoda K, Hentona K, Yamanobe Y. Natural nasal-esophageal fiberscopy in the COVID-19 pandemic-preventing sneezing without anesthesia: a case report. *Eur J Med Res*. 2021 Jun 9;26(1):52. IF 2.175
2. Tsunoda K, Takazawa M. Additional “COVID-19 Hygiene”. *Ann Intern Med*. 2021 <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M21-0111> IF 25.391
3. Kimura Y, Watanabe A, Shimizu Y, Goda K, Ito S, Nishimura Y, Inoue M, Taniguchi M. Evaluation of Pharyngeal Background Mucosa in Patients with Superficial Hypopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope*. 2021 Sep;131(9):2036-2040. IF 3.325
4. 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. IF 3.402
5. Kariya S, Shimizu Y, Hanai N, 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, Yonekura S, Asakage T, Fujiwara A, Yamada T, Homma A. Effectiveness of nivolumab affected by prior cetuximab use and neck dissection in Japanese patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: results from a retrospective observational study in a real-world setting. *Int J Clin Oncol*. 2021 Jun;26(6):1049-1056. IF 3.402
6. Katada C, Muto M, Fujii S, Yokoyama T, Yano T, Watanabe A, Iizuka T, Yoshinaga S, Tateya I, Mitani H, Shimizu Y, Takahashi A, Kamijo T, Hanaoka N, Abe M, Shiotani A, Kano K, Asada Y, Matsushashi T, Umeno H, Okami K, Goda K, Hori S, Ono Y, Terai S, Nagami Y, Takemura K, Kawada K, Ando M, Shimeno N, Arai A, Sakamoto Y, Ichinoe M, Nemoto T, Fujita M, Watanabe H, Shimoda T, Ochiai A, Kato T, Hayashi R. Transoral surgery for superficial head and neck cancer: National Multi-Center Survey in Japan. *Cancer Med*. 2021 Jun;10(12):3848-3861. IF 4.452
7. Inoue M, Shimizu Y, Taniguchi M, Kimura Y, Furuhashi H, Dobashi A, Ikeya T, Goda K, Kato M, Kato M, Sakamoto N, Watanabe A. Evaluation of the risk of metachronous multiple squamous cell carcinoma of the head and neck after transoral surgery based on the genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase 1B and aldehyde dehydrogenase 2. *Carcinogenesis*. 2021 Oct 26;42(10):1232-1238.

IF 4.944

8. Yasumatsu R, Shimizu Y, Hanai N, Kariya S, Yokota T, Fujii T, Tsukahara K, Ando 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, Yonekura S, Asakage T, Nekado T, Yamada T, Homma A. Outcomes of long-term nivolumab and subsequent chemotherapy in Japanese patients with head and neck cancer: 2-year follow-up from a multicenter real-world study. *Int J Clin Oncol*. 2022 Jan;27(1):95-104. IF 3.402
9. Masuda H, Ueha R, Sato T, Goto T, Koyama M, Yamauchi A, Kaneoka A, Suzuki S, Yamasoba T. Risk Factors for Aspiration Pneumonia After Receiving Liquid-Thickening Recommendations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Sep 28:1945998211049114. IF 3.497
10. Nativ-Zeltzer N, Ueha R, Nachalon Y, Ma B, Pastenkos G, Swackhamer C, Bornhorst GM, Lefton-Greif MA, Anderson JD, Belafsky PC. Inflammatory Effects of Thickened Water on the Lungs in a Murine Model of Recurrent Aspiration. *Laryngoscope*. 2021 Jun;131(6):1223-1228. IF 3.325
11. Sato T, Ueha R, Goto T, Yamauchi A, Kondo K, Yamasoba T. Expression of ACE2 and TMPRSS2 Proteins in the Upper and Lower Aerodigestive Tracts of Rats: Implications on COVID 19 Infections. *Laryngoscope*. 2021 Mar;131(3):E932-E939. IF 3.325
12. Uranaka T, Kashio A, Ueha R, Sato T, Bing H, Ying G, Kinoshita M, Kondo K, Yamasoba T. Expression of ACE2, TMPRSS2, and Furin in Mouse Ear Tissue, and the Implications for SARS-CoV-2 Infection. *Laryngoscope*. 2021 Jun;131(6):E2013-E2017. IF 3.325
13. 上羽 瑠美、小椋 貴文、鴨頭 輝、佐藤 拓、後藤 多嘉緒、山内 彰人、山唄 達也。嚥下 CT を用いた嚥下機能検査の VR 化への試み。嚥下医学 2021;10(2):201-208
14. Koyama S, Ueha R, Kondo K. Loss of Smell and Taste in Patients With Suspected COVID-19: Analyses of Patients' Reports on Social Media. *J Med Internet Res*. 2021 Apr 22;23(4):e26459. IF 5.43
15. Kataoka T, Yoshida S, Ueha R. Clicking Sensation on Swallowing. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Aug 1;147(8):762-763. IF 6.223
16. Mori E, Ueha R, Kondo K, Funada S, Shimmura H, Kanemoto K, Tanaka H, Nishijima H, Otori N, Yamasoba T, Kojima H. Squamous and Respiratory Metaplasia After Olfactory Mucosal Resection. *Front Neurosci*. 2021 Jul 20;15:695653. IF 4.667
17. Ueha R, Sato T, Goto T, Koyama M, Yamauchi A, Mizukami A, Yamasoba T. Effects of Aspiration Prevention Surgery on the Dynamics of the Pharynx and Upper

