

ISSN 1883-9606

# 東京医学

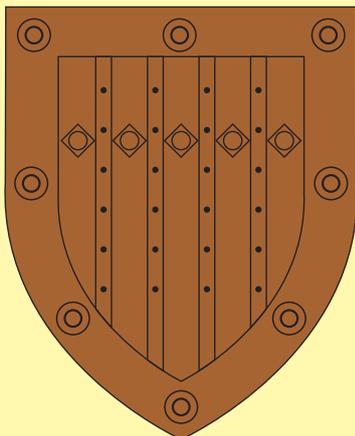
THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2019

Vol.138

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

平成30年度



共同編集 東京医学会・東京大学医師会・東京大学医学部

JOINTLY EDITED BY  
THE TOKYO SOCIETY OF MEDICAL SCIENCES  
THE UNIVERSITY OF TOKYO MEDICAL SOCIETY  
THE UNIVERSITY OF TOKYO FACULTY OF MEDICINE

東京医学

Tokyo J. Med. Sci.

学術刊行物

## はじめに

東京大学医学系研究科・医学部年報138巻（東京医学2019年版）をお届けします。

この年報は医学系研究科・医学部及び東京医学会の1年間の活動報告で、研究、教育、診療、及び各種事業が記載されています。これは私たちの実績の報告であり、また、自己評価、外部評価の資料として、毎年CD-Romによる頒布及びウェブで公表しています。

東大医学部は創立以来、160年の歴史を持ち、常に医学研究、教育と診療で我が国を牽引してきましたし、いくつかの分野では世界をリードする成果をあげています。1000名を超える大学院生を持つ大きな研究科ですし、また、150名もの外国人研究者、学生を擁する国際教育研究拠点の一つでもあります。

今後も高い教育、研究と高度な医療を実現する中で、明日の医学、医療を切り開く人材の養成に力を尽くしたいと思います。

令和元年10月

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 齊藤延人

## 目 次

## はじめに

沿革 .....	1
組織図 .....	4
職員名簿 .....	11
人事異動 .....	26
外国出張・海外研修 .....	31

## 分子細胞生物学専攻

## 細胞生物学・解剖学講座

細胞生物学・細胞構築学 .....	32
生体構造学 .....	37
神経細胞生物学 .....	39

## 生化学・分子生物学講座

分子生物学 .....	42
細胞情報学 .....	46
代謝生理化学 .....	49

## 機能生物学専攻

## 生理学講座

統合生理学 .....	52
細胞分子生理学 .....	55
神経生理学 .....	59

## 薬理学講座

細胞分子薬理学 .....	62
システムズ薬理学 .....	65

## 病因・病理学専攻

## 病理学講座

人体病理学・病理診断学 .....	70
分子病理学 .....	77

## 微生物学講座

微生物学 .....	81
感染制御学 .....	85

免疫学講座	
免疫学 .....	88
生体物理医学専攻	
放射線医学講座	
放射線医学 .....	92
医用生体工学講座	
システム生理学 .....	103
生体情報学 .....	107
生体機能制御学 .....	110
脳神経医学専攻	
基礎神経医学講座	
神経病理学 .....	113
神経生化学 .....	116
統合脳医学講座	
こころの発達医学 .....	123
臨床神経精神医学講座	
精神医学 .....	126
神経内科学 .....	132
脳神経外科学 .....	140
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
分子予防医学 .....	148
公衆衛生学／健康医療政策学 .....	151
法医学・医療情報経済学講座	
法医学 .....	156
医療情報学／医療情報システム学 .....	160
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学 .....	164
呼吸器内科学 .....	170
消化器内科学 .....	175

## 生体防御腫瘍内科学講座

腎臓内科学・内分泌病態学	181
代謝・栄養病態学	188
血液・腫瘍病態学	194
アレルギー・リウマチ学	199
生体防御感染症学	203
ストレス防御・心身医学	206

## 病態診断医学講座

臨床病態検査医学（検査部[P.551]参照）	
輸血医学	209

## 生殖・発達・加齢医学専攻

## 産婦人科学講座

生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学	212
-----------------------------	-----

## 小児医学講座

小児科学・発達発育学	217
小児外科学	225

## 加齢医学講座

老年病学／老化制御学	229
------------	-----

## 外科学専攻

## 臓器病態外科学講座

呼吸器外科学	234
心臓外科学	238
消化管外科学	243
肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学	247
泌尿器外科学	252
腫瘍外科学	258
血管外科学	264
乳腺・内分泌外科学	267

## 感覚・運動機能医学講座

皮膚科学	271
形成外科学	275
口腔顎顔面外科学	279
整形外科学	283
眼科学	294
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学（付・感覚運動神経科学）	299
リハビリテーション医学	304

## 生体管理医学講座

麻醉科学 .....	308
救急科学 .....	312

## 健康科学・看護学専攻

## 健康科学講座

健康社会学（行動社会医学講座 保健社会行動学／健康教育・社会学[P.396]参照）	
精神保健学 .....	317
生物統計学／疫学・予防保健学 .....	323
健康学習・教育学（行動社会医学講座 保健社会行動学／健康教育・社会学[P.396]参照）	
医療倫理学／健康増進科学 .....	327

## 予防看護学講座

看護管理学／看護体系・機能学 .....	332
家族看護学 .....	335
地域看護学／行政看護学 .....	338

## 臨床看護学講座

高齢者在宅長期ケア看護学／緩和ケア看護学 .....	342
母性看護学・助産学 .....	346
精神看護学 .....	349
老年看護学／創傷看護学 .....	354

## 国際保健学専攻

## 国際社会医学講座

国際保健政策学 .....	362
国際地域保健学 .....	367

## 国際生物医科学講座

人類遺伝学 .....	370
発達医科学 .....	374
人類生態学 .....	377
生物医化学 .....	381

## 公共健康医学専攻

## 疫学保健学講座

生物統計学（健康科学講座 生物統計学／疫学・予防保健学[P.323]参照）	
社会予防疫学 .....	384
臨床疫学・経済学 .....	387
医療コミュニケーション学 .....	392

## 行動社会医学講座

- 精神保健学 (健康科学講座 精神保健学[P.317]参照)  
 保健社会行動学／健康教育・社会学 ..... 396  
 医療倫理学／健康増進科学 (健康科学講座 医療倫理学／健康増進科学[P.327]参照)

## 医療科学講座

- 健康医療政策学 (社会予防医学講座 公衆衛生学／健康医療政策学[P.151]参照)  
 医療情報システム学 (法医学・医療情報経済学講座 医療情報学／医療情報システム学  
 [P.160]参照)  
 臨床情報工学 ..... 402  
 法医学・医事法学 (法医学・医療情報経済学講座 法医学[P.156]参照)  
 国際環境保健学 ..... 404

## 寄付講座

- 医療安全管理学講座 (東京海上日動) ..... 406  
 医療安全 AI 開発学講座 ..... 409  
 医療経済政策学 ..... 413  
 運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座 ..... 415  
 関節機能再建学 (整形外科学[P.283]参照)  
 ゲノム医学 ..... 419  
 骨・軟骨再生医療 (ティッシュ・エンジニアリング部[P.613]参照)  
 骨免疫学講座 ..... 423  
 コンチネンス医学講座 ..... 426  
 コンピュータ画像診断学／予防医学講座 ..... 429  
 在宅医療学講座 ..... 431  
 重症心不全治療開発講座 ..... 433  
 新世代創薬開発 (疾患生命工学センター分子病態医科学部門[P.654]参照)  
 生物統計情報学講座 ..... 438  
 先進循環器病学講座 ..... 442  
 先進代謝病態学講座 ..... 445  
 先端臨床医学開発講座 ..... 447  
 地域医薬システム学 ..... 450  
 統合的分子代謝疾患科学講座 ..... 454  
 セル&ティッシュ・エンジニアリング(富士ソフト)講座  
 (ティッシュ・エンジニアリング部[P.613]参照)  
 肺高血圧先進医療研究学講座 ..... 456  
 分子構造・動態・病態学 ..... 458  
 分子神経学講座 ..... 463  
 分子糖尿病科学講座 ..... 469  
 慢性腎臓病(CKD)病態生理学講座 ..... 472  
 免疫細胞治療学講座 ..... 475  
 免疫療法管理学講座 ..... 482  
 ユビキタス予防医学講座 ..... 484  
 ライフサポート技術開発学 (モルテン) 講座 ..... 488  
 臨床試験データ管理学講座 ..... 492

ロコモ予防学講座	498
社会連携講座	
アドバンスト ナーシング テクノロジー講座	502
イメージング看護学講座	505
医療品質評価学講座	509
音声病態分析学講座	524
健康空間情報学講座	526
スキンケアサイエンス講座	529
糖尿病・生活習慣病予防講座	532
肥満メタボリックケア講座 (胃・食道外科学[P.243 参照])	
認知症先進予防治療学講座	536
ヘルスサービスリサーチ講座	541
リピドミクス講座	545
附属病院	549
診療科	
内科診療部門	
循環器内科 (循環器内科学[P.164]参照)	
呼吸器内科 (呼吸器内科学[P.170]参照)	
消化器内科 (消化器内科学[P.175]参照)	
腎臓内科・内分泌内科 (腎臓内科学・内分泌病態学[P.181]参照)	
糖尿病・代謝内科 (代謝・栄養病態学[P.188]参照)	
血液・腫瘍内科 (血液・腫瘍病態学[P.194]参照)	
アレルギー・リウマチ内科 (アレルギー・リウマチ学[P.199]参照)	
感染症内科 (生体防御感染症学[P.203]参照)	
神経内科 (神経内科学[P.132]参照)	
老年病科 (老年病学／老化制御学[P.229]参照)	
心療内科 (ストレス防御・心身医学[P.206]参照)	
外科診療部門	
胃・食道外科 (消化管外科学[P.243]参照)	
大腸・肛門外科 (腫瘍外科学[P.258]参照)	
肝・胆・膵外科 (肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学[P.247]参照)	
血管外科 (血管外科学[P.264]参照)	
乳腺・内分泌外科 (乳腺・内分泌外科学[P.267]参照)	
人工臓器・移植外科 (肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学[P.247]参照)	
心臓外科 (心臓外科学[P.238]参照)	
呼吸器外科 (呼吸器外科学[P.234]参照)	
脳神経外科 (脳神経外科学[P.140]参照)	
麻酔科・痛みセンター (麻酔学[P.308]参照)	
泌尿器科・男性科 (泌尿器外科学[P.252]参照)	
女性外科 (生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学[P.212]参照)	

### 感覚・運動機能科診療部門

- 皮膚科 (皮膚科学[P.271]参照)
- 眼科 (眼科学[P.294]参照)
- 整形外科・脊髄外科 (整形外科学[P.283]参照)
- 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 (付・感覚運動神経科学)  
[P.299]参照)
- リハビリテーション科 (リハビリテーション医学[P.304]参照)
- 形成外科・美容外科 (形成外科学[P.275]参照)
- 顎口腔外科・矯正歯科 (口腔学顔面外科学[P.279]参照)

### 小児・周産・女性診療部門

- 小児科 (小児科学・発達発育学[P.217]参照)
- 小児外科 (小児外科学[P.225]参照)
- 女性診療科・産科 (生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学  
[P.212]参照)

### 精神神経科診療部門

- 精神神経科 (精神医学[P.126]参照)

### 放射線科診療部門

- 放射線科 (放射線医学[P.92]参照)

### 中央診療施設等

- 検査部 (臨床病態検査医学) ..... 551
- 手術部 ..... 558
- 放射線部 ..... 561
- 薬剤部 ..... 564
- 救急部 (救急科学[P.312]参照)
- 輸血部 (輸血医学[P.209]参照)
- 総合周産期母子医療センター (生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖  
医学[P.212]参照)
- リハビリテーション部 ..... 568
- 材料管理部 ..... 572
- 集中治療部 (救急科学[P.312]参照)
- 病理部 ..... 574
- 角膜移植部 ..... 578
- 無菌治療部 ..... 580
- 光学医療診療部 ..... 582
- 血液浄化療法部 ..... 588
- 地域医療連携部 ..... 592
- 臨床研究支援センター ..... 593
- 感染制御部 (感染制御学[P.85]参照)
- 企画情報運営部 ..... 602
- 大学病院医療情報ネットワーク研究センター ..... 604
- 臓器移植医療部 ..... 606

予防医学センター	608
ティッシュ・エンジニアリング部	613
臨床研究ガバナンス部	618
こころの発達診療部	620
緩和ケア診療部	624
がん相談支援センター	628
ゲノム医学研究支援センター	
臨床ゲノム情報部門	630
ゲノム解析部門	632
ゲノム診療部	634
医工連携部	636
災害医療マネジメント部	642
国際診療部	644
病態栄養治療部	645
疾患生命工学センター	
分子病態医科学部門	654
構造生理学部門	659
医療材料・機器工学部門	662
臨床医工学部門	665
健康環境医工学部門	670
動物資源学部門	674
放射線分子医学部門	677
医工情報学部門	681
医学教育国際研究センター	
医学教育学部門	684
医学教育国際協力学部門	685
グローバルナーシングリサーチセンター	687
医学図書館	691
国際交流室	693
MD研究者育成プログラム室	695
健康と医学の博物館	697
研究倫理支援室	699
臨床実習・教育支援室	701
利益相反アドバイザー室	703
東京医学会 第2742回～2763回 集会一覧	705

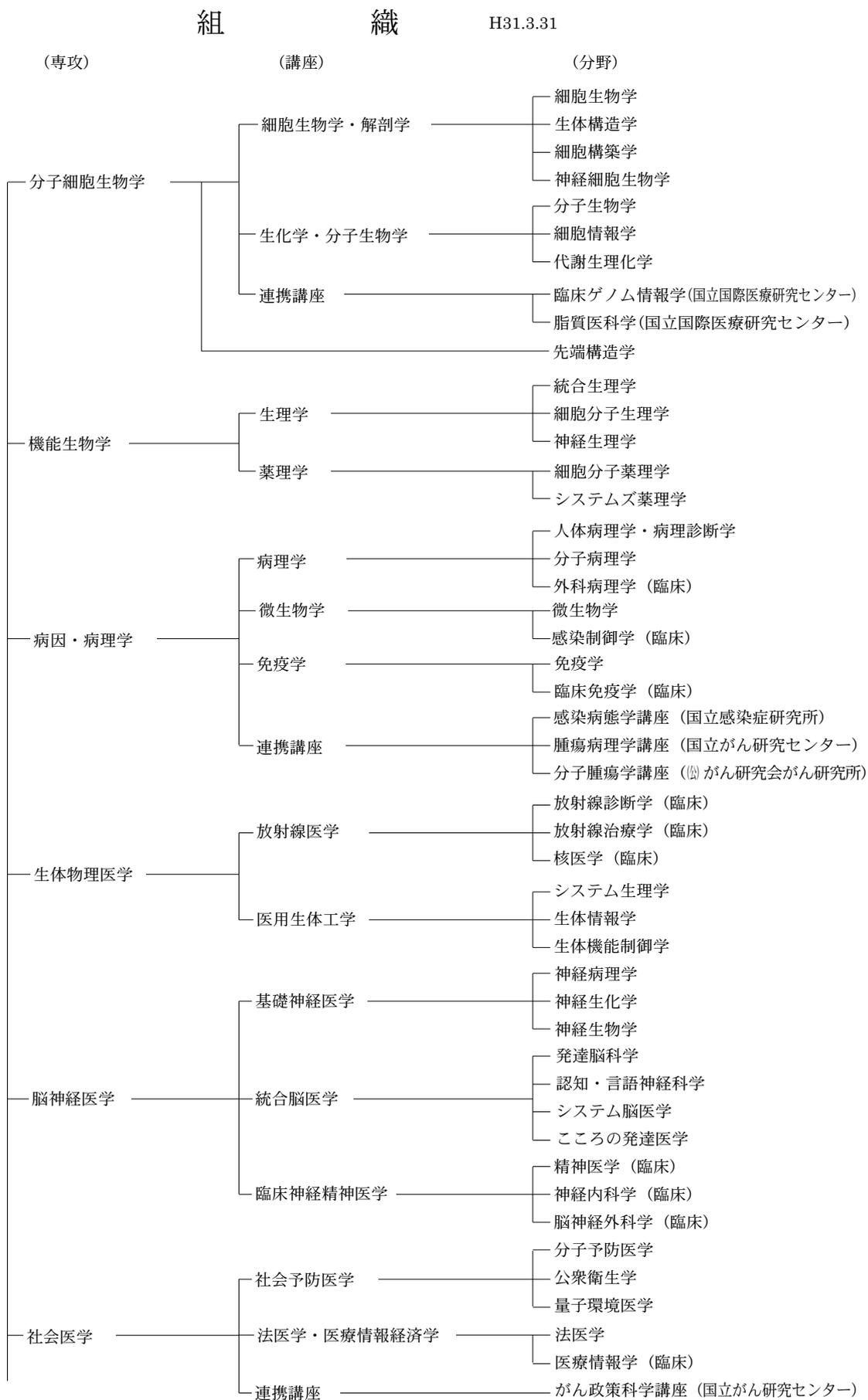
## 沿 革

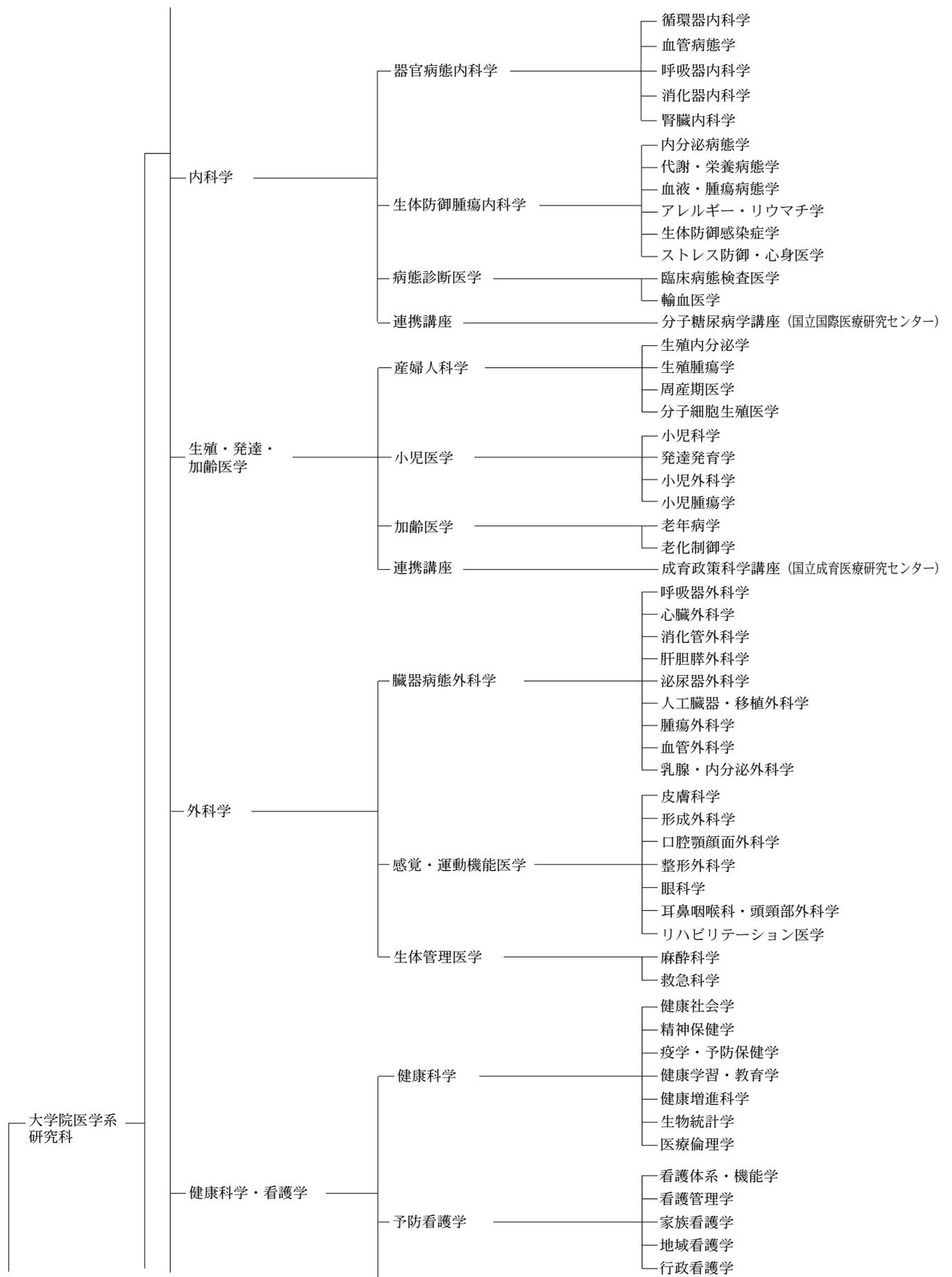
安政5年	(1858)	5月	江戸市中の蘭医83名の醸金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。
		11月	種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。
安政6年	(1859)	9月	種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。
万延元年	(1860)	10月	幕府直轄の種痘所となった。
文久元年	(1861)	10月	種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。
文久3年	(1863)	2月	西洋医学所は、医学所と改称された。
明治元年	(1868)	7月	医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて、大病院と称することになった。
明治2年	(1869)	2月	大病院は、医学校兼病院と改称された。
		12月	医学校兼病院は、大学東校と改称された。
明治4年	(1871)	7月	文部省が設置され、大学東校は、東校と改称された。
明治5年	(1872)	8月	学制が布かれ、東校は、第一大学区医学校と改称された。
明治7年	(1874)	5月	第一大学区医学校は、東京医学校と改称された。
明治9年	(1876)	11月	東京医学校は、本郷に移転した。
明治10年	(1877)	4月	東京医学校は、東京開成学校と合併し東京大学となり、東京医学校は、東京大学医学部となった。
明治19年	(1886)	3月	東京大学が帝国大学となり東京大学医学部は、帝国大学医科大学となった。また、大学院が設置された。
明治30年	(1897)	6月	帝国大学は、東京帝国大学となった。
大正6年	(1917)	8月	文部省医師開業試験附属永楽病院が、本学に移管され東京帝国大学医科大学附属小石川分院となった。
大正8年	(1919)	4月	学部制が敷かれ、医科大学は医学部となった。
昭和6年	(1931)	2月	医学部1号館が竣工した。
昭和11年	(1936)	1月	医学部脳研究室が、堀越久三郎氏の寄付により発足した。
		11月	医学部2号館(本館)が竣工した。
昭和22年	(1947)	10月	東京帝国大学は、東京大学となった。
昭和25年	(1950)	4月	看護養成施設が、医学部附属看護学校と改称設置された。
昭和28年	(1953)	4月	衛生看護学科が、設置された。
		7月	東京大学に新制の大学院が設置され、生物系研究科医学専門課程博士課程が設けられた。
			医学部脳研究室が、医学部附属脳研究施設として制度化された。
昭和31年	(1956)	4月	医学部附属助産婦学校が、設置された。

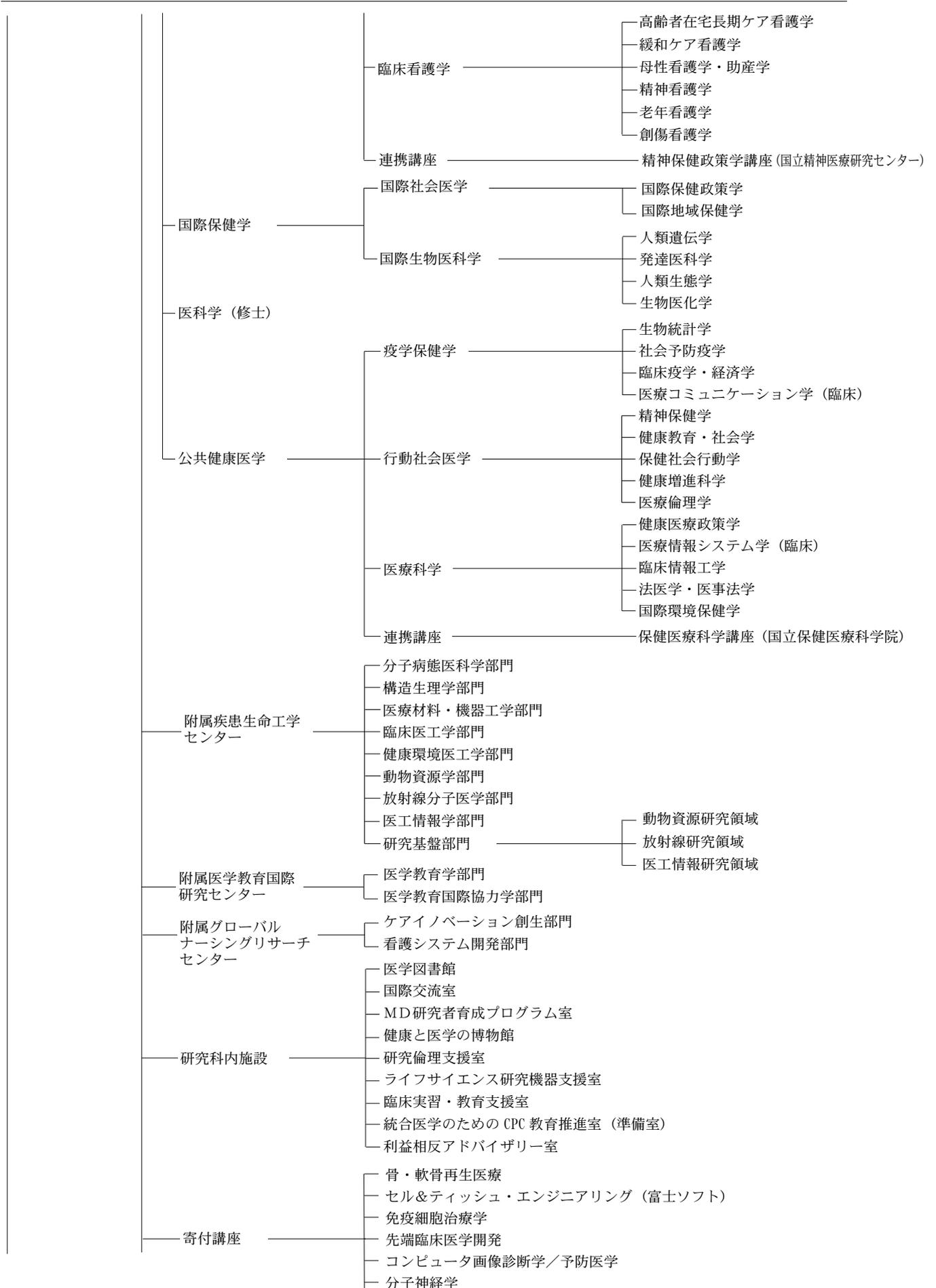
- 昭和33年 (1958) 4月 医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。  
5月 東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
- 昭和36年 (1961) 3月 医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。  
4月 医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
- 昭和40年 (1965) 4月 医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。  
衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。  
東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。  
医学系研究科に保健学専門課程が、設置された。
- 昭和41年 (1966) 9月 医学部3号館が竣工した。
- 昭和46年 (1971) 4月 医学部附属動物実験施設が、設置された。
- 昭和48年 (1973) 3月 医学部動物実験棟が竣工した。
- 昭和58年 (1983) 1月 医学部3号館別棟が竣工した。
- 昭和60年 (1985) 9月 医学部国際交流室が、設置された。
- 平成4年 (1992) 4月 保健学科が、健康科学・看護学科となった。  
医学系研究科に国際保健学専攻が設置された。  
7月 医学部放射線研究施設が設置された。
- 平成7年 (1995) 4月 大学院講座制への移行に伴い、第三基礎医学、社会医学、第三臨床医学、第四臨床医学の4専攻を廃止し、病因・病理学、社会医学、生殖・発達・加齢医学、外科学の4専攻に改組された。
- 平成8年 (1996) 4月 大学院講座制への移行に伴い、第一臨床医学、保健学、国際保健学の3専攻を廃止し、内科学、健康科学・看護学、国際保健学の3専攻に改組された。
- 平成9年 (1997) 4月 大学院講座制への移行に伴い、第一基礎医学、第二基礎医学、第二臨床医学の3専攻を廃止し、分子細胞生物学、機能生物学、生体物理医学、脳神経医学の4専攻に改組された。  
この改組に伴い、脳研究施設、医用電子研究施設、音声言語医学研究施設の3施設が廃止された。
- 平成11年 (1999) 4月 医学系研究科に医学科・歯学科・獣医学科以外の学部学科卒業者を対象とする医科学修士課程が設置された。
- 平成12年 (2000) 4月 東京大学医学教育国際協力研究センターが設置された(学内共同教育研究施設)。
- 平成13年 (2001) 4月 医学部附属病院分院が医学部附属病院に統合された。
- 平成14年 (2002) 3月 医学部附属看護学校、医学部附属助産婦学校が閉校となった。
- 平成14年 (2002) 3月 医学部教育研究棟(第1期)が竣工した。
- 平成15年 (2003) 4月 疾患生命工学センターが設立され、放射線研究施設と動物実験施設が統合された。

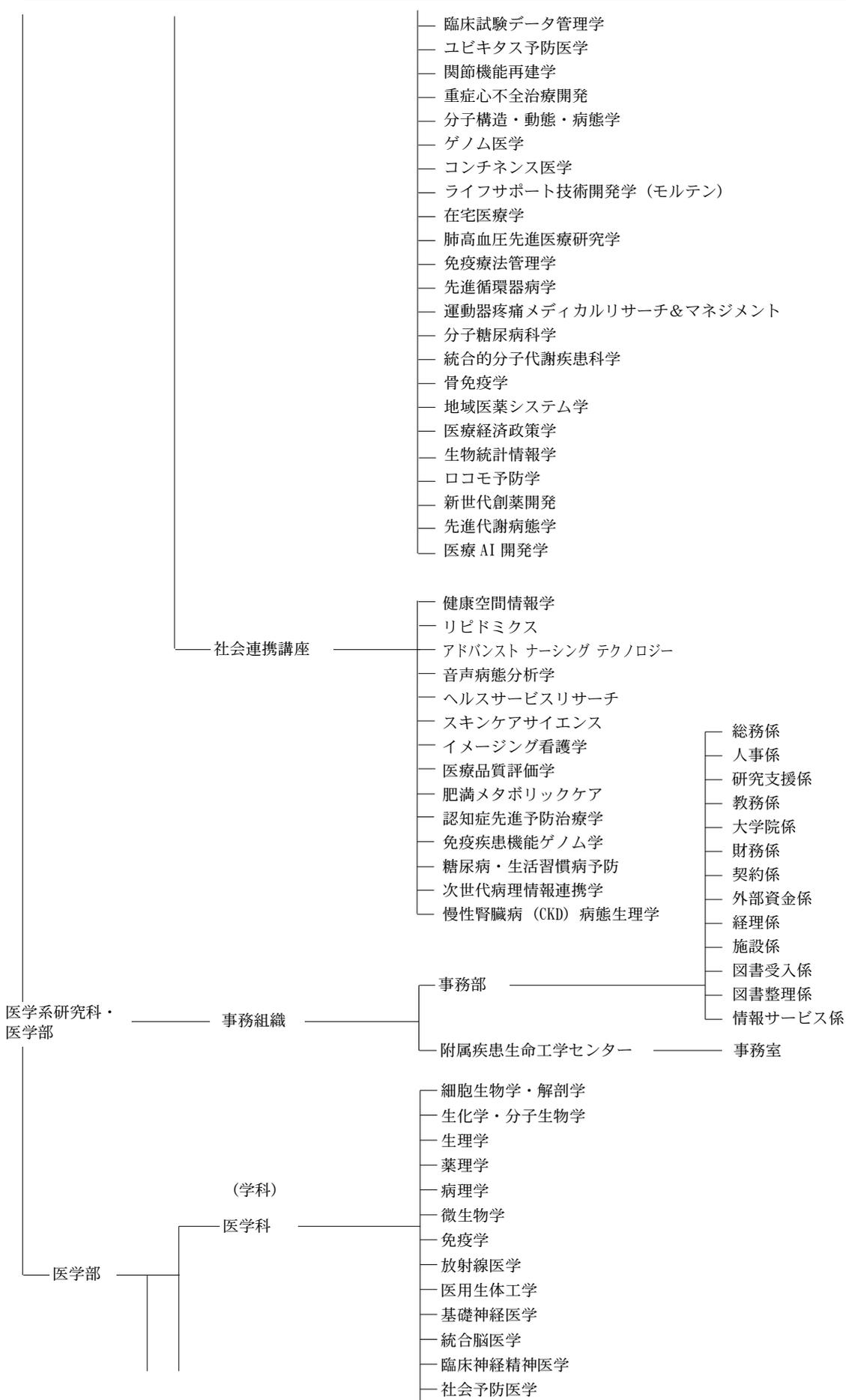
---

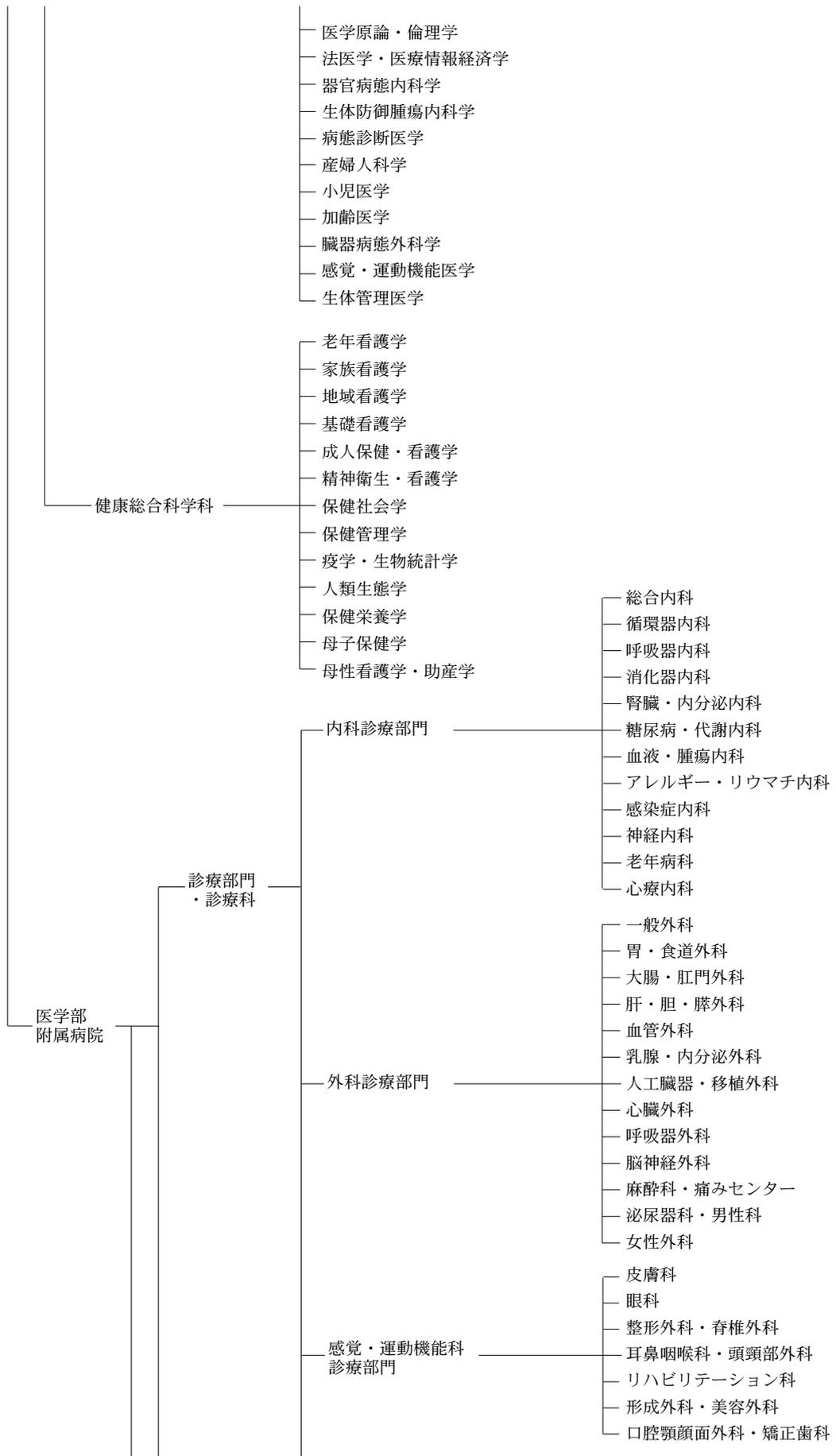
平成16年	(2004)	4月	東京大学は、国立大学法人東京大学となった。
平成17年	(2005)	3月	医学部教育研究棟（第2期）が竣工した。
平成19年	(2007)	4月	医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院（公共健康医学専攻）が設置された。
平成20年	(2008)	5月	東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。
平成22年	(2010)	4月	医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。
平成23年	(2011)	1月	医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。
平成24年	(2012)	4月	医学系研究科に研究倫理支援室が設置された。
平成25年	(2013)	4月	東京大学医学教育国際協力研究センター（学内共同研究施設）は、医学系研究科附属医学教育国際研究センターに改組された。
平成25年	(2013)	10月	医学系研究科にライフサイエンス研究器機支援室が設置された。
平成27年	(2015)	10月	医学系研究科に臨床実習・教育支援室が設置された。
平成28年	(2016)	4月	医学系研究科に利益相反アドバイザー室が設置された。
平成29年	(2017)	4月	医学系研究科にグローバルナーシングリサーチセンターが設置された。
平成29年	(2017)	4月	ライフサイエンス連携研究教育拠点（連携研究機構）が設置された。
平成29年	(2017)	4月	臨床生命医工学連携研究機構（連携研究機構）が設置された。

