

NHOネットワーク共同研究感覚器グループよりの報告

角田 晃一[†]第77回国立病院総合医学会
2023年10月20日 於 広島

IRYO Vol. 78 No. 5 (277–280) 2024

要 旨

NHO 感覚器臨床研究グループは、NHO 東京医療センター臨床研究センターを中心に国内 NHO 病院のみならず、国内・外の大学、研究施設と共同で行われているものが多い。枯渇する研究費に対応すべく、NHO 臨床研究費のみならず、AMED、科研費、JST など民間を含め多くの研究費を獲得する必要がある。得られた研究成果は、NHO 病院の恩恵を活かして臨床に直ちに有効に還元している。最近10年間でも、多くの NHO 感覚器研究が研究終了後、着実に原著論文として英文のインパクトファクターの高い海外 Top Journal に掲載されている。視覚、聴覚平衡、など感覚器とその中枢である脳を中心とした研究は、人間の社会生活、音声言語コミュニケーションに必須であり、さらに大規模な症例・ゲノム情報データベースなども構築している。これら最新の研究成果の多くは、新聞やテレビなどマスコミに取り上げられ、効率よく国民、社会に啓発でき、ガイドラインなどに反映されている。

キーワード NHO臨床研究、感覚器、視覚、聴覚平衡、音声言語、症例・ゲノム情報データベース

はじめに

NHO の眼科・耳鼻咽喉科を中心とした臨床研究可能な感覚器ネットワーク病院と、全国のNHO協力病院は、研究内容により、内科、脳神経内科、脳神経外科、リハビリテーション科等臨床各科と適宜参加の協力を仰ぎ、大学病院や関連施設などにも研究に協力していただき、研究協力施設は全国、海外に広がるネットワークを形成している。NHO感覚器グループ会議は年2回春（3月）と秋（10月）に、そのほか適宜 WEB にて開催し、市民への啓発を鑑み、

年に1回は感覚器シンポジウムを市民公開講座として開催している。さらに感覚器グループを中心に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、科研費、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）、他民間を含め多くの研究費を獲得し、得られた研究成果は、臨床にただちに還元している。これは NHO 病院の恩恵でもある。この10年間でも、多くの NHO 感覚器研究が研究終了後、着実に原著論文として英文のインパクトファクターの高い Top Journal¹⁻¹²⁾ に掲載されている。さらにそれらから派生した英文論文もその数倍あり、新聞やテレビなどマスコミに

国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 人工臓器・機器開発研究部長 [†]医師

著者連絡先：角田晃一 臨床研究センター 人工臓器・機器開発研究部長

〒158-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail: koichi.tsunoda@kankakuki.jp

(2024年1月18日受付 2024年8月2日受理)

Report from Sensory Organs Group

Koichi Tsunoda NHO Tokyo Medical Center

(Received Jan. 18, 2024, Accepted Aug. 2, 2024)

Key Words: NHO clinical study, sensory organs, vision, hearing and balance, logopedics and phoniatrics, genome phenotype database

早く取り上げられ、時にはテレビ番組となって研究成果は効率よく社会に啓発でき、ガイドラインなどに反映されている。

現在実施中のNHOネットワーク共同研究

現在実施中のNHOネットワーク共同研究は4件である。継続のものは令和3年度採択のNHO 東京医療センター（NTMC）松永達雄聴覚・平衡覚研究部長が班長の「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」である。令和5年度は3件が新規で採択され、うち前向きコホート研究2件はNTMCの角田晃一人工臓器・機器開発研究部長が班長の「内頸動脈変位走行異常による咽喉頭異常感の把握と、その診断法の標準化を目指す研究」（UMIN:R000059274）、NTMCの南修司郎耳鼻咽喉科医長が班長の「聞こえにくい方を対象としたオンライン聴覚検査精度に関する観察研究」で、いずれも2024年1月現在既に登録が開始され順調に遂行中である。もう1件は、同じくNTMCの神崎晶聴覚障害研究室長の「難聴者への補聴器介入の有無における認知機能変化の比較試験」のランダム化比較試験（RCT）研究で、現在倫理委員会審査の最終段階であり、今年度中の登録開始は確実である。また平成30年度採択の「NHO プログラムによる音声・嚥下障害訓練法を用いた客観的有効性評価指標としての血中サブスタンスP値の変動と関連に関する研究」⁶⁾は研究期間終了後も自己調達資金で研究を進め研究結果¹²⁾を英文誌に発表した。