- Esophageal Sphincter. *OTO Open*. 2021 Oct 21;5(4):2473974X211048505.
18. Koyama S, Kondo K, Ueha R, Kashiwadani H, Heinbockel T. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 18;22(16):8912. IF 5.924
 19. 上羽 瑠美 喉頭摘出患者へのハンズフリーかつ自然な声に近い発声を可能にする発声支援デバイスの開発：第一報. *喉頭* 2021;33(2):211-216
 20. Ahn J, Lee K, Takaki K, Ifukube T, Yabu K, Ueha R, Sekino M. Hands-free wearable electrolarynx using LPC residual waves and listening evaluation by laryngectomees. *Advanced Biomedical Engineering*. 2022; 11:68-75 IF 0.881
 21. Sugaya T, Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Yamasoba T. Safety of surgical tracheostomy under continued antithrombotic therapy: A retrospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2022 Jan;47(1):88-93. IF 2.597
 22. Suto A, Ueha R, Ogura T, Maeda E, Tatebayashi M, Shimada D, Koyama M, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Yamasoba T. Swallowing computed tomography and virtual reality as novel imaging modalities for the diagnosis of clicking larynx: Two case reports. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Mar 24:S0385-8146(22)00073-6. IF 1.863

[著書]

1. 上羽 瑠美 症例から学ぶエキスパートの対応 咽喉頭異常感の心身診療 *JOHNS* 2021;37(4):397-401
2. 上羽 瑠美、横山 明子 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第1回) まるでいちご大福ゼリー: 大きないちごを添えて大福感覚で味わえる逸品です *Nursing* 2021;41(4):180-181
3. 上羽 瑠美、横山 明子 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第2回) 濃厚抹茶プリン *Nursing* 2021;41(5):112-113
4. 上羽 瑠美、横山 明子 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第3回) とろーり烏龍ミルクティー *Nursing* 2021;41(6):166-167
5. 上羽 瑠美、横山 明子 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第4回) ナタデココたっぷりピーチゼリー *Nursing* 2021;41(7):130-131
6. 上羽 瑠美、在川 一平 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第5回) わらび餅風デザート *Nursing* 2021;41(8):126-127
7. 上羽 瑠美、横山 明子 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第6回) まるでレモン! ビタミンたっぷりゼリー *Nursing* 2021;41(9):120-121
8. 上羽 瑠美、横山 明子 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第7回) フルーツ in ゼリー *Nursing* 2021;41(10):132-133
9. 上羽 瑠美、横山 明子 混ぜてレンチンするだけ! 嚥下スイーツレシピ (第8回) ミキサー要らず! レンジで簡単かぼちゃプリン *Nursing* 2021;41(11):104-105