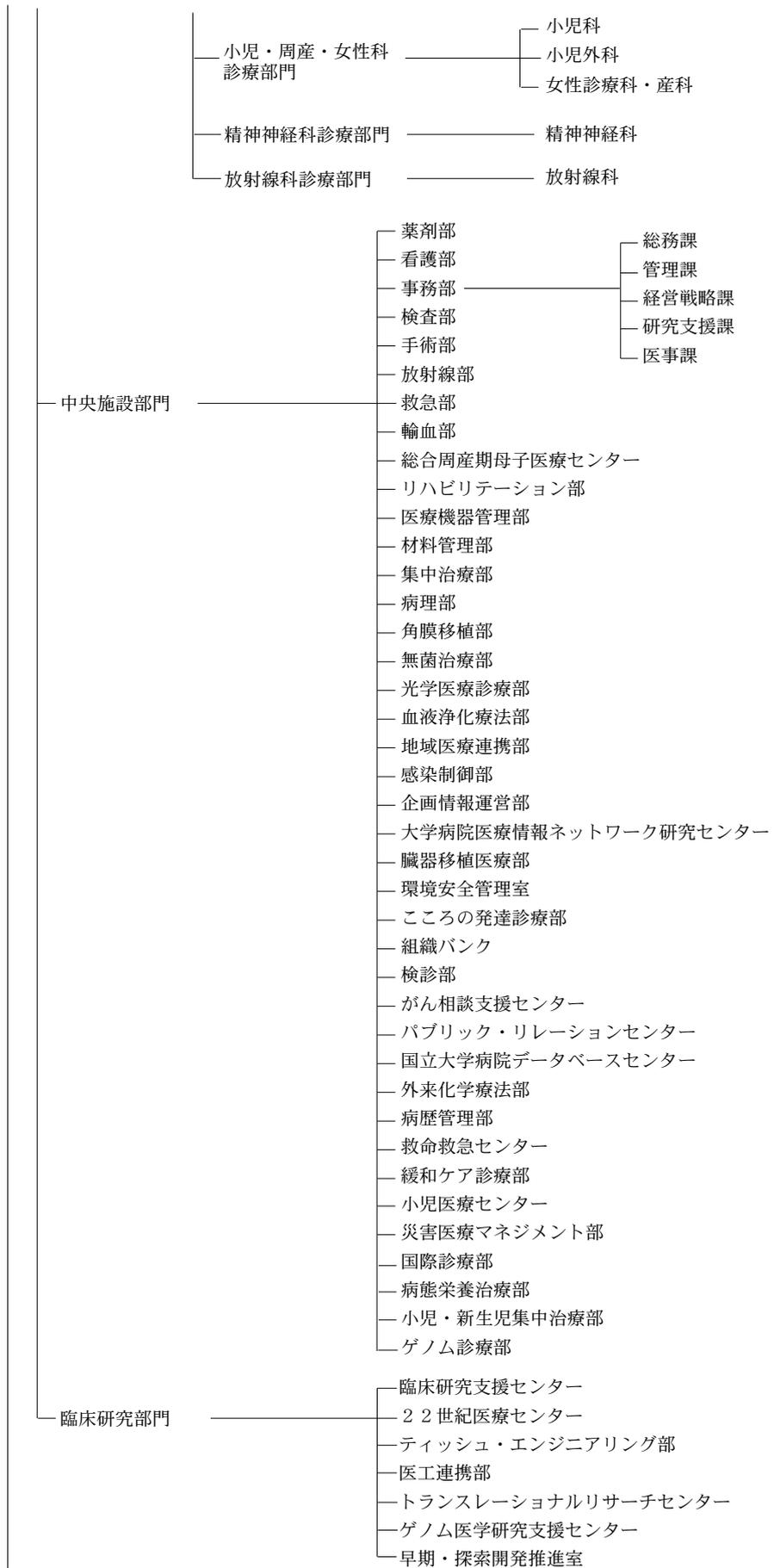


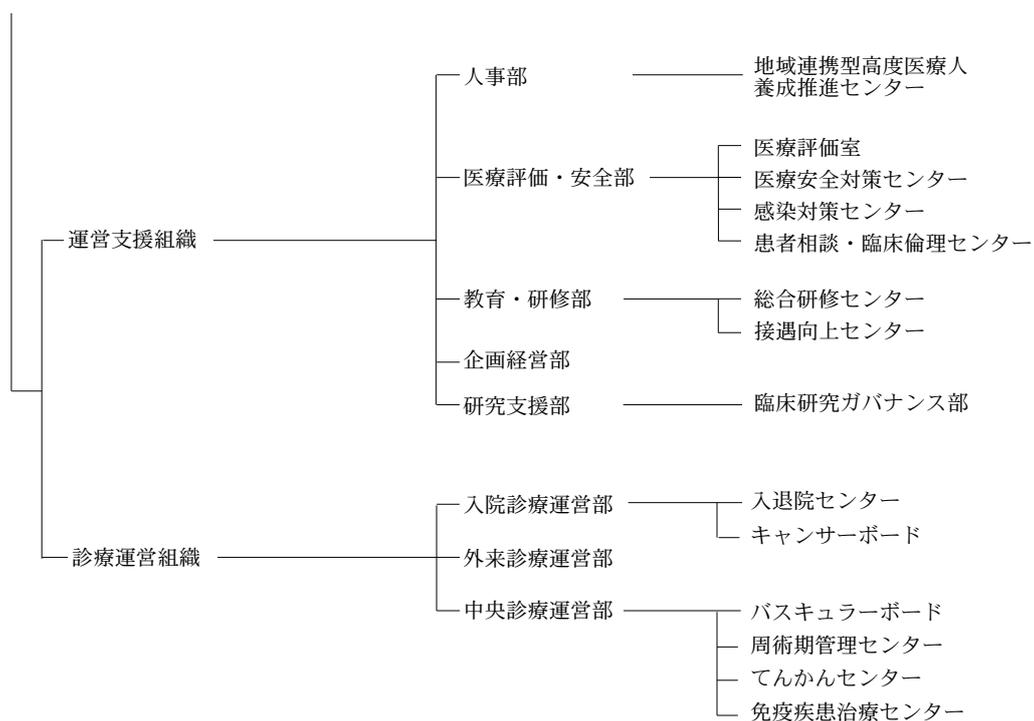












## 職員名簿

平成31年3月1日現在

大学院医学系研究科

専攻・講座・分野	教授	准教授	講師
分子細胞生物学専攻			
細胞生物学・解剖学講座			
細胞生物学	(兼)吉川雅英		
生体構造学	吉川雅英		柳澤春明
細胞構築学			田中庸介
神経細胞生物学	岡部繁男		
生化学・分子生物学講座			
分子生物学	水島昇		山本林
細胞情報学	(兼)村上誠		武富芳隆
代謝生理化学	栗原裕基		栗原由紀子
先端構造学	RADOSTIN DANEV		
連携講座			
臨床ゲノム情報学 (国立国際医療研究センター)	(委嘱)加藤規弘		
脂質医科学 (国立国際医療研究センター)		(委嘱)進藤英雄	
がん細胞情報学 (国立がん研究センター)	(委嘱)間野博行		
機能生物学専攻			
生理学講座			
統合生理学	大木研一		
細胞分子生理学	松崎政紀		正水芳人
神経生理学	狩野方伸		上阪直史
薬理学講座			
細胞分子薬理学	廣瀬謙造		大久保洋平
システムズ薬理学	上田泰己		洲崎悦生
連携講座			
脳機能動態学 (理化学研究所)	(委嘱)加藤忠史		
病因・病理学専攻			
病理学講座			
人体病理学・病理診断学	深山正久	牛久哲男	阿部浩幸
分子病理学	宮園浩平	鯉沼代造	
外科病理学(臨床)			
微生物学講座			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
微生物学	畠 山 昌 則		紙 谷 尚 子
感染制御学 (臨床)	森 屋 恭 爾		
免疫学講座			
免疫学	高 柳 広	新 田 剛	
臨床免疫学 (臨床)			
連携講座			
感染病態学講座 (国立感染症研究所)	(委嘱) 脇田隆字		
腫瘍病理学講座 (国立がん研究センター)	(委嘱) 中釜 齊		
分子腫瘍学講座 (公)がん研究会がん研究所)	(客員) 中村卓郎		
生物物理医学専攻			
放射線医学講座			
放射線診断学 (臨床)	阿 部 修	森 壱	山 下 英 臣
放射線治療学 (臨床)		中 川 恵 一	
核医学 (臨床)		高 尾 英 正	
医用生体工学講座			
システム生理学	(兼) 宮川 清	山 本 希美子	
生体情報学	(兼) 浦野泰照		神 谷 真 子
生体機能制御学			磯 山 隆
脳神経医学専攻			
基礎神経医学講座			
神経病理学	岩 坪 威		
神経生化学	尾 藤 晴 彦		
神経生物学	(兼) 廣瀬謙造		並 木 繁 行
統合脳医学講座			
発達脳科学			
認知・言語神経科学			
システム脳医学			
こころの発達医学		金 生 由紀子	
臨床神経精神医学講座			
精神医学 (臨床)	笠 井 清 登	神 出 誠 一 郎	安 藤 俊 太 郎
神経内科学 (臨床)	戸 田 達 史	清 水 潤	
脳神経外科学 (臨床)	齊 藤 延 人	中 富 浩 文	
連携講座			
神経動態医科学講座 (理化学研究所)	(委嘱) 村山正宜		

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
社会医学専攻			
社会予防医学講座			
分子予防医学	石 川 俊 平	(兼)豊川智之	富 尾 淳
公衆衛生学	(兼)小林廉毅		
量子環境医学			
法医学・医療情報経済学講座			
法医学	(兼)岩瀬博太郎	(兼)槇野陽介	
医療情報学 (臨床)	(兼)大江和彦		田 中 勝 弥
連携講座			
がん政策科学講座	(委嘱)東 尚弘		
(国立がん研究センター)			
がん疫学講座	(委嘱)井上真奈美		
(国立がん研究センター)			
がんコミュニケーション学講座		(委嘱)高山智子	
(国立がん研究センター)			
内科学専攻			
器官病態内科学講座			
循環器内科学	小 室 一 成		森 田 啓 行
血管病態学			
呼吸器内科学	長 瀬 隆 英		田 中 剛
			山 内 康 宏
			大 塚 基 之
消化器内科学	小 池 和 彦		
腎臓内科学	南 學 正 臣		
生体防御腫瘍内科学講座			
内分泌病態学	(兼)南學正臣		槇 田 紀 子
代謝・栄養病態学	山 内 敏 正		脇 裕 典
血液・腫瘍病態学	黒 川 峰 夫		正 本 庸 介
アレルギー・リウマチ学	藤 尾 圭 志		庄 田 宏 文
生体防御感染症学	(兼)森屋恭爾	奥 川 周	
ストレス防御・心身医学		吉 内 一 浩	
病態診断医学講座			
臨床病態検査医学	矢 富 裕		蔵 野 信
輸血医学	岡 崎 仁		
連携講座			
分子糖尿病学講座			
(国立国際医療研究センター)			
生殖・発達・加齢医学専攻			
産婦人科学講座			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
生殖内分泌学	藤 井 知 行	永 松 健	
生殖腫瘍学		織 田 克 利	
周産期医学		甲 賀 か を り	
分子細胞生殖医学	大 須 賀 穰	平 池 修	
小児医学講座			
小児科学	岡 明	張 田 豊	平 田 陽 一 郎
発達発育学			
小児外科学		藤 代 準	
小児腫瘍学			
加齢医学講座			
老年病学	秋 下 雅 弘	小 川 純 人	
老化制御学	(兼)秋下雅弘		山 口 泰 弘
連携講座			
成育政策科学講座 (国立成育医療研究センター)		(委嘱)加藤元博	
健康長寿医学講座 (東京都健康長寿医療センター)	(委嘱)井上 聡		
外科学専攻			
臓器病態外科学講座			
呼吸器外科学	中 島 淳		
心臓外科学	小 野 稔	平 田 康 隆	
消化管外科学	瀬 戸 泰 之	野 村 幸 世	
肝胆膵外科学	長谷川 潔	有 田 淳 一	
泌尿器外科学	久 米 春 喜	鈴 木 基 文	
人工臓器・移植外科学			金 子 順 一
			石 沢 武 彰
腫瘍外科学	石 原 聡 一 郎	野 澤 宏 彰	川 合 一 茂
血管外科学	(兼)石原聡一郎		保 科 克 行
乳腺・内分泌外科学			田 辺 真 彦
感覚・運動機能医学講座			
皮膚科学	佐 藤 伸 一	浅 野 善 英	宮 垣 朝 光
形成外科学	岡 崎 睦	飯 田 拓 也	
口腔顎顔面外科学	星 和 人	西 條 英 人	安 部 貴 大
整形外科学	田 中 栄	齋 藤 琢	廣 瀬 旬
			松 原 全 宏
眼科学	相 原 一	加 藤 聡	
		蕪 城 俊 克	
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	山 唄 達 也	岩 崎 真 一	
		近 藤 健 二	

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
リハビリテーション医学	芳 賀 信 彦		
生体管理医学講座			
麻酔科学	山 田 芳 嗣	内 田 寛 治	伊 藤 伸 子
救急科学	森 村 尚 登		
健康科学・看護学専攻			
健康科学講座			
健康社会学		(兼)近藤尚己	
精神保健学	(兼)川上憲人		
疫学・予防保健学	(兼)松山 裕	(兼)大庭幸治	
健康学習・教育学	(兼)橋本英樹		
健康増進科学			
生物統計学			
医療倫理学	(兼)赤林 朗	(兼)瀧本禎之	中 澤 栄 輔
予防看護学講座			
看護体系・機能学		(兼)武村雪絵	
看護管理学		武 村 雪 絵	
家族看護学	上別府 圭子		佐 藤 伊 織
地域看護学	(兼)山本則子		成 瀬 昂
行政看護学			
臨床看護学講座			
高齢者在宅長期ケア看護学	山 本 則 子		五 十 嵐 歩
緩和ケア看護学	(兼)山本則子		
母性看護学・助産学		春 名 めぐみ	
精神看護学	(兼)川上憲人	宮 本 有 紀	
老年看護学	真 田 弘 美	仲 上 豪 二 朗	
創傷看護学	(兼)真田弘美		
連携講座			
精神保健政策学講座	(委嘱)金 吉晴		
(国立精神・神経医療研究センター)			
国際保健学専攻			
国際社会医学講座			
国際保健政策学	渋 谷 健 司		
国際地域保健学	神 馬 征 峰		
国際生物医科学講座			
人類遺伝学	徳 永 勝 士	馬 淵 昭 彦	
発達医科学	水 口 雅	田 中 輝 幸	
人類生態学	梅 崎 昌 裕	小 西 祥 子	
生物医化学	野 崎 智 義	渡 邊 洋 一	
公共健康医学専攻			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
疫学保健学講座			
生物統計学	松 山 裕	(兼)大庭幸治	
社会予防疫学	佐々木 敏		
臨床疫学・経済学	康 永 秀 生		
医療コミュニケーション学 (臨床)	木 内 貴 弘		
行動社会医学講座			
精神保健学	川 上 憲 人	西 大 輔	
健康教育・社会学		近 藤 尚 己	
保健社会行動学	橋 本 英 樹		高 木 大 資
健康増進科学		(兼)瀧本禎之	
医療倫理学	赤 林 朗	瀧 本 禎 之	
医療科学講座			
健康医療政策学	小 林 廉 毅	豊 川 智 之	
医療情報システム学 (臨床)	大 江 和 彦		
臨床情報工学	小 山 博 史		
法医学・医事法学	(委嘱)岩瀬博太郎	禎 野 陽 介	
国際環境保健学		KIM YOONHEE	
連携講座			
保健医療科学講座 (国立保健医療科学院)		(委嘱)福田 敬	
附属疾患生命工学センター			
分子病態医科学部門	宮 崎 徹	新 井 郷 子	
構造生理学部門	河 西 春 郎		柳 下 祥
医療材料・機器工学部門	東 隆	伊 藤 大 知	
臨床医工学部門	(兼)鄭 雄一	大 庭 伸 介	
健康環境医工学部門	村 上 誠	大 迫 誠一郎	
動物資源学部門	饗 場 篤	中 尾 和 貴	
		葛 西 秀 俊	
放射線分子医学部門	宮 川 清		榎 本 敦
医工情報学部門		今 井 健	
研究基盤部門			
動物資源研究領域	(兼)饗場 篤		
放射線研究領域	(兼)宮川 清		
医工情報研究領域		(兼)今井 健	
附属医学教育国際研究センター			
医学教育学部門	江 頭 正 人		孫 大 輔
医学教育国際協力学部門			大 西 弘 高

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
研究科内施設 医学図書館 国際交流室  MD 研究者育成プログラム室 健康と医学の博物館 研究倫理支援室 ライフサイエンス研究機器支援室 臨床実習・教育支援室 総合医学のための CPC 教育推進室(準備室)	(館長・兼)康永秀生 (室長・兼)瀬戸泰之  (室長・兼)尾藤晴彦 (館長・兼)大江和彦 (室長・兼)矢富 裕  (室長・兼)山岨達也 (室長・兼)深山正久	       (室長)北 芳博	GREEN JOSEPH 名 西 恵 子    上 竹 勇 三 郎   池 村 雅 子

## 医学部附属病院

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
内科診療部門			
総合内科	(兼)南學正臣		(兼)森田啓行
循環器内科	(兼)小室一成		赤澤 宏 瀧本英樹
呼吸器内科	(兼)長瀬隆英		(兼)田中 剛 (兼)山内康宏
消化器内科	(兼)小池和彦		(兼)大塚基之 多田 稔 立石敬介
腎臓・内分泌内科	(兼)南學正臣		(兼)槇田紀子 田中哲洋
糖尿病・代謝内科	(兼)山内敏正		(兼)脇 裕典
血液・腫瘍内科	(兼)黒川峰夫		(兼)正本庸介 中原史雄
アレルギー・リウマチ内科	(兼)藤尾圭志		(兼)庄田宏文 久保 かなえ
感染症内科	(兼)森屋恭爾	(兼)奥川 周	
神経内科	(兼)戸田達史	(兼)清水 潤	岩田 淳 作石 かおり
老年病科	(兼)秋下雅弘	(兼)小川純人	(兼)山口泰弘 小島 太郎 石井正紀
心療内科		(兼)吉内一浩 (兼)瀧本禎之	
外科診療部門			
一般外科	(兼)瀬戸泰之		
胃・食道外科	(兼)瀬戸泰之	(兼)野村幸世	山下 裕 玄
大腸・肛門外科	(兼)石原聡一郎	(兼)野澤宏彰	(兼)川合一茂 田中敏明 (兼)高山利夫
肝・胆・膵外科	(兼)長谷川 潔	(兼)有田淳一	(兼)金子順一 (兼)石沢武彰
血管外科	(兼)石原聡一郎		(兼)保科克行 (兼)川合一茂 高山利夫
乳腺・内分泌外科			(兼)田辺真彦
人工臓器・移植外科	(兼)長谷川 潔	(兼)有田淳一	(兼)金子順一

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
心臓外科	(兼)小野 稔	(兼)平田康隆	(兼)石沢武彰 赤松延久 山内治雄 木下 修
呼吸器外科	(兼)中島 淳	(兼)中富浩文	佐藤雅昭 辛 正廣
脳神経外科	(兼)齊藤延人	(兼)内田寛治	(兼)伊藤伸子
麻酔科・痛みセンター	(兼)山田芳嗣		森 芳映 河村 岳
泌尿器科・男性科	(兼)久米春喜		山田大介 佐藤悠佑 川合剛人
女性外科	(兼)大須賀 穰	(兼)織田克利	(兼)廣田 泰
感覚・運動機能科診療部門			
皮膚科	(兼)佐藤伸一	(兼)浅野善英	(兼)宮垣朝光 吉崎 歩 菅 析
眼科	(兼)相原 一	(兼)加藤 聡 (兼)蕪城俊克	住田隼一 本庄 恵 小畑 亮 澤村裕正
整形外科・脊椎外科	(兼)田中 栄	(兼)齋藤 琢	(兼)宮井尊史 (兼)廣瀬 旬 (兼)松原全宏 大島 寧 武富修治 乾 洋
耳鼻咽喉科・頭頸部外科	(兼)山嵜達也	(兼)岩崎真一 (兼)近藤健二	二藤隆春 安藤瑞生 吉田昌史 檜尾明憲
リハビリテーション科	(兼)芳賀信彦	(兼)飯田拓也	宮本慎平
形成外科・美容外科	(兼)岡崎 睦	(兼)西條英人	小笠原 徹 大久保和美 末永英之
口腔顎顔面外科・矯正歯科	(兼)星 和人		
小児・周産・女性科診療部門			
小児科	(兼)岡 明	(兼)張田 豊	(兼)平田陽一郎

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
小児外科 女性診療科・産科	(兼)藤井知行	(兼)藤代 準 (兼)甲賀かをり (兼)平池 修 (兼)永松 健	犬塚 亮 松井彦郎 鈴木 完 廣田 泰 原田 美由紀 松本 陽子 入山 高行 (兼)平田哲也
精神神経科診療部門 精神神経科	(兼)笠井清登	(兼)神出誠一郎	(兼)安藤俊太郎 荒木 剛
放射線科診療部門 放射線科	(兼)阿部 修	(兼)中川恵一 (兼)高尾英正 (兼)森 壑	(兼)山下英臣 渡谷 岳行 古田 寿宏
救急科診療部門 救急科	(兼)森村尚登		(兼)土井研人 (兼)軍神正隆
中央診療施設等 薬剤部	鈴木 洋 史		高田 龍 平 本間 雅
検査部	(兼)矢富 裕		高井 大 哉 湯本 真 人 大門 雅 夫 (兼)蔵野 信
手術部	安原 洋	深柄 和 彦	室屋 充 明 村越 智 佐藤 次 郎
放射線部 輸血部 総合周産期母子医療センター	(兼)阿部 修 (兼)岡崎 仁 (兼)藤井知行		坊垣 昌 彦 垣内 五 月 篠田 裕 介 (兼)土井研人
リハビリテーション部 医療機器管理部 材料管理部 集中治療部 病理部 角膜移植部 無菌治療部	(兼)芳賀信彦   (兼)森村尚登  (兼)相原 一 (兼)黒川峰夫	(兼)深柄和彦   (兼)牛久哲男	(兼)村越 智 (兼)土井研人 牛久 綾 宮井 尊 史 樋渡 光 輝

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
光学医療診療部		中 井 陽 介	籠 谷 勇 紀
血液浄化療法部	(兼)南學正臣		濱 崎 敬 文
地域医療連携部	(兼)笠井清登	(兼)住谷昌彦	松 本 明 彦
感染制御部	(兼)森屋恭爾		
企画情報運営部	(兼)大江和彦		新 秀 直
大学病院医療情報ネットワーク研究センター	(兼)木内貴弘		
臓器移植医療部	(兼)長谷川 潔		(兼)赤松延久
環境安全管理室		(兼)山本知孝	泉 谷 昌 志
こころの発達診療部		(兼)金生由紀子	
組織バンク		(兼)田村純人	
予防医学センター		山 道 信 毅	
がん相談支援センター		(兼)野村幸世	
パブリック・リレーションセンター	(兼)秋下雅弘		(兼)新 秀直
外来化学療法部	(兼)黒川峰夫		
病歴管理部	(兼)大江和彦		
救命救急センター	(兼)森村尚登		土 井 研 人
緩和ケア診療部		住 谷 昌 彦	
小児医療センター	(兼)岡 明	(兼)藤代 準	
災害医療マネジメント部	(兼)森村尚登		軍 神 正 隆
国際診療部		田 村 純 人	問 田 千 晶
病態栄養治療部		窪 田 直 人	山 田 秀 臣
小児・新生児集中治療部 (附属病院マネジメント領域)	高 橋 尚 人		伊地知 秀明
ゲノム診療部	(兼)南學正臣		安 東 治 郎
臨床研究支援センター	森 豊 隆 志	坂 中 千 恵	
22世紀医療センター	(兼)南學正臣		
ティッシュ・エンジニアリング部	(兼)星 和 人		
医工連携部	(兼)小野 稔		(兼)山内治雄
トランスレーショナルリサーチセンター	(兼)黒川峰夫		永 井 純 正
ゲノム医学研究支援センター	(兼)南學正臣		
早期・探索開発推進室	(兼)岩坪 威		
人事部	(兼)南學正臣		
地域連携型高度医療人養成推進センター			
医療評価・安全部	(兼)佐藤伸一		
医療評価室		(兼)山本知孝	

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
医療安全対策センター 感染対策センター 患者相談・臨床倫理センター 教育・研修部 総合研修センター 接遇向上センター 企画経営部 研究支援部 臨床研究ガバナンス部 入院診療運営部 入退院センター キャンサーボード 外来診療運営部 中央診療運営部 バスキュラーボード 周術期管理センター てんかんセンター 免疫疾患治療センター	(兼) 森屋 恭 爾  (兼) 秋下 雅 弘 (兼) 秋下 雅 弘 (兼) 笠井 清 登 (兼) 田中 栄 (兼) 南 學 正 臣  (兼) 黒川 峰 夫  (兼) 宮川 清 (兼) 笠井 清 登  (兼) 安原 洋	(兼) 山本 知 孝  (兼) 瀧本 禎 之           (兼) 住谷 昌 彦 (兼) 住谷 昌 彦	森 崎 裕           木 村 光 利           (兼) 湯本 正 人

## 寄付講座

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
医療A I 開発学講座		河 添 悦 昌	
骨・軟骨再生医療講座		松 本 卓 巳	矢 野 文 子
セル&ティッシュエンジニアリング講座		疋 田 温 彦	
免疫細胞治療学講座	垣 見 和 宏		
先端臨床医学開発講座		原 田 睦 生	
コンピュータ画像診断学/予防医学講座	林 直 人	宇 野 漢 成 吉 川 健 啓	
臨床試験データ管理学講座			
ユビキタス予防医学講座		池 田 祐 一	
関節機能再建学講座		茂 呂 徹	
重症心不全治療開発講座		波 多 野 将	細 谷 弓 子
分子構造・動態・病態学講座	廣 川 信 隆		
ゲノム医学講座		細 谷 紀 子	
コンチネンス医学講座	井 川 靖 彦		相 澤 直 樹
ライフサポート技術開発学(モルテン)講座	森 武 俊		野 口 博 史
肺高血圧先進医療研究学講座		東 口 治 弘	
免疫療法管理学講座		神 田 浩 子	
運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座	松 平 浩	岡 敬 之	
分子糖尿病科学講座			
骨免疫学講座		岡 本 一 男	
地域医薬システム学講座	今 井 博 久		
医療経済政策学講座	田 倉 智 之		
生物統計情報学講座	小 出 大 介	平 川 晃 弘	坂 卷 顕 太 郎
ロコモ予防学講座	吉 村 典 子		
新世代創薬開発講座		安 東 英 明	
分子神経学講座	辻 省 次	三 井 純	
先進代謝病態学講座		岩 部 美 紀 岩 部 真 人	
在宅医療学講座		山 中 崇	
先進循環器病学講座		藤 生 克 仁	金 子 英 弘

## 社会連携講座

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
健康空間情報学講座		脇 嘉代	
リポドミクス講座	清水孝雄 小田吉哉	徳舛 富由樹	
アドバンスト ナーシング テクノロジー講座		村山 陵子	
音声病態分析学講座		徳野 慎一	
ヘルスサービスリサーチ講座		城 大祐	
スキンケアサイエンス講座		峰松 健夫	玉井 奈緒
イメージング看護学講座		藪中 幸一	吉田 美香子
医療品質評価学講座	宮田 裕章	縄田 寛	隈丸 拓
肥満メタボリックケア講座		愛甲 丞	
認知症先進予防治療学講座		橋本 唯史	
次世代病理情報連携学講座	佐々木 毅		
糖尿病・生活習慣病予防講座	門脇 孝	加藤 秀樹	
慢性腎臓病(CKD)病態生理学講座	稲城 玲子		
免疫疾患機能ゲノム学講座		岡村 僚久	

## 運営費交付金（精神保健学分野）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
メンタルヘルス専門家養成プログラム			今村 幸太郎

## 運営費付金（医学部附属病院）

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
外来化学療法の安全向上に関する研究			石神 浩徳

## 特定事業費

所 属	特任教授	特任准教授	特任講師
大学病院医療情報ネットワーク研究センターの機能強化			岡田 昌史
看護学を基盤にした異分野融合型イノベティブ看護学研究を推進する若手研究者養成事業（GNRC）		大江 真琴	

## 大学教育再生戦略推進費（文部科学省）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
がん最適化医療を実現する医療人育成（多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン）			畑 啓 介 建 石 良 介

## 大学改革推進等補助金（文部科学省）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
社会構想マネジメントを先導するグローバルリーダー養成プログラム		李 廷 秀	

## 大学病院における医師等の教育研究基盤充実経費（医学部附属病院）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
臨床研究ガバナンス部 臨床研究の監査体制とガバナンスの強化	宇 井 英 明		

## 特別教育研究経費

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
東大病院ゲノム医療研究プロジェクトを加速するための「ゲノム医学研究支援センター」機能強化に向けた取り組み		庄 島 伸 浩	

## 文部科学省課題解決型高度医療人材養成プログラム

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
経営のできる大学病院幹部養成プログラム			井 田 有 亮

※平成31年3月1日現在、特任教授、特任准教授、特任講師のいずれかが在職する組織のみ記載した。

## 人事異動（平成30年4月1日～平成31年3月31日）

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
委嘱	間野 博行	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 がん細胞情報学教授	国立がん研究センター 研究所長
委嘱	加藤 忠史	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 脳機能動態学教授	理化学研究所脳科学総合研究センター シニア・チームリーダー
採用	西 大輔	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 精神保健学准教授	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所室長
採用	KIM YOONHEE	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 国際環境保健学准教授	長崎大学熱帯医学研究所 教育職員
昇任	山道 信毅	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 予防医学センター准教授	東京大学医学部附属病院 消化器内科助教
昇任	上阪 直史	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学講師	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学助教
配置換	蔵野 信	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 臨床病態検査医学講師	東京大学医学部附属病院 検査部講師
採用	石沢 武彰	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学講師	がん研究会有明病院肝・胆・膵外科 副医長
昇任	安部 貴大	H30.4.1	東京大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講師	東京大学医学部附属病院 口腔顎顔面外科・矯正歯科助教
昇任	佐藤 悠佑	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科助教
昇任	川合 剛人	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科助教
昇任	樫尾 明憲	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師	東京大学保健・健康推進本部 助教
採用	宮本 慎平	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科講師	国立がん研究センター形成外科 科長
昇任	入山 高行	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科助教
昇任	和田 明	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師	東京大学医学部附属病院 精神神経科助教
所属変更	宮井 尊史	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 角膜移植部講師	東京大学医学部附属病院 眼科講師
採用	問田 千晶	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 災害医療マネジメント部講師	横浜市立大学医学部助教

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
配置換	永井 純正	H30.4.1	東京大学医学部附属病院 トランスレーショナルリサーチセ ンター講師	東京大学医科学研究所 講師
採用	森豊 隆志	H30.5.1	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター教授	東京大学大学院医学系研究科 特任教授
昇任	柳下 祥	H30.5.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 構造生理学講師	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 構造生理学助教
昇任	小島 太郎	H30.5.16	東京大学医学部附属病院 老年病科講師	東京大学医学部附属病院 老年病科助教
昇任	乾 洋	H30.5.16	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科助教
辞職	鈴木 亮	H30.5.31	東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科准教授	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学講師
委嘱	村山 正宜	H30.6.1	東京大学大学院医学系研究科 神経動態医科学教授	理化学研究所脳神経科学研究セ ンター チームリーダー
昇任	小西 祥子	H30.6.1	東京大学大学院医学系研究科 人類生態学准教授	国際生物医科学人類生態学 助教
昇任	山本 知孝	H30.6.1	東京大学医学部附属病院 医療評価・安全部准教授	東京大学医学部附属病院 医療評価・安全部講師
採用	籠谷 勇紀	H30.6.16	東京大学医学部附属病院 無菌治療部講師	日本学術振興会海外特別研究員
辞職	滝田 順子	H30.6.30	京都大学医学系研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 小児科学准教授
分野変更	廣瀬 謙造	H30.7.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学教授	東京大学大学院医学系研究科 神経生物学教授
兼務	廣瀬 謙造	H30.7.1	東京大学大学院医学系研究科 神経生物学教授	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学教授
委嘱	石川 俊平	H30.7.1	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学教授	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
委嘱	東 尚弘	H30.7.1	東京大学大学院医学系研究科 がん政策科学教授	国立がん研究センター がん対策情報センターセンター長
委嘱	井上真奈美	H30.7.1	東京大学大学院医学系研究科 がん疫学准教授	国立がん研究センター 社会と健康研究センター部長
委嘱	高山 智子	H30.7.1	東京大学大学院医学系研究科 がんコミュニケーション学准教授	国立がん研究センター がん対策情報センター部長
昇任	山内 敏正	H30.7.1	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学教授	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学准教授