NHO東京医療センター 臨床研究センター（感覚器センター）

NHO 感覚器研究はNTMC 臨床研究センター（感覚器センター）が中心となり2003年の開闢以来、厚生労働省、NHO 本部と、他のNHO 病院臨床研究センターのご指導ご協力のもと研究を行っている。感覚器センターは眼科と耳鼻咽喉科の研究が主体であり、日本眼科学会、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会とも連絡を密に取って研究がなされてきた。以下にその最前線の研究に関して紹介する。

1. 視覚（眼）領域における世界最先端の情報

視覚研究部（角田和繁部長）視覚生理学研究室の藤波芳室長を中心として、難治性網膜疾患に対する

遺伝子補充療法を計画している。NTMCでは、すでに2021年3月よりBiallelic RPE65-Mediated Inherited Retinal Disease（レーベル先天黒内障、若年発症網膜色素変性）の患者に対して、Voretigene Neparvovec（Luxturna、2017年米国食品医薬品局（FDA）認可）による国内第3相試験を開始していたが、本年6月に再生医療等製品「ルクスターナ注」（ボレチゲンネパルボベク）が製造販売承認された。本研究はNHKのニュースでも朝一番に取り上げられ、現在、遺伝性網膜疾患に対する最も注目される治療法である。

2. 聴覚（耳）領域における世界最先端の情報

先天性難聴の原因となる遺伝子は多様であり、遺伝的原因を診断できると難聴の特徴に応じた適切な医療を提供できる。聴覚・平衡覚研究部長の松永達雄、研究員の務台英樹は原因不明の難聴児において、全エクソームシーケンスによるゲノム解析を行い、新たな難聴遺伝子SLC12A2を4家系で同定した。また、臨床的特徴、遺伝子の発現部位、機能的特性も明らかにした⁷⁾。この結果、国内から初めての新たな難聴遺伝子として、ヒトの遺伝性疾患の国際的データベースであるOMIMに登録された。（#619081 DEAFNESS, AUTOSOMAL DOMINANT 78；DFNA78. <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS124900>）

NTMCを中心とした、感覚器NHOネットワーク共同研究の強調したい点・特長

感覚器の臨床研究センターとして以下の点が特長である。

- 1) 感覚器、五感と脳は人間の言語コミュニケーションに必須
- 2) 症例・ゲノム情報データベース
- 3) NHO ネットワーク共同研究の効率よい国民への啓発

1) 感覚器、五感と脳は人間のコミュニケーションに必須

ヘレンケラー氏は不幸にして視覚・聴覚を失い、残された感覚器機能でサリバン先生と二人三脚で奇跡の発話を行った。人間が社会でコミュニケーションをとる場合、その特徴である言語コミュニケーションは必須である。視覚で相手の表情変化を読み

取り、自分の声を聴覚で常にモニターして、自身で発声して言葉を覚える。つまり人間にとってその特徴である言語コミュニケーションの研究は、眼科と耳鼻咽喉科の感覚器研究が合わさって初めて成就する。この点に注目して、加我君孝 NTMC 名誉臨床研究センター長（東京大学名誉教授）は、早期に新生児から聴覚スクリーニングテストを行うことを確立し、さらに早期難聴治療介入を確立した。難聴者に対して0歳より補聴器装用が実施されるようになり、1歳過ぎて補聴器の効果が乏しい場合、1-2歳で人工内耳装着を実施した。その結果、3歳でのKIDS発達スケール検査では、聴覚・言語・音声の習得が健常児と同じレベルに到達するものが多くを占めるようになった^{13,14)}。

2) 症例・ゲノム情報データベース

NTMC 分子細胞生物学研究名誉部長の岩田岳が NHO ネットワーク研究事業によって構築された NTMC の症例・ゲノム情報データベースは、現在でも日本で最も情報量が多いデータベースとして、全国の厚労省、AMED、日本学術振興会（JSPS）の研究事業でも使われており、緑内障、加齢黄斑変性、遺伝性網膜疾患の約3,500症例が登録されている。さらに、2013年、世界から約200名の眼研究者が米国、国立衛生研究所（NIH）に集められ、眼疾患を克服するための遠い将来を見据えた研究目標が設定された。この会議は Audacious Goal Initiative（AGI、大胆な目標設定）会議と呼ばれ、現存しない科学技術が存在すると仮定して、眼疾患研究の究極的な目標を議論し、研究プロジェクトが始まった。本研究は広島大学の佐久間哲史先生が開発したゲノム編集技術プラチナ TALEN を用いて、岩田岳が遺伝性網膜疾患のマーモセットやカニクイザルを作製し、これに神戸アイセンターの万代道子先生が作製した iPS 細胞由来の網膜組織を移植する世界初の大膽な研究が進行中である。