10. 上羽 瑠美 最新の研究より：バーチャルリアリティー技術の嚥下教育への応用
Nursing 2021; 41(11):51
11. 上羽 瑠美 コラム：嗅覚と味覚のしくみとつながり Nursing 2021; 41(11):28-29
12. 上羽 瑠美 嚥下障害 日本医事新報 2021;5089:45
13. 上羽 瑠美 嗅覚障害とウイルスー新型コロナウイルス 耳鼻咽喉科 2022;1(1):1-6
14. 上羽 瑠美 嚥下障害と外科手術 臨床外科 2022;77(1):24-29

[学会発表]

1. 渡邊 昭仁、木村 有貴、谷口 雅信. 経口手術における止血用彎局クリップ鉗子（試作）の有用性. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、京都、2021.05.15
2. 渡邊 昭仁、高見 博、伊藤 康弘、岡本 高宏、杉谷 巖、杉野 公則、高橋 俊二、武山 浩、筒井 英光、原 尚人、満間 綾子、山下 弘幸、大橋 靖雄、今井 常夫、田原 信. 分化型甲状腺癌を対象としたレンバチニブの治療効果探索のためのコホート研究結果（COLLECT study）. 第 45 回日本頭頸部癌学会、東京、2021.06.17
3. 村山 公介、渡邊 昭仁. 咽頭喉頭浸潤が疑われた甲状腺乳頭癌に対し喉頭温存手術を施行した 1 例. 第 83 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、札幌、2021.06.26
4. 鈴政 俊、渡邊 昭仁. COVID-19 による受診控えで下咽頭筋層まで迷入した魚骨異物を彎曲型喉頭鏡を用いて経口的に摘出した 1 例. 第 83 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会、札幌、2021.06.27
5. 渡邊 昭仁、谷口 雅信、木村 有貴、出町 拓也、川端 貢司. 頭頸部癌 TPF 療法における十全大補湯の有用性の検討. 第 36 回日本耳鼻咽喉科漢方研究会学術集会、Web、2021.10.09
6. 渡邊 昭仁、木村 有貴、谷口 雅信. ADH1B/ALDH2 遺伝子型と節酒が頭頸部癌内視鏡治療後の異時性多発頭頸部癌発症に及ぼす影響について. 第 72 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会、Web、2021.11.11
7. 渡邊 昭仁. PET/CT の頭頸部領域における臨床的有用性. 北海道 PET 画像講演会ー頭頸部領域ー、Web、2021.12.03
8. 渡邊 昭仁、木村 有貴、谷口 雅信. 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 31 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会、大阪、2022.03.03
9. 加納 滋、角田 晃一、田村 悦代、川崎 広時、辻 裕之、三輪 高喜. オンラインで行う声のリアルタイム解析の試み、第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会、京都、2021.05.14
10. 加納 滋、角田 晃一、田村 悦代、川崎 広時、三輪 高喜. 病的音声に対するディープラーニングによるアプローチ、第 66 回日本音声言語医学会、東京、2021.10.08
11. 上羽 瑠美、佐藤 拓、後藤 多嘉緒、山内 彰人、水上 藍子、山唄 達也. 誤嚥防止手術の術式による咽頭及び食道入口部への影響、第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会、京都、2021.05.12-15