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
辞職	和田 明	H30.7.15		東京大学医学部附属病院 精神神経科講師
辞職	河添 悦昌	H30.7.31	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学医学部附属病院 企画情報運営部講師
兼務	村上 誠	H30.8.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 健康環境医工学教授
分野変更	石沢 武彰	H30.8.1	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学講師	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学講師
採用	中原 史雄	H30.8.1	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍外科講師	アルバート・アインシュタイン医科大学 ポスドクフェロー
辞職	橘田 要一	H30.8.31	帝京大学医療技術学部教授	東京大学大学院医学系研究科救急 科学准教授
昇任	正水 芳人	H30.9.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学講師	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学助教
昇任	阿部 浩幸	H30.9.1	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学講師	東京大学医学部附属病院 病理部助教
昇任	並木 繁行	H30.9.1	東京大学大学院医学系研究科 神経生物学講師	東京大学大学院医学系研究科 神経生物学助教
昇任	住田 隼一	H30.9.1	東京大学医学部附属病院 皮膚科講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科助教
兼務	宮川 清	H30.9.16	東京大学大学院医学系研究科 システム生理学教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 放射線分子医学教授
早期退職	金井 克光	H30.9.30	和歌山県立医科大学 医学部第一解剖学教室教授	東京大学大学院医学系研究科 細胞構築学准教授
早期退職	北中 幸子	H30.9.30	きたなかこども成長クリニック 院長	東京大学大学院医学系研究科 発達発育学准教授
採用	石原 聡一郎	H30.10.1	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学教授	国際医療福祉大学教授
昇任	張田 豊	H30.10.1	東京大学大学院医学系研究科 小児科学准教授	東京大学医学部附属病院 小児科講師
昇任	石井 正紀	H30.10.1	東京大学医学部附属病院 老年病科講師	東京大学医学部附属病院 老年病科助教
昇任	有田 淳一	H30.10.16	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学准教授	東京大学医学部附属病院 肝・胆・膵外科講師

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
昇任	森崎 裕	H30.10.16	東京大学医学部附属病院 医療評価・安全部 医療安全対策センター講師	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科助教
採用	DANEV RADOSTIN STOYANOV	H30.11.1	東京大学大学院医学系研究科 先端構造学教授	東京大学大学院医学系研究科 特任研究員
委嘱	井上 聡	H30.11.1	東京大学大学院医学系研究科 健康長寿医学教授	東京都健康長寿医療センター 研究部長
採用	鈴木 基文	H30.11.1	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学准教授	東京通信病院泌尿器科 部長
採用	脇 裕典	H30.11.1	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学講師	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
辞職	細谷 紀子	H30.11.16	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 放射線分子医学講師
辞職	岩崎 広英	H30.11.30	群馬大学大学院医学系研究科 教授	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講師
採用	石川 俊平	H30.12.1	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学教授	東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
委嘱	加藤 元博	H30.12.1	東京大学大学院医学系研究科成育 政策科学准教授	国立成育医療研究センター小児がん センター診療部長
辞職	藤城 光弘	H30.12.31	名古屋大学大学院医学系研究科 教授	東京大学医学部附属病院 光学医療診療部准教授
昇任	武富 芳隆	H31.1.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学講師	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 健康環境医工学部門助教
昇任	木下 修	H31.1.1	東京大学医学部附属病院 心臓外科講師	東京大学医学部附属病院 心臓外科助教
辞職	平田 哲也	H31.1.15	同愛記念病院産婦人科 部長	東京大学医学部附属病院 女性外科講師
辞職	中島 勸	H31.1.31	埼玉医科大学病院医療安全管理学 教授	東京大学医学部附属病院 救急救命センター・E R 准教授
昇任	中井 陽介	H31.3.1	東京大学医学部附属病院 光学医療診療部准教授	東京大学医学部附属病院 消化器内科助教
定年退職	深山 正久	H31.3.31	総合病院国保旭中央病院 遠隔病理診断センター センター長	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学教授
定年退職	徳永 勝士	H31.3.31	国立国際医療研究センター NCBN 中央バイオバンク センター長	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学教授

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
早期退職	山田 芳嗣	H31.3.31	国際医療福祉大学三田病院 病院長	東京大学大学院医学系研究科 麻酔科学教授
早期退職	安原 洋	H31.3.31	関東通信病院 病院長	東京大学医学部附属病院 手術部教授
早期退職	渋谷 健司	H31.3.31	King's College London 教授	東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学教授
辞職	東 隆	H31.3.31	(株)Lily MedTech CTO	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 医療材料・機器工学教授
早期退職	清水 潤	H31.3.31	東京工科大学 医療保健学部理学療法学科教授	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授
辞職	山内 康宏	H31.3.31	東京外国語大学保健管理センター 特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師
辞職	田中 勝弥	H31.3.31	国立がん研究センター 情報システム企画課 課長	東京大学大学院医学系研究科 医療情報経済学講師
辞職	久保かなえ	H31.3.31	東京都健康長寿医療センター 膠原病・リウマチ科 部長	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師
辞職	吉田 昌史	H31.3.31	公立昭和病院耳鼻咽喉科 部長	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師
辞職	二藤 隆春	H31.3.31	埼玉医科大学総合医療センター 准教授	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師
辞職	松本 陽子	H31.3.31	東京都立墨東病院産婦人科 医長	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
辞職	松本 明彦	H31.3.31	焼津市立総合病院泌尿器科部長	東京大学医学部附属病院血液浄化 療法部講師

## 平成30年度外国出張・海外研修

(延べ人数)

地 域	国 名	教 授	准 教 授
アジア・大洋州 中東	アラブ首長国連邦	1	0
	インド	8	0
	インドネシア共和国	12	1
	オーストラリア連邦	11	7
	シンガポール共和国	12	2
	スリランカ民主社会主義共和国	1	0
	タイ王国	12	1
	大韓民国	35	10
	台湾	38	4
	中華人民共和国	26	5
	ドバイ首長国	1	0
	トルコ共和国	1	0
	ニュージーランド	1	1
	ネパール連邦民主共和国	2	1
	フィリピン共和国	1	2
	ベトナム社会主義共和国	5	1
	香港	2	3
	マレーシア	3	2
	ミャンマー連邦共和国	1	1
	モンゴル国	1	0
ラオス人民民主共和国	7	0	
北米・中南米	アメリカ合衆国	66	35
	カナダ	5	1
	ブラジル連邦共和国	1	0
	メキシコ合衆国	1	0
ヨーロッパ	アイスランド共和国	0	1
	アイルランド	1	0
	英国	10	6
	イタリア共和国	3	1
	オーストリア共和国	2	1
	オランダ王国	5	3
	キプロス共和国	1	0
	ギリシャ共和国	5	0
	クロアチア共和国	1	1
	スイス連邦	5	1
	スウェーデン王国	2	2
	スペイン	3	4
	チェコ共和国	0	2
	デンマーク王国	4	0
	ドイツ連邦共和国	19	2
	フランス共和国	20	3
	ブルガリア共和国	1	0
	ポルトガル共和国	3	1
リトアニア共和国	1	0	
ロシア連邦	4	0	
アフリカ	エジプト・アラブ共和国	2	0
	チュニジア共和国	0	1
	ナイジェリア連邦共和国	1	1
	南アフリカ共和国	1	1

# 細胞生物学・細胞構築学

## 准教授

金井克光

## 講師

田中庸介

## 助教

小川覚之

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 教育

教育は細胞生物学・解剖学大講座が一体となっていて行っている。教育は、講義と実習ならびにフリークォーターからなる。

医学部学生及び理学部人類学学生を対象に骨学（5コマ、16時間）、肉眼解剖学（実習61コマ、193時間）、細胞生物学、発生学、組織学総論・各論（講義、実習36コマ、114時間）合計323時間を大講座全体で協力し一体として行っている。また健康科学・看護学本科生に研究方法論（2コマ、6時間）、解剖示説（5コマ、16時間）合計22時間の教育を行っている。実習は教授、准教授、講師の内1名と助手が1名組んで担当している。なお、他学部（教育学部、理学部、文学部等）生を対象に肉眼解剖学及び組織学の講義、実習（25コマ、80時間）も行っている。又大学院共通講義（分子細胞生物学入門）を15コマ（23時間）と実習40コマ（70時間）行っており、総計518時間である。

講義は、細胞生物学、発生学、組織学総論、組織学各論を教授、准教授、講師が分担しており、細胞及び組織の構造を機能と関連づけて、遺伝子、分子のレベルから理解できるように配慮した研究の先端を取り入れた魅力あるものにしようと努力

している。

フリークォーターは、電子顕微鏡の基礎技法、細胞骨格の細胞生物学、免疫細胞化学、組織培養、ナノスケールの顕微鏡法、分子生物学、分子遺伝学など、本人の希望にあわせて実際の研究室の研究に参加してもらっている。

## 研究

本大講座では細胞生物学の分野の多岐にわたる研究を行っており特に細胞骨格の分子細胞生物学；細胞内の物質輸送の機構及び細胞の形作りの機構の研究を行っている。

神経細胞や上皮細胞をはじめすべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらにはmRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群（KIFs）を発見し哺乳類の全遺伝子45個を同定した。またこのKIFsが多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要

な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解析、作動原理等すべての課題について常に世界をリードする研究を行なって来た。しかしながら未知の多くの課題が存在しこれらを解く為世界に先駆けて研究を大きく発展させることを目的としている。本年度は以下の研究成果を得た。

#### **A) KIF2A は、神経軸索、及び樹状突起の形成、及び海馬の神経回路形成に基本的役割を持ちその欠損は、回帰性回路を形成し癲癇を起因する。**

マウスの生後の海馬において、歯状回顆粒細胞に特に多く存在する KIF2A が、細胞骨格である微小管に働きかけて神経突起の長さや形状を巧みに調節することによって、その突起が将来軸索と樹状突起のどちらになるかを決定づけ、さらには精緻な神経回路の形成と維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした (Homma et al. eLife, 2018)。

KIF2A は、微小管を端から脱重合させることで、その長さを調節するタンパク質である。KIF2A は、哺乳類胎児の脳に多く存在し、胎児の神経系が発達する時に、神経細胞の軸索分枝の不必要な伸長を抑制し、神経細胞の移動や伸び縮みに重要な働きをすることを私たちは、先に明らかにした。この KIF2A は、神経細胞の新生が生後も長く続くとされる海馬や嗅球で多く見られることから、生後の脳の成長や機能に重要な役割を果たしていると考え、さらには、大脳皮質形成異常をもつヒト乳児において、KIF2A の遺伝子に異常が見つかったことから、大脳皮質の発達にも関わりがあると

注目した。しかし、既存の KIF2A 欠損マウスは、生後 1 日で死んでしまうため、生後の機能解析が不可能であった。

そこで今回、タモキシフェンを投与するとそのタイミングで KIF2A を欠損させられる「条件付き KIF2A 欠損マウス」を作成し、生後のいくつかの時期に KIF2A を欠損させた。その結果、幼若期に KIF2A を欠損させたマウスは、過活動やてんかん発作を起こして多くが死亡した。KIF2A が海馬の中でも特に「歯状回顆粒細胞」に多く存在したことから、歯状回に注目して解析を進めたところ、KIF2A は、歯状回顆粒細胞の突起が適正な長さになると、その伸長を抑制することで、軸索を軸索として、樹状突起を樹状突起として成長させることを明らかにした。また、条件付き KIF2A 欠損マウスの歯状回には、異常な回帰性神経回路ができていて海馬全体が興奮しやすくなっていたことから、歯状回顆粒細胞の神経突起が正常な長さには伸長して適正な軸索や樹状突起に成長することは、正確な神経回路の形成と維持・再編に重要であることが示唆された (Homma et al. eLife, 2018)。

ヒトの海馬では、歯状回の顆粒細胞のみが、一生を通じて作り続けられており、新生した細胞の突起形成や神経回路の精緻な再構成が、記憶に特に重要と考えられていることから、KIF2A は、記憶や学習の要となる過程に深く関わっていることが示唆された。また、KIF2A のさらなる機能の研究は、神経系疾患の病態解明・創薬にも応用できる可能性がある。

#### **B) 分子モーター-KIF21B による恐怖記憶の制御機構の解明**

恐怖の記憶消去の異常は、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) などに重要な役割を演じているが、そのメカニズムはほとんど明らかになっていなかった。私たちは、KIF21B 分子モーターがシナプ

スの構造を制御する Rac1 タンパク質の制御分子 ELMO1 複合体をダイナミックに輸送して Rac1 タンパク質の「活性サイクル」を終結させ、シナプス伝達効率の「長期抑圧」を通して恐怖記憶が消去されることを解明した (Morikawa Mo. et al. Cell Rep, 2018)。Kif21b 遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作成したところ、Rac1 タンパク質の活性化が長く持続し、場所につながる恐怖の記憶がほとんど消去できない PTSD 様の症状を示した。そこで、このノックアウトマウスに ELMO1 複合体の阻害剤 CPYPP を投与してみると、野生型マウスとまったく同じように恐怖記憶を消去できるようになった。この研究により、キネシン分子モーターのかかわるシナプス可塑性の新しい分子機構が解明されたことは、記憶の書き換え障害が関与する PTSD 等の難治性精神疾患の治療に道を開くものである (Morikawa Mo et al. Cell Rep, 2018)。

**C) KIF1B beta は、IGF1R を輸送し軸索伸長に基本的な役割を持ち、ヒトでのその結合部位の変異は、IGF1R 輸送を傷害し Charcot-Marie-Tooth type 2A1 (CMT2A1) の病態の本態をなす。**

私たちは先に、KIF1B beta モーター分子を同定し、KIF1B beta が、相同性の高い Kif1A とともにその stalk domain が DENN/MADD を介してシナプス小胞前駆体に含まれる Rab3A に結合しシナプス小胞前駆体を軸索内で順行性に輸送する事を示した。さらにその遺伝子欠損マウスの解析により、KIF1B beta の欠損により、軸索の伸長が障害され神経細胞死が起こることを示した。

ホモ個体は、生後すぐに死ぬがヘテロ個体は、生き残り1年後には、筋力低下、staggering gate を示しヒト神経変性症様の症状を呈した。そこで KIF1B beta の遺伝子座の解析から CMT2A1 の家系の患者の KIF1B beta のモーター領域に、Q98L

変異がありこの為この変異モーターの運動活性は極めて低くこれが病態の根拠となっていることを示した。しかしシナプス小胞蛋白の遺伝子欠損マウスでは、神経細胞死を説明できずに不明な点が残っていた。

今回、私たちは、KIF1B beta の stalk domain が直接 IGF1R beta の細胞内 domain と結合し、KIF1B beta は、IGF1R を含む小胞を軸索内で順行性に輸送する事を解明した。これにより KIF1B beta が PI3K signaling を介して軸索の伸長を制御していることも分かった (Xu et al. J. Cell Biol, 2018)。

又、米国の CMT2A1 患者の2家系で共通に stalk domain に Y1087C 変異があり、この KIF1B beta は、IGF1R と結合できずに 1GF1R を含む小胞を輸送できず、この為、軸索伸長も障害されることが判明した。この解明により CMT2A1 の病態がより明らかになった。

**D) KIF26A による疼痛持続時間の制御機構の解明。**

私達のあらゆる細胞の中には、微小管の線維に沿って細胞の中心と周縁を結ぶ物質輸送のシステムが張りめぐらされ、45種類以上のキネシン分子モーターが、さまざまな種類の積荷複合体を秩序だてて輸送している。一方、それぞれの細胞の状態は「細胞内シグナル伝達」によってグローバルに規定されており、ことに細胞表面に提示されている「インテグリン」と呼ばれる受容体群は、細胞外基質への接着により細胞膜直下の「Src ファミリーキナーゼ」(SFK) を活性化し、これが「接着斑キナーゼ」(FAK) を活性化することが知られている。また細胞内のカルシウムを速やかに排出して神経細胞の興奮を収束させる「細胞膜カルシウムポンプ」(PMCA) は、活性型 FAK によるリン酸化によってその機能が阻害されることが知られている。

これまで分子モーターは「シグナル伝達」の手足となり細胞機能を直接的に調節する分子群と信じられてきたが、ここ数年の私達の研究により、分子モーターが逆に、レセプター型チロシンキナーゼ等のシグナル伝達分子を細胞内の必要な位置に配置していくことが明らかとなっており、細胞内シグナル伝達を空間的・時間的に調節する新しいパラダイムとして注目をあつめている。

今回、末梢感覚ニューロンにおいて KIF26A 分子モーターが FAK を感覚神経細胞深部の微小管に係留することで、細胞膜直下での SFK から FAK へのシグナル伝達を阻害し、感覚伝達時の興奮の収束に必須な役割を果たしていることを明らかとした。まず私達は Kif26a 遺伝子欠損マウスの行動を観察したところ、ごく軽く尾をつまんだだけで数分間にわたって疼痛反応が遷延することを発見した。このマウスの末梢感覚ニューロンを分散培養して調べると、カプサイシンあるいは電気刺激によってニューロンが一度興奮すると、その刺激を取り去っても数分間にわたり細胞内カルシウム上昇が遷延することがわかった。そこで、これにかかわるシグナル伝達を検索すると、細胞膜直下での SFK-FAK の結合が強化されて SFK-FAK シグナル伝達が異常に活性化しており、その結果として PMCA の活性が落ち、細胞内カルシウムの排出不全が生じていることがわかった。これらの結果は、SFK 阻害剤である PP2 の投与によって、細胞レベルでもマウス個体レベルでもレスキューされ、遷延性の疼痛反応がこの阻害剤によって実際に治療されることがわかった。

一方、細胞質における微小管と FAK の関係を超解像度顕微鏡イメージング等によって調べてみると、KIF26A-FAK 複合体の多くは微小管上に存在し、また KIF26A の欠損細胞では、微小管上に存在する FAK が顕著に減少していることがわかった。したがって、KIF26A の働きによって FAK が細胞深部の微小管にトラップされ、その結果と

して細胞膜直下における SFK-FAK シグナル伝達が阻害されてカルシウムの細胞外排出を促進し、結果として疼痛反応を早期に収束させるという経路が明らかとなった (Wang et al. Cell Rep, 2018)。この研究は、分子モーターによる細胞内シグナル伝達の新しい動的制御機構を同定するとともに、SFK-FAK シグナル伝達に関与する遷延性の疼痛、がん等の新規治療法の開発に道を開くものである。

#### **E) 方向性輸送の分子機構の解明：分子モーター KIF5 が微小管の構造と性質を変える。**

細胞内輸送は、KIF 分子モーターが膜小胞などのカーゴと結合して微小管の上を動くことによって起こる。神経細胞において、主要な KIF のひとつである KIF5 は、軸索をかたち作る材料やシナプス小胞前駆体を、数ある突起のうち軸索のみを選んで輸送を行う事を私達は明らかにした。この背景として、KIF5 motor domain には軸索に多く存在する GTP 微小管の特徴を識別する性質があることが示唆されていたが、その分子機構は未解明であった (Nakata et al. J Cell Biol.194:245-255, 2011)。

私達は、X 線繊維回折、スペックル顕微鏡、第 2 高調波発生顕微鏡、クライオ電子顕微鏡など、様々な構造生物学及び生物物理学的な手法を駆使して、KIF5 motor domain が微小管に結合する現象を詳細に観察した。その結果、KIF5 motor domain の ATP 加水分解に応じて、レールである微小管は性質も変え、KIF5 motor domain との親和性が低い GDP 微小管と似た構造から、親和性の高い GMPCPP 微小管と似た構造へ変化する様子を、高解像度で可視化することに成功した。このことは、KIF5 motor domain が多く結合した微小管は、KIF5 との親和性が高くなり、ますます多くの KIF5 が結合する正のフィードバック機構が存在することを示唆しており、KIF5 が軸索へ

方向性輸送を行う仕組みが分子構造のレベルで明らかになった (Shima et al. *J. Cell Biol.*, 2018)。

KIFによる細胞内輸送から微小管のダイナミクスの分子機構に繋がる本研究は、軸索輸送の異常に関係している精神神経疾患のみならず、微小管関連疾患の病因の解明や創薬に広がることが期待される。

### 発表論文

1. Homma, N. R., Zhou, M. I. Naseer, A. G., Chaudhary, M. H. Al-Qahtani, and N. Hirokawa. KIF2A regulates the development of dentate granule cells and postnatal hippocampal wiring. *eLife* 7: e30935. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.30935>, 2018.
2. Morikawa, Mo., Y. Tanaka, H. -S. Cho, M. Yoshihara, and N. Hirokawa. The molecular motor KIF21B mediates synaptic plasticity and fear extinction by terminating Rac1 activation. *Cell Rep.* 23: 3864-3877, 2018.
3. Xu, F., Takahashi, H., Tanaka, Y., Ichinose, S., Niwa, S., M. P. Wicklund, and N. Hirokawa. KIF1B beta mutations detected in hereditary neuropathy impair IGF1R transport and axon growth. *J. Cell Biol.* 217:3480-3496, 2018.
4. Wang, L., Y. Tanaka, D. Wang, R. Zhou, N. Homma, Y. Miyamoto and N. Hirokawa. The atypical kinesin KIF26A facilitates termination of nociceptive responses by sequestering focal adhesion kinase. *Cell Rep.* 24:2894-2907. 2018
5. Shima, T., M. Morikawa, J. Kaneshiro, T. Kambara, S. Kamimura, T. Yagi, H. Iwamoto, S. Uemura, H. Shigematsu, M. Shiromizu, T. Ichimura, T. Watanabe, R. Nitta, Y. Okada, N. Hirokawa. Kinesin-binding triggered conformation switching of microtubules contributes to polarized transport. *J. Cell Biol.* 217:4164-4183, 2018

# 生体構造学

## 教授

吉川雅英

## 講師

柳澤春明

## 助教

牧野司、山口博史

ホームページ <http://structure.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

生体構造学分野の前身は、東京大学医学部第二解剖学教室であり、1997年の大学院講座制への移行に伴い、細胞生物学・解剖学講座の一部門として、生体構造学分野が設置された。2009年5月16日に現教授である吉川が着任した。

生体構造学分野の現在の構成員は、教授（吉川雅英）、講師（柳澤春明）、助教2名（牧野司、山口博史）、特任助教2名（包明久、福田善之）、大学院生2名（佐々木諒平、An Jiancheng）、MD研究者育成プログラムの学生3名（森川源大、小森雄太、高碩航）、学術支援専門職員（中村一彦）、技術補佐員3名（大坂谷章子、千葉光史、坂巻陽一）、秘書2名（柳内美香子、柴田愛子）である。

## 教育

教育は細胞生物学・解剖学大講座の一部門として他の講座と協力しながら、医学部医学科の組織学、解剖学の講義と実習を行っている。また、M1、M2の学生を対象にフリークオーターを担当している。

医学部医学科と理学部人類のM0（二年生）を対象に骨学、解剖学1（組織学総論・各論、細胞生物学）、M1（三年生）を対象に解剖学2（マク

ロ）、解剖学3（神経）を、他の三分野と協力して受け持っている。

大学院向けの講義は、医学部共通講義、細胞生物学及び解剖学を担当している。医学部共通講義では、主に電子顕微鏡について講義をしている。

MD研究者育成プログラムの学生も積極的に研究に参加しており、鞭毛の中心微小管に局在する新たなタンパク質を同定し、修了論文で有馬聡記念賞を受賞しているなどの実績がある。フリークオーターの学生にも各自にテーマが与えられ、研究の面白さを体験して貰えるようにしている。

## 研究

我々の研究室では、真核生物の繊毛・鞭毛を主な研究対象としている。繊毛・鞭毛は「プロペラ」と「アンテナ」の両方の機能を備えた太さ260nm程度、長さ数ミクロンから数十ミクロンの細胞器官で、最近の研究から様々な生命現象に関わることが分かってきている。

また、方法論としては、2017年にノーベル賞を受賞したクライオ電子顕微鏡法を用いている。

## クライオ電子顕微鏡・クライオ電子線トモグラフィー

クライオ電子顕微鏡は、生物試料を固定することなく、そのまま急速に凍結し、染色することなく観察する手法である。この方法で撮影された電子顕微鏡像には原子レベルでの情報が含まれており、コンピュータによる画像解析により分子複合体の三次元構造を高解像度で観察することが可能になる。これまでに、我々は独自の画像解析技術 Asymmetric Helical Reconstruction やソフトウェア Ruby-Helix 等を開発してきた。また、2013年には、モデル生物であるクラミドモナスの遺伝学を用いることで、特定の遺伝子によってコードされるタンパク質が鞭毛の三次元構造の中でどこに位置するのかを調べることが出来るようになった。この方法を用いて、鞭毛の中の繰り返し構造の長さを決定する「モノサシタンパク質」を同定した。

2017年10月からは、日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受け、クライオ電子顕微鏡法を広く生命科学・医学の研究に使うプロジェクトが開始した。年度末までには、新たに最先端クライオ電子顕微鏡が医学部・教育研究棟一階に導入される事になっており、今後、国内の共用施設として貢献することが期待されている。

## モデル生物による解析

鞭毛のモデル生物として、現在我々の研究室ではクラミドモナス、ゼブラフィッシュ、マウスを用いている。鞭毛の動きを制御する遺伝子の解明することを目指しており、鞭毛関連遺伝子の siRNA に寄る特異的抑制、新たな変異体の同定などを行っている。さらに、鞭毛の動きの定量的解析の為に、東京大学・工学部と共同で、三次元空間内を泳ぐ細胞を追跡しながら観察することの出来る 3D トラッキング顕微鏡を開発している。

## 出版物等

### References

- Hiramoto, E., Tsutsumi, A., Suzuki, R., Matsuoka, S., Arai, S., Kikkawa, M., Miyazaki, T.  
The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein.  
Science Advances, 2018 4:eaau1199
- Kasuya, G., Nakane, T., Yokoyama, T., Jia, Y., Inoue, M., Watanabe, K., Nakamura, R., Nishizawa, T., Kusakizako, T., Tsutsumi, A., Yanagisawa, H., Dohmae, N., Hattori, M., Ichijo, H., Yan, Z., Kikkawa, M., Shirouzu, M., Ishitani, R., Nureki, O.  
Cryo-EM structures of the human volume-regulated anion channel LRRC8  
Nat Struct Mol Biol. 2018 Sep;25(9):797-804
- Yamaguchi H., T. Oda, M. Kikkawa, H. Takeda  
Systematic studies of all PIH proteins in zebrafish reveal their distinct roles in axonemal dynein assembly  
eLife 2018;7:e36979
- Koshimizu S., Kofuji R., Sasaki-Sekimoto Y., Kikkawa M., Shimojima M., Ohta H., Shigenobu S., Kabeya Y., Hiwatashi Y., Tamada Y., Murata T., Hasebe M.  
Physcomitrella MADS-box genes regulate water supply and sperm movement for fertilization  
Nature Plants 4, 36-45, 2018

# 神経細胞生物学

## 教授

岡部繁男

## 講師

岩崎広英

## 助教

田中慎二、大城洋明、柏木有太郎

ホームページ <http://synapse.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

神経細胞生物学部門の前身は、1936年に発足した旧東京帝国大学医学部附属脳研究施設 神経解剖学分門であり、1997年の大学院講座制への移行に伴い、東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻 細胞生物学・解剖学講座の1部門となった。初代教授は小川鼎三で、草間敏夫、金光 晟、廣川信隆について第5代目となる岡部繁男が平成19年9月1日より当部門を主宰している。

神経細胞生物学部門の現在の構成員は、教授（岡部繁男）、講師1名（岩崎広英（平成28年11月まで）、助教3名（田中慎二（平成29年1月まで）、大城洋明（平成28年12月まで）、柏木有太郎（平成29年1月より））、特任助教2名（飯田忠恒、柏木有太郎）、特任研究員3名（藍澤陽子、東誉人、小橋一喜）、大学院生8名（浦田真次、水谷俊介、Yang Luan、井口理沙、亀井亮佑、田宗秀隆、高橋愛、畠山瑛子、寺嶋宙）、学部生6名（岩崎奏子、小松大樹、張琢成、福田裕太、増田康隆、成家悠太）、技術職員4名（佐藤由佳、西口隆雄、大久保佳奈、村永香織）、秘書2名（三瓶あゆ子、伊能理恵）である。

## 教育

当教室は細胞生物学・解剖学大講座の一部門として学部学生教育においては主に医学部医学科学生を対象とした講義、実習、フリークォーターを担当する。

具体的には医学部学生及び理学部人類学学生を対象に脳マクロ・顕微鏡実習（14コマ、49時間）、肉眼解剖実習、発生学（54コマ、189時間）、細胞生物学、骨学、組織学総論・各論（35コマ、122.5時間）合計360.5時間を細胞生物学・生体構造学・細胞構築学部門と協力して受け持つ。大学院講義として神経細胞生物学3コマ（5.25時間）を当部門単独で、またヒトの構造及び解剖実習6コマ（19.25時間）、医学共通講義13コマ（22.75時間）を細胞生物学・生体構造学・細胞構築学部門と協力して担当する。

講義は、細胞生物学、組織学総論、組織学各論を教授、講師が担当しており、細胞及び組織の構造を機能と関連づけて、遺伝子、分子のレベルから理解できるように配慮した研究の先端を取り入れ魅力ある講義となるよう努力している。実習は教授、講師、助教が担当している。

フリークォーターは、神経細胞の分散培養や脳組織のスライス培養法、蛍光免疫染色法、蛍光顕

顕微鏡観察法、レーザー顕微鏡観察法など参加する学生の希望を取り入れて、実験手法を理解することから始まり、研究の面白さまで実感してもらえよう工夫している。

学部学生教育とは別に大学院生を対象とした教育として論文紹介セミナーを行うほかに、研究成果報告セミナーを毎週行っている。また、神経生理学講座・疾患生命工学研究センター構造生理学部門との合同セミナーを毎週実施している。

## 研究

脳は多数の神経細胞が相互に情報をやりとりすることによってその機能を発揮する。神経細胞間での情報のやりとりを行う主要な構造はシナプスと呼ばれる。シナプスは発達の初期に多数形成されるが、不必要なシナプスは“刈り込み”により除去され、安定化していく。シナプスの性質が長期間安定に維持されることによってヒトの行動やこころの働きは安定した再現性のあるものとなる。一方でシナプスの性質が外界の刺激によって変化することで、ヒトの個性や経験による行動変化が引き起こされると考えられる。シナプスは従って「長期間安定に存在する」構造であると同時に、脳の機能変化の基盤として「急速に変化する」性質を併せ持つ必要がある。このシナプスのユニークな特性がどのような分子レベルでの機構によって成立しているのか、を知ることが当部門の主要なテーマである。

### <シナプス後部構造の分子的理解>

シナプス後部に存在するシナプス後肥厚部(PSD)には、グルタミン酸受容体や足場蛋白といったシナプス機能に重要な分子が集積している。当部門では PSD に存在するいくつかの分子に注目し、培養神経細胞を用いたイメージング実験等により、それら分子のシナプス形成、維持への関与を調べている。

### <生体内におけるシナプス分子の動態>

近年、二光子励起顕微鏡を使用することによって生きた動物の脳皮質浅層を観察する事が可能となっている。蛍光タンパク質を発現する遺伝子改変マウスや蛍光タンパク質融合型の PSD 蛋白を発現させたマウスを使用することで、生体内でのシナプス形成過程の解明にも取り組んでいる。また、様々な病態モデルマウスを利用することで、精神疾患に関連するシナプス動態異常の解明にも着手している。シナプスの構造と機能の理解にはシナプスの動的構造の解析が必須であり、様々なイメージング手法を活用した研究が当部門では行われている。

## 出版物等

1. Nakayama, H., Abe, M., Morimoto, C., Iida, T., **Okabe, S.**, Sakimura, K., and K. Hashimoto. Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum. *Nature Communications* 2018, 9, 2830. doi: 10.1038/s41467-018-05100-z
2. Tzeng, T-C, Hasegawa, Y., Iguchi, R., Caffrey, D. R., Thatcher, E. J., Mao, W.J., Germain, G., Tamburro, N. D., **Okabe, S.**, Heneka, M., Latz, E., Futai, K., and D. T. Golenbock The inflammasome-derived cytokine IL18 suppresses amyloid-induced seizures in Alzheimer's prone mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018 115, 9002-9007. doi: 10.1073/pnas.1801802115.
3. Ito, H., Kawamata, Y., Kamiya, M., Tsuda, K., Tanaka, S., Ueno, T., Komatsu, T., Hanaoka, K., **Okabe, S.**, Miura, M. and Y. Urano Red-shifted fluorogenic substrate for detecting lacZ-positive cells in living tissue with single-cell resolution. *Angewandte Chemie Int Ed Engl.* 2018 57, 15702-15706. doi: 10.1002/anie.201808670.
4. Sato, Y., and **S. Okabe** Nano-scale analysis of synapse morphology in an autism mouse

- model with 15q11-13 copy number variation using focused ion beam milling and scanning electron microscopy. *Microscopy (Oxf)*. 2019 68, 122-132. doi: 10.1093/jmicro/dfy128
5. Iida, T., Tanaka, S., and **S. Okabe** Spatial impact of microglial distribution on dynamics of dendritic spines *European Journal of Neuroscience* 2018 doi: 10.1111/ejn.14325. [Epub ahead of print]
  6. Urata, S., Iida, T., Yamamoto, M., Mizushima, Y., Fujimoto, C., Matsumoto, Y., Yamasoba, T. and **S. Okabe** Cellular cartography of the organ of Corti based on optical tissue clearing and machine learning. *eLIFE* 2019 8. pii: e40946. doi: 10.7554/eLife.40946.
  7. Takahashi, A., Parajuli, L.M., Iwasaki, H., Tanaka, S., and **S. Okabe** Ultrastructural observation of glutamatergic synapses by focused ion beam scanning electron microscopy (FIB/SEM) *Methods in Molecular Biology* 2019 1941, 17-27. doi: 10.1007/978-1-4939-9077-1\_2.
  8. Miller, C., Hale, M.E., Okano, H., **Okabe, S.**, and Mitra, P. Comparative principles for next-generation neuroscience *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2019 13, 12. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00012.
  9. Sadato, N., Morita, K., Kasai, K., Fukushi, T., Nakamura, K., Nakazawa, E., Okano, H., and **S. Okabe**. Neuroethical issues of the Brain/MINDS project of Japan *Neuron* 2019 101, 385-389. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.006.
  10. Koebis M, Urata S, Shinoda Y, **Okabe S**, Yamasoba T, Nakao K, Aiba A, and T. Furuichi. LAMP5 in presynaptic inhibitory terminals in the hindbrain and spinal cord: a role in startle response and auditory processing. *Molecular Brain* 2019 12, 20. doi: 10.1186/s13041-019-0437-4.
  11. Kashiwagi, Y., Higashi, T., Obashi, K., Sato, Y., Komiyama, N., Grant, S. G. N. and **S. Okabe** Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy *Nature Communications* 2019 10, 1285. doi: 10.1038/s41467-019-09337-0.
  12. Obashi, K., Matsuda, A., Inoue, Y., and **S. Okabe** Precise temporal regulation of molecular diffusion within dendritic spines by actin polymers during structural plasticity. *Cell Reports* 2019 27, 1503-1515. e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.006.
  13. Li, J., Sekine-Aizawa, Y., Ebrahimi, S., Tanaka, S., and **S. Okabe** Tumor suppressor protein CYLD regulates morphogenesis of dendrites and spines. *European Journal of Neuroscience* 2019 doi: 10.1111/ejn.14421. [Epub ahead of print]
  14. Iguchi, R., Tanaka, S., and **S. Okabe** Neonatal social isolation increases the proportion of the immature spines in the layer 2/3 pyramidal neurons of the somatosensory cortex. *Neuroscience Research* 2019 pii: S0168-0102(19)30046-X. doi: 10.1016/j.neures.2019.05.004. [Epub ahead of print]