3) NHO研究の効率よい国民への啓発

NTMC 人工臓器・機器開発研究部長角田晃一は NHO 感覚器グループの耳鼻咽喉科と共同で実施した、平成22年度「加齢による生理的声帯萎縮による発声障害患者に対する、自己訓練法の治療介入効果に関する実験研究」を550例でのRCT研究で遂行し、発声機能を保つことで喉頭機能が維持でき肺炎による入院患者が激減することを明らかにした。つまり

「健康長寿は会話から」の結論であった³⁾。さらに、平成26年度「声の衛生教育、患者啓発による声帯ポリープの保存的治療、その有効性の検証」として200例のRCT研究を行い、これまで安易に施行されてきた声帯ポリープや声帯結節に対する手術を、手術の前に発声の解剖、生理学を患者とその家族に教育し、衛生教育を治療介入として行うことで、手術なしで保存的に治療が望める画期的な成果を出した⁵⁾。この研究は米国の総合耳鼻咽喉科学会誌 Laryngoscope 誌から2年間で最も読まれた論文として研究班全員が表彰された。それぞれの研究成果はリハビリテーション学、耳鼻咽喉科学の世界の TOP Journal にただちに採択、掲載された。このため、マスコミからの取材を多数受け、最終的には新聞やテレビ、ラジオの健康番組などで広く啓発できた。確実な研究を正確に発信することで、国民のみならず人類、患者、家族、学会とともに、双方が満足できる研究サークルが成立し、患者増大、研究参加者増大、効率よい社会への啓発・還元ができた。

おわりに

この20年間、感覚器 NHO 研究は NTMC 感覚器センターを中心に成果を出してきた。研究に、ご理解、ご協力いただいた、患者とその家族の皆様、すべての NHO 職員関係者の皆様、研究に多大なるご理解のもと、発表の機会を与えて下さった本部研究センター、本シンポジウムの座長の労を賜りました岡田靖先生、齋藤俊樹先生に心より感謝いたします。

〈本論文は、第77回国立病院学会総合医学会シンポジウム「ひと目で分かるNHOによる臨床研究の最新成果」において「感覚器グループよりの報告」として発表した内容に加筆したものである。〉

利益相反自己申告：申告すべきものなし

【文献】

- 1) Mizutani K, Mutai H, Namba K, et al. High prevalence of CDH23 mutations in patients with congenital high-frequency sporadic or recessively inherited hearing loss. Orphanet J Rare Dis. 2015 ; 10 : 60.
- 2) Yamamoto N, Mutai H, Namba K, et al. Prevalence of TECTA mutation in patients with mid-frequency

- sensorineural hearing loss. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; **12**(1) : 157.
- 3) Fujimaki Y, Tsunoda K, Kobayashi R, et al. Independent exercise for glottal incompetence to improve vocal problems and prevent aspiration pneumonia in the elderly: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2017 ; **31** : 1049–56.
 - 4) Kanno A, Mutai H, Namba K, et al. Frequency and specific characteristics of the incomplete partition type III anomaly in children. *Laryngoscope* 2017 ; **127** : 1663–9.
 - 5) Hosoya M, Kobayashi R, Ishii T, et al. Vocal Hygiene Education Program Reduces Surgical Interventions for Benign Vocal Fold Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Laryngoscope* 2018 ; **128** : 2593–9.
 - 6) Tsunoda K, Hashimoto S, Kuroda H, et al. Exploring the Relation between Glottal Closure and Plasma Substance P: A Study Protocol. *Tohoku J Exp Med* 2019 ; **249** : 237–40.
 - 7) Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, et al. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans. *PLoS Genet* 2020 ; **16**(4) : e1008643.
 - 8) Pan Y, Iejima D, Nakayama M, et al. Binding of Gtf2i- β/δ transcription factors to the ARMS2 gene leads to increased circulating HTRA1 in AMD patients and in vitro. *J Biol Chem* 2021 ; **296** : 100456.
 - 9) Fujinami-Yokokawa Y, Ninomiya H, Liu X, et al. Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques. *Br J Ophthalmol* 2021 ; **105**(9) : 1272–9.
 - 10) Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, et al. Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. *Hum Mutat* 2022 ; **43** : 2251–64.
 - 11) Pan Y, Suga A, Kimura I, et al. METTL23 mutation alters histone H3R17 methylation in normal-tension glaucoma. *J Clin Invest* 2022 ; **132** : e153589.
 - 12) Tsunoda K, Ishii T, Kuroda H, et al. Exploring the relationship between plasma substance P and glottal incompetence in the elderly. *Heliyon* 2024 ; **10** : e25751.
 - 13) 加我君孝. 症例から学ぶエキスパートの対応 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* 2021 ; **37** : 384–8.
 - 14) 加我君孝. 小児難聴を取り巻く医学・教育・社会的問題. *耳鼻・頭頸外科* 2021 ; **93** : 582–7.