12. Rumi Ueha, Takafumi Ogura, Taku Sato, Takao Goto, Tatsuya Yamasoba
Application of virtual reality in an educational program of swallowing 2nd World
Dysphagia Summit, 名古屋, 2021.08.19-22
13. 上羽 瑠美 嚥下を知ろう！まじめに、楽しく第 1 回、NPO 法人 Life is Beautiful
WEB 研修会、東京 (Zoom)、2021.05.08
14. 上羽 瑠美 嚥下を知ろう！まじめに、楽しく第 2 回、NPO 法人 Life is Beautiful
WEB 研修会、東京 (Zoom)、2021.06.13
15. 上羽 瑠美 シンポジウム：COVID-19 症例の嚥下障害への対応で留意すべきこと、第
26・27 回 合同学術大会 日本摂食嚥下リハビリテーション学会、名古屋、2021.08.19-
21
16. 上羽 瑠美 シンポジウム：COVID-19 による嗅覚障害の 臨床像と基礎的背景、第 60
回日本鼻科学会、大津、2021.09.23-25
17. 上羽 瑠美 国際化プログラムベーシックコース：国際学会での英語口演、質疑応答で
の注意点、第 60 回日本鼻科学会、大津、2021.09.23-25
18. 上羽 瑠美 パネルディスカッション：新型コロナウイルス感染症蔓延下での嚥下性肺
炎予防、第 72 回日本気管食道科学会、横浜、2021.11.11-12
19. 上羽 瑠美 ワークショップ：気管食道領域での工学技術と分子生物学的技術利用、第
72 回日本気管食道科学会、横浜、2021.11.11-12
20. 上羽 瑠美 嚥下内視鏡検査の実際と嚥下リハビリテーション、第 35 回日本耳鼻咽喉
科頭頸部外科学会秋季大会、横浜、2021.11.20-21
21. Rumi Ueha Swallowing computed tomography and virtual reality, Tel Aviv
Dysphagia Congress, Israel (Web) 2021.11.22
22. 上羽 瑠美 アレルギー・喫煙・ウイルス感染による 鼻粘膜への影響、金沢市耳鼻咽喉
科医会 学術講演会、金沢、2022.2.9
23. 上羽 瑠美 シンポジウム：嚥下 CT 画像データを用いた嚥下機能検査の VR 化、第 45
回日本嚥下医学会、福岡、2022.02.24-25
24. 上羽 瑠美 シンポジウム：臨床背景と科学的検証に基づく誤嚥防止手術の術式選択、
第 31 回日本頭頸部外科学会、大阪、2022.03.03-04
25. 上羽 瑠美 シンポジウム：さまざまな原因による嗅神経上皮障害の機序と上皮再生に
ついて、第 21 回日本再生医療学会総会、横浜、2022.03.17-19

[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)、富山市立堀川中学校 第 1 学年 富山市、2021.12.09
2. 上羽 瑠美 嚥下を知ろう！まじめに、楽しく①、豊橋医療センター講演会①、Web、
2021.10.6
3. 上羽 瑠美 食品科学的検証に基づく誤嚥予防と活用方法、アボット講演会、東京+オ

ンデマンド、2021.10.13

4. 上羽 瑠美 新型コロナウイルス感染症による嗅覚・味覚障害のメカニズムと臨床像、第11回CSJ化学フェスタ2021、東京（Zoom）、2021.10.19-21
5. 上羽 瑠美 嚥下を知ろう！まじめに、楽しく②、豊橋医療センター講演会②、Web、2021.10.29

[その他]

1. 角田 晃一 日経 Gooday 「会話が減ったら声が出にくくなった」「美声を取り戻したい」名医が回答 2021年12月22日
2. 角田 晃一 日経 Gooday 「食事中にむせてしまう」「痰が絡みやすい」名医が回答 2021年12月28日

分子細胞生物学研究部

分子細胞生物学研究部

[論文]