# 分子生物学

## 教授

水島昇

## 講師

山本林

## 助教

森下英晃、境祐二

## 特任准教授

齊藤知恵子

## 特任講師

本田郁子

## 特任助教

坂巻純一、菅原武志、小池誠一、Roland Knorr

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/molbiol/>

## 沿革と組織の概要

当教室は、1893年医化学講座として創設された。1897年に生理学教室より分離独立、1927年には栄養学教室の創設に伴い生化学講座に、1974年には生化学第二講座の創設に伴い生化学第一講座に改名、更に1997年には医学部が医学系研究科に改組されたのに伴い生化学・分子生物学講座・分子生物学分野に改名され、現在に至る。当講座は、これまで日本の生化学の発展に多大な貢献をされた7名の歴代教授によって教室の運営がなされてきた。

本邦最初の生化学講座である医化学講座を創設した初代隈川宗雄教授は、明治15年東京大学を卒業後、同17年にベルリン大学のRudolf Virchow教授の病理学教室の化学部に留学、Ernst Salkowski教授の元で5年間の研鑽を重ねた。帰国後、帝国大学病理化学の講師を経て、教授に任ぜられた。1908年、現在では $\omega$ 酸化や一部

の奇数脂肪酸の例外を除いて常識となっている、脂肪酸の糖原性欠如の発見、1906年C. Eijkmanにより発見された米糠に含まれる脚気予防因子（ビタミンB1）の抽出・精製、更に糖及び脂肪の定量法の考案等の業績を残した。更に、本邦の生化学を担う幾多の人材を育成した。その中には、坂口反応として国際的にも広く使用されているアルギニン呈色反応を開発した坂口昌洋、化学発癌の佐々木隆興らがいる。

第二代の柿内三郎教授は、明治39年東京帝国大学医科大学を卒業後、同大理学部で化学を学び、隈川教授の元で講師、助教授を歴任し、大正4年より米国留学、隈川教授の没後教授に昇任、大正12年欧州留学。医化学の講座名を生化学に改めた。大正11年、*Journal of Biochemistry*を発刊、大正14年日本生化学会を創設した。門下生から第三代児玉桂三教授、第四代島蘭順雄教授等の多数の人材を輩出した。

第三代の児玉桂三教授は、大正7年東京帝国大学医科大学を卒業後、副手、助手、助教授として柿内教授を補佐、大正13年英国ケンブリッジ大学に留学、愛知医科大学学生化学教授、九州帝国大学医学部生化学教授を歴任し、昭和18年より本講座を担当した。生体酸化還元、栄養学で多大な成果を収めた。

第四代の島菌順雄教授は、昭和3年東京帝国大学を卒業後、生化学講座助手、講師を経て、前橋医学専門学校教授、新潟医科大学教授に任ぜられ、昭和27年より本講座を担当した。ビタミンB1とコカルボキシラーゼ、ケト酸代謝、ビタミンCに関連した六炭糖の代謝の研究で業績を上げた。

第五代の山川民夫教授は、昭和19年東京帝国大学医学部を卒業後、東京帝国大学伝染病研究所化学部に入り、32年助教授、34年教授に昇進、昭和41年より本講座を担当した。糖鎖研究では、世界的なバイオニアである。赤血球に糖脂質およびシアル酸が存在しそれがABO血液型抗原であることの発見等がある。

第六代の村松正實教授は、昭和30年東京大学医学部を卒業し、第一内科に入局し米国バイラー大学H. Busch教授の元に留学、帰国後、癌研究所生化学部に入り、昭和46年徳島大学医学部生化学教授、昭和52年癌研生化学部長を歴任し、昭和57年より、本講座を担当した。留学時に開始したりボゾームRNAの研究に業績を残すとともにインターフェロンを初めシトクロームP-450の遺伝子クローニングを世界に先駆けて成功した。

第七代の岡山博人教授は、昭和48年に熊本大学医学部を卒業後、京都大学大学院医学研究科に進学、京都大学医学部助手を務め、昭和53年スタンフォード大学医学部生化学講座P. Berg教授の元に留学、56年より米国NIH客員科学者、63年大阪大学微生物病研究所分子遺伝学教授を歴任し、平成4年より本講座を担当した。スタンフォ

ード大学留学時には、遺伝子クローニング法の根幹をなす、完全長cDNAの発現クローニング法を開発した。帰国後、それを用いて哺乳類の細胞周期制御遺伝子のクローニングを行い、細胞周期制御機構の普遍性を明らかにするとともに、細胞周期制御の観点から、癌化の普遍機構を解明した。

現在教室を主宰している水島昇教授は、平成3年東京医科歯科大学医学部を卒業、平成8年同医学研究科を修了した。岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所の助手などを務め、平成16年東京都臨床医学総合研究所室長、平成18年東京医科歯科大学医歯学総合研究科教授を経て、平成24年10月より本講座を担当している。基礎生物学研究所在籍時より細胞内分解系であるオートファジーの研究に従事し、オートファジーの分子機構と哺乳動物などにおける生理機能に関する研究を中心に行っている。

## 研究

現在の主たる研究は、オートファジーを中心とした細胞内分解系の分子機構と生理的意義の解明である。

### 1. オートファジー分子機構の解析

オートファジーは細胞質の一部がオートファゴソームによって隔離され、それがリソソームと融合することで分解される一連の細胞機能である。当教室ではオートファジーの分子機構について、

(1) 制御機構、(2) オートファゴソーム形成開始機構、(3) オートファゴソーム膜伸長機構、(4) オートファゴソーム閉鎖・融合・分解機構、(5) 選択的基質認識機構などについて研究を行っている。2018年の主要な成果は次の通りである。

オートファジー司る遺伝子(ATG遺伝子)はすでに多数発見されているが、それらの多くは酵母や線虫などのモデル生物を用いた遺伝学的スクリーニングによって同定されてきた。そこで、当研究室が開発したオートファジー活性評価蛍光プロ

ープと CRISPR-Cas9 システムを用いて、哺乳類のオートファジーに必要な遺伝子を網羅的に探索した。その結果、新規オートファジー遺伝子として *TMEM41B* を同定した (Morita et al. *J Cell Biol* 2018)。*TMEM41B* は既知 ATG タンパク質 VMP1 と構造が部分的に類似した多膜貫通小胞体タンパク質である。*TMEM41B* 欠損細胞では VMP1 欠損細胞と同様にオートファゴソーム形成が初期で阻害される。さらに、*TMEM41B* は VMP1 と結合して機能することが明らかとなった。これらの結果は、小胞体がどのようにオートファゴソーム形成に関わっているかを知る上での重要な知見になると考えられる。

当グループは、オートファゴソームとリソソームの融合にはオートファゴソームに局在する SNARE タンパク質である syntaxin 17 (STX17) が重要であることを報告した (Itakura et al. *Cell* 2012)。しかし、STX17 を欠損する細胞でもオートファゴソームとリソソームの融合活性が一部残存する。そこで、オートファゴソームに局在する SNARE タンパク質をさらに探索した結果、新規オートファゴソーム SNARE として YKT6 を同定した (Matsui et al. *J Cell Biol* 2018)。YKT6 は STX17 とは独立にオートファゴソームとリソソームの融合を仲介しており、両者を欠損させると融合が著しく阻害される。ほぼ同時期に出芽酵母のオートファゴソーム融合にも Ykt6 が必要であることが報告され、進化的に保存された仕組みであることが示唆された。

## 2. オートファジーの生理・病態生理的意義

これまでのオートファジー関連 (*ATG*) 遺伝子の全身あるいは組織特異的ノックアウトマウスの解析から、オートファジーの生理的意義が急速に明らかにされつつある。オートファジーの機能は二つに大別することができる。一つは、アミノ酸などの分解産物を調達するための栄養素のリサイクルで、この機能は飢餓時のアミノ酸プールの維

持、初期胚発生、内因性抗原提示などにおいて重要である。二つ目の機能は細胞内の品質管理や浄化を目的としたもので、変性タンパク質や不良オルガネラの除去、細胞内侵入病原菌の除去などを行うものである。後者の機能は寿命の長い細胞で特に重要であり、神経細胞変性抑止や腫瘍抑制のような長期的作用をもつことが明らかになっている。現在は、新たなマウスモデルの解析を行う一方で、ゼブラフィッシュの *ATG* 遺伝子ノックアウトシリーズを作製して解析をすすめている。

## 3. オートファジーの活性測定方法の開発

オートファジーの基礎研究および臨床研究をするためには、正確なオートファジーの動態や活性の定量は必須である。これまでのオートファジーの活性測定は比較的困難であった。例えば、オートファゴソームの蓄積は必ずしもオートファジーの誘導によっておこるだけではなく、リソソームなどの後期ステップのブロックによってもおこる。最近、オートファジー活性 (フラックス) を簡便かつ定量的に測定できる新規レポーター GFP-LC3-RFP-LC3 $\Delta$ G を開発した。現在、本レポーターを発現するマウスを作製して、その解析を行っている。

## 教育

医学部医学科の学生を対象とした、生化学・栄養学の講義の中で、代謝、タンパク質合成・分解の講義を担当している。主たる講義内容は、代謝総論、翻訳、糖代謝、アミノ酸代謝、核酸代謝、タンパク質分解等である。

大学院博士課程の学生に対しては、大学院共通講義 分子生物学実験法の講義および実習を行っている。

## 発表論文

1. Morita, K., Hama, Y., Izume, T., Tamura, N., Ueno, T., Yamashita, Y., Sakamaki, Y.,

- 
- Mimura, K., Morishita, H., Shihoya, W., Nureki, O., Mano, H., \*Mizushima, N. Genome-wide CRISPR screen identifies *TMEM41B* as a gene required for autophagosome formation. *J Cell Biol.* 217: 3817-3828 (2018)
2. Matsui, T., Jiang, P., Nakano, S., Sakamaki, Y., Yamamoto, H., \*Mizushima, N. Autophagosomal YKT6 is required for fusion with lysosomes independently of syntaxin 17. *J Cell Biol.* 217:2633-2645 (2018)
  3. Takahashi, S., Kagami, Y., Hanaoka, K., Terai, T., Komatsu, T., Ueno, T., Uchiyama, M., Koyama-Honda, I., Mizushima, N., Taguchi, T., Arai, H., Nagano, T., Urano, Y. Development of a series of practical fluorescent chemical tools to measure pH values in living samples. *J Am Chem Soc.* 140:5925-5933 (2018)
  4. Wallot-Hieke, N., Verma, N., Schlütermann, D., Berleth, N., Deitersen, J., Böhler, P., Stuhldreier, F., Wu, W., Seggewiß, S., Peter, C., Gohlke, H., Mizushima, N., \*Stork, B. Systematic analysis of ATG13 domain requirements for autophagy induction. *Autophagy.* 14:743-763 (2018)
  5. Deretic, V. et al. Autophagy, Inflammation, and Metabolism (AIM) Center of Biomedical Research Excellence: supporting the next generation of autophagy researchers and fostering international collaborations. *Autophagy.* 14:925-929 (2018).
  6. \*Mizushima, N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat. Cell Biol.* 20:521-527 (2018).
  7. \*Mizushima, N. A dual binding receptor for ER-phagy. *Dev. Cell* 44:133-135 (2018).

# 細胞情報学

## 教授

村上 誠

## 講師

武富 芳隆

ホームページ <http://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp>

## 研究室の概要

細胞情報学教室は分子細胞生物学専攻の一部門であり、2018年8月から健康環境医工学部門の教授である村上が細胞情報学教室を兼務している。2018年度は教授1名、講師1名の体制であるが、健康環境医工学部門と合わせると、助教1名、特任助教1名、特任研究員1名、客員研究員1名、大学院博士課程学生2名、大学院修士課程学生2名、卒論研修生3名を含む計13名の体制となる。

## 研究内容

本教室のメインテーマは、「脂質による健康環境整備機構の解明」である。脂質は生体における最大のエネルギー源であり、細胞膜を構成する主要成分であり、シグナル分子としても働く。また脂質は食品から摂取される環境栄養因子であると同時に、適宜代謝を受けて時空間的に生体応答を制御する組織環境調節因子でもある。本部門では、脂質ならびにその代謝産物が関与する脂質ネットワークにフォーカスを当て、脂質代謝に関わる酵素や受容体の遺伝子改変マウスの解析に脂質の網羅的分析（リポミクス）を展開することで、代謝・免疫疾患等の現代社会で問題となっている疾患の分子病態を解明する。これを基盤に、Quality of Life (QOL) のための Quality of Lipids (QOL) の研究を推進し、脂質代謝の変容が関わる疾患の

診断・予防・治療に向けた理論基盤の構築を目指す。

## 研究成果

脂質代謝のボトルネック酵素であるホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) 分子群ならびにその下流の脂質代謝酵素・受容体の欠損マウスを網羅的に展開・解析するとともに、これにリポミクスを応用することで、健康維持や疾患と関わる新しい脂質パスウェイを同定することを研究の中核としている。

### 1) 代謝疾患

分泌性酵素 sPLA<sub>2</sub>-IID は脂肪組織の M2 マクロファージに構成的に発現しており、全身性およびマクロファージ特異的欠損マウスは肥満・インスリン抵抗性増悪の表現型を示した。sPLA<sub>2</sub>-IID は脂肪組織において高度不飽和脂肪酸を供給し、M1 マクロファージ誘導を抑制するとともに、白色脂肪細胞のベージュ化を促進することが判明した。本成果は、熱産生に関わる Thermogenic sPLA<sub>2</sub> の初めての発見である（投稿中）。

細胞内酵素 PNPLA7 (リゾホスホリパーゼ) の欠損マウスは肝臓変性・筋力減退・脂肪萎縮・短寿命などの表現型を示すことを発見した。メタボローム解析の結果、PNPLA7 欠損マウスの肝臓ではリゾホスファチジルコリン (LPC) からグリセロホスホコリン (GPC) を介して内因性コリンを

取り出すことができず、このためコリンのメチル基がメチオニンに転送されず、メチオニン回路を通じたメチル基代謝フラックスが乱れるため、メチオニン欠乏症に類似した表現型を呈することが判明した。本研究で発見した PC 分解経路は、リン脂質を構成単位まで分解して再利用する「リン脂質リサイクル経路」と呼ぶことができ、既存概念であった脂質メディエーターの産生、細胞膜リン脂質の脂肪酸リモデリング (Lands 経路) と並ぶ PLA<sub>2</sub> ファミリーの新機能を提示するものである (投稿準備中)。

### 3) 皮膚疾患

これまでの研究で、表皮に分布する sPLA<sub>2</sub>-IIF が特殊なリゾリン脂質を動員して表皮肥厚疾患の増悪に関わること (Yamamoto et al, *J Exp Med* 2015)、iPLA<sub>2</sub> ファミリーの新規酵素 PNPLA1 (ヒト魚鱗癬の原因遺伝子) が皮膚バリアに必須の脂質成分であるアシルセラミドの合成酵素として機能すること (Hirabayashi et al, *Nat Commun* 2017) を報告した。今年度は、皮膚の遺伝子プロファイリングから新たに浮上した機能未知の PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub> δ, cPLA<sub>2</sub> ε) について、各種皮膚疾患 (ヒト、マウス) における発現を調べるとともに、欠損マウスを用いて各酵素皮膚における機能解析を進めている。

### 3) 免疫アレルギー疾患

これまでの研究で、アレルギーの中心的役割を担うマスト細胞の分化や機能を修飾してアレルギー応答に影響を及ぼす新規脂質経路の探索を行ってきた (Taketomi et al, *Nat Immunol* 2013; Shimanaka et al, *Nat Med* 2017)。今年度は、アレルギー応答に変容をきたす新たな欠損マウス 3 系統について、その作用機序の解明を進めている。また韓国グループとの共同研究により、脂質栄養状態をセンスする Srt1-LKB1-AMPK 経路がマスト細胞の FcεRI シグナルを負に制御してアレルギーを抑えることを昨年度報告したが (Li et al, *Sci*

*Rep* 2017)、今年度はこれをさらに展開し、本経路を活性化する新規低分子化合物について報告するとともに (Li et al, *Biochem Pharmacol* 2018)、本経路の調節に関わる核内受容体 NR4A1 を同定した (Jin et al, *Allergy* 2019)。

## 教育

本研究部門は、脂質生物学を基盤とした研究・教育を行ってきた。

### (1) 大学院教育

講義と実習及び修士及び博士課程学生の研究指導を行ってきた。

・医科学修士専攻 健康環境医工学各論

### (2) 学部教育

M0 生化学講義において脂質を担当するとともに、4名のフリークォーター学生を指導した。

## 発表論文等

1. Li X, Park SJ, Jin F, Deng Y, Yang JH, Chang JH, Kim DY, Kim JA, Lee YJ, Murakami M, Son KH, Chang HW. Tanshinone IIA suppresses FcεRI-mediated mast cell signaling and anaphylaxis by activation of the Sirt1/LKB1/AMPK pathway. *Biochem. Pharmacol.* 152, 362-372, (2018)
2. Tsukayama I, Toda K, Takeda Y, Mega T, Tanaka M, Kawakami Y, Takahashi Y, Kimoto M, Yamamoto K, Miki Y, Murakami M, Suzuki-Yamamoto T. Preventive effect of *Dioscorea japonica* on squamous cell carcinoma of mouse skin involving down-regulation of prostaglandin E<sub>2</sub> synthetic pathway. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 62, 139-147 (2018)
3. Murakami M, Yamamoto K, Taketomi Y. Phospholipase A<sub>2</sub> in skin biology: new insights from gene-manipulated mice and

lipidomics. *Inflamm Regen.* 38, 31. (2018)  
(Review)

4. 村上誠. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>と代謝性疾患. 糖尿病学 2018. 診断と治療社. 56-65 (2018)
5. 村上誠, 佐藤弘泰, 武富芳隆, 平林哲也. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>ファミリーによるリポクオリティ制御. 実験医学増刊—脂質クオリティ. 36, 53-60 (2018)
6. 村上誠, 木原章雄. 脂質による皮膚バリア形成と疾患制御. 実験医学—脂質クオリティ. 36, 1730-1737 (2018)
7. 村上誠, 武富芳隆. 脂質によるマスト細胞の制御とアレルギー. 医学のあゆみ. 265, 773-778 (2018)
8. 村上誠. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>ファミリーの多様性と生命応答における役割. 生化学. 90 (3), 348-360 (2018)
9. 村上誠. sPLA<sub>2</sub>と炎症・免疫. 炎症と免疫. 26, 362-367 (2018)
10. 村上誠. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>群による免疫制御. 臨床免疫・アレルギー科. 70, 193-199 (2018)

# 代謝生理化学

## 教授

栗原裕基

## 講師

栗原由紀子

## 助教

礪波一夫

## 助手

内島泰信

ホームページ <http://bio.m.u-tokyo.ac.jp/home-j.html>

## 沿革と組織の概要

代謝生理化学教室は昭和 27 年に栄養学教室として開設され、平成 9 年 4 月から大学院部局化に伴い、現在の名称となった。当教室には、上記スタッフをはじめ、ポストドクトラルフェロー1名、大学院生 6 名（博士課程 4 名、修士課程 2 名）、事務補佐員 1 名が在籍している。また、非常勤講師として広島大学医学部の浅野知一郎教授を招聘し、研究指導や助言と学部学生への講義をお願いしている。

## 教育

医学部医学科の教育では、医学部医学科 (M0) と理学部人類学科を対象として、分子生物学教室・細胞情報学教室とともに生化学の講義・実習を担当している。講義では、主に遺伝子発現制御、細胞運動、発生・再生、代謝の領域を担当し、実習では上記教室との合同による基礎篇（核酸・糖質・脂質・タンパク質）および応用編のうち 2 テーマ（ホルモン情報伝達機構の解析・マウス発生学と発生工学の基礎）を担当している。その他、M1, M2 を対象としたフリークォーター、教養学

部 1 年を対象としたゼミナール「医学に接する」で学生の受け入れを行っている。

教室における大学院教育（修士、博士課程）では、週 1 回ずつ研究報告会、輪読会、ジャーナルクラブを行うとともに、学外の講師を招聘して研究室内セミナーと研究室内ディスカッションを随時開催している。また、文部科学省「生命動態システム科学推進拠点事業：転写の機構解明のための動態システム生物医学数理解析拠点 (iBMath)」(代表研究者：東京大学 井原茂男教授) と科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 CREST」生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出：「細胞動態の多様性・不均一性に基づく組織構築原理の解明」の共催により、月 1 回程度大学院生、学部生など若手を対象とした生命科学と数理科学の融合教育「ミニ数理デザイン道場」を開催している。

## 研究

### 1. 発生学

発生学は、受精から誕生までのダイナミックな生命現象を対象とした学問であるが、近年、再生

医学の基礎として臨床医学にも密接に関わっている。当研究室では、頭部顔面、心臓、血管を中心に、生命の「かたちづくり」の分子メカニズム解明に取り組んでいる。

### (1) 頭部顔面の形成

顔面形成の原基である鰓弓（咽頭弓）は、脊椎動物に特有かつ共通の構造であり、その骨格成分は、主に頭部から遊走する神経堤細胞によって形成される。当研究室ではこれまで、元来内皮由来血管収縮ペプチドとして同定されたエンドセリン-1（ET1）とその受容体（ETAR）シグナルが神経堤細胞に作用して上顎と下顎の違いを決定することを、遺伝子改変マウスを用いて明らかにしてきた。最近、ヒトにおいて顎と耳の形成異常および先天性無毛症を合併するエンドセリンA型受容体遺伝子異常が発見され、マウスでも同じ遺伝子変異により同一の顔面形成異常を呈することからその因果関係が確認された。また、マウス胚ではエンドセリンシグナル欠損によって鼓膜や外耳道が形成されなくなるのに対し、ニワトリ胚では逆に重複形成が起こることから、鼓膜が哺乳類と爬虫類／鳥類で独立に獲得した収斂進化の産物であることを明らかにした。

さらに、頭部顔面形成においてボディープランのマスター遺伝子であるHOX遺伝子の改変により、Hoxa2の異所性発現により第1鰓弓の第2鰓弓化が誘導されることから、Hoxa2によりHOX陰性と陽性を分ける前後軸方向の領域性が制御されることを直接的に証明するとともに、エンドセリンシグナル欠損マウスやその下流のDlx5/Dlx6遺伝子欠損マウスとの比較により、鰓弓領域における腹側要素と背側要素の境界領域がどこでどのように定まるかを明らかにした。

### (2) 心臓の形成

心流出路に遊走して心臓形成に寄与する3つ

の細胞群について解析を進めた。①羊膜原基となる胚外体壁葉の中胚葉細胞が胚内に流入し、心筋細胞や血管内皮細胞に分化すること、これらの分化誘導にBMP、FGFシグナルがそれぞれ関わることを明らかにした。②心臓内に流入する神経堤細胞のトランスクリプトーム解析により、幹細胞・前駆細胞様の未分化細胞群、平滑筋様細胞などを含む多様な細胞集団を形成していることを明らかにし、細胞系譜の時間発展予測を行った。③冠動脈形成において、大動脈起始部周囲の胎生期毛細血管網とそこから派生すると思われるリンパ管細胞が関与しており、Semaphorinシグナルが関与していることを明らかにした。これらの多様な細胞群間の相互作用がそれぞれの組織形成を通して心臓発生にどのように寄与しているか、現在解析を進めている。

### (3) 血管の形成

血管新生に関しては、これまでin vitro血管新生モデルの経時的イメージングにより、特別の形質を獲得した先端細胞が血管新生を先導し、茎細胞がそれに後続するという従来の考え方とは異なり、細胞が追い越しあったり行きつ戻りつしながら相互の位置関係を変えていく複雑な集団運動によって、全体的に樹状構造が形成されていくことを発見した。さらに、これらの実験データを基盤とした確率論的数理モデルから、個々の細胞の自律的運動と細胞間相互作用との組み合わせによって、血管伸長過程での追い越し現象や速度変化などを伴う複雑な細胞動態が説明できることを明らかにした。また、東京大学大学院数理科学研究科の時弘哲治博士らとの共同研究により、2細胞間の相互作用に基づく決定論的数理モデルの確立を試み、樹枝状構造の形成をシミュレーションによって再現した。

発芽伸長を可能にする血管内皮細胞の集団的運動特性を明らかにするため、マウス腭ラ氏島微

小血管由来内皮細胞株 MS-1 細胞の動態を解析したところ、細胞接触による方向性を持った直線運動と回転運動の亢進がその基盤となっていることを見出した。各種阻害剤やゲノム編集による遺伝子改変により、これらの内皮細胞特有の運動特性を規定する分子が一部明らかになった。さらに、和田グループと共同で、同種内皮細胞株で通常培養とゲル内血管新生モデル形成過程で単一細胞レベルでの遺伝子発現パターンを比較し、血管新生過程で変動する特定転写因子とその下流候補遺伝子群を同定するとともに、クラスタリング解析などにより血管新生に伴う遺伝子変動のパターンが明らかになり始めた。現在、遺伝子発現プロファイルと細胞表現型を対比させながら、細胞運動と転写制御の連携機構の解明を進めている。

### 出版物等

1. Isono W, Wada-Hiraike O, Kawamura Y, Fujii T, Osuga Y, Kurihara H. Administration of oral contraceptives could alleviate age-related fertility decline possibly by preventing ovarian damage in a mouse model. *Reprod. Sci.* 25(9):1413-1423, 2018.
2. Hayashi T, Tokihiro T, Kurihara H, Nomura F, Yasuda K. Integrate and fire model with refractory period for synchronization of two cardiomyocytes. *J. Theor. Biol.* 437:141-148, 2018.
3. Shimizu M, Narboux-Nême N, Gitton Y, de Lombares C, Fontaine A, Alfama G, Kitazawa T, Kawamura Y, Heude E, Marshall L, Higashiyama H, Wada Y, Kurihara Y, Kurihara H, Levi G. Probing the origin of matching functional jaws: roles of *Dlx5/6* in cranial neural crest cells. *Sci. Rep.* 8(1):14975, 2018.
4. Maruyama K, Miyagawa-Tomita S, Mizukami K, Matsuzaki F, Kurihara H. *Isl1*-expressing non-venous cell lineage contributes to cardiac lymphatic vessel development. *Dev. Biol.* 452(2):134-143, 2019.
5. Takubo N, Yura F, Naemura K, Yoshida R, Tokunaga T, Tokihiro T, Kurihara H. Cohesive and anisotropic vascular endothelial cell motility driving angiogenic morphogenesis. *Sci. Rep.* 29(1):9304, 2019.

# 統合生理学

## 教授

大木 研一

ホームページ <https://physiol1.m.u-tokyo.ac.jp/ern24596/>

## 沿革と組織の概要

統合生理学教室は、学科目担当としては生理学第一講座であって、1877年に開設されたわが国最古の生理学講座である。1997年の大学院化によって改組され、大学院講座としては生理学大講座の一部門となった。2004年にそれまでの医学部1号館より、医学部教育研究新棟に移転した。現在の構成員は、教授1、助教2である。そのほか、非常勤講師4が教育に当たっている。

## 教育

医学部医学科学生の教育は生理学講座の他の部門（細胞分子生理、神経生理）および疾患生命工学センター・構造生理学部門と一体となって行っており、従って当講座としては全体の1/4、主に動物性生理機能を担当している。教育は講義と実習、並びにフリークォーターからなる。

講義は主に教授が担当し、生理学の特徴である明快な階層的学問体系の構造の理解に主眼を置いている。近年、分子細胞生物学をはじめとする学際的研究の展開にともない、他講座の講義との連関が重要になった。過度の重複を避けつつ、現代医科学の統一的理解に導くよう努力している。

学生実習は、医学部1号館実習室にて生理学講座の他の部門と協力して、計7つのテーマのうち2テーマを分担している。学生自身が被験者になる人体生理のテーマが0.5コマ、動物実験が1.5コマ、である。細胞の信号伝達の基本実験は過去

10年ほど継続している。心電図・血圧実験は、学生自身が施術者・被験者になる部分と動物実験を組み合わせ、臨床への橋渡しと基礎的細胞生理学的理解の統合をはかっている。学生実習で各自が必ず実験動物標本の作成を体験し、また被験者となる、手技体験重視のやり方は、好評のようである。

当教室のフリークォーターは、M0からM4に至るまで継続して課題に取り組む学生が多いのが特徴である。なかには、国際学会への発表・一流誌への英文論文発表に至る優れた成果を挙げる例もある。筆頭著者として英文論文を執筆・発表する経験は、学部段階からの研究者教育として重要である。フリークォーター経験者が臨床研修終了後に大学院生として教室に戻ることも多く、フリークォーター経験者がM2終了後Ph-D・M.Dコース大学院生として当教室に入学したり、MD研究者養成プログラム修了者が臨床研修を経ずに大学院博士課程へ進学してきたりと、将来の我が国の研究医・MD研究者育成に、この制度が大きな役割を果たしていることは東京大学医学部の重要な特徴であると考えている。

大学院生を対象とした教育は毎週口頭発表の研修を行なうほかに、教室内セミナーを実施している。

## 研究

当講座では、脳・中枢神経系の高次機能が研究

されている。大脳皮質は、外界から情報を受け取り、それを処理することによって、複雑な反応選択性を獲得しているが、実際にどのような神経回路によって、この情報処理がなされているかについては、依然として不明である。近年、イメージング技術の進歩（二光子励起法）により、生体から数千個の神経細胞の活動を同時に計測することが可能になった。他にも、神経回路を調べる技術が続々と開発されており、神経科学の研究は変革期を迎えつつある。当講座では、これら最新の手法を用いて、視覚野の神経回路が情報処理を行う上での基本構造とその発生のメカニズムを解明しようとしている。

大脳皮質には数百億の神経細胞が存在するが、その機能によって何十もの領野に分かれている。各領野も神経細胞の機能によって、さらに細かいモジュールに分割されている。それでは何が機能的な神経回路の最小単位なのだろうか？そのような最小単位の存在が解明できれば、大脳皮質は単位回路が並列に組み合わさったものとして理解されるだろう。このような、単位回路の動作原理の解明を通して、神経回路の情報処理の原理を知ろうとしている。

当講座では、単一細胞レベルの解像度をもつ *in vivo* 二光子イメージング技術を用いて、機能的な大脳局所回路の解明を目指して。具体的に、6つのテーマに取り組んでいる。

- ①ミニコラムに対応する機能的構造の解明。大脳皮質の機能的神経回路に基本単位—ミニコラムに対応する機能的構造—が存在するかどうかを解明しようとしている。
- ②機能的局所回路の発生 - クローン説。単一神経幹細胞の子孫（クローン）が、同一の方位選択性の細胞からなる *subnetwork* になるかどうかを解明しようとしている。方位選択性が、発生段階で活動に依存せず、すでに決定されているかを検証している。また、げっ歯類と高等哺乳

類の間の機能構築の違いを説明しようとしている。

- ③機能的局所回路の発生・活動依存説。生後発達の初期段階の神経活動が、方位選択性の形成に関与しているかどうかを検証しようとしている。
- ④局所神経回路と細胞の反応選択性の関係。同じ方位選択性をもつ細胞の間に特異的な結合が存在するかどうかを解明しようとしている。これにより、大脳皮質の神経細胞が、どのような神経回路によって、反応選択性を獲得しているかを解明しようとしている。
- ⑤情報表現。複数の視覚特徴が、どのように視覚野の神経細胞の集団によって表現されているのかを解明しようとしている。細胞レベルでみたときの表現のばらつき (*scatter*) が役立っているかどうかを調べている。
- ⑥デコーディング。神経細胞の集団の活動から、複雑な視覚刺激を再構成するための最適なデコーディング法を解明しようとしている。それとともに、複数の細胞の活動パターンによって表現される、新しい神経コーディングの可能性を探求している。

以上のように、大脳皮質における情報処理は、各領野における局所回路において行われているとともに、複数の領野間の相互作用においても行われている。視覚情報処理においては、一次視覚野から高次視覚野へのボトムアップの相互作用と、高次視覚野から一次視覚野 (V1) へのトップダウンの相互作用が存在し、これらの双方向性の相互作用を介して情報処理が進められている。このような領野間の相互作用は巨視的な相互作用として研究されてきたが、それを担う神経回路の細胞・シナプスレベルでの機能は研究されていない。

当講座では、複数の領野への並列的な情報の分配、複雑な反応選択性の形成、注意による細胞の反応修飾について、他の領野から入力する軸索と、

局所の細胞体の活動を、2光子イメージングにより同時に調べ、それらの間の相互作用を明らかにし、領野間相互作用のメカニズムの解明を目指している。

- ① 神経細胞の軸索の2光子カルシウムイメージングを開発し、軸索の活動の方位選択性を計測している。これを用いて、V1から複数の高次視覚野への並列的な情報分配のメカニズムについて、V1からの出力の段階で、既に情報が分配されているかどうか調べている。
- ② ①で開発した軸索の2光子カルシウムイメージングを用いて、マウスの外側膝状体からV1の4層へ方位選択的な情報が伝えられるかどうか調べている。
- ③ マウスの全脳をマクロレベルで全て同時に機能マッピングする技術を開発して、高次視覚野の外にも視覚刺激に反応する領域があるかどうか調べている。
- ④ ③の技術を用いて高次視覚野を全て同時に機能マッピングし、高次視覚野間の機能的な差異があるかどうか調べている。
- ⑤ マウスの全脳をマクロレベルで機能マッピングする方法を用いて、全脳の領野間相互作用をマクロレベルで調べている。
- ⑥ 発達期のマウスの自発活動をマクロレベルとミクロレベルの両方で調べている。
- ⑦ マウスの高次視覚野に錯視に対応して特異的に活動する領野があるかどうか調べている。

以上、ボトムアップとトップダウンの領野間相互作用の解明を通じて、複数の領野にわたるグローバルな視覚情報処理のメカニズムを明らかにしようとしている。

## 出版物等

- (1) Ukita J, Yoshida T, Ohki K.  
Characterisation of nonlinear receptive fields of visual neurons by convolutional neural network.  
*Sci Rep.* 2019 Mar 7;9(1):3791.
- (2) Nishiyama M, Matsui T, Murakami T, Hagihara KM, Ohki K.  
Cell-Type-Specific Thalamocortical Inputs Constrain Direction Map Formation in Visual Cortex.  
*Cell Rep.* 2019 Jan 29;26(5):1082-1088.e3.
- (3) Hayashi A, Yoshida T, Ohki K.  
Cell Type Specific Representation of Vibro-tactile Stimuli in the Mouse Primary Somatosensory Cortex.  
*Front Neural Circuits.* 2018 Dec 20;12:109.
- (4) Matsui T, Murakami T, Ohki K.  
Mouse optical imaging for understanding resting-state functional connectivity in human fMRI.  
*Commun Integr Biol.* 2018 Oct 21;11(4):e1528821.
- (5) Sonoda K, Matsui T, Bito H, Ohki K.  
Astrocytes in the mouse visual cortex reliably respond to visual stimulation.  
*Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Nov 10;505(4):1216-1222.

# 細胞分子生理学

## 教授

松崎政紀

## 講師

正水芳人

## 助教

田中康裕、蝦名鉄平

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~Matsuzaki-Lab/>

## 沿革と組織の概要

細胞分子生理学教室は、旧第二生理学教室を受け継ぎ、生理学講座の一部門を担当している。大学院としては、機能生物学専攻に属し、研究室は医学部教育研究棟7階南にある。平成28年4月に現教授である松崎政紀が着任し現在の体制となった。現在の構成員は、教授1、助教3、事務補佐員2、技術支援員4、博士研究員4、大学院生4（受託大学院生を含む）である。

## 教育

細胞分子生理学教室では、学部学生を対象に、生理学の講義と実習を行っている。また、フリークォーターでは、蛍光イメージング、電気生理学の実験法や動物行動実験、画像処理法や数理統計解析法を学部学生に教えている。運動・認知生理学や脳神経系の細胞分子生理学に興味を持つ大学院生や学部学生に対しては、研究の実際に即した講義や指導を行っている。大学院生には、大学院講義を担当するとともに、セミナー、研究報告、Journal Club を恒常的に行っている。また大学院生は、毎月の他研究室との合同セミナー（機能生物学専攻セミナー等）に参加している。他に、他分野との合同セミナーを毎週実施している。

## 研究

本研究室は、意志に基づく運動発現に関わる情報が脳内でどのように生成・維持・記憶され、読みだされるかを神経回路レベルで明らかにすることを目標としている。この目標を達成するために、我々は主に生体組織の奥深くからの蛍光シグナルを計測することができる2光子顕微鏡法を使用し、また新規の光刺激法や動物行動課題を開発している。最近では、意志に基づく行動選択と適切な行動発現、およびこれらを実現するための学習過程に関わる大脳皮質・小脳・大脳基底核の脳回路作動原理をマウスを用いて明らかにすることを大きな目的としている。また、霊長類での運動回路と、より高次な脳機能の情報処理機構を理解するために、非ヒト霊長類の一種である新世界ザルのコモンマーモセットにおいて、行動課題中の2光子イメージング法を適用する研究にも取り組んでいる。

本年度の具体的な研究項目として以下の4つを紹介する。

(1) 2光子カルシウムイメージングが可能なマーモセット前肢運動課題の確立。

近年のカルシウムイメージングの進歩により、

げっ歯類、魚類、および無脊椎動物における様々な脳機能を実現する脳回路機構が明らかにされてきている。しかし、カルシウムイメージング法は、意思決定や運動計画/実行の研究で広く用いられている非ヒト霊長類の前肢運動課題に適用することは未だ困難である。本研究室では以前に、小型の非ヒト霊長類であるコモンマーモセットでの麻酔状態における2光子カルシウムイメージング法を確立した (Sadakane et al., 2015)。本年度はこの技術を発展させ、行動中のマーモセットに適用するための技術を確立した。これまでにマーモセットで報告された行動課題は眼球運動と舌舐め運動のみであったが、本研究室では、上肢運動課題を構築した。実際には、新たなマーモセット用チェアとレバー操作装置を開発し、訓練プロトコルを開発した。プロトコルは、装置への馴化、装置内での上肢を用いた摂食行動、頭部固定状況での上肢運動、刺激提示による上肢運動、2次元マニピュラダムを用いた上肢運動を含む。2~5ヶ月の訓練期間の後、頭部固定マーモセットは上肢を用いてマニピュラダムを操作して、眼前のスクリーン上の目標にスクリーン上のカーソルを移動させることができようになった。さらに、動物は、二つの標的のいずれかが各試行において無作為に提示された場合でも、カーソルを適切に標的へ動かすことを学習した。その後、この運動課題の実行中にマーモセット運動皮質の2/3層神経細胞の2光子カルシウムイメージングを行い、細胞体、樹状突起および軸索からの課題関連活動を検出した。マーモセットは、霊長類大脳皮質に特徴的な性質を持つ新世界サルでありながら、約1.5・2.0 mmの厚さを有する小さく平らな大脳皮質を有するため、イメージングにおいては他のサルに優る利点がある。難度がより高い運動課題を構築するとともに、より広範囲でのカルシウムイメージングを行い、意思決定、運動学習、運動企画、運動実行を実現する大脳皮質の

活動ダイナミクスの解明を目指して研究を進めている。

(2) 単一シナプス空間解像度を持つ *in vivo* 広視野カルシウムイメージング法の確立。

高い時空間分解能を有する神経細胞活動のインビボ広視野撮像法の開発は、現代の神経科学における課題のひとつである。2光子イメージング法は非常に強力であるが、励起レーザーをイメージング領域内で連続してスキャンする必要があるため、高解像度のピクセルサイズを必要とする単一シナプス解像を持つシナプス活動の高速イメージングでは、側面で約200  $\mu\text{m}$  のイメージング領域に制限される。広域の1光子落射蛍光イメージングは、高速撮像が可能で1  $\text{mm}^2$  以上の領域で神経細胞活動を明らかにすることができるが、単一のシナプスを解像することはできない。そこで本年度は、高い空間・時間分解能を持つイメージングを達成するために、8K超高精細(8K UHD)カメラとスピニングディスク1光子共焦点レーザー顕微鏡(SDCLM)を組み合わせた。SDCLMでは、高速で広い視野を画像化することができ、さらに3次元の解像度を備えている。8K UHDカメラとSDCLMを組み合わせることで、60 fpsで約0.2  $\mu\text{m}$  のピクセル解像度で1  $\text{mm}^2$  の視野のイメージングに成功した。頭部固定したマウスの運動野1層をイメージングすると、遺伝的にコードされたカルシウムインジケータを発現する視床皮質軸索の数千のシナプス前終末でカルシウム上昇が検出された。個々のシナプス前終末のカルシウム上昇に対する焦点外蛍光変化の影響は最小限であった。高い相関を持つ活動を示す軸索シナプス前終末が、1  $\text{mm}^2$  の広い視野から検出され、同一と推定される視床神経細胞に由来する複数の軸索の枝に分布していた。8K UHDカメラを用いたこの新しいイメージング法は、広範囲に分布する大脳皮質シナプスの活動および可塑性を明らかにするための有用なツールになると期待さ

れ、現在、産学連携に向けて議論を進めている。

(3) 内発性運動の学習と実行に関与する、小脳と大脳基底核からの信号を運ぶ視床皮質軸索の機能の解明。

動物は運動学習を通して、熟練した運動動作を獲得し、日々の生活の中での基本的な目標を効率的に達成する。一次運動野の神経細胞集団による学習された運動の表現は、運動学習を通じて安定化されることが知られている。一次運動野へ強く入力する視床核は、運動学習において重要な役割を果たす大脳基底核および小脳からのシグナルを運動野へ伝達するハブであるが、運動学習中および実行中の視床皮質投射軸索の活動の時間的ダイナミクスは、ほとんど知られていないままである。そこで本年度は、自発的なレバー引き課題 (Hira ら、2013; Masamizu ら、2014) の学習中に、マウス運動野の視床皮質軸索の 2 光子カルシウムイメージングを行った。視床皮質軸索活動は、学習を通じて特定の運動に関連する情報表現を増加させたが、それらは投射層に依存しており、様々な時間的ダイナミクスを示した。脳表に近い 1 層に入力する軸索ブトンの活動はレバー引き運動の開始時と終了時に強くなり、より深い 3 層に入力する軸索ブトンの活動はレバー引きの開始時のみに強くなることがわかった。さらに、レバー引き時の軸索ブトンの活動は、たくさんの軸索ブトンが参加して順序良く活動していくシーケンスを示すことが分かり、そのシーケンスの持続時間は 1 層で長く、3 層では短いことが示された。次に、これらのシグナルが行動とどのような関係にあるかを調べると、1 層に入力する軸索ブトンのシグナルが強くなる時、レバーの速度や軌道が安定になっていること、及び、3 層に入力する軸索ブトンのシグナルが強くなる時、レバー引きの成功率が上がっていることが明らかになった。さらに、大脳基底核や小脳を損傷した状態での神経活動測定を行うことで、これらの

視床皮質軸索ブトンシグナルが現れるには大脳基底核と小脳の活動の両方が必要であることも明らかになった。本研究により、運動学習を通して視床から運動野へ少なくとも 2 種類の情報が入力されていることがわかった。異なった機能を持つ視床皮質軸索が運動野でどのように統合されるのか、運動のどの側面に関与しているのかについて、現在さらに詳細に研究を進めている。

(4) 対物レンズ下空間に微小回転光学デバイスを設置した超広域 2 光子顕微鏡法の確立。

感覚、記憶、運動などの脳機能は、それぞれの機能に特化した領野と呼ばれる脳の部分で主に処理されているが、それぞれ独立したものではなく、強く関連してネットワークを形成している。どのようにして脳の複数の領野の個々の細胞が相互に情報をやり取りし、複雑な情報処理を行っているのかを明らかにすることは脳機能を理解する上で非常に重要であるが、その為には複数の領野の神経活動を大規模かつ同時に測定することが不可欠である。2 光子カルシウムイメージングによって、生きたマウスの脳神経細胞の活動を数百から数千個単位で計測することが可能となっているが、その観察視野は通常 0.5~1 mm 程度と狭く、マウスの脳でも数 mm 離れた場所に位置する異なった領野の神経活動を同時に計測することは困難である。そこで本年度、対物レンズ下の空間に着目した新たな顕微鏡法を確立した。近年脳を透明化する技術の発展により、長い作動距離を持った対物レンズの開発が進んでおり、そのような対物レンズの中から、最も長い 8 mm の作動距離を持つ対物レンズを選択し、そのレンズ下の空間に、視野を移動させる機能を持った小型光学装置を挿入する顕微鏡を開発した。ここで開発された装置は、対となった微小ミラーによって構成される平行移動光学系と、対物レンズの光軸に沿ってミラー対を回転移動させる高速回転位置決めステージから構成されている。この

装置によって、顕微鏡の視野を対物レンズや標本の位置を変えることなく移動させることが可能となった。この装置は最大6mm程度離れた位置まで視野を移動させることが出来、視野の移動は0.04~0.09秒程の極短時間で完了する為、2つの離れた視野への移動と撮影を繰り返すことにより、ほぼ同時に離れた2視野の連続的な撮影が実現可能であった。次にこの顕微鏡を用いてマウス脳の神経活動計測を実施し、その有効性について検討した。まず、素子を180度回転させることで可能となる最大距離での2視野イメージングを6mm程度離れた左右体性感覚野に対して実施し、単一細胞解像度でのイメージングが可能であることを実証した。また、連続した3視野を取得し、後で合成することにより1.5mm×3mmという連続した広視野でのイメージングにも成功し、2mm以上程度離れた長距離でも高い類似性を持つ神経活動を示す細胞ペアが存在することを見出した。領野間のイメージングは運動課題中の個体においても可能であり、さらなる詳しい解析により、異なった運動野領野同士で、神経細胞の集団活動の試行毎のばらつきが同調するという現象を見出した。現在、この方法を用いて、領野間情報処理の原理を明らかにすることを目標に研究を進めるとともに、本顕微鏡については、産学連携に向けた議論を進めている。

### 出版物等

1. Endo K., Ishigaki S., Masamizu Y., Fujioka Y., Watakabe A., Yamamori T., Hatanaka N., Nambu A., Okado H., Katsuno M., Watanabe H., Matsuzaki M., and Sobue G. Silencing of FUS in the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain via stereotaxic injection of an adeno-associated virus encoding shRNA. *Neuroscience Research* 130, 56-64 (2018).
2. Ebina T., Masamizu Y., Tanaka Y.R., Watakabe A., Hirakawa R., Hirayama Y., Hira R., Terada S., Koketsu D., Hikosaka K., Mizukami H., Nambu A., Sasaki E., Yamamori T., and Matsuzaki M. Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb movement tasks. *Nature Communications* 9, 1879 (2018).
3. Yoshida E., Terada S., Tanaka Y.H., Kobayashi K., Ohkura M., Nakai J., and Matsuzaki M. Wide-field calcium imaging of mouse thalamocortical synapses with an 8K ultra-high-definition camera. *Scientific Reports* 8, 8324 (2018).
4. Tanaka Y.H., \*Tanaka Y.R., Kondo M., Terada S., Kawaguchi Y., and Matsuzaki M. Thalamocortical axonal activity in motor cortex exhibits layer-specific dynamics during motor learning. *Neuron* 100, 244-258 (2018).
5. Terada S., Kobayashi K., Ohkura M., Nakai J., and Matsuzaki M. Super-wide-field two-photon imaging with a micro-optical device moving in post-objective space. *Nature Communications* 9, 3550 (2018).

# 神経生理学

## 教授

狩野方伸

## 講師

上阪直史

## 助教

渡邊貴樹

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~neurophy/>

## 沿革と組織の概要

昭和 28 年に脳研究施設脳生理部門として発足し、平成 9 年の大学院重点化に伴い機能生物学専攻・生理学講座・神経生理学分野に改称された。平成 19 年 9 月に現教授である狩野方伸が着任し現在の体制になる。教室の現在の構成員は教授、講師、助教、MD 研究者育成プログラム助教（菅谷佑樹）、特任研究員 4 名（佐郡和人、高至輝、Celine Mercier、Beomjong Song）、博士課程大学院生 10 名（日高直樹、佐野慶和、Michael Mahoney、Alvaro Carrier Ruiz、長濱健一郎、Jianling Zhang、赤松翼、鈴木穂香、Hsiao-Chun Lin、藤野修平）、修士課程大学院生 4 名（奥野 優人、櫛部 恭子、Henry Denny、上岡未来）、技術専門職員 1 名（松山恭子）、学術支援職員 4 名（菊池夕子、渡邊街香、鷹金 美穂、加藤 弓希）の総勢 28 人である。現在の研究スタッフの出身は医学部 4 名、他学部 18 名となっている。

## 教育

大学院講義（博士、修士課程）、医学部医学科 M1 の生理学講義・実習、およびメディカルバイオロジー入門コースの講義、ならびにフリークォーターを担当している。

講義内容は生理学の基本であるイオンチャンネル、シナプス伝達、シナプス可塑性、神経回路の機能発達、脊髄、脳幹、小脳を担当している。

学生実習は、医学部 1 号館実習室にて 2 つのテーマを担当している。カエルの神経筋標本を用いた終板電位の実習と、学生自身が被験者となる筋電図の実習とで構成され、細胞レベルのシナプス伝達の原理から、生体内における信号伝達までの広い理解が得られるよう工夫されている。

フリークォーターでは、学生に研究室で行っている脳スライス標本や個体脳の神経細胞からの電気活動記録やイメージング実験を実際に体験してもらっている。また、研究室で毎週行っている抄読会に参加して、最先端の研究に触れることができるよう努めている。

大学院の教育では、毎週、プログレスレポートを兼ねた抄読会を研究室で行っている。毎回担当者が最新の実験データをプレゼンテーションするか関連の新着論文を紹介し、全員で討論を行っている。他に、神経細胞生物学分野、構造生理学部門、動物資源学部門、細胞分子生理学、統合生理学との合同セミナーを実施している。

## 研究

個々のニューロンは樹状突起、細胞体、軸索からなる複雑な構造をもち、多数のニューロンが無数のシナプスによって連絡し合って複雑なネットワークを形成している。したがって脳機能の解明には個々のニューロン機能の研究とシナプス機能の研究の両方が必要となる。シナプスでは、常に一定の強さで情報伝達が行なわれるのではなく、種々の要因により情報の伝わりやすさ(伝達効率)が変化する。例えば、生後発達期の脳においては、初期に過剰なシナプス結合が作られ、発達につれて不要なものは除去され、必要なものが強化されて機能的シナプス結合が作られる。成熟動物の脳でも、長期増強や長期抑圧などのシナプス可塑性が知られ、これらが記憶や学習の基礎過程と広く考えられている。

当研究室では、様々な機能分子のニューロンやシナプスにおける動態を、脳スライス、培養神経細胞、丸ごとの動物脳などの生きた標本を対象にし、主として電気生理学および光学的測定法、行動解析法を駆使して研究を行っている。また、トランスジェニックマウスや遺伝子ノックアウトマウスの解析を積極的に行い、正常マウスとの比較により特定の機能分子の役割を追及している。現在の主な研究テーマは以下の3つである。

(1) 発達脳におけるシナプスの刈り込みと機能成熟:

生後間もない動物の小脳プルキンエ細胞は複数の登上線維によって多重支配されている。生後発達につれて1本の登上線維入力のみが強化され、過剰な登上線維は除去されて(シナプスの刈り込み)、マウスでは生後3週目の終わりまでにほとんどのプルキンエ細胞は1本の登上線維に支配されるようになる。当研究室では、いかにして1本の登上線維が選択され、過剰な登上線維の刈り込みが起こるのかを追求している。

(2) 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節:

私たちは、2001年にシナプス後部のニューロンから活動依存性にマリファナ類似物質(内因性カンナビノイド)が放出され、シナプス前終末のカンナビノイド受容体に逆行性に作用して、伝達物質放出を抑圧することを発見した。それ以来、そのメカニズムを研究してきたが、最近では、記憶・学習などの脳機能におけるこの現象の生理的役割について研究している。

(3) 個体脳におけるシナプス伝達機構と情報統合:

生体内におけるシナプスの生理的機能を理解するために、丸ごとの動物からホールセル記録法および2光子励起観察法を用いて、生体内におけるシナプス伝達機構およびシナプス統合について研究している。これらの実験を可能にするための様々な技術開発もあわせて行っている。

## 出版物等(平成29)

- (1) Sakai Y, Kassai H, Nakayama H, Fukaya M, Maeda T, Nakao K, Hashimoto K, Sakagami H, Kano M, Aiba A. Hyperactivation of mTORC1 disrupts cellular homeostasis in cerebellar Purkinje cells. *Sci Rep.* 2019 Feb 26;9(1):2799. doi: 10.1038/s41598-019-38730-4.
- (2) Yoshida K, Kita Y, Tokuoka SM, Hamano F, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Shimizu T. Monoacylglycerol lipase deficiency affects diet-induced obesity, fat absorption, and feeding behavior in CB(1) cannabinoid receptor-deficient mice. *FASEB J.* 2019 Feb;33(2):2484-2497. doi: 10.1096/fj.201801203R. Epub 2018 Sep 28.
- (3) Hashimoto-dani Y, Karube F, Yanagawa Y, Fujiyama F, Kano M. Supramammillary Nucleus Afferents to the Dentate Gyrus Co-release Glutamate and GABA and Potentiate Granule Cell Output. *Cell Rep.*

- 
- 2018 Dec 4;25(10):2704-2715.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.016.
- (4) Kano M, Watanabe T, Uesaka N, Watanabe M. Multiple Phases of Climbing Fiber Synapse Elimination in the Developing Cerebellum. *Cerebellum*. 2018 Dec;17(6):722-734. doi: 10.1007/s12311-018-0964-z. Review.
- (5) Kikuchihara S, Sugio S, Tanaka KF, Watanabe T, Kano M, Yamazaki Y, Watanabe M, Ikenaka K. Ectopic positioning of Bergmann glia and impaired cerebellar wiring in *Mlc1*-over-expressing mice. *J Neurochem*. 2018 Nov;147(3):344-360. doi: 10.1111/jnc.14486. Epub 2018 Aug 8.
- (6) Sugaya Y, Kano M. Control of excessive neural circuit excitability and prevention of epileptic seizures by endocannabinoid signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Aug;75(15):2793-2811. doi: 10.1007/s00018-018-2834-8. Epub 2018 May 8.

# 細胞分子薬理学

## 教授

廣瀬謙造

## 講師

大久保洋平、並木繁行

## 助教

浅沼大佑

ホームページ <http://www.pharmacol.m.u-tokyo.ac.jp>

## 沿革と組織の概要

東京大学医学部薬理学教室は、1885年（明治18年）薬物学教室として創設された。1908年に第二講座の創設に伴い、本分野の前身は薬物学第一講座と呼ばれることになった。1927年、薬物学講座は薬理学講座と呼称変更された。これにより「ology」の概念がより強く押し出され、1931年には医学部一号館に移転した。創設後100年を経て、1986年には薬理学教室百周年記念事業が行われた。東京大学が大学院部局化されるのに伴い、1997年に薬理学第一講座は薬理学講座細胞分子薬理学分野と改組された。そして、教室創設120周年となる2005年、新築された医学部教育研究棟8階に移転し、現在に至っている。

2018年度の構成は、教授以下、講師2名、助教1名、研究員1名、大学院生1名、研究補助員3名である。その他に、システムズ薬理学教室と合わせて6名の非常勤講師が講義の一部を担当している。

## 教育

医学科の学生に対して、薬理学の講義と実習をシステムズ薬理学分野および神経生物学分野と協力して行っている。薬理学は、薬物治療の基本原

理を扱う学問であり、基礎医学と臨床医学をつなぐ任務を負っている。専任教員による薬理学講義は、薬理作用の発現機序に関する薬力学を中心に講義を行っている。この際、薬物の作用を単に羅列するのではなく、基本的な考え方を重視して、将来応用することが可能な薬理学の基礎を築くことを念頭に講義を行っている。非常勤講師と専任教員の講義の一部では、最先端の研究内容の紹介を行っている。学生実習は、基本的な動物実験を中心に行っているが、最新の手法を取り入れた実験も組み込んでいる。

医学科のM1, M2を対象としたフリークォーター、教養学部1年を対象とした「全学体験ゼミナール：医学に接する」等にも積極的に取り組んでいる。カリキュラム以外での学部生の実験参加も歓迎している。

大学院教育では、学生一人当たり一つのテーマを担当させ、問題点の発見、実験手技の習得、新たな方向性への展開、研究成果の取りまとめという一連の課題を自分でやり遂げることを通して、自立した研究者を育成することを基本的な目標としている。

## 研究

本研究室では、主に中枢神経系のシナプス機能の制御を担う分子メカニズムの解明を目指して研究を進めている。当研究室では分子生物学、生化学、ケミカルバイオロジーなどを駆使して先端的な技術を独自に開発し、神経科学の問題に取り組んでいる。現在はシナプス機能の精密な解析を目指して蛍光イメージング技術や超解像イメージング技術など新規技術の開発を進めつつ、中枢神経系の機能制御メカニズムについて、主にシナプス機能に着目した研究に取り組んでいる。

### 神経伝達物質放出の可視化解析技術の開発

神経細胞間の情報伝達は、シナプス前部からの神経伝達物質の放出量や放出されるタイミングによって制御されている。神経細胞上に無数にあるシナプスのうち、どのシナプスが、いつ、どれくらいの量の神経伝達物質を放出しているのかを精密に理解することはシナプス伝達を理解する上で重要である。当研究室では、中枢神経系の主要な神経伝達物質であるグルタミン酸の精密解析のために、グルタミン酸の蛍光イメージング技術の開発と応用に関する研究を進めてきた。これまでに多くの高性能なグルタミン酸プローブの開発に成功し、神経細胞のシナプス前部から放出されたグルタミン酸の可視化を実現した。今後もこれまでの可視化プローブ開発のノウハウを生かして、グルタミン酸以外の神経伝達物質の可視化解析を実現していく予定である。

### 中枢神経シナプスのグルタミン酸放出様式の解明

高性能グルタミン酸プローブを用いて、中枢神経系でのグルタミン酸の可視化解析を行ってきた。これまでに様々な標本においてシナプスからのグルタミン酸放出を高精細に可視化する系を確立した。

培養海馬神経細胞において、活動電位発生に伴

って放出されたグルタミン酸を単一シナプスレベルで精密に可視化し、放出されたグルタミン酸量をシナプス毎に見積もることによって、シナプス小胞の開口放出のダイナミクスの解析を実現した。また脳スライス標本および動物個体の脳において、シナプス間隙外部でのグルタミン酸動態を可視化することに成功した。高頻度のシナプス伝達に伴い、グルタミン酸がシナプス間隙を逃れてシナプス周囲に存在する代謝型グルタミン酸受容体などを活性化し得ることを明確にした。この成果は、様々な脳機能に関与するシナプス外グルタミン酸伝達に関して、基盤となる知見を与えるものである。

今後はさらに開発と実験を進めて、プレシナプス終末からの開口放出によるグルタミン酸の放出様式や、シナプス可塑性の制御機構について、動物個体の脳などにおいて理解を進めることを目指す。

### シナプス関連分子の微細配置の実態とその機能的意義の解明

微小領域であるシナプスにおいては、分子のナノメートルスケールの微細な配置がシナプス機能の調節に重要であることが示唆されている。当研究室では最先端の超解像顕微鏡技術を駆使することで、シナプス関連分子の微細な空間配置の実態を明らかにするとともに、シナプス分子の微細配置がシナプス機能制御において担う機能的意義の解明を目指し研究を進めている。また、シナプス分子の微細配置の異常に伴うシナプス機能の変容と精神疾患の病態との関連を、精神疾患モデル動物の解析を通じて明らかにすることを目指して研究を進めている。

## 出版物等

1. Okubo Y, Kanemaru K, Suzuki J, Kobayashi K, Hirose K, Iino M. Inositol

- 
- 1,4,5-trisphosphate receptor type 2-independent  $\text{Ca}^{2+}$  release from the endoplasmic reticulum in astrocytes. *Glia*, 67, 113-24 (2019)
2. Onishi T, Sakamoto H, Namiki S, and Hirose K. The altered supramolecular structure of dopamine D2 receptors in Disc1-deficient mice. *Sci Rep*, 26, 1692 (2018)
3. Sakamoto H, Ariyoshi T, Kimpara N, Sugao K, Taiko I, Takikawa K, Asanuma D, Namiki S, and Hirose K. Synaptic weight set by Munc13-1 supramolecular assemblies. *Nat Neurosci*, 21, 41-9 (2018)

# システムズ薬理学

## 教授

上田泰己

## 講師

洲崎悦生

## 助教

大出晃士、史 蕭逸

ホームページ <http://sys-pharm.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

システムズ薬理学教室の現在の構成員は、教授（上田 泰己）、講師（洲崎 悦生）、助教（大出 晃士、史 蕭逸）、特任助教 1 名（黒田真史：WPI-IRCIN）、特任研究員 3 名（宮脇健行、大野 伶一郎、矢田紗織）、医学系研究科大学院生 10 名（桑島謙、勝俣敬寛、村上達哉、張千恵、小野宏晃、茂田大地、金子みずほ、須貝秀平、昆一弘、多月文哉）、工学系研究科大学院生 2 名（真野智之、本田志温）、卒研究生 1 名（三井健太郎：工学部計数工学）、学術支援職員 2 名（富田幸子、加藤美峰）、派遣職員 2 名（太田緑、田中莉奈）、客員研究員 1 名（清水知佳：理化学研究所テクニカルスタッフ）である。

## 教育

医学部医学科学生の教育は、薬理学の講義と実習およびフリークオーターからなり、講義と実習は細胞分子薬理学分野と共同して薬理学大講座が一体となって行っている。講義は、中枢神経薬理、濫用薬物・毒物、化学療法薬、免疫抑制薬、血液作用薬の講義を分担している。非常勤講師は腎臓薬理、抗がん薬、薬物代謝、臨床薬理、薬剤疫学、特別講義を分担している。

学生実習は手法の異なる 4 つのテーマを取り上げ、講師・助教が各テーマの責任者となり、教室全体で実習の指導に当たっている。

フリークオーターは、研究室で進めている研究プロジェクトの中から、学生の希望に合わせてその一部を担当する形で行っている。

大学院生の教育は、教授、講師、助教による実地の研究指導と研究室全員が参加するプロGRESSレポートと文献セミナー、機能生物学専攻の機能生物学セミナーを行っている。

## 研究

本研究室は、哺乳類の睡眠・覚醒リズムをモデル系として、生体の一日の動的恒常性の解明に取り組んでいる。特に、細胞と個体の階層間のつながりをとらえ複数の要素と系全体の振る舞いとの関係性を調べるためにシステム科学的アプローチを採用し、個体レベルのシステム生物学を牽引する先進的な研究開発を行っている。本研究室では、実験計画から変異マウス個体を高速・並列に作製する技術（高速変異マウス作製技術）、個体レベルで細胞間ネットワークを効率的に同定する技術（細胞ネットワーク同定技術）の構築に成功しており、これらの技術を用いて、睡眠・覚醒の時間

分布における平均・分散・総量が環境・履歴に応じて動的に決定される仕組みの解明に取り組んでいる。本研究により個体レベルでのシステム生物学の先導例を実現し、生命科学・医学研究の次世代化を図る。

これまでのゲノム科学・生命科学の進歩により、「分子」と「細胞」（あるいは細胞集団としての組織）の階層における体系的な理解が急速に進みつつある。一方で、特に医学的により有用な哺乳類において、個体レベルの高次の生命現象に対し、分子・細胞の階層との繋がりを詳細にとらえ、複数の要素と系全体の振る舞いとの関係を調べるシステム科学的アプローチを適用することは、ほとんど実現されていない。本研究室では、創薬・医学分野で強く望まれている個体と細胞の階層に焦点を絞り、具体的な実験系として哺乳類の睡眠・覚醒リズムをモデル系として選択し生体の一日における動的恒常性（睡眠・覚醒の時間分布）の解明に取り組んでいる。個体レベルでのシステム科学的アプローチを展開するために必要な先進的技術基盤を確立すると共に、それらを用いて睡眠・覚醒の一日における時間分布の問題の中でも、とりわけ平均（睡眠・覚醒の位相）・分散（睡眠・覚醒の ON/OFF）・総量（睡眠・覚醒の質×量）が外的な環境や内的な履歴に合わせてどのように動的に決定されているのかを解明することを目指している。

## 個体レベルのシステム生物学を牽引する技術

### ①高速変異マウス作製技術

古典的な方法で遺伝子ノックアウト・ノックイン動物を大量に作製するには通常複数回の交配が必要なため、個体レベルのシステム生物学を推進するためのボトルネックとなっていた。そこで本研究室では、交配を行わずに遺伝子改変マウスを作出し解析に使用する「次世代マウス遺伝学」の概念を提唱し、技術開発を進めている。交配無し

で直接遺伝子ノックアウト個体を作るために、CRISPR-Cas9法で用いるガイドRNAのデザインを改良し、3ヶ所を同時に切断することで、1世代目で極めて高い確率（ほぼ100%）の遺伝子ノックアウトマウスを作製することができる「トリプルCRISPR法」を開発した(Sunagawa et al., Cell Reports 2016)。この手法をマウスに適用し、アセチルコリンムスカリン受容体や leak potassium チャンネルのノックアウトと第一世代での睡眠表現型解析に成功した(Niwa et al., Cell Reports 2018; Yoshida et al., PNAS 2018)

また、交配無しで直接遺伝子ノックイン個体を作るために、ゲノム改変を施したES細胞から直接100%ES細胞由来個体(ESマウス)を作製し実験に使用する技術の確立を進め、インジェクション操作なしでESマウスを作製できるデバイスの開発に成功した(Sumiyama et al. PLOS ONE 2018)。

### ②細胞ネットワーク同定技術

睡眠・覚醒状態の表現型と責任細胞を効率的に結びつけるために睡眠・覚醒の表現型解析と責任細胞の同定の高速化・並列化を確立する。本研究室では、これまでに脳波の自動判定法、および高感度な呼吸測定法を新たに開発し、非侵襲睡眠解析法と自動解析をリソース化している(Sunagawa et al., Cell Reports 2016; Sunagawa et al., Genes to Cells 2013)。また、本研究室では、脳や全身における遺伝子発現の様子を1細胞解像度で3次元イメージとして取得し、情報科学的方法を応用した定量的な比較解析が可能な一連のパイプライン“CUBIC”法を開発した(Susaki et al., Cell 2014; Tainaka et al., Cell 2014)。CUBICにより全脳・全身レベルでの細胞活動や細胞種を可視化することで睡眠・覚醒の時間分布決定に関与する細胞ネットワークの同定に取り組んでいる。さらに、データ解析リソースとしてマウス脳の1細胞解像度アトラス

“CUBIC-Atlas” の作製に成功するとともに (Murakami et al., Nature Neuroscience 2018)、1600 以上の水溶性化合物から構成されるケミカルライブラリをスクリーニングし、第二世代の CUBIC 試薬を開発するとともに、組織透明化に重要な化合物の特徴をプロファイリングすることに成功した (Tainaka et al., Cell Reports 2018)。当教室は組織透明化・3次元イメージング技術の leading laboratory の一つとして世界中で認知され、国内・海外の主要な開発グループとともに最先端の開発状況をまとめた英文総説を発表した (Mano et al., J Neurosci. 2018)。また様々な生物学的アプリケーションの拡張を目指した共同研究を推進し、特に腎臓の構造を3次的に可視化する取り組みに成功した (Watanabe et al., Developmental Biology 2018; Hasegawa et al. Kidney International 2019; Puelles et al., Kidney International 2019)。

### 生体の一日の動的恒常性：睡眠・覚醒の総量の問題の解明

一日の睡眠時間は恒常的に制御されており、断眠によって失われた睡眠時間は、翌日の睡眠を深くあるいは長くすることで補償される。その一方で、必要な睡眠量は生物種間で大きく異なっており、必要睡眠量を規定する要因は明らかでなかった。我々は、各神経イオンチャネルの働きによる神経膜電位の変動をコンピュータシミュレーションによって解析し、さらに上記で開発した一連の技術を用いて、中枢神経細胞におけるカルシウム依存的な細胞膜電位の過分極に関わる一連の遺伝子群が、個体の睡眠時間を遺伝学的に規定する一因となっていることを明らかにした (Sunagawa et al., Cell Reports 2016; Tatsuki et al., Neuron 2016)。この “Ca<sup>2+</sup>-dependent hyperpolarization 仮説” を英文総説で提唱するとともに (Shi and Ueda. BioEssays 2018)、現在覚醒から睡眠への