1. Clinical course of a Japanese girl with Leber congenital amaurosis associated with a novel nonsense pathogenic variant in NMNAT1: a case report and mini review. Kayazawa T, Kuniyoshi K, Hatsukawa Y, Fujinami K, Yoshitake K, Tsunoda K, Shimojo H, Iwata T, Kusaka S. *Ophthalmic Genet.* 2022 Jan 13;1-9. doi: 10.1080/13816810.2021.2023195. Online ahead of print. PMID: 35026968
2. Visual Field Characteristics in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report No. 3. Ahn SJ, Yang L, Tsunoda K, Kondo M, Fujinami-Yokokawa Y, Nakamura N, Iwata T, Kim MS, Mun Y, Park JY, Joo K, Park KH, Miyake Y, Sui R, Fujinami K, Woo SJ; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022 Jan 3;63(1):12. doi: 10.1167/iovs.63.1.12. PMID: 34994768 Free PMC article.
3. A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder. Yamazawa K, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K. *Hum Genome Var.* 2021 Dec 17;8(1):46. doi: 10.1038/s41439-021-00178-2. PMID: 34921139 Free PMC article.
4. Genetic and Phenotypic Landscape of PRPH2-Associated Retinal Dystrophy in Japan. Oishi A, Fujinami K, Mawatari G, Naoi N, Ikeda Y, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo H, Mizota A, Shinoda K, Kusuhara S, Nakamura M, Iwata T, Tsujikawa A, Tsunoda K. *Genes (Basel).* 2021 Nov 18;12(11):1817. doi: 10.3390/genes12111817. PMID: 34828423 Free PMC article.
5. Genotype-Phenotype Correlations in RP1-Associated Retinal Dystrophies: A Multi-Center Cohort Study in JAPAN. Mizobuchi K, Hayashi T, Oishi N, Kubota D, Kameya S, Higasa K, Futami T, Kondo H, Hosono K, Kurata K, Hotta Y, Yoshitake K, Iwata T, Matsuura T, Nakano T. *J Clin Med.* 2021 May 24;10(11):2265. doi: 10.3390/jcm10112265. PMID: 34073704 Free PMC article.
6. Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques. 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; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group. *Br J Ophthalmol.* 2021 Sep;105(9):1272-1279. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318544. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879469 Free PMC article.
7. Binding of Gtf2i-β/δ transcription factors to the ARMS2 gene leads to increased circulating HTRA1 in AMD patients and in vitro. 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. *J Biol Chem.* 2021 Jun;296:100456. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100456. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33636181 Free PMC article.

8. A new PDE6A missense variant p.Arg544Gln in rod-cone dystrophy. Hayashi T, Mizobuchi K, Kameya S, Yoshitake K, Iwata T, Nakano T. *Doc Ophthalmol.* 2021 Aug;143(1):107-114. doi: 10.1007/s10633-021-09826-y. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611760
9. Spatial Functional Characteristics of East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease); EAOMD Report No. 2. 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. *Am J Ophthalmol.* 2021 Jan;221:169-180. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.025. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32707201
Free article.
10. Progress of macular atrophy during 30 months' follow-up in a patient with spinocerebellar ataxia type1 (SCA1). Hirose A, Katagiri S, Hayashi T, Matsuura T, Nagai N, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K. *Doc Ophthalmol.* 2021 Feb;142(1):87-98. doi: 10.1007/s10633-020-09782-z. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32648025

[書籍・雑誌]

1. 岩田岳、日本での遺伝子解析コンソーシアム: Japan Eye Genetics Consortium、臨床眼科、(株)医学書院、2021
2. 岩田岳、遺伝性網膜疾患におけるデータベースの活用とオミックス解析、(株)技術情報協会、2021
3. 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、国立医療学会誌、医療、2021
4. Akiko Suga, Takeshi Iwata, *Animal Models for Eye Diseases, Handbook of Laboratory Animal Science: Essential Principles and Practices, Volume IV*, CRC Press, 2021

[学会・研究会発表]

招待講演

1. Takeshi Iwata, Seven Years of Scientific Achievements by the Global Eye Genetics Consortium, Virtual China Eye Genetics Consortium (CEGC) Annual Meeting, 2021年4月16日, Oral
2. Takeshi Iwata, Genetic Studies Through Domestic and International Consortium, APAN52-Ophthalmology A, Ocular Genetics (India), 2021年8月5日, Oral
3. Takeshi Iwata, Seven Years of Scientific Achievements by the Global Eye Genetics Consortium, Virtual ARVO Workshop (USA), 2021年9月8日, Oral
4. Takeshi Iwata, Japan and Global Eye Genetics Consortium to Elucidate Molecular Mechanisms of Genetic Eye Diseases, Virtual Delhi Ophthalmology Society Annual Meeting (India), 2021年8月26日, Oral