切り替わりを担う分子の探索を進めている。

本年度は特に、アセチルコリン・ムスカリン受容体 *Chrm1* と *Chrm3* のダブルノックアウトマウスで REM 睡眠がほとんど見られなくなることを発見し報告した (Niwa et al., Cell Reports 2018)。本論文は REM 睡眠を制御する遺伝子の発見、また REM 睡眠が生存に必須でないことを示し、世界中から注目を集めた。さらに、先のコンピュータシミュレーションを簡略化するとともに、leak potassium channel が電気生理学的な睡眠脳波波形の形成に必須であることを Triple-CRISPR ノックアウトとの組み合わせで証明した (Yoshida et al., PNAS 2018)。

今後の展開を見据え、概日リズムやヒトから始まる遺伝学に関する総括的な英文総説を複数発表した (Ode and Ueda, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2018; Ode and Ueda, Mol. Syst. Biol. 2018; Ukai et al., Current Opinion in Biotechnology 2019; Millius et al., F1000Res. 2019)。多くの臨床的な睡眠あるいは精神疾患モデルが齧歯類を用いて作出されていることを鑑み、我々の研究成果が睡眠障害、概日リズム障害およびそれに付随する精神疾患、神経変性疾患の理解と治療戦略の探索へ貢献することを期待し、研究を進めている。

### 出版物等

1. Puelles V.G., Fleck D., Ortiz L., Papadouris S., Strieder T., Böhner A.M.C., van der Wolde J.W., Vogt M., Saritas T., Kuppe C., Fuss A., Menzel S., Klinkhammer B.M., Müller-Newen G., Heymann F., Decker L., Braun F., Kretz O., Moeller M.J. Novel 3D analysis using optical tissue clearing documents the evolution of murine rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int. Advanced online publication* (2019)
2. Millius A., Ode K.L., Ueda H.R. A period

- without PER: understanding 24-h rhythms without classic transcription and translation feedback loops. *F1000Res.* 8, 499 (2019)
3. Hasegawa S., Susaki E.A., Tanaka T., Komaba H., Wada T., Fukagawa M., Ueda H.R., Nangaku M. Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.* 96, 129-138 (2019)
  4. Ukai H., Sumiyama K., Ueda H.R. Next-generation human genetics for organism-level systems biology. *Curr. Opin. Biotechnol.* 58, 137-145 (2019)
  5. Mano T., Albanese A., Dodt H.U., Erturk A., Gradinaru V., Treweek J.B., Miyawaki A., Chung K., Ueda H.R. Whole-Brain Analysis of Cells and Circuits by Tissue Clearing and Light-Sheet Microscopy. *J. Neurosci.* 38, 9330-9337 (2018)
  6. Yoshida K., Shi S., Ukai-Tadenuma M., Fujishima H., Ohno R., Ueda H.R. Leak potassium channels regulate sleep duration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, E9459-E9468 (2018)
  7. Ode K.L., Ueda H.R. Lost in clocks: non-canonical circadian oscillation discovered in *Drosophila* cells. *Mol. Syst. Biol.* 14, e8567 (2018)
  8. Sumiyama K., Matsumoto N., Garçon-Yoshida J., Ukai H., Ueda H.R., Tanaka Y. Easy and efficient production of completely embryonic-stem-cell-derived mice using a micro-aggregation device. *PLoS One* 13, e0203056 (2018)
  9. Niwa Y., Kanda G.N., Yamada R.G., Shi S., Sunagawa G.A., Ukai-Tadenuma M., Fujishima H., Matsumoto N., Masumoto K., Nagano M., Kasukawa T., Galloway J., Perrin D., Shigeyoshi Y., Ukai H., Kiyonari H., Sumiyama K., Ueda H.R. Muscarinic Acetylcholine Receptors Chrm1 and Chrm3 Are Essential for REM Sleep. *Cell Rep.* 24, 2231-2247 (2018)
  10. Tainaka K., Murakami T.C., Susaki E.A., Shimizu C., Saito R., Takahashi K., Hayashi-Takagi A., Sekiya H., Arima Y., Nojima S., Ikemura M., Ushiku T., Shimizu Y., Murakami M., Tanaka K.F., Iino M., Kasai H., Sasaoka T., Kobayashi K., Miyazono K., Morii E., Isa T., Fukayama M., Kakita A., Ueda H.R. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. *Cell Rep.* 24, 2196-2210 (2018)
  11. Ode K.L., Ueda H.R. Design Principles of Phosphorylation-Dependent Timekeeping in Eukaryotic Circadian Clocks. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 10, a028357 (2018)
  12. Narumi R., Masuda K., Tomonaga T., Adachi J., Ueda H.R., Shimizu Y. Cell-free synthesis of stable isotope-labeled internal standards for targeted quantitative proteomics. *Synth. Syst. Biotechnol.* 3, 97-104 (2018)
  13. Watanabe T., Nakamura R., Takasea Y., Susaki E.A., Ueda H.R., Tadokoro R., Takahashi Y. Comparison of the 3-D patterns of the parasympathetic nervous system in the lung at late developmental stages between mouse and chicken. *Dev. Biol.* 444 Suppl 1, S325-S336 (2018)
  14. Murakami T.C., Mano T., Saikawa S., Horiguchi S.A., Shigeta D., Baba K., Sekiya H., Shimizu Y., Tanaka K.F., Kiyonari H., Iino M., Mochizuki H., Tainaka K., Ueda H.R. A three-dimensional single-cell-resolution whole-brain atlas using CUBIC-X expansion microscopy and tissue clearing. *Nat. Neurosci.* 21, 625-637 (2018)
  15. Udagawa T., Harita Y., Miura K., Mitsui J., Ode K.L., Morishita S., Urae S., Kanda S., Kajihō Y., Tsurumi H., Ueda H.R., Tsuji S.,

---

Saito A. Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci. Rep.* 8, 2351 (2018)

16. Shi S., Ueda H.R.  $\text{Ca}^{2+}$ -Dependent Hyperpolarization Pathways in Sleep Homeostasis and Mental Disorders. *BioEssays* 40, 1700105 (2018)

# 人体病理学・病理診断学

## 教授

深山正久

## 准教授

牛久哲男（人体病理学・病理診断学）

## 特任教授

佐々木毅（次世代病理情報学連携講座）

## 講師

池村雅子（「総合医学教育のためのCPC教育推進室」準備室）

牛久綾（病理部）

阿部浩幸（人体病理学・病理診断学）

## 助教

山内直子、国田朱子、牧瀬尚大（人体病理学・病理診断学）

田中麻理子、堂本裕加子（病院講師）

日向宗利、山澤翔、三角健人（病理部）

## 特任助教

西東瑠璃（福島関東病理解法医連携プログラム「つなぐ」）

## 技術系職員

佐久間慶、森下保幸、竹下貴三子

ホームページ <http://pathol.umin.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

人体病理学・病理診断学分野は、医学部附属病院病理部と一体となって診療、教育、研究にあっている。幅広い病理学のフィールドをカバーするとともに、「臨床医学としての病理学」、「最先端科学との融合による次世代病理学」の構築を目指している。

森川准教授がNTT東日本関東病院病理診断科部長として転出した。4月より牧瀬博士が教室助教として、山澤博士、三角博士が病理部助教として加わった。

大学院博士課程では、平成30年度の修了者6

名（大井手、安井、小川、岩崎、美山、河辺）が学位を取得した。新年度に4名の新入生を迎え、平成31年度には20名が在籍する予定である。

人体病理学・病理診断学分野は、東大医学部附属病院の病理診断、剖検診断業務を支える一方、ヒトの病気を対象に形態学を基盤にした研究を行っている。教育に関しては、M1の病理学総論、M2病理学系統講義、エレクトィヴ・クリニカルクラークシップ（カリキュラム変更によりM3からM4へ移行）、M4のクリニカルクラークシップに及ぶ医学部病理学教育、さらに大学院教育、臨床研修医教育を担当している。

宮園研究科長を代表者として、文部科学省「基礎研究医養成活性化プログラム」に福島県立医科大学、順天堂大学と連携して「福島・関東病理法医連携プログラム『つなぐ』」を申請し、採択された。平成30年度から4年間、大学院教育の中で、循環的地域支援型人材育成により、「死因究明を担い、遠隔病理診断、ゲノム医学に強い病理医」を育てていく予定である。

平成30年2月に東大病院ががんゲノム医療中核拠点病院に選定され、8月より先進医療として「Todai OncoPanel の臨床性能試験」が開始され、エキスパートパネルの構成員としてがんゲノム医療に貢献している。来年度からは複数のパネル検査が保険収載される見込みである。

平成28年度末から日本病理学会による「AI等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像(P-WSI)の収集基盤整備と病理支援システム開発」に協力し、人工知能による病理診断補助システムの開発を目指して whole slide image1000 例の症例登録を行った。

## 教育

M1 に対する病理学総論では、病理形態学的内容について講義、実習の一部を担っている。

M2 の病理学系統講義、ならびに実習は、系統講義の進行にあわせ、一週間に各1回、それぞれ計19回行っている。実習での理解を促進するため、ハンドアウトを配布し、実習に使用する病理組織標本は、すべてバーチャルスライドとしてホームページ上に掲載し、閲覧できるようにしている。

M4 のクリニカルクラークシップは全学生が病院病理部で1週間の実習を行う。学生2名単位で1例の剖検症例をまとめる剖検病理演習、種々の腫瘍切除例を用いた外科病理演習、ならびに病理部見学、半日の外部病院実習を行っている。

本年度はカリキュラムの変更に伴い、エレクト

イブ・クリニカルクラークシップの受け入れはなかった。フリークォーターでは病理部も含め、M0 学生1名、M1 学生4名の計5名を受け入れた。

博士課程教育では、医学共通科目「感染・免疫・腫瘍学Ⅱ」、「腫瘍病理学概論」の講義を行っている。また、医学集中実習として「神経病理・画像・臨床連関」、「組織化学・免疫組織化学・臨床電子顕微鏡学」を設けており、好評である。

## 研究

研究の第一の柱は、「慢性炎症と腫瘍」の病態解明であり、Epstein-Barr (EB) ウイルス関連腫瘍(胃癌)を対象に研究を展開している(牛久哲男准教授、国田助教、牛久綾講師、阿部講師)。今年度は、EB ウイルス関連胃癌におけるウイルス DNA 量の意義を明らかにし(文献44)、またこの腫瘍に特徴的な腫瘍免疫について検討を進めており、その一端を報告した(文献2)。

研究の第二の柱は、各専門分野を担当するスタッフが推進している病理学研究である。特に胃癌を主な研究対象としており、胃腫瘍の早期の遺伝子異常の解明(文献33)、新規融合遺伝子 CLDN18-ARHGAPs のびまん型胃癌における意義(文献13)、接合部癌と背景粘膜状態との関連(文献27)を報告した。また幽門腺型腺腫について国際多施設共同研究に参加し、その病態解明に貢献した(文献4)。その他の腫瘍においては胆管癌(文献43)、腓過誤腫の亜型(文献14)、軟部腫瘍(文献5、16、28)、尿路上皮癌(文献23)などの研究を進めた。

## 出版物等(症例報告は病理部参照)

1. Iwashita T, Nakai Y, Mukai T, Togawa O, Matsubara S, Hatano Y, Hara A, Tanaka M, Shibahara J, Fukayama M, Isayama H, Yasuda I.A 19-Gauge Histology Needle Versus a 19-Gauge Standard Needle in

- Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Solid Lesions: A Multicenter Randomized Comparison Study (GREATER Study). *Dig Dis Sci*. 2018;63(4):1043-1051.
2. Abe H, Saito R, Ichimura T, Iwasaki A, Yamazawa S, Shinozaki-Ushiku A, Morikawa T, Ushiku T, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. CD47 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: coexistence with tumor immunity lowering the ratio of CD8+/Foxp3+ T cells. *Virchows Arch*. 2018;472(4):643-651.
  3. Ohki D, Tsuji Y, Shinozaki T, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Kinoshita H, Niimi K, Ono S, Hayakawa Y, Yoshida S, Yamada A, Kodashima S, Yamamichi N, Hirata Y, O T, Fujishiro M, Fukayama M, Koike K. Sessile serrated adenoma detection rate is correlated with adenoma detection rate. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10(3):82-90.
  4. Choi WT, Brown I, Ushiku T, Yozu M, Setia N, Srivastava A, Johncilla M, Pai RK, Gill RM, Fukayama M, Misdraji J, Lauwers GY. Gastric pyloric gland adenoma: a multicentre clinicopathological study of 67 cases. *Histopathology*. 2018;72(6):1007-1014.
  5. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):656-664.
  6. Okuno T, Kawai K, Koyama K, Takahashi M, Ishihara S, Momose T, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Value of FDG-PET/CT Volumetry After Chemoradiotherapy in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(3):320-327.
  7. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Konishi M, Suzuki N, Ihara S, Yamada A, Ushiku T, Fujishiro M, Fukayama M, Koike K. Distinct Chemopreventive Effects of Aspirin in Diffuse and Intestinal-Type Gastric Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018;11(5):279-286.
  8. Kunita A, Baeriswyl V, Meda C, Cabuy E, Takehita K, Giraud E, Wicki A, Fukayama M, Christofori G. Inflammatory Cytokines Induce Podoplanin Expression at the Tumor Invasive Front. *Am J Pathol*. 2018;188(5):1276-1288.
  9. Saito K, Isayama H, Sakamoto Y, Nakai Y, Ishigaki K, Tanaka M, Watadani T, Arita J, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hasegawa K, Fukayama M, Kokudo N, Koike K. A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) neoadjuvant chemotherapy for patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2018;35(7):100.
  10. Yoshida A, Makise N, Wakai S, Kawai A, Hiraoka N. INSM1 expression and its diagnostic significance in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Mod Pathol*. 2018;31(5):744-752.
  11. Nakai Y, Gonoi W, Hagiwara A, Nishioka Y, Abe H, Shindoh J, Hasegawa K. MRI Detection of Intratumoral Fat in Colorectal Liver Metastases After Preoperative Chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(5):W196-W204.
  12. Kunita A, Morita S, Irisa TU, Goto A, Niki T, Takai D, Nakajima J, Fukayama M. MicroRNA-21 in cancer-associated fibroblasts supports lung adenocarcinoma progression. *Sci Rep*. 2018;8(1):8838.
  13. Tanaka A, Ishikawa S, Ushiku T, Yamazawa S, Katoh H, Hayashi A, Kunita A, Fukayama M. Frequent CLDN18-ARHGAP fusion in highly metastatic diffuse-type gastric cancer with relatively early onset. *Oncotarget*.

- 2018;9(50):29336-29350.
14. Tanaka M, Ushiku T, Ikemura M, Takazawa Y, Igari T, Shimizu M, Yamaguchi H, Fukushima N, Sakuma K, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Watadani T, Nakai Y, Koike K, Fukayama M. Pancreatic Lipomatous Hamartoma: A Hitherto Unrecognized Variant. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(7):891-897.
  15. Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K. Polymorphic lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome. *Mod Rheumatol*. 2018;28(4):621-625.
  16. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskeletal osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity. *Histopathology*. 2018;73(1):147-156.
  17. Sato M, Taguchi A, Fukui Y, Kawata A, Taguchi S, Kashiyama T, Eguchi S, Inoue T, Tomio K, Tanikawa M, Sone K, Mori M, Nagasaka K, Adachi K, Ikemura M, Domoto Y, Arimoto T, Oda K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Blood Vessel Invasion Is a Strong Predictor of Postoperative Recurrence in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(5):875-881.
  18. Kawazoe Y, Shimamoto K, Yamaguchi R, Shintani-Domoto Y, Uozaki H, Fukayama M, Ohe K. Faster R-CNN-Based Glomerular Detection in Multistained Human Whole Slide Images *J. Imaging*. 2018;4(7):91(1-19).
  19. Fujiwara N, Nakagawa H, Enooku K, Kudo Y, Hayata Y, Nakatsuka T, Tanaka Y, Tateishi R, Hikiba Y, Misumi K, Tanaka M, Hayashi A, Shibahara J, Fukayama M, Arita J, Hasegawa K, Hirschfield H, Hoshida Y, Hirata Y, Otsuka M, Tateishi K, Koike K. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity. *Gut* 2018;67(8):1493-1504.
  20. Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR. Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents. *Cell Rep*. 2018;24(8):2196-2210.e9.
  21. Aoki T, Yamada A, Takahashi M, Niikura R, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M, Momose T, Fukayama M, Koike K. Development and internal validation of a risk scoring system for gastrointestinal events requiring surgery in gastrointestinal lymphoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018. [Epub ahead of print]
  22. Karasaki T, Qiang G, Anraku M, Sun Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato E, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Sato M, Murakawa T, Kakimi K, Fukayama M, Nakajima J. High CCR4 expression in the tumor microenvironment is a poor prognostic indicator in lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4741-4750.
  23. Miyama Y, Morikawa T, Miyakawa J, Koyama Y, Kawai T, Kume H, Fukayama M. The prognostic value of PD-L1 expression in upper tract urothelial carcinoma varies according to platelet count. *Cancer Med*. 2018;7(9):4330-4338.
  24. Nakatsuka T, Soroida Y, Nakagawa H, Shindo T, Sato M, Soma K, Nakagomi R,

- Kobayashi T, Endo M, Hikita H, Sato M, Gotoh H, Iwai T, Yasui M, Shinozaki-Ushiku A, Shiraga K, Asakai H, Hirata Y, Fukayama M, Ikeda H, Yatomi Y, Tateishi R, Inuzuka R, Koike K. Identification of liver fibrosis using the hepatic vein waveform in patients with Fontan circulation. *Hepatol Res*. 2018. [Epub ahead of print]
25. Ito K, Sakamoto Y, Isayama H, Nakai Y, Watadani T, Tanaka M, Ushiku T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K, Kokudo N. The Impact of MDCT and Endoscopic Transpapillary Mapping Biopsy to Predict Longitudinal Spread of Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(9):1528-1537.
26. Hiroyoshi J, Yamashita S, Tanaka M, Hayashi A, Ushiku T, Kaneko J, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound in the resection of colorectal liver metastases with intrabiliary growth. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(5):348-353.
27. Urabe M, Ushiku T, Shinozaki-Ushiku A, Iwasaki A, Yamazawa S, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and its background mucosal pathology: A comparative analysis according to Siewert classification in a Japanese cohort. *Cancer Med*. 2018;7(10):5145-5154.
28. Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features. *Mod Pathol*. 2018. [Epub ahead of print]
29. Karakawa A, Taoka K, Kaburaki T, Tanaka R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M. Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;183(4):668-671.
30. Li Z, Maeda D, Kudo-Asabe Y, Tamura D, Nanjo H, Hayashi A, Ikemura M, Fukayama M, Goto A. MED12 is frequently mutated in ovarian and other adnexal leiomyomas. *Hum Pathol*. 2018;81:89-95.
31. Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M. Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. *Haematologica*. 2018;103(11):1815-1824.
32. Hayakawa Y, Tsuboi M, Asfaha S, Kinoshita H, Niikura R, Konishi M, Hata M, Oya Y, Kim W, Middelhoff M, Hikiba Y, Higashijima N, Ihara S, Ushiku T, Fukayama M, Taylor Y, Hirata Y, Guha C, Yan KS, Koike K, Wang TC. BHLHA15-positive Secretory Precursor Cells Can Give Rise to Tumors in Intestine and Colon in Mice. *Gastroenterology*. 2018; pii: S0016-5085(18)35272-7.
33. Rokutan H, Abe H, Nakamura H, Ushiku T, Arakawa E, Hosoda F, Yachida S, Tsuji Y, Fujishiro M, Koike K, Totoki Y, Fukayama M, Shibata T. Initial and crucial genetic events in intestinal-type gastric intramucosal neoplasia. *J Pathol*. 2018. [Epub ahead of print]
34. Kinoshita Y, Takashi Y, Ito N, Ikegawa S, Mano H, Ushiku T, Fukayama M, Nangaku M, Fukumoto S. Ectopic expression of Klotho in fibroblast growth factor 23 (FGF23)-producing tumors that cause tumor-induced rickets/osteomalacia (TIO). *Bone Rep*. 2018; 10:100192.
35. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T,

- Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Fukayama M, Koike K. Hepatic IRS1 and  $\beta$ -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol.* 2018; 53(12):1261-1275.
36. Sekimizu M, Yoshida A, Mitani S, Asano N, Hirata M, Kubo T, Yamazaki F, Sakamoto H, Kato M, Makise N, Mori T, Yamazaki N, Sekine S, Oda I, Watanabe SI, Hiraga H, Yonemoto T, Kawamoto T, Naka N, Funauchi Y, Nishida Y, Honoki K, Kawano H, Tsuchiya H, Kunisada T, Matsuda K, Inagaki K, Kawai A, Ichikawa H. Frequent mutations of genes encoding vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase components in granular cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2018. [Epub ahead of print]
37. Fukayama M, Kunita A, Kaneda A. Gastritis-Infection-Cancer Sequence of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1045:437-457.
38. Nishioka Y, Shindoh J, Inagaki Y, Gonoj W, Mitsui J, Abe H, Yoshioka R, Yoshida S, Fukayama M, Tsuji S, Hashimoto M, Hasegawa K, Kokudo N. Host MICA Polymorphism as a Potential Predictive Marker in Response to Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Dig Dis.* 2018; 36(6):437-445.
39. Mizuno S, Nakai Y, Tanaka M, Ushiku T, Arita J, Hasegawa K, Fukayama M, Koike K. Reappraisal of the usefulness of percutaneous transhepatic cholangioscopy for indeterminate distal biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019. [Epub ahead of print]
40. Kinoshita H, Hayakawa Y, Konishi M, Hata M, Tsuboi M, Hayata Y, Hikiba Y, Ihara S, Nakagawa H, Ikenoue T, Ushiku T, Fukayama M, Hirata Y, Koike K. Three types of metaplasia model through Kras activation, Pten deletion, or Cdh1 deletion in the gastric epithelium. *J Pathol.* 2019;247(1): 35-47.
41. Shiratori H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Morikawa T, Fukayama M, Nozawa H. Correlations between the Recurrence Patterns and Sizes of Lateral Pelvic Lymph Nodes before and after Chemoradiotherapy in Patients with Lower Rectal Cancer. *Oncology.* 2019;96(1):33-43.
42. Sato K, Kawazu M, Yamamoto Y, Ueno T, Kojima S, Nagae G, Abe H, Soda M, Oga T, Kohsaka S, Sai E, Yamashita Y, Inuma H, Fukayama M, Aburatani H, Watanabe T, Mano H. Fusion Kinases Identified by Genomic Analyses of Sporadic Microsatellite Instability-High Colorectal Cancers. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):378-389.
43. Tanaka M, Shibahara J, Ishikawa S, Ushiku T, Morikawa T, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi A, Misumi K, Tanaka A, Katoh H, Sakuma K, Kokudo T, Inagaki Y, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Fukayama M. EVI1 expression is associated with aggressive behavior in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Virchows Arch.* 2019; 474(1):39-46.
44. Nakayama A, Abe H, Kunita A, Saito R, Kanda T, Yamashita H, Seto Y, Ishikawa S, Fukayama M. Viral loads correlate with upregulation of PD-L1 and worse patient prognosis in Epstein-Barr Virus-associated gastric carcinoma. *PLoS One* 2019;14(1): e0211358.
45. Bains S, Eguchi T, Warth A, Yeh YC, Nitadori JI, Woo KM, Chou TY, Dienemann

- H, Muley T, Nakajima J, Shinozaki-Ushiku A, Wu YC, Lu S, Kadota K, Jones DR, Travis WD, Tan KS, Adusumilli PS. Procedure-Specific Risk Prediction for Recurrence in Patients Undergoing Lobectomy or Sublobar Resection for Small ( $\leq 2$  cm) Lung Adenocarcinoma: An International Cohort Analysis. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):72-86.
46. Okamoto H, Yoshimatsu Y, Tomizawa T, Kunita A, Takayama R, Morikawa T, Komura D, Takahashi K, Oshima T, Sato M, Komai M, Podyma-Inoue KA, Uchida H, Hamada H, Fujiu K, Ishikawa S, Fukayama M, Fukuhara T, Watabe T. Interleukin-13 receptor  $\alpha 2$  is a novel marker and potential therapeutic target for human melanoma. *Sci Rep.* 2019;9(1):1281.
47. Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Nagano M, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Ikegami M, Kobayashi H, Kage H, Ando M, Hata K, Ueda H, Yamamoto S, Kojima S, Oseto K, Akaike K, Suehara Y, Hayashi T, Saito T, Takahashi F, Takahashi K, Takamochi K, Suzuki K, Nagayama S, Oda Y, Mimori K, Ishihara S, Yatomi Y, Nagase T, Nakajima J, Tanaka S, Fukayama M, Oda K, Nangaku M, Miyazono K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H. Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Sci.* 2019. [Epub ahead of print]
48. Kobayashi H, Makise N, Ushiku T, Ito N, Koga M, Shinoda Y, Tanaka S. Infiltrative nature of tumor-induced osteomalacia lesions in bone: Correlation between radiological and histopathological features. *J Orthop Sci.* 2019. [Epub ahead of print]

# 分子病理学

## 教授

宮園浩平

## 准教授

鯉沼代造、江幡正悟（東京大学環境安全研究センター；平成 30 年 9 月～）

## 助教

森川真大、勝野蓉子、  
高橋恵生（MD 研究者育成プログラム；平成 30 年 7 月～）

ホームページ <http://beta-lab.umin.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

分子病理学分野は 100 年以上の歴史を持つ教室で、現在の宮園浩平教授は平成 12 年（2000 年）8 月に教授として着任し、以来、分子レベルでのがんの基礎研究を展開している。平成 31 年（2019 年）3 月現在の構成員は教授 1、准教授 2（環境安全研究センター教員を含む）、助教 3（MD 研究者育成プログラム教員を含む）で、そのほか 5 人の大学院生、1 人の修士学生、5 人の特任研究員、技術専門員、研究補助員、事務補佐員等で構成されている。

## 教育

医学部医学科学生の教育は人体病理学分野と共同で行っているが、病理学の講義のうち病理学総論を分子病理学分野が中心となって担当している。また大学院の共通講義、医科学修士や健康総合科学科の講義などを担当している。

医学部医学科学生の病理学総論ではとくに腫瘍学の講義に力を入れて行っている。がん遺伝子やがん抑制遺伝子の働き、ウィルスによる発がんのメカニズム、がんの疫学、がんのゲノム解析、が

んの浸潤・転移のメカニズムなどは医学部学生が学ぶべき重要な問題の一つであり、これらについて実例をあげながら集中的に講義を行っている。実習はアポトーシスに関する実験を指導している。近年、医学部の講義の中で腫瘍学を系統立てて講義することの必要性が論じられているが、我々は病理学総論の講義を通じて「がんの基礎」を医学部学生が理解してくれることを強く期待している。

研究室は医学系研究科教育研究棟 11 階にある。一つのフロアでほとんどすべての実験が行え、研究の効率が極めてよいことが特徴である。分子病理学教室では月 2 回の教室内のプログレスミーティング、月 1 回のマンデーセミナーのほか、准教授、助教を中心としたグループミーティングを頻繁に行い、学生の研究指導を行っている。我々の研究室はスウェーデンの Uppsala 大学（C-H Heldin 教授）のグループと平成 7 年（1995 年）以来、共同研究を行って来た。

平成 23 年（2011 年）度より東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院（GPLLI）がスタートした（[square.umin.ac.jp/gplli/](http://square.umin.ac.jp/gplli/)）。平成 30 年（2018 年）度からは東京大学生命科学技術

国際卓越大学院プログラム (square.umin.ac.jp/wings-1f/) がスタートし、これらのプログラムにより分子病理学教室所属の大学院生と他の研究科の学生、教員との交流も盛んに行われている。

## 研究

分子病理学分野は実験病理学を中心とした研究をこれまで推進してきた。平成12年(2000年)以来、こうした基本姿勢はかわらず、分子病理学的研究によって疾患の分子メカニズムを明らかにすることを目標としている。

平成27年(2015年)度以降は日本学術振興会基盤研究(S)「TGF- $\beta$  シグナルによる転写調節とがん悪性化機構」の支援を受け、TGF- $\beta$  ファミリーのがんとの関わりを中心に研究(課題番号15H05774)を進めている。また平成29年(2017年)度より文部科学省科学研究費新学術領域「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御(領域代表者:藤田直也)」の支援を受け、研究(課題番号17H06326)を開始した。

以下に平成30年(2018年)度の研究成果を紹介する。

### 1) 長期TGF- $\beta$ 刺激によるmTOR依存的な上皮間葉移行、がん幹細胞性と抗がん剤耐性の安定化

がんはがん幹細胞と多種類の分化したがん細胞、腫瘍の微小環境を形成する間質の細胞から構成されている。上皮細胞や上皮性腫瘍細胞は、TGF- $\beta$  刺激によって部分的あるいは完全な上皮間葉移行(Epithelial-mesenchymal transition; EMT)を起こし、がんの進行に寄与する。TGF- $\beta$  を除去することにより細胞は上皮細胞様の特性を回復するため、EMTのプロセスは可逆的であると考えられている。しかし我々は、実際のがんで想定される長期間のTGF- $\beta$  刺激を行うことにより、短期間のTGF- $\beta$  刺激で誘導される可逆的なEMTと対照的に、乳腺上皮細胞と乳がん細胞のEMTが安定化されることを見出した。EMTの安定化に伴い、

がん幹細胞の産生と抗がん剤耐性が安定的に亢進した。さらに、長期間のTGF- $\beta$  刺激は mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナルを活性化した。新規 mTOR 阻害剤 RapaLink1 により、がん細胞の幹細胞性、足場非依存性、生存、抗がん剤耐性が抑制され、マウスモデルにおいて腫瘍の増殖が阻害された。これらの結果は、乳がん細胞の幹細胞性の安定化と抗がん剤耐性における mTOR の役割を明らかにし、mTOR シグナルの抑制の乳がん幹細胞を標的とする治療戦略としての有用性を示唆する(勝野ほか、Science Signaling 2019)。

### 2) エストロゲン受容体陽性乳がん細胞のアクチビン誘導性増殖抑制に対する Palbociclib の作用

サイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK4/6)阻害剤は、ホルモン受容体陽性、ヒトEGF受容体2型(HER2)陰性の進行乳がん患者において有望な治療法と考えられている。CDK4/6阻害剤は主にサイクリンD-CDK4/6-がん抑制因子RBタンパクという経路を標的としているが、RB以外のCDK4/6標的タンパク質のリン酸化を阻害した結果生じる臨床上的影響については知見に乏しい。今回我々は、CDK4/6によりリン酸化調節を受けるタンパク質として Smad タンパクに注目した。CDK4/6阻害剤である Palbociclib とアクチビン-Smad2経路が、ルミナル型乳がん細胞株T47Dで、協調的に細胞周期の進行を阻止した。Palbociclibは、CDK4/6によるSmad2のリンカ一部分のリン酸化を抑制し、Smad2とゲノムDNAとの結合を増強した。また、細胞周期進行阻止で重要な役割を果たしているSmad2の標的遺伝子としてサイクリンGを見出した。さらに、T47Dとトリプルネガティブ乳がん細胞株Hs578TでSmad2のゲノム上への結合パターンをChIP-seqデータで比較した。Palbociclibは細胞毎に特徴的なアクチビン-Smad2の機能を増強するが、これはSmad2の既存のゲノム上標的部

位への結合を増強する結果生じ、Palbociclib の影響下でも新たな Smad2 標的部位は生じないことを明らかにした。従って、Palbociclib は T47D 細胞でアクチビン-Smad2 経路による細胞周期進行阻害効果を増強するが、一方で悪性度の高い乳がんではアクチビン-Smad2 経路による腫瘍促進効果を増強する可能性が示唆された (原田ほか、Cancer Science 2019)。

### 3) Betaglycan/TGFBR3 による腎細胞がんの転移促進機構の研究

TGF- $\beta$  は様々な種類のがん細胞の腫瘍形成能や運動浸潤能を制御することが知られている。しかしながら腎細胞がんでは TGF- $\beta$  シグナル伝達因子にどのような異常が生じ、さらにその異常ががん細胞の腫瘍形成能や運動浸潤能にどのように影響するかは、未だ十分に解明されていない。そこで本研究では、淡明細胞型腎細胞がん (clear cell renal cell carcinoma; ccRCC) 細胞において、TGF- $\beta$  III 型受容体のひとつである betaglycan (TGFBR3 と呼ばれる) が有する機能の解析を行った。データベースを用いた発現解析からは、ヒト淡明細胞型腎細胞がん組織では betaglycan 発現が低下しており、この発現低下が予後不良と相関していることが明らかになった。そこで betaglycan 低発現淡明細胞型腎細胞がん細胞を樹立し、これを免疫不全マウスに同所性移植を行ったところ、コントロール細胞に比べ原発腫瘍もしくは転移性肺腫瘍の形成が促進された。淡明細胞型腎細胞がん細胞中のアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 陽性画分にはがん始原細胞 (cancer-initiating cell) が濃縮されていることがわかったが、betaglycan の発現が維持されている場合は、TGF- $\beta$ 2 刺激によってこの ALDH 陽性画分が減少することがわかった。同時に betaglycan の発現低下は TGF- $\beta$  非依存的に淡明細胞型腎細胞がん細胞の運動能を亢進させ、間葉系細胞マーカーの発現を誘導することが明らかになった。特に

betaglycan の発現低下によって FAK-PI3K シグナルが活性化し、細胞で葉状仮足が形成されることが運動能の亢進に寄与していることがわかった。これらの結果から、淡明細胞型腎細胞がん細胞における betaglycan の発現低下は、TGF- $\beta$  依存的または TGF- $\beta$  非依存的に細胞内での様々なシグナル伝達を活性化することで、がん細胞の転移能を高める作用があることが示唆された (西田ほか、Oncogene 2018)。

### 4) 膵臓がん微小環境による膵臓がん細胞の悪性化とその分子機序の研究

がん微小環境はがんの進展に密接に寄与しているが、微小環境の違いががん細胞の有する形質にどのような影響を与えているかについては十分に明らかとはならない。我々はマウスへの膵臓がん細胞移植モデルを用いて、膵臓がん微小環境ががん細胞の形質へ与える影響を調べた。ヒト膵臓がん細胞株 SUI-2 細胞および PANC-1 細胞などを用いて、ヌードマウスの膵臓への同所性移植もしくは皮下移植をそれぞれ3回繰り返し、そこから悪性度の高い新たな細胞株 (高悪性株) を樹立した。膵臓の原発腫瘍から樹立した細胞株を 3P 細胞、皮下移植の原発腫瘍から樹立した細胞株を 3sc 細胞と名付けてさらなる解析を行った。その結果、移植前の細胞株と比較して樹立したいずれの細胞株においても造腫瘍能の亢進が認められたが、その程度は 3sc 細胞に比べて 3P 細胞でより顕著であった。また、3P 細胞特異的に E-cadherin の発現低下、細胞接着能の亢進が認められることから、3sc 細胞に比較して 3P 細胞がより悪性度が高いことがわかった。RNA シークエンスの解析結果から、それぞれの細胞株で異なるシグナル経路が活性化されていること、また 3P 細胞ではがん幹細胞形質が獲得されていることが示唆された。3P 細胞特異的に発現しているがん幹細胞形質に関係する遺伝子の中には *Nestin* が含まれており、これらは膵臓がんにおける新たな標的遺伝子とな

る可能性が示唆された（高橋ほか、*Oncogene* 2018）。

### 出版物等

1. Kawasaki, N., Isogaya, K., Dan, S., Yamori, T., Takano, H., Yao, R., Morishita, Y., Taguchi, L., Morikawa, M., Heldin, C.H., Noda, T., Ehata, S., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2018) TUFT1 interacts with RABGAP1 and regulates mTORC1 signaling. *Cell Discovery* 4, 1, doi:10.1038/s41421-017-0001-2
2. Sundqvist, A., Morikawa, M., Ren, J., Vasilaki, E., Kawasaki, N., Kobayashi, M., Koinuma, D., Aburatani, H., Miyazono, K., Heldin, C.H., van Dam, H., and ten Dijke, P. (2018) JUNB governs a feed-forward network of TGF- $\beta$  signaling that aggravates breast cancer invasion. *Nucleic Acids Research* 46 (3), 1180-1195.
3. Komuro, A., Raja, E., Iwata, C., Soda, M., Isogaya, K., Yuki, K., Ino, Y., Morikawa, M., Todo, T., Aburatani, H., Suzuki, H., Ranjit, M., Natsume, A., Mukasa, A., Saito, N., Okada, H., Mano, H., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2018) Identification of a novel fusion gene *HMGA2-EGFR* in glioblastoma. *International Journal of Cancer* 142 (8), 1627-1639.
4. Nishida, J., Miyazono, K., and Ehata, S. (2018) Decreased TGFBR3/betaglycan expression enhances the metastatic abilities of renal cell carcinoma cells through TGF- $\beta$ -dependent and -independent mechanisms. *Oncogene* 37 (16), 2197-2212.
5. Takahashi, K., Ehata, S., Koinuma, D., Morishita, Y., Soda, M., Mano, H., and Miyazono, K. (2018) Pancreatic tumor microenvironment confers highly malignant properties on pancreatic cancer cells. *Oncogene* 37 (21), 2757-2772.
6. Kawasaki, N., Miwa, T., Hokari, S., Sakurai, T., Ohmori, K., Miyauchi, K., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2018) Long noncoding RNA *NORAD* regulates transforming growth factor- $\beta$  signaling and epithelial-to-mesenchymal transition-like phenotype. *Cancer Science* 109 (7), 2211-2220.
7. Katsuno, Y., Qin, J., Osés-Prieto, J., Wang, H., Jackson-Weaver, O., Zhang, T., Lamouille, S., Wu, J., Burlingame, A., Xu, J., and Derynck, R. (2018) Arginine methylation of SMAD7 by PRMT1 in TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition and epithelial stem-cell generation. *The Journal of Biological Chemistry* 293 (34), 13059-13072.
8. Tainaka, K., Murakami, T. C., Susaki, E. A., Shimizu, C., Saito, R., Takahashi, K., Hayashi-Takagi, A., Sekiya, H., Arima, Y., Nojima, S., Ikemura, M., Ushiku, T., Shimizu, Y., Murakami, M., Tanaka, K. F., Iino, M., Kasai, H., Sasaoka, T., Kobayashi, K., Miyazono, K., Morii, E., Isa, T., Fukayama, M., Kakita, A., and Ueda, H. R. (2018) Chemical landscape for tissue clearing based on hydrophilic reagents. *Cell Reports* 24 (8), 2196-2210.
9. Miyazono, K., Katsuno, Y., Koinuma, D., Ehata, S., and Morikawa, M. (2018) Intracellular and extracellular TGF- $\beta$  signaling in cancer: Some recent topics. *Frontiers of Medicine* 12 (4), 387-411.