5. Takeshi Iwata, Significance of Serine Protease HTRA1 as Major Risk Factor for AMD, Virtual Asia-Pacific Society of Ophthalmology Meeting (Hong Kong), 2021年9月5日、Oral
6. 岩田岳、正常眼圧緑内障の遺伝学、日本緑内障学会（日本）、2021年10月14日、口頭
7. Takeshi Iwata, Global Eye Genetics Consortium: International Collaborations to Elucidate Molecular Mechanisms of Inherited Retinal Diseases, The Virtual 4th International Conference of Genomics on Eye (China), 2021年11月5日、Oral
8. Takeshi Iwata, Collaborative Eye Genetics Studies by Japan and Global Eye Genetics Consortium, Virtual Taiwan Ophthalmology Society Meeting (Taiwan), 2021年11月15日、Oral

口頭発表

1. Yang Pan, Daisuke Iejima, Mao Nakayama, Akiko Suga, Toru Noda, Inderjeet Kaur, Taraprasad Das, Subhabrata Chakrabarti, Robyn H. Guymer, Margaret M. DeAngelis, Paul N. Baird, Takeshi Iwata, The *ARMS2* insertion/deletion leads to increased circulating HTRA1 in AMD patients and in vitro, バーチャル Retinal Research Meeting（日本）, 2021年12月11日、口頭
2. 須賀晶子、岩田岳、Japan Eye Genetics Consortium で収集した網膜疾患患者の原因遺伝子変異、バーチャル Retina Research Meeting（日本）, 2021年12月11日、口頭

研究班発表（バーチャル）

1. Takeshi Iwata, Primate Animal Model for Inherited Retinal Diseases, Audacious Goal Initiative Virtual Meeting, National Eye Institute, National Institutes of Health, 2021年12月8日、Oral
2. 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（国土班、国立国際医療研究センター）、2021年12月10日、口頭

Ⅲ 研究費

2021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	2,730,000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	3,250,000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	195,000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	455,000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	1,170,000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	26,000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ジジョン・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	1,170,000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	520,000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	130,000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	65,000円
務台 英樹	(主任)	新規難聴原因遺伝子SLC12A2の分子病態解析と治療標的の探索	1,365,000円
奈良 清光	(分担)	新規難聴原因遺伝子SLC12A2の分子病態解析と治療標的の探索	65,000円

岡本（須賀）晶子（主任）	CCT2複合ヘテロ変異による網膜変性モデルマウスの病態と網羅的タンパク質定量解析	780,000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	650,000円
和佐野 浩一郎（主任）	KCNQ4関連遺伝性難聴の病態における細胞死の寄与を示す動物モデルと治療薬剤開発	1,170,000円
務台 英樹（分担）	KCNQ4関連遺伝性難聴の病態における細胞死の寄与を示す動物モデルと治療薬剤開発	65,000円
小島 敬史（分担）	KCNQ4関連遺伝性難聴の病態における細胞死の寄与を示す動物モデルと治療薬剤開発	65,000円
松永 達雄（主任）	ロングリードシーケンサーを用いた難聴遺伝子CNVの同定と簡易検査法の確立	1,430,000円
奈良 清光（分担）	ロングリードシーケンサーを用いた難聴遺伝子CNVの同定と簡易検査法の確立	130,000円
務台 英樹（分担）	ロングリードシーケンサーを用いた難聴遺伝子CNVの同定と簡易検査法の確立	130,000円
角田 和繁（主任）	黄斑ジストロフィに特徴的な中心窩回避の自然経過および病態の解明	1,040,000円
和佐野 浩一郎（分担）	聴神経腫瘍の聴力予後改善に向けた新規聴覚誘発電位測定法およびアルゴリズムの開発	65,000円
<若手研究>		
宮田 知恵子（主任）	オキサリプラチンベース化学療法中の高齢大腸がん患者に対する運動療法早期介入の効果	2,860,000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	1,820,000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	1,430,000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	1,170,000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	1,170,000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	1,950,000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	780,000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	1,300,000円
<挑戦的研究（萌芽）>		
山澤 一樹（主任）	DOHaD説に立脚したSGA児メチル化解析による生活習慣病バイオマーカーの開発	3,250,000円
<奨励研究>		