# 微生物学

## 教授

畠山昌則

## 講師

紙谷尚子

## 助教

高橋昌史、林 剛瑠

ホームページ <http://www.microbiol.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

平成 21 年 3 月まで当教室主任であった野本明男教授の定年退職に伴い、平成 21 年度より新たに畠山昌則教授が赴任し、新体制でのスタートを切った。現在、当教室の構成員は、教授 1 名（畠山）、講師 1 名（紙谷）、助教 2 名（高橋、林）、特任助教 1 名（藤井）に加え、特任研究員 3 名（西川、菊地、大木）、学術支援職員 2 名（中野、小松）、大学院生 12 名（野嶋、Ben、Lu、Knight、和田、今井、Tahmina、Marrero、武、Suzuki、呉、氷川）、研究生 2 名（林、Pricillia）の合計 24 名であり、日々研究・教育活動に励んでいる。

## 教育

当教室は基礎系唯一の感染症関連講座である。医学科 1 年生 (M1) の学生を対象として細菌学、ウイルス学を中心に微生物学教育を担当している。臨床微生物学に関しては平成 7 年度に新設された感染制御学教室が一部担当しているが、当教室においても基礎医学にとどまらず、感染症の臨床医学、社会医学の重要性を考慮した教育をおこなっている。

系統講義は、微生物学総論（生化学、生理学、遺伝学、疫学等）と各論からなる。前者は学生が

医微生物学の理解に必要な基礎理論を習得し、医学領域における微生物学の役割を理解することを目的とする。各論の講義は、病原微生物の病原性発現機構、感染症の臨床、ウイルスの分子生物学などトピック別に行う。学生が医微生物学に対する学究的興味を持つ機会が得られるべく、実際の臨床事例に基づく話題や基礎研究における最新の知見等を含めて講義を組み立てている。

実習は、(1) 病原細菌の分離同定法（市販肉からの食中毒菌分離、血清凝集反応・PCR による同定等を含む）、(2) 微生物遺伝（細菌およびファージの増殖・変異、遺伝子組換え、遺伝子相補試験、DNA 修復経路、DNA の修飾と制限、ラムダファージの溶原化誘導等）、(3) その他（細菌のグラム染色、接触感染流行モデルの実験室内シミュレーション等）からなる。臨床微生物学や基礎研究において必要な基本的技術と理論的背景の習得を目的としている。

大学院教育としては、医学系研究科博士課程の微生物演習、微生物学実習を担当している。その他、医科学専攻修士課程の微生物学講義も担当している。

## 研究

当教室では胃がんを中心とした感染がん発症機構の解明ならびにその成果を基にがんの革新的予防・治療法開発を目指し研究を進めている。胃がんは部位別がん死亡の第三位を占め、胃がん死亡者数は全世界がん死亡者総数の10.4%を占める。ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）の感染は胃がん発症に深く関与していることが明らかとなり、なかでも *cagA* 遺伝子を保有するピロリ菌の持続感染は胃がん発症に決定的に重要な役割を演ずる。*cagA* 陽性ピロリ菌は IV 型分泌機構を介して CagA タンパク質を胃上皮細胞内に注入する。当教室ではこれまでの一連の研究を通して、*cagA* 陽性ピロリ菌が胃上皮細胞をがん化させる分子機構を明らかにしてきた。

日本を含む東アジア諸国は胃がんの多発国として知られており、ピロリ菌感染を起点とする各種胃粘膜病変の予防・治療法の確立は急務である。当教室では、ピロリ菌感染を基盤とする胃発がんにおける細菌性がんタンパク質としての CagA の役割ならびに CagA を分子標的とした治療開発を目指し、分子から個体レベルにいたる先端的研究を進めている。本年度は以下の研究に大きな前進が得られた。

### 1. Parafibromin のチロシンリン酸化の有無による転写共役分子 YAP/TAZ の選択的制御

Hippo シグナル経路は個体における臓器の大きさの決定や組織の恒常性の維持において重要な役割を担う。Hippo シグナルは細胞の密度を感知するというユニークな特徴を有し、細胞が密に接着すると活性化され接触阻止により細胞増殖を抑制する。よって、Hippo シグナルはがん抑制的に機能するシグナル伝達経路として位置づけられる。哺乳動物では、Hippo シグナルが活性化されると2つのセリン/スレオニンキナーゼ MST1/2 および LATS1/2 が順次に活性化され、Hippo シグナ

ルのエフェクター分子である YAP と TAZ をリン酸化し細胞質に滞留させる。YAP/TAZ は転写共役分子 (co-activator) であり、核内に移行すると TEAD に代表される様々な転写因子に結合し標的遺伝子を転写活性化する。

Parafibromin はヒトにおける出芽酵母 Cdc73 のオルソログであり、PAF 複合体の構成タンパク質の1つである。PAF 複合体の構成因子が欠損あるいは変異により機能が破綻すると、遺伝子発現に異常が生じる。その結果、細胞増殖・分化が脱制御され、がんを含む様々な疾患を引き起されると理解されている。これまでに当教室では、Parafibromin が  $\beta$ -catenin シグナルや Hedgehog シグナルといった多細胞生物の形態形成に関わる複数のシグナル伝達経路を統合的に制御し、転写のプラットフォームとして機能することを明らかにしてきた。さらに、Parafibromin による形態形成シグナル活性化は、SHP2 ホスファターゼによる Parafibromin のチロシン脱リン酸化によって促進される一方、PTK6 キナーゼによるチロシンリン酸化によって抑制されることを見出している。

本研究では、Parafibromin が YAP および TAZ に結合し、転写因子 TEAD 活性化能を増強することを見出した。TAZ の co-activator 活性はチロシン脱リン酸化型の Parafibromin 結合により亢進した。さらに、TAZ と  $\beta$ -catenin は協調的に脱リン酸化型 Parafibromin に結合し、それぞれの co-activator 活性を相乗的に増強することが明らかになった。一方、YAP はチロシンリン酸化型の Parafibromin 選択的に結合した。よって、TAZ とは異なり、YAP と  $\beta$ -catenin には協調的作用は認められなかった。これらの結果から、Parafibromin は自身のチロシンリン酸化の有無によって、YAP と TAZ の co-activator 活性を選択的に活性化することが明らかになった。また、YAP と TAZ は相互排他的に Parafibromin と結合することでリダンダント・ノンリダンダントな生

物活性を発揮すると考えられ、Parafibromin を基質とするリン酸化酵素と脱リン酸化酵素のバランスによって YAP と TAZ の co-activator 活性が制御されることが示唆された。

## 2. 非ヒト霊長類から採取された *cagA* 陽性ピロリ菌の病原性

CagA タンパク質の C 末端側には複数の Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) モチーフが存在する。その EPIYA モチーフを含む領域は EPIYA 配列周辺のアミノ酸の違いにより 4 種のセグメント EPIYA-A、EPIYA-B、EPIYA-C、EPIYA-D に分類される。CagA は欧米型 CagA と東アジア型 CagA の 2 つのサブタイプに大別される。欧米型 CagA は EPIYA-A、EPIYA-B および EPIYA-C セグメントを保有する (ABC 型 CagA)。一方、東アジア型 CagA は EPIYA-A、EPIYA-B および EPIYA-D セグメントを保有する (ABD 型 CagA)。加えて、CagA の C 末端側には 16 アミノ酸から成る CagA multimerization (CM) 配列が存在する。

CagA は IV 型分泌機構を介して胃上皮細胞内に侵入した後、Src ファミリーキナーゼや c-Abl キナーゼにより EPIYA モチーフにチロシンリン酸化修飾を受ける。CagA はチロシンリン酸化された EPIYA-C セグメントまたは EPIYA-D セグメントを介して発がんに関与するチロシンホスファターゼ SHP2 に結合し、そのホスファターゼ活性を異常活性化する。CagA のチロシンリン酸化依存的な SHP2 の脱制御は胃がん発症に重要な役割を担うと考えられている。これまでに当教室では、ABD 型 CagA は ABC 型 CagA に比べ SHP2 結合親和性が 100 倍以上高いことを見出し、CagA の X 線結晶構造解析から EPIYA-C セグメントと EPIYA-D セグメントのリン酸化チロシン残基から 5 残基下流 (pTyr+5) に存在する 1 アミノ酸残基の違いに起因することを明らかにしてい

る。一方、CagA は CM 配列を介してチロシンリン酸化非依存的に partitioning-defective 1b (PAR1b)/microtubule affinity-regulating kinase 2 (MARK2) に結合する。CagA は PAR1b との結合を介して PAR1b キナーゼ活性を抑制する結果、上皮細胞の密着結合 (タイトジャンクション) を破壊し上皮細胞極性を崩壊させる。

本研究では、非ヒト霊長類マカクの胃に自然感染したピロリ菌株 (Hp\_TH2099) を単離した。ピロリ菌がマカクに自然感染していたという事実は、ピロリ菌感染症は人獣共通感染症であることを示唆している。次世代シーケンサーを用いてピロリ菌 Hp\_TH2099 株の全ゲノム配列を解析した結果、Hp\_TH2099 株は hpAsia2 クラスタに属し、ABC 型の欧米型 CagA を保有することが明らかになった。特に、Hp\_TH2099 株の CagA は、これまでに報告されていない異型の EPIYA-C セグメントと CM 配列を保有していた。Hp\_TH2099 株の CagA は、CM 配列の異型により PAR1b に結合しないことが判明した。また、従来の ABC 型 CagA と比較して、Hp\_TH2099 CagA は EPIYA-C セグメント内に 2 つの特徴的なアミノ酸置換が認められた。1 つはリン酸化チロシン残基から 5 残基下流 (pTyr+5) のアミノ酸置換であり、これにより Hp\_TH2099 CagA の SHP2 結合能は増強されることを見出した。しかしながら同時に、リン酸化チロシン残基から 2 残基上流 (pTyr-2) のアミノ酸残基が置換される結果、Hp\_TH2099 CagA はチロシンリン酸化されず SHP2 結合能を持たないことが判明した。Hp\_TH2099 株の病原性を解析するため、マウス ES 細胞由来のオルガノドを作製し、ピロリ菌感染実験を行った。ABC 型 CagA を保有するピロリ菌標準株は上皮細胞構造を破壊したのに対し、Hp\_TH2099 株感染による上皮構造破壊は認められなかった。以上の結果から、マカクから採取されたピロリ菌 Hp\_TH2099 株の病原性は低いと判

断され、その原因として CagA 異型による SHP2 結合能と PAR1b 結合能の喪失が挙げられることが示唆された。

### 出版物等

1. Tang, C., Takahashi-Kanemitsu, A., Kikuchi, I., Ben, C., Hatakeyama, M. Transcriptional Co-activator Functions of YAP and TAZ Are Inversely Regulated by Tyrosine Phosphorylation Status of Parafibromin. *iScience* 1:1-15 (2018)
2. Hashi, K., Imai, C., Yahara, K., Tahmina, K., Hayashi, T., Azuma, T., Miyabe-Nishiwaki, T., Sato, H., Matsuoka, M., Niimi, S., Okamoto, M., Hatakeyama, M. Evaluating the origin and virulence of a *Helicobacter pylori* cagA-positive strain isolated from a non-human primate. *Sci. Rep.* 8(1), Article number: 15981 (2018)

# 感染制御学

## 教授

森屋恭爾

## 特任講師（病院）

池田麻穂子 佐藤信彦

## 助教

小林由佳 奥新和也 皆月ちひろ

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/ut-ict/>

## 沿革と組織の概要

感染制御学教室の前身は、1991年1月23日に院内措置として設置した院内感染対策部である。これが1993年9月1日に感染制御部と改組になった後、1994年6月24日に感染制御学講座が開設した。院内措置であった感染制御部も、2002年に正規の部として承認された。当講座の構成は、教授1、助教5、技術補佐員1、事務補佐員1、検査技師11である。検査技師は、2001年に細菌検査室が検査部から感染制御部に移動したのに伴い、感染制御部所属となっている。講座の実際の業務運営には、看護部等の協力・援助に頼る所が大きい。

## 診療

当講座の病院内業務は以下の事項である。

- 1) 院内で発生したMRSA その他の多剤耐性菌感染症および各種病院感染症に対する監視、サーベイランスの実施と対策の策定・介入ならびにその評価分離状況調査と各科への定期的報告、保菌者のスクリーニング（依頼時）、抗MRSA薬などの抗菌薬適正使用の指導、多発時の警告、介入・指導、手洗法の指導など。
- 2) 病棟ラウンド：毎週病棟ラウンドを行い、現場の情報を収集する。2000年6月より看護部病院

感染対策委員も加わり、感染対策チーム（ICT）としてラウンドを行っており、同年10月から病院感染症全体の包括的サーベイランスも開始した。病院感染対策や感染治療の上での問題点がある場合には、担当医師・看護師と相談した上で問題解決を図る。

- 3) 病棟・外来の環境調査：感染が多発した病棟において、病室・処置室などの環境や器具の汚染状況を調査している。

- 4) アウトブレイク発生時の対策と検討：検査部細菌検査室からの情報をもとに、特定の菌種の分離が病院内で特定の部署で増加していないか調べている。増加が見られる場合には、部署への情報提供や分離菌株の遺伝子解析を行い、原因を明らかにした上、共同で対策を立案する。

- 5) その他の伝染性感染症患者に対する治療および病棟での対処法に関する情報提供：結核、麻疹、水痘など感染力の強い空気感染性感染症発生時、伝染性角結膜炎や疥癬などの接触感染で感染力の強いものが発生した時などに、有効な防止法を指導する、また特殊な菌が分離された場合に、担当医に治療・対策について情報を提供する。

- 6) HIV感染症患者の治療に関する情報提供：HIV感染症の専門医の立場から、患者の治療および院

内感染対策についての情報を提供する。

- 7) その他感染症全般の診療サポート
- 8) 水質検査：無菌室、手術室などの滅菌状況のモニタリング、クーリングタワー水のレジオネラの調査などの依頼に協力、検査を行う。
- 9) 針刺し・血液曝露防止針刺し事故や血液・体液による皮膚・粘膜の曝露による職員の感染を防ぎ、安全な職場とするために、各種安全器材の導入や安全手技の指導を行っている。また産業医を中心に経過観察者確認、ワクチンプログラムの確認に努めている。
- 10) 手指洗浄・消毒法の指導：MRSA や多剤耐性緑膿菌などの院内伝播による院内感染症を防止するために最も有効な方法は職員の手洗い励行であるが、なかなか徹底しないのが現状である。この点を改善するために、各部署でくり返し職員の指導を行っている。

## 教育

当講座は、医学部医学科のM2で感染制御学の系統講義と実習を担当している。講義・実習は必ずしも感染制御学に関する内容だけではなく、臨床微生物学・感染症学を含めた広いスタンスで行うことを目標としている。したがって、病院感染防止対策に加え、病原微生物の基礎的・臨床的な知識・各臓器における感染症、抗菌薬・ワクチンの用法などの内容についても教育を行っている。卒業後教育としては、大学院生の入学時ガイダンスと研修医オリエンテーションに際して感染制御に関する教育を行っている。この他に、病棟から感染制御および感染症治療に関する質問・依頼等があった場合、随時、情報提供・技術指導を行っている。1998 号年 6 月に内科診療科再編によって感染症内科がスタートしたが、外来・病棟における感染症内科の診療、研修医の指導などにも積極的に協力している。

## 研究

当講座の主な研究のテーマは以下の事項である。薬学部、臨床各科との連携研究も行っている。

- 1) 医療関連感染制御の組織的方法の確立
- 2) 肝炎ウイルスに対する感染制御・治療法の開発
- 3) C型肝炎ウイルスによる肝がん機構とその抑制法の開発
- 4) HIV 感染症の進展に関する研究
- 5) ウイルス感染症におけるミトコンドリア機能障害機構
- 6) B型肝炎ウイルスによる病原性発現機構の解析
- 7) 日和見 CMV 感染症の新規診断法開発と病態解明
- 8) 細菌による血球細胞の活性化機序の解析
- 9) 病原体感染時の自然免疫応答機構の解析
- 10) 多剤耐性菌出現機構討
- 11) *Clostridioides difficile* 感染症の疫学的解析

## 出版物等

1. Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, et al. Three cases of *Candida fermentati* fungemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2018;24(7):576-8.
2. Aoki K, Harada S, Yahara K, Ishii Y, Motooka D, Nakamura S, et al. Molecular Characterization of IMP-1-Producing *Enterobacter cloacae* Complex Isolates in Tokyo. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(3).
3. Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M, Sato T, Yatomi Y, et al. First evidence of bacterial translocation from the intestinal tract as a route of *Helicobacter cinaedi* bacteremia. *Helicobacter*. 2018;23(1).
4. Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M,

- Sato T, Yatomi Y, et al. Risk Factors for Recurrent *Helicobacter cinaedi* Bacteremia and the Efficacy of Selective Digestive Decontamination With Kanamycin to Prevent Recurrence. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018; 67(4):573-8.
5. Ohki D, Tsuji Y, Shinozaki T, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Kinoshita H, et al. Sessile serrated adenoma detection rate is correlated with adenoma detection rate. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2018;10(3):82-90.
  6. Yokoyama A, Kage H, Ohama Y, Sato T, Miyashita N, Noguchi S, et al. *Mycobacterium heckeshornense* lung infection diagnosed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2018; 24(9):763-5.
  7. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, et al. Hepatic IRS1 and ss-catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1261-75.
  8. Minatsuki C, Yamamichi N, Inada KI, Takahashi Y, Sakurai K, Shimamoto T, et al. Expression of Gastric Markers Is Associated with Malignant Potential of Nonampullary Duodenal Adenocarcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(10):2617-25.
  9. Matsuda R, Yamamichi N, Shimamoto T, Sumida H, Takahashi Y, Minatsuki C, et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Related Disorders of Systemic Sclerosis Based on the Analysis of 66 Patients. *Digestion*. 2018; 98(4):201-8.
  10. Horita S, Simsek E, Simsek T, Yildirim N, Ishiura H, Nakamura M, et al. SLC4A4 compound heterozygous mutations in exon-intron boundary regions presenting with severe proximal renal tubular acidosis and extrarenal symptoms coexisting with Turner's syndrome: a case report. *BMC medical genetics*. 2018;19(1):103.
  11. Ikeda M, Mizoguchi M, Oshida Y, Tatsuno K, Saito R, Okazaki M, et al. Clinical and microbiological characteristics and occurrence of *Klebsiella pneumoniae* infection in Japan. *International journal of general medicine*. 2018;11:293-9.
  12. Nakano T, Moriya K, Koike K, Horie T. Hepatitis C virus core protein triggers abnormal porphyrin metabolism in human hepatocellular carcinoma cells. *PloS one*. 2018;13(6):e0198345.
  13. Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kado A, Enooku K, Fujinaga H, et al. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(32):3617-25.
  14. Sato S, Aoyama T, Uejima Y, Furuichi M, Suganuma E, Takano T, et al. Pyogenic liver abscess due to hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a 14-year-old boy. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2019; 25(2):137-40.
  15. Ando T, Noguchi S, Enokida T, Yamato A, Kage H, Yamauchi Y, et al. Infectious Aneurysm Caused by *Citrobacter koseri* in an Immunocompetent Patient. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2019;58(6):813-6.
  16. Nakagomi R, Tateishi R, Masuzaki R, Soroida Y, Iwai T, Kondo M, et al. Liver stiffness measurements in chronic hepatitis C: Treatment evaluation and risk assessment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;34(5):921-8.

# 免疫学

## 教授

高柳広

## 准教授

新田剛

## 助教

小松紀子、高場啓之

ホームページ <http://www.osteimmunology.com/>

## 沿革と組織の概要

当免疫学教室の歴史は1918年に溯る。当時は血清学教室と呼ばれ、歴代、三田定則、緒方富雄、鈴木鑑教授が主宰した。1977年に多田富雄教授が着任、1981年に免疫学教室と名称を変更し、それまでの教室の伝統を活かしながら、免疫系の負の制御に関する研究を重ねた。多田教授は国際免疫学連合会長を歴任するなど国際的に広く認知される教室へと発展させた。1994年からは谷口維紹教授（現・東京大学先端科学技術研究センター 炎症疾患制御分野・社会連携研究部門 特任教授）がI型インターフェロン遺伝子の発現制御、IRF転写因子ファミリーによる免疫系と発がんの制御機構について世界をリードする研究を行った。

2012年5月に高柳広が教授として東京医科歯科大学から着任した。自己免疫寛容の破綻による自己免疫疾患の発症機序という免疫学の根幹的命題に取り組むとともに、骨をはじめとする多臓器間ネットワークを対象とした免疫システムの解明を目指している。

## 教育

医学部医学科学生の教育は、講義と実習、ならびにフリークォーターからなる。講義全体を通し

て免疫学の基礎知識、免疫学研究の歴史、最先端の研究まで幅広くカバーすることをねらいとし、全教員が分担して行っている。2018年度は非常勤講師として、大阪大学の坂口志文教授、東京医科歯科大学の烏山一教授、京都大学の河本宏教授、東京大学の谷口維紹特任教授（前免疫学講座教授）に各論の一部と研究の最前線についての講義をしていただいた。学生実習では、免疫学の基礎的技術を経験することを趣旨とし、フローサイトメトリーによるリンパ球亜集団の解析とウェスタンブロットによる抗体の検出を行った。

当講座では、フリークォーターの特別カリキュラムを用意せず、学生の希望と能力に応じて、進行中の研究プロジェクトを分担させるようにしている。また、医学部MD研究者育成プログラムの学生を受け入れ、独自のテーマを数ヶ月～年単位で主体的に遂行させることで、基礎医学マインドを持つ医師・医学研究者の育成に務めている。

大学院生に対する研究指導としては、基本的には週1回毎に担当を決めて研究報告会を行っているが、そこでは毎回1名が順番に約1時間の持ち時間で、各自のプロジェクトの成果と進捗状況をまとめて発表し、全体的な方向性を討論する。さらに2～3名が最新の研究進捗状況を1人15分

の持ち時間で報告する。同じく週1回行う抄読会では、最新のトップジャーナルに発表された論文の紹介や、参加した学会の報告を行っている。このほか第一線で活躍中の外国の研究者が当教室を訪れる際には、教室内外でセミナーを行うとともに、当教室構成員との個別の議論を持つ機会を設けている。

## 研究

当研究室では、免疫細胞の分化過程や自然免疫系・適応免疫系の制御機構を分子レベルで解析し、免疫反応を統合的に理解することを目指している。特に、骨髄や胸腺における組織微小環境の形成機構と、リンパ球の分化と活性化を制御する分子機構に焦点を当て、分子生物学的アプローチと遺伝子改変マウスを用いた生体レベルでの検証を重視し、自己免疫疾患、難治感染症や骨関節疾患に対する画期的な治療法の開発に繋げることを目標としている。具体的には、以下の研究課題について独自の研究を展開している。

### 1) 骨免疫学研究

当研究室では骨髄を免疫器官として捉え、骨髄構成細胞と免疫細胞との相互作用を注目し、骨髄内の免疫細胞分化制御の解明を進めてきた。骨髄造血における骨構成細胞の役割を検討するため、骨髄ストロマ細胞サブセットを特異的に欠損する遺伝子改変マウスを作製した (Terashima et al., *Immunity*. 2016)。その結果、骨芽細胞特異的欠損マウスにおいて、骨髄のリンパ球共通前駆細胞および末梢のリンパ球の数が減少することが判明した。骨芽細胞はサイトカイン IL-7 を産生することで、骨髄中の共通リンパ球前駆細胞の維持に寄与することがわかった。さらに、急性炎症時におけるリンパ球減少症の原因の中には、骨芽細胞によるリンパ球前駆細胞制御の破綻に起因するものがあることを明らかにした。本成果により、従来

の敗血症治療法と併せて、骨芽細胞を標的として発症後期の免疫力低下のコントロールを目指す新しい治療法開発の可能性を提示することができた。

破骨細胞は単球/マクロファージ系前駆細胞に由来する多核の巨細胞であり、骨基質上に局在し、自らと骨の間隙に酸やタンパク質分解酵素を放出し、骨基質を分解するユニークな細胞である。また、破骨細胞分化・機能の異常は、関節リウマチで認められる炎症性骨破壊や、閉経後骨粗鬆症、がんの骨転移などの骨量減少、大理石骨病などに深く関わっている。我々はこれまで、破骨細胞分化に関与するシグナル伝達機構を解析し、マスター転写因子 nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) の同定 (Takayanagi et al., *Dev Cell*. 2002; Asagiri et al., *J Exp Med*. 2005)、RANK の共刺激シグナルの重要性 (Koga et al., *Nature* 2004) と RANK-ITAM のシグナルを結ぶキナーゼの解明 (Shinohara et al., *Cell*. 2008; Shinohara et al., *Bone*. 2014)、Semaphorin タンパク質による破骨細胞と骨芽細胞の制御 (Negishi-Koga et al., *Nature Med.*, 2011; Hayashi et al., *Nature*. 2012; Hayashi et al., *Cell Metab*. 2019)、血中の免疫複合体が IgG 受容体 (FcγR) を介して破骨細胞分化を促進すること (Negishi-Koga et al., *Nat Commun*. 2015) などを報告してきた。また、マウスの骨折モデル実験系を用いた研究により、骨損傷箇所においてγδT 細胞が IL-17 を産生し、骨芽細胞の分化と骨損傷治癒を促進することを明らかにした (Ono et al., *Nat Commun*. 2016)。

また、もっとも罹患率の高い感染症のひとつである歯周炎のメカニズム解明のためマウスモデルを用いて解析を行い、制御性 T 細胞のマスター転写因子である Foxp3 を発現する T 細胞の一部から分化転換した Th17 細胞 (exFoxp3Th17 細胞) が、歯周炎における主要な骨破壊誘導性 T 細胞であることを明らかにした。この骨破壊誘導性 T 細胞は抗菌免疫の誘導と歯の脱落を介して口腔内細

菌の制御を行うことで感染防御や炎症の終焉に貢献することを見出した。したがって歯周炎においては、骨破壊誘導性 T 細胞が生体防御に寄与する善玉細胞としての機能をもつことを明らかにした (Tsukasaki et al., Nat Commun. 2018)。

近年 RANKL の中和抗体製剤が骨粗鬆症、がん骨転移による骨病変、関節リウマチの骨破壊の治療に承認され、骨吸収阻害薬として大きな注目を集めている。我々は、新規 RANKL 低分子阻害剤がマウスの骨転移モデルを抑えることを実証し、低分子阻害剤による RANKL 阻害療法の有効性を示した (Nakai et al., Bone Res. 2019)。これらは、骨と免疫系の相互作用に関する新たなパラダイムを提唱する大きな成果となった。

## 2) 免疫細胞分化と免疫微小環境の制御機構

本研究室では胸腺における T 細胞分化機構や、免疫微小環境の成立機構の解明に取り組んでいる。胸腺は有用 T 細胞の選抜 (正の選択) と自己反応性 T 細胞の除去 (負の選択) に必須の免疫器官であり、微小環境を構成する様々なストロマ細胞がそれらの過程に重要な役割を担っている。

我々はこれまで、胸腺プロテアソーム因子 PSMB11 ( $\beta 5t$ ) の変異や多型が胸腺内の MHC クラス I 結合ペプチドを変化させ、CD8 T 細胞のレパトア選択を変化させることを見出した (Nitta et al., Sci Immunol. 2017)。特に、日本人に高頻度に検出される PSMB11 G49S 多型がシェーグレン症候群のリスクと有意に関連することがわかった。これらの成果は、プロテアソーム遺伝子の多様性が T 細胞のレパトア選択と疾患感受性を決定づけるという画期的な発見となった。

また、自然免疫と獲得免疫の中間の役割を担う非典型的 T 細胞である  $\gamma\delta$ T 細胞の胸腺内分化についても研究を進めている。IL-17 産生型  $\gamma\delta$ T 細胞の胸腺内分化に Syk-PI3K を介する TCR シグナル経路が必須であることを見出し、Syk-PI3K 経

路が炎症性疾患に対する有効な治療標的となる可能性を示した (Muro et al., J Clin Invest. 2018)。また最近、 $\gamma\delta$ T 細胞制御因子の候補である Skint ファミリー遺伝子 (Skint1-11) を全て欠損するマウス (SKLD) を作製した (Narita et al., Int Immunol. 2018)。SKLD マウスでは皮膚の恒常性維持を担う  $V\gamma 5V\delta 1$   $\gamma\delta$ T 細胞の分化が著しく障害されたが、他の免疫細胞の分化に影響はみられなかった。 $\gamma\delta$ T 細胞サブセットを制御する胸腺環境因子の同定、および  $\gamma\delta$ T 研究に有用なマウスモデル作製の観点で重要な成果となった。

我々は胸腺だけでなく、腸管関連リンパ組織を形成するストロマ細胞の研究にも取り組んできた。腸管のパイエル板にて抗原の取り込みを担う M 細胞は、その分化誘導に RANKL シグナルを必要とする。我々は、腸管パイエル板の上皮直下にて新規間葉系細胞 (M cell-inducer (MCi) cells) が RANKL を発現し、腸管上皮の M 細胞への分化を制御することを明らかにした (Nagashima et al., Nat Immunol. 2017)。MCi 細胞は IgA の産生を介して腸内細菌叢の多様性維持に寄与することから、MCi を標的とした炎症性腸疾患の治療やワクチン開発に繋がる可能性が示された。

2018 年度には、タンパク質アルギニンメチル化修飾を介した新たな T 細胞制御機構を見出した。T 細胞特異的にタンパク質アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 を欠損させたマウスでは、末梢の CD4 T 細胞、CD8 T 細胞、制御性 T 細胞が著しく減少し、さらに胸腺、脾臓、肝臓の iNKT 細胞がほぼ完全に欠失することが判明した。PRMT5 は共通サイトカイン受容体  $\gamma c$  と JAK3 の発現に必須であり、そのため PRMT5 が欠損すると、iNKT 細胞の分化や末梢 T 細胞の生存維持に重要な IL-2 や IL-7 に対するサイトカイン応答が障害される。PRMT5 はスプライソソーム構成因子 SmD3 をアルギニンメチル化することで、iNKT 細胞及び末梢 T 細胞における  $\gamma c$  と JAK3 の

pre-mRNA スプライシングを制御することがわかった。近年 Jak シグナル経路は関節リウマチ等の自己免疫疾患の治療標的として注目を浴びているが、本成果により pre-mRNA スプライシングを介した新たなサイトカイン-Jak 制御機構を明らかにすることができた。(Inoue et al., Nature Immunol. 2018)。

### 3) 自己免疫疾患と自己寛容の制御機構

自己免疫疾患の病態解明と治療法開発をめざし、様々な動物モデルを用いて研究を進めている。関節リウマチにおいて、IL-17 産生性のヘルパーT細胞、「Th17細胞」が骨破壊の誘導に寄与することを証明し (Sato et al., J. Exp. Med., 2006)、Th17細胞分化に重要な転写制御因子 I $\kappa$ B $\zeta$  を同定した (Okamoto et al., Nature. 2010)。また、Foxp3 を発現する T細胞の一部が、関節リウマチにおいて強力な IL-17 および RANKL 産生能を持ち、炎症および骨破壊の増悪化に寄与する細胞 (exFoxp3Th17細胞) に分化転換することを見出した (Komatsu et al., Nature Med. 2014)。さらに、関節リウマチの骨破壊において滑膜線維芽細胞によって産生される RANKL が重要な役割を担うことを明らかにした (Danks et al., Ann Rheum Dis. 2016)。また、マウスの多発性硬化症モデル (実験的自己免疫性脳脊髄炎:EAE) において、病原性 T細胞が RANKL を介して中枢神経組織内のアストロサイトに作用してケモカインを放出させ、その結果多数の免疫細胞の浸潤を促し、慢性的な炎症を起こすことを明らかにした。RANKL に対する低分子阻害剤投与が EAE の発症を抑制することもわかり、RANKL を標的とした多発性硬化症制御の可能性が示唆された (Guerrini et al., Immunity. 2015)。

さらに、自己免疫疾患の根源である自己反応性 T細胞の発生机序を解明するため、胸腺における自己寛容成立機構の解析にも取り組んでいる。髓

質上皮細胞に高発現する転写因子 Fezf2 が末梢組織自己抗原の発現を制御し、自己寛容の成立に寄与することを報告した (Takaba et al., Cell. 2015)。これらの知見は自己寛容と自己免疫に関する理解を飛躍的に進展させた成果といえる。

## 出版物等

### 原著論文・総説 (英文)

1. Narita T, Nitta T, Nitta S, Okamura T, Takayanagi H. Mice lacking all of the Skint family genes. *Int Immunol*, 30(7):301-309 (2018)
2. Inoue M, Okamoto K, Terashima A, Nitta T, Muro R, Negishi-Koga T, Kitamura T, Nakashima T, Takayanagi H. Arginine methylation controls the strength of  $\gamma$ c-family cytokine signaling in T cell maintenance. *Nat Immunol*, 19(11):1265-1276. (2018)
3. Nakai Y, Okamoto K, Terashima A, Ehata S, Nishida J, Imamura T, Ono T, Takayanagi H. Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis. *Bone Res*, 7:1.(2019)
4. Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H. Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging. *Cell Metab*. 29: 627-637 (2019)
5. Muro R, Takayanagi H, Nitta T. T cell receptor signaling for  $\gamma\delta$ T cell development. *Inflamm Regen*. 39:6 (2019)

# 放射線医学

## 教授

阿部 修

## 准教授

中川恵一、森壘、高尾英正

## 講師

山下英臣、渡谷岳行、古田寿宏

## 特任講師（病院）（助教）

花岡昇平、雨宮史織

## 助教

扇田真美、五ノ井渉、神谷昂平、高橋渉、田島拓  
石田尚利、竹中亮介、柴田英介、宮川隆

## 特任助教

中井雄大、久保貴俊

ホームページ <http://www.ut-radiology.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

放射線医学講座の歴史は古く、1932年に開設された。大学院重点化により従来の放射線医学教室は放射線診断学、放射線治療学、核医学の3専攻分野に分割されたが、実際には一体となって放射線医学に関する診療・教育・研究を行っている。現在の構成員は教授1、准教授3、講師3、助教（特任講師）13、特任臨床医/専門研修医7、大学院生29となっている。これに放射線部専任教官（講師1、助教1）、医科学研究所附属病院放射線科（准教授1、講師1、助教1）、診療放射線管理室（助教1）、コンピュータ画像診断学/予防医学（ハイメディック・GE 横河メディカルシステム）（特任教授1、特任准教授2、特任助教5）と相互の協力体制を敷いている。放射線診断学分野は中央診療棟1階と中央診療棟2地下1階MRI室、放射線治療学分野は中央診療棟2地下3階治

療外来と入院棟A9階南、核医学分野は中央診療棟地下1階で診療と臨床研究を行っている。なお、医局、研究室及び図書室は臨床研究棟3階にある。

## 診療

1) 放射線診断：血管・消化管などの造影検査、CTやMRIを実施している。また、血管造影技術やCT、超音波診断技術を応用した治療（interventional radiology, IVR）も行っている。大部分は中央診療棟1階放射線診断部門と中央診療棟2地下1階MRI室で施行され、一部は手術室、救急部や2、3の診療科でも行われている。検査実績については放射線部の項を参照されたい。近年、多列検出器型CT、3.0テスラMRIや多目的血管造影装置などが相次いで導入されており、最近の放射線部における撮影件数はいずれの検査

も増加傾向にある。

2) 放射線治療：ライナック 3 台、イリジウム小線源治療装置、頭部定位放射線照射用ガンマナイフ、治療計画専用 CT 撮影装置、治療計画装置などを用いた放射線治療を行っている。

各装置はネットワーク化されている。治療計画装置は、原体照射、ノンコプラナー照射、定位照射、強度変調放射線治療にも有効である。放射線治療実績については放射線部の項を参照されたい。

3) 核医学：診断用放射性医薬品を用いた in vivo 核医学検査 (PET, SPECT、各種シンチグラフィ) と Ra-223 などの治療用放射性核種を用いた RI 治療が行われている。in vivo 核医学検査には骨、ガリウム、腎動態、肺血流、甲状腺、唾液腺、センチネルリンパ節、心交感神経シンチグラフィ、心筋 SPECT や脳血流 SPECT が含まれ、トレーサー法を応用した機能画像が診療に供されている。この他、2 台の小型サイクロトロンと 5 機のホットセル内で製造されたポジトロン核種 ( $^{18}\text{F}$ ) 標識トレーサーを用いる PET 検査が血流、代謝の評価やレセプター、アミロイドなど各種分子標的イメージングに利用されている。2007 年より Sr-89 ベータ線核種による骨転移疼痛緩和治療、2008 年から CD20 抗原を標的とする Y-90 標識モノクローナル抗体による Radioimmunotherapy (RIT) を開始し、多くの癌治療の一環を担ってきた。さらに 2017 年から Ra-223 アルファ線核種による骨転移治療を開始している。核医学検査実績については放射線部の項を参照されたい。

## 教 育

卒前教育：放射線医学系統講義 (12 コマ) と臨床診断学 (正常画像解剖) 講義 (6 コマ)、M4 において各班 1 週間ずつの臨床教育 (Clinical Clerkship, CC)、8 週間の Elective Clerkship (EC) を担当している。M2 の系統講義では放射

線医学総論、PACS、神経・胸腹骨盤部放射線診断、IVR、造影剤、放射線治療等の各分野において最新的话题を中心に学生の興味を引き出せるようなテーマを絞って取り上げている。さらに M2 の時点で、各科での臨床診断学実習が始まる準備として、画像から見た正常人体解剖についても講義 (M2 画像解剖学講義) を行っている。M3/4 の CC では放射線診断学 (CT・MRI・血管造影の見学、全身の CT・中枢神経系の MRI の読影) に重点をおき、読影に必要な正常解剖を復習した後に、各学生が実際に教育的症例を読影しスタッフと討論する方式を採用している。また、放射線治療 (放射線治療総論・各論、治療計画演習、放射線医学総合研究所での重粒子線治療見学、緩和医療) と核医学 (腫瘍核医学、中枢神経核医学) に関する臨床実習も行っている。M3/4 の EC では、学生希望に応じて画像診断または放射線治療学に関する 4 週間の実習を計 2 期行う。その際にはより実践的な画像診断報告書作成や放射線治療計画を遂行し、スタッフからマンツーマン指導を受ける。

卒後教育：初期研修としては 2 年目で当科希望研修医を受け入れており、2018 年度に当科で研修した初期研修医は延べ約 100 ヶ月と比較的多人数で、初期研修医の希望に応じた、多彩な研修が可能である。3 年目以降の専門研修では本院または指導体制の整った関連大学・病院において放射線診断学、放射線治療学、核医学の各分野で研修を行い、放射線科専門医 (旧認定医/一次試験) 取得を目指す。その後は、各分野の専門グループに所属し診療に従事するとともに研究活動を行う。この間に放射線診断専門医・放射線治療専門医 (旧専門医/二次試験) を取得するとともに学位論文の完成をめざす。また大学院へは卒後 2 年終了時以降随時入学が可能で、入学時の臨床経験と本人の希望によって診療と研究に従事する時間配分が決定される。

## 研究

### 1) 放射線診断学

各種画像診断の診断精度の向上・適応の確立・医療経済の面から見た最適化と IVR の適応拡大が大きなテーマとなっている。CT・MRI のハード・ソフトの進歩による新しい展開を先取りし、新たに得られる画像情報が臨床に与えるインパクトを正しく評価・報告することを目指している。特に最近では画像情報処理・解析研究室スタッフや専門技師チームの協力のもと、人工知能を利用した病変検出・診断補助・画像再構成やノイズ除去の研究を多施設横断的に行い、人工知能を用いた医療における画像診断研究をリードしている。また CT では縦方向に多数の検出器（最大 320 列）を配列した multidetector CT の導入により、3次元画像の臨床的有用性の評価が急務となっている。新たな 3次元画像作成法の開発にも精力的に取り組む、消化管 CT 内視鏡、肺の胸膜下面・腎臓の皮質下面の画像描出や肝臓の表面形態抽出に成果を上げている。また、心臓・冠動脈領域のイメージングの高画質化、被ばく低減にも取り組んでいる。MRI では functional MRI、MR digital subtraction angiography の精度向上のためのパルス系列の改良、MRCP 等の MR hydrography や肝特異性 MR 造影剤の臨床的有用性の評価に取り組んでいる。また、拡散強調画像を用いて diffusion tensor 画像解析を行うプログラムを独自に開発し、その臨床評価を行っている。さらに、診断技術を治療に応用したいいわゆる IVR (interventional radiology) はその裾野を拡大しつつある。

### 2) 放射線治療学

放射線治療における線量分布の最適化等の物理工学的研究、放射線障害の軽減を目的とした臨床的・生物学的研究を行い、臨床研究では最近の EBM に則り、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌、前立腺癌などを中心に研究を進めている。

当院の放射線治療部門は伝統的に物理工学的研究に積極的で、これまでわが国の高精度放射線治療における主要な役割を担ってきた。高精度放射線治療の一つである定位照射においては、体幹部のほかに、ガンマナイフを用いた頭部の定位照射を行っている。強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy; IMRT) は頭頸部癌、前立腺癌、直腸癌や肺癌に対しても行っており、有害事象の軽減に役立っている。コーンビーム CT を用いた IGRT (Image Guided Radiation Therapy) により精度向上に努めている。

子宮頸癌の腔内照射、組織内照射、前立腺癌の組織内照射を行っており、局所制御率の向上に貢献している。また甲状腺癌のヨード内療法も積極的に行っている。

### 3) 核医学

非侵襲的で精度の高い診療を目指し、非密封放射性同位元素を様々な疾患に利用し研究を行っている。認知症やパーキンソン病関連疾患等の脳変性疾患においては脳血流、脳糖代謝、ドーパミンシステム、脳内アミロイド蓄積量変化の in vivo 計測を行い、機能と病理学的変化の両側面から疾患を捉える解析法の開発を行っている。腫瘍核医学では、FDG に加え、アミノ酸、核酸代謝、低酸素イメージングの放射性薬剤の開発と、その臨床応用を行っている。核医学の画像は全般に相対的であり、とくに脳領域では、正常領域との比較により評価を行うことが多く、主観的になりやすい。このため、標準画像との対比を用いて診断補助を行うことが模索されており、また、一部、診療に活用されている。しかしながら、通常、正常データベースとの比較になるため、おおまかなものになりやすい。このため、マルチモダリティの情報をを用いて、診断補助とする解析法を模索している。

## おわりに

放射線診断学、放射線治療学そして核医学は放射線医学を支える3本の柱である。モダリティーにより分割されたこれら3分野を相互に連携していくことは総合画像診断、集学的治療においても基本となり、当講座ではその実現に向けて精力的に取り組んできた。今後は各分野において横断的知識・経験・研究業績をもつ、より領域志向型の放射線科医を育成することが強く求められている。

## 出版物等

1. Akai H, Shiraishi K, Yokoyama M, Yasaka K, Nojima M, Inoue Y, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S. PEG-poly(L-lysine)-based polymeric micelle MRI contrast agent: Feasibility study of a Gd-micelle contrast agent for MR lymphography. *J Magn Reson Imaging* 47(1): 238-45, 2018
2. Akai H, Yasaka K, Nojima M, Kunimatsu A, Inoue Y, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S. Gadoxetate disodium-induced tachypnoea and the effect of dilution method: a proof-of-concept study in mice. *Eur Radiol* 28(2): 692-7, 2018
3. Akai H, Yasaka K, Kunimatsu A, Nojima M, Inoue Y, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S. The inhibitory effect of gadoxetate disodium on hepatic transporters: a study using indocyanine green. *Eur Radiol* 28(10): 4128-33, 2018
4. Akai H, Yasaka K, Kunimatsu A, Nojima M, Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S. Predicting prognosis of resected hepatocellular carcinoma by radiomics analysis with random survival forest. *Diagn Interv Imaging* 99(10): 643-51, 2018
5. Amemiya S, Yamashita H, Takao H, Abe O. Integrated multi-echo denoising strategy improves identification of inherent language laterality. *Magn Reson Med*: Epub ahead of print, 2018
6. Andica C, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Koshino S, Maekawa T, Suzuki M, Fujiwara H, Ikeno M, Shimizu T, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. Review of Synthetic MRI in Pediatric brains: Basic Principle of MR Quantification, Its Features, Clinical Applications, and Limitations. *J Neuroradiol*: Epub ahead of print, 2019
7. Aoki S, Yamashita H, Haga A, Ota T, Takahashi W, Ozaki S, Nawa K, Imae T, Abe O, Nakagawa K. Stereotactic body radiotherapy for centrally-located lung tumors with 56 Gy in seven fractions: A retrospective study. *Oncol Lett* 16(4): 4498-506, 2018
8. Aoki S, Yamashita H, Haga A, Nawa K, Imae T, Takahashi W, Abe O, Nakagawa K. Flattening filter-free technique in volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic body radiotherapy: A clinical comparison with the flattening filter technique. *Oncol Lett* 15(3): 3928-36, 2019
9. Benner S, Aoki Y, Watanabe T, Endo N, Abe O, Kuroda M, Kuwabara H, Kawakubo Y, Takao H, Kunimatsu A, Kasai K, Bito H, Kakeyama M, Yamasue H. Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Mol Psychiatry*: Epub ahead of print, 2018
10. Bhusal Chhatkuli R, Demachi K, Uesaka M, Nakagawa K, Haga A. Development of a markerless tumor-tracking algorithm using prior four-dimensional cone-beam computed tomography. *J Radiat Res* 60(1): 109-15, 2019
11. Boonrod A, Hagiwara A, Hori M, Fukunaga

- I, Andica C, Maekawa T, Aoki S.  
Reduced visualization of cerebral infarction on diffusion-weighted images with short diffusion times.  
*Neuroradiology* 60(9): 979-82, 2018
12. Chougar L, Hagiwara A, Maekawa T, Hori M, Andica C, Iimura Y, Sugano H, Aoki S.  
Limitation of neurite orientation dispersion and density imaging for the detection of focal cortical dysplasia with a “transmantle sign”.  
*Phys Med* 52: 183-4, 2018
13. Chougar L, Hagiwara A, Takano N, Andica C, Cohen-Adad J, Warntjes M, Maekawa T, Hori M, Koshino S, Nakazawa M, Abe O, Aoki S.  
Venous signal on synthetic MRI.  
*Magn Reson Med Sci*: in press, 2019
14. Fujita S, Nakazawa M, Hagiwara A, Ueda R, Horita M, Maekawa T, Irie R, Andica C, Kunishima Kumamaru K, Hori M, Aoki S.  
Estimation of Gadolinium-based Contrast Agent Concentration Using Quantitative Synthetic MRI and Its Application to Brain Metastases: A Feasibility Study.  
*Magn Reson Med Sci*: Epub ahead of print, 2019
15. Gondo T, Kurihara M, Sugiyama Y, Mano T, Mori H, Hayashi T, Tsuji S.  
Longitudinally extensive vasogenic edema following spinal cord infarction.  
*Neurol Clin Neurosci* 6(5): 143-5, 2018
16. Goto M, Yamashita F, Kawaguchi A, Abe O, Aoki S, Miyati T, Gomi T, Takeda T.  
The Effect of Single-Scan and Scan-Pair Intensity Inhomogeneity Correction Methods on Repeatability of Voxel-Based Morphometry With Multiple Magnetic Resonance Scanners.  
*J Comput Assist Tomogr* 42(1): 111-6, 2018
17. Goto M, Kamagata K, Hatano T, Hattori N, Abe O, Aoki S, Hori M, Gomi T.  
Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased left hippocampal volume: correlation with the 15-item shortened version of the Geriatric Depression Scale.  
*Acta Radiol* 59(3): 341-5, 2018
18. Goto M, Abe O, Aoki S, Kamagata K, Hori M, Miyati T, Gomi T, Takeda T.O  
Combining Segmented Grey and White Matter Images Improves Voxel-based Morphometry for the Case of Dilated Lateral Ventricles.  
*Magn Reson Med Sci* 17(4): 293-300, 2018
19. Haga A, Takahashi W, Aoki S, Nawa K, Yamashita H, Abe O, Nakagawa K.  
Classification of early stage non-small cell lung cancers on computed tomographic images into histological types using radiomic features: interobserver delineation variability analysis.  
*Radiol Phys Technol* 11(1): 27-35, 2018
20. Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Warntjes M, Matsuyoshi D, Nakazawa M, Ueda R, Andica C, Koshino S, Maekawa T, Irie R, Takamura T, Kumamaru KK, Abe O, Aoki S.  
Myelin Measurement: Comparison Between Simultaneous Tissue Relaxometry, Magnetization Transfer Saturation Index, and T1w/T2w Ratio Methods.  
*Sci Rep* 8(1): 10554, 2018
21. Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, Horita M, Haruyama T, Andica C, Maekawa T, Kamagata K, Kumamaru KK, Abe O, Aoki S.  
Linearity, Bias, Intrascanner Repeatability, and Interscanner Reproducibility of Quantitative Multidynamic Multiecho Sequence for Rapid Simultaneous Relaxometry at 3 T: A Validation Study With a Standardized Phantom and Healthy

- Controls.  
Invest Radiol 54(1): 39-47, 2019
22. Hagiwara A, Otsuka Y, Hori M, Tachibana Y, Yokoyama K, Fujita S, Andica C, Kamagata K, Irie R, Koshino S, Maekawa T, Chougar L, Wada A, Takemura MY, Hattori N, Aoki S.  
Improving the Quality of Synthetic FLAIR Images with Deep Learning Using a Conditional Generative Adversarial Network for Pixel-by-Pixel Image Translation.  
AJNR Am J Neuroradiol 40(2): 224-30, 2019
  23. Haneda J, Hagiwara A, Hori M, Wada A, Fukunaga I, Murata K, Kamagata K, Fujita S, Maekawa T, Irie R, Takamura T, Suzuki M, Kunishima Kumamaru K, Aoki S.  
A Comparison of Techniques for Correcting Eddy-current and Motion-induced Distortions in Diffusion-weighted Echo-planar Images.  
Magn Reson Med Sci: Epub ahead of print, 2018
  24. Haradome H, Woo J, Nakayama H, Watanabe HN, Ogawa M, Moriyama M, Sugitani M, Takayama T, Abe O.  
Characteristics of Hepatic Schwannoma Presenting as an Unusual Multi-cystic Mass on Gadoteric Acid Disodium-enhanced MR Imaging.  
Magn Reson Med Sci 17(1): 95-9, 2018
  25. Hirakawa Y, Miura R, Sasaki Y, Yoshida Y, Mimura I, Katsura M, Shintani-Domoto Y, Ogawa M, Hayashi A, Nangaku M  
Nutcracker Syndrome with the Superimposition of Thin Basement Membrane Syndrome.  
Intern Med 58(3): 411-4, 2019
  26. Hiroyoshi J, Arita J, Gono W, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K.  
Significance of Glisson's capsule invasion in patients with colorectal liver metastases undergoing resection.  
Am J Surg S0002-9610(18)31280-7, 2019
  27. Irie R, Kamagata K, Kerever A, Ueda R, Yokosawa S, Otake Y, Ochi H, Yoshizawa H, Hayashi A, Tagawa K, Okazawa H, Takahashi K, Sato K, Hori M, Arikawa-Hirasawa E, Aoki S.  
The Relationship between Neurite Density Measured with Confocal Microscopy in a Cleared Mouse Brain and Metrics Obtained from Diffusion Tensor and Diffusion Kurtosis Imaging.  
Magn Reson Med Sci 17(2): 138-44, 2018
  28. Ishida M, Gono W, Shirota G, Okuma H, Yamazawa S, Hinata M, Hayashi A, Fukayama M, Abe O.  
Diffusely decreased liver attenuation on post-mortem computed tomography: comparison with ante-mortem computed tomography and autopsy findings.  
J Forens Radiol Image 16: 1-4, 2019
  29. Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Igata N, Ueda I, Igata R, Abe O, Yoshimura R, Korogi Y.  
Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naive, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry.  
Sci Rep 8(1): 10054, 2018
  30. Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Ueda I, Igata N, Kishi T, Iwata N, Abe O, Yoshimura R, Korogi Y.  
Genetic effects on white matter integrity in drug-naive patients with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study of 17 genetic loci associated with depressive symptoms.  
Neuropsychiatr Dis Treat 15: 375-83, 2019
  31. Kamiya K, Okada N, Sawada K, Watanabe Y, Irie R, Hanaoka S, Suzuki Y, Koike S, Mori H, Kunimatsu A, Hori M, Aoki S,

- Kasai K, Abe O.  
Diffusional kurtosis imaging and white matter microstructure modeling in a clinical study of major depressive disorder. *NMR Biomed* 31(7): e3938, 2018  
《Japanese Chapter of ISMRM 2018 Ogawa Seiji Prize 受賞》
32. Katano A, Takahashi W, Yamashita H, Yamamoto K, Ando M, Yoshida M, Saito Y, Abe O, Nakagawa K.  
Radiotherapy alone and with concurrent chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 97(18): e0502, 2018
33. Katsura M, Sato J, Akahane M, Kunimatsu A, Abe O.  
Current and Novel Techniques for Metal Artifact Reduction at CT: Practical Guide for Radiologists. *Radiographics* 38(2): 450-61, 2018
34. Katsura M, Sato J, Akahane M, Tajima T, Furuta T, Mori H, Abe O.  
Single-energy metal artifact reduction technique for reducing metallic coil artifacts on post-interventional cerebral CT and CT angiography. *Neuroradiology* 60(11): 1141-50, 2018
35. Kida S, Nakamoto T, Nakano M, Nawa K, Haga A, Kotoku J, Yamashita H, Nakagawa K.  
Cone Beam Computed Tomography Image Quality Improvement Using a Deep Convolutional Neural Network. *Cureus* 10(4): e2548, 2018
36. Kodama S, Mano T, Kakumoto T, Ishiura H, Hagiwara A, Kamiya K, Hayashi T, Tsuji S.  
Ketotic hyperglycemia-related seizure with reversible white matter lesion: Metabolic implication of its reversibility based on magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Sci* 390: 20-1, 2018
37. Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, Iwashiro N, Gonoi W, Takao H, Kasai K, Abe O, Kano Y, Yamasue H.  
Neuroanatomical Correlates of Advanced Paternal and Maternal Age at Birth in Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex*: Epub ahead of print, 2018
38. Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, Watadani T, Mori H, Abe O.  
Comparison between Glioblastoma and Primary Central Nervous System Lymphoma Using MR Image-based Texture Analysis. *Magn Reson Med Sci* 17(1): 50-7, 2018
39. Kunimatsu A, Kunimatsu N, Yasaka K, Akai H, Kamiya K, Watadani T, Mori H, Abe O.  
Machine Learning-based Texture Analysis of Contrast-enhanced MR Imaging to Differentiate between Glioblastoma and Primary Central Nervous System Lymphoma. *Magn Reson Med Sci* 18(1): 44-52, 2019
40. Kunimatsu N, Kunimatsu A, Miura K, Mori I, Nawano S.  
Differentiation between solitary fibrous tumors and schwannomas of the head and neck: an apparent diffusion coefficient histogram analysis. *Dentomaxillofac Radiol* 48(3): 20180298, 2019
41. Maekawa T, Hori M, Murata K, Feiweier T, Fukunaga I, Andica C, Hagiwara A, Kamagata K, Koshino S, Abe O, Aoki S.  
Changes in the ADC of diffusion-weighted MRI with the oscillating gradient spin-echo (OGSE) sequence due to differences in substrate viscosities. *Jpn J Radiol* 36(7): 415-20, 2018
42. Maekawa T, Hori M, Murata K, Feiweier T, Andica C, Fukunaga I, Koshino S, Hagiwara A, Kamiya K, Kamagata K,

- Wada A, Abe O, Aoki S.  
Choroid plexus cysts analyzed using diffusion-weighted imaging with short diffusion-time.  
*Magn Reson Imaging: Epub ahead of print*, 2018
43. Maekawa T, Hagiwara A, Hori M, Andica C, Haruyama T, Kuramochi M, Nakazawa M, Koshino S, Irie R, Kamagata K, Wada A, Abe O, Aoki S.  
Effect of Gadolinium on the Estimation of Myelin and Brain Tissue Volumes Based on Quantitative Synthetic MRI.  
*AJNR Am J Neuroradiol* 40(2): 231-7, 2019
44. Miyano R, Kurihara M, Orimo K, MAno T, Kaburaki T, Ranaka R, Nishijima H, Ikemura M, Takahashi M, Mori H, Mutoh T, Hamada M, Hayashi T, Toda T.  
Severe visual impairment and subclinical encephalitis preceding clinical signs of chondritis in relapsing polychondritis.  
*Neurol Clin Neurosci* 7(2): 75-7, 2019
45. Miyatake S, Sacha Schneeberger S, Koyama N, Yokochi K, Ohmura K, Shiina M, Mori H, Koshimizu E, Imagawa E, Uchiyama Y, Mitsushashi S, Frith MC, Fujita A, Satoh M, Taguri M, Tomono Y, Takahashi K, Doi H, Takeuchi H, Nakashima M, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saito H, Tanaka F, Ogata K, Hennem T, Matsumoto N.  
Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease.  
*Ann Neurol* 84(6): 843-53, 2018
46. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T, Ishigaki K, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hayashi N, Koike K.  
Prevalence of pancreatic cystic lesions is associated with diabetes mellitus and obesity: An analysis of 5296 individuals who underwent a preventive medical examination.  
*Pancreas* 46(6): 801-5, 2017
47. Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Yoshikawa T, Saito K, Takahara N, Kogure H, Tada M, Hayashi N, Koike K.  
Visceral adiposity and high adiponectin levels are associated with the prevalence of pancreatic cystic lesions.  
*Int J Obes* 43(1): 169-75, 2019
48. Naganawa S, Enooku K, Tateishi R, Akai H, Yasaka K, Shibahara J, Ushiku T, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S.  
Imaging prediction of nonalcoholic steatohepatitis using computed tomography texture analysis.  
*Eur Radiol* 28(7): 3050-8, 2018
49. Nakada T, Kikuta S, Mori H, Shimizu Y, Nishijima H, Kondo K, Yamasoba T.  
Low CT Attenuation Values of Sinonasal Benign Tumours Relative to the Brainstem Identify Schwannomas.  
*ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 80(1): 41-50, 2018
50. Nakai Y, Gonoi W, Hagiwara A, Nishioka Y, Abe H, Shindoh J, Hasegawa K.  
MRI Detection of Intratumoral Fat in Colorectal Liver Metastases After Preoperative Chemotherapy.  
*AJR Am J Roentgenol* 210(5): W196-204, 2018
51. Nakao T, Hanaoka S, Nomura Y, Sato I, Nemoto M, Miki S, Maeda E, Yoshikawa T, Hayashi N, Abe O.  
Deep neural network-based computer-assisted detection of cerebral aneurysms in MR angiography.  
*J Magn Reson Imaging* 47(4): 948-53, 2018
52. Nishioka Y, Shindoh J, Inagaki Y, Gonoi W, Mitsui J, Abe H, Yoshioka R, Yoshida S, Fukayama M, Tsuji S, Hashimoto M, Hasegawa K, Kokudo N.

- Host MICA Polymorphism as a Potential Predictive Marker in Response to Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases.  
*Dig Dis* 36(6):437-445, 2018
53. Nomura Y, Hayashi N, Hanaoka S, Takenaga T, Nemoto M, Miki S, Yoshikawa T, Abe O.  
Can the spherical gold standards be used as an alternative to painted gold standards for the computerized detection of lesions using voxel-based classification?  
*Jpn J Radiol* 37(3): 264-73, 2019
54. Mami Ogita, Kenji Sekiguchi, Keiko Akahane, Ryoko Ito, Chiori Haga, Satoru Arai, Yasushi Ishida, Jiro Kawamori  
Damage to sebaceous gland and the efficacy of moisturizer after whole breast radiotherapy: a randomized controlled trial.  
*BMC Cancer* 19(1): 125, 2019
55. Okumura A, Mori H, Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K, and the Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study.  
Serial MRI Findings of Acute Flaccid Myelitis during an Outbreak of Enterovirus D68 Infection in Japan.  
*Brain Dev*: Epub ahead of print, 2018
56. Okumura A, Mori H.  
Acute flaccid myelitis: an emerging clinical entity.  
*Dev Med Child Neurol* 61(3): 290-1, 2019
57. Onishi H, Marino K, Yamashita H, Terahara A, Onimaru R, Kokubo M, Shioyama Y, Kozuka T, Matsuo Y, Aruga T, Hiraoka M.  
Case Series of 23 Patients Who Developed Fatal Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer.  
*Technol Cancer Res Treat* 17: 1533033818801323, 2018
58. Onishi H, Yamashita H, Shioyama Y, Matsumoto Y, Takayama K, Matsuo Y, Miyakawa A, Matsushita H, Aoki M, Nihei K, Kimura T, Ishiyama H, Murakami N, Nakata K, Takeda A, Uno T, Nomiya T, Takanaka T, Seo Y, Komiyama T, Marino K, Aoki S, Saito R, Araya M, Maehata Y, Tominaga L, Kuriyama K.  
Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Pulmonary Interstitial Change: High Incidence of Fatal Radiation Pneumonitis in a Retrospective Multi-Institutional Study.  
*Cancers (Basel)* 10(8): E257, 2018
59. Sakai N, Tabei K, Sato J, Imae T, Suzuki Y, Takenaka S, Yano K, Abe O.  
Radiation dose reduction with frame rate conversion in X-ray fluoroscopic imaging systems with flat panel detector: basic study and clinical retrospective analysis.  
*Eur Radiol* 29(2): 985-92, 2019
60. Sakatani T, Amano Y, Sato J, Nagase T.  
Air embolism after CT-guided percutaneous lung biopsy.  
*Jpn J Clin Oncol* 48(7): 699-700, 2018
61. Sawayanagi S, Yamashita H, Ogita M, Kiritoshi T, Nakamoto T, Abe O, Nakagawa K.  
Volumetric and dosimetric comparison of organs at risk between the prone and supine positions in postoperative radiotherapy for prostate cancer.  
*Radiat Oncol* 13(1): 70, 2018
62. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, Matsuo Y, Takeda A, Yamashita H, Miyakawa A, Murakami N, Aoki M, Matsushita H, Matsumoto Y, Shibamoto Y; Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group (JRS-SBRTSG).  
Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I

- Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat* 17: 1533033818783904, 2018
63. Sugawara H, Suzuki S, Katada Y, Ishikawa T, Fukui R, Yamamoto Y, Abe O. Measurement of Vascular Diameter in Computed Tomography Angiography With Reduced Iodine Load: Comparison of Virtual Monochromatic Imaging in Dual-Energy Computed Tomography and Conventional Polychromatic Scan In Vitro. *J Comput Assist Tomogr* 42: 919-24, 2018
64. Sugawara H, Suzuki S, Katada Y, Ishikawa T, Fukui R, Yamamoto Y, Abe O. Comparison of full-iodine conventional CT and half-iodine virtual monochromatic imaging: advantages and disadvantages. *Eur Radiol* 29(3): 1400-7, 2019
65. Sugimoto K, Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Ueda I, Igata N, Igata R, Abe O, Yoshimura R, Korogi Y. Relationship between white matter integrity and serum inflammatory cytokine levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Transl Psychiatry* 8(1): 141, 2018
66. Taniguchi G, Fuse H, Okamura Y, Mori H, Kondo S, Kasai K, Takahashi Y, Tanaka K. Improvement in anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy. *Epilepsy Behav Case Rep* 10: 96-8, 2018
67. Tsuchiya T, Shiraishi K, Nakagawa K, Kim JR, Kanegasaki S. Identification of the active portion of the CCL3 derivative reported to induce antitumor abscopal effect. *Clin Transl Radiat Oncol* 10: 7-12, 2018
68. Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Sugimoto K, Igata N, Moriya J, Takemoto K, Katsuki A, Yoshimura R, Abe O, Korogi Y. Brain structural connectivity and neuroticism in healthy adults. *Sci Rep* 8(1): 16491, 2018
69. Wada A, Tsuruta K, Irie R, Kamagata K, Maekawa T, Fujita S, Koshino S, Kumamaru K, Suzuki M, Nakanishi A, Hori M, Aoki S. Differentiating Alzheimer's Disease from Dementia with Lewy Bodies Using a Deep Learning Technique Based on Structural Brain Connectivity. *Magn Reson Med Sci*: Epub ahead of print, 2018
70. Yamaguchi N, Mano T, Ohtomo R, Ishiura H, Almansour MA, Mori H, Kanda J, Shirota Y, Taira K, Morikawa T, Ikemura M, Yanagi Y, Murayama S, Shimizu J, Sakurai Y, Tsuji S, Iwata A. An Autopsy Case of Familial Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Dementia and Neuropathy. *Intern Med* 57(23): 3459-62, 2018
71. Yamashita H. Editorial on comparison between stereotactic body radiotherapy and surgery in early stage NCSLC by Scotti et al. *J Thorac Dis* 11(Suppl 3): S275-9, 2019
72. Yasaka K, Akai H, Abe O, Kiryu S. Deep Learning with Convolutional Neural Network for Differentiation of Liver Masses at Dynamic Contrast-enhanced CT: A Preliminary Study. *Radiology* 286(3): 887-96, 2018
73. Yasaka K, Akai H, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S. Quantitative computed tomography texture analyses for anterior mediastinal masses:

- Differentiation between solid masses and cysts.  
Eur J Radiol 100: 85-91, 2018
74. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Kiryu S, Abe O.  
Deep learning with convolutional neural network in radiology.  
Jpn J Radiol 36(4): 257-72, 2018
75. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Abe O, Kiryu S.  
Liver Fibrosis: Deep Convolutional Neural Network for Staging by Using Gadoteric Acid-enhanced Hepatobiliary Phase MR Images.  
Radiology 287(1): 146-55, 2018
76. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Abe O, Kiryu S.  
Deep learning for staging liver fibrosis on CT: a pilot study.  
Eur Radiol 28(11): 4578-85, 2018
77. Yasaka K, Abe O.  
Deep learning and artificial intelligence in radiology: Current applications and future directions.  
PLoS Med 15(11): e1002707, 2018
78. Yasaka K, Akai H, Kunimatsu A, Kiryu S, Abe O.  
Factors associated with the size of the adhesio interthalamica based on 3.0-T magnetic resonance images.  
Acta Radiol 60(1): 113-9, 2019
79. Yoshida Y, Sakane T, Isogai J, Suzuki Y, Miki S, Nomura Y, Nakajima J  
Computer-