戸谷 登喜子 (主任) 歌唱学習における声の相似現象—学習プロセスとこどもの声の健康 420,000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 1,560,000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 14,040,000円

間接経費含 小計 50,392,000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 3,541,000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

<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 17,100,000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

間接経費含 小計 22,591,000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 1,029,500円

<難治性疾患実用化研究事業>

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	260,000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
------	--------------------------------------------------------------	----------

<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	5,719,992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
------	-------------------------------------	------------

<医療機器開発推進研究事業>

角田和繁	(分担) 網膜色素変性を対象とした経皮膚電気刺激の有効性及び安全性に関する検証試験	792,958円
------	-------------------------------------------	----------

<医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業>

泉 啓介	(分担) 関節リウマチの遠隔診療に向けたIoTデジタルデバイスによる日々の生活データ活用法の確立	5,200,000円
------	--------------------------------------------------	------------

<障害者対策総合研究開発事業(その他)>

加我君孝	(分担) 当事者ニーズに基づいた聴覚情報処理障害診断と支援の手引きの開発	130,000円
------	--------------------------------------	----------

間接経費含 小計 19,372,450円

4) その他の研究費

<喫煙科学研究財団>

都築 伸佳	(主任) 望まない受動喫煙防止策に資するタバコ煙と扁桃炎疾患の関連性の定量的解明	500,000円
-------	------------------------------------------	----------

(間接経費助成なし) 小計 500,000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	8,000,000円
岩田 岳	家族性緑内障の症例情報収集	6,500,000円
角田 和繁	家族性緑内障の症例情報収集	500,000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	4,740,000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
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	6,625,000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	20,000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	20,000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	95,000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	670,000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	670,000円
加我 君孝	新生児聴覚スクリーニング後の精密聴力による難聴児重症度別発見率と早期聴能教育に関する研究	1,050,000円
松永 達雄	先天性および若年性に発症する難聴の遺伝的原因および詳細な臨床的特徴の解明	8,340,000円
前田 直則	Vitamin Dによる乳児RSウイルス感染症後の反復性喘鳴抑制効果の多施設ランダム化比較試験による検証	600,000円
村田 有也	国立病院機構内に組織した『病理診断ネットワーク』によるデジタルパソロジーをつかった病理診断ダブルチェックの実現性と有効性に関する研究	200,000円
横山 明弘	B細胞性急性リンパ性白血病におけるターゲットキャプチャーRNA-seqを用いたサブタイプ診断の実行可能性に関する研究	20,000円
川口 義樹	本邦における成人鼠径ヘルニア術後慢性疼痛の実態調査とリスク因子解析-多施設共同前向きコホート研究-	522,000円
	小計	39,172,000円
6) EBM推進研究費	小計	0円

IV 組織表

V 綱領、規程

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。

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は、委員長に対し不十分と判断した理由書を提出の上、改めて委員会での審査を求めることができる。
- 5 上記4項の理由書の提出があった場合については、委員長は、委員会で審査する必要があると判断した際は、委員会を速やかに開催することができるものとする。

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

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

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

- 2 実験管理者は、遺伝子組換え生物等を管理区域に封じ込めるよう、必要な拡散防止装置を執らなければならない。
- 3 災害その他の事故により、組換え遺伝子による汚染もしくは区域外への逸走が発生し、または発生する恐れのある事態を発見した者は、直ちに適切な措置をとるとともに、速やかに当該実験管理者およびセンター長に通報しなければならない。
- 4 実験管理者及びセンター長は、相互に連絡し、応急の措置を講ずると共に、院長、国立病院機構本部、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課に報告しなければならない。

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

- 2 実験実施者は、遺伝子組換え動物の飼育に当たっては、飼育動物の全数を仔体も含めて毎週計測し、飼育数管理簿に記録して、実験管理者に報告する。
- 3 実験実施者は、遺伝子組換え生物等の管理区域においては入退出時に管理簿に記載する。
- 4 飼育数管理簿及び入退出管理簿は、動物実験委員会並びに委員会に定期的に提出し、審査・承認をうける。

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2年に1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、一般財団法人日本医薬情報センター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。

(施行期日)

この規定は、令和3年6月15日から施行する。

附 則(第36条及び第39条関係)

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前は背の高い銀杏の並木道となっている。2020年秋に病院の方針で大きな枝が全て業者によって切り落とされ、寒々とした姿になった。しかしそのお蔭で空が広くなり明るくなった。1年後の2021年の春にはわずかに若々しい葉が切った枝の近くに少しではあるが顔を出すようになり木が枯れていないことがわかった。それから早くも1年が過ぎた。下から見上げると新しい枝が太い幹から沢山に出てきている。管理棟5階の臨床研究センター事務室から見ると銀杏の木の先端の方にもたくさん葉がある。われわれのようにヒトや脊椎動物や動物の細胞の研究をしていると、銀杏の木のように青々と茂っていた木の枝を切ることで再生させる戦略は不思議に感じる。動物で四肢を切断して再生させるなどという発想はないからである（イモリは例外）。来年の臨床研究センター前の銀杏の並木道はどのように変貌していることであろうか。楽しみでならない。

臨床研究センターの感覚器シンポジウムは創立以来1年に1回、3月に開催してきた。毎回担当の先生が異なり、それとともにテーマも参加者も変わる柔軟性のあるシンポジウムの企画であった。2020年の担当が聴覚・平衡覚研究部の松永達雄部長であったがCOVID-19の突然の流行が始まったばかりの年で急遽延期になった。次の年、すなわち2021年3月はCOVID-19のパンデミックは拡大するばかりのため再び延期になった。2022年3月11日はCOVID-19は3年目も流行は収まらず「まん延防止等重点措置」のためオンラインで実施することになった。和佐野浩一郎先生の努力で六本木のTVスタジオを借りることになった。2年前のプログラムを一部改変して実施することになった。感覚器シンポジウムのタイトルは「小児感覚器疾患の医療～発達障害と難病・稀少疾患への展開～」でポスターをたくさん用意し、関係施設に配布しPRに努めた。約3時間のオンラインのシンポジウムは無事終了した。六本木のスタジオからの帰りはわれわれの足取りは軽くなった。このシンポジウムの内容はDVDに収録され配布された。2019年まではシンポジウムの内容はA4の冊子として残した。これは臨床研究センターの活動の実績を残し、われわれの活動の成果としてアピールする戦略であった。歴史的には東京医療センターの臨床研究センターは国立感覚器センターへの移行と発展を志したものであった。そのため私がセンター長の頃は大阪大学の眼科の田野保雄教授と共に何度も国会議員のところへ講演に行ったり陳情に行ったりしたものである。ところが横槍を入れてくるところもあり、実績をアピールすることが重要であった。しばらく冊子としてこのような記録を残すことがなかったが今回はDVDとして残すことができたことは大きな価値がある。報告書も準備中とのことである。今回の感覚器シンポジウムの責任者の聴覚・平衡覚研究部の松永達雄部長、聴覚障害研究室の和佐野浩一郎室長、秘書の芦澤里恵さん、5階のセンター事務室の吉川亜希さん、増田知実さんに心から感謝申し上げたい。

編集後記の最初にセンター前に茂る銀杏の木の枝について述べたが、われわれ研究者と

しての大きな枝や新しい葉は成果を発表して記録に残すことに他ならない。この1年もCOVID-19の影響を受けたが、われわれの歩みは銀杏の木の枝や葉のように止まることはない。



銀杏の木を地上より見上げる



銀杏の木を5階の臨床研究センター事務室より見る

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
2021 年度研究年報

2022 年 8 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 ソタニ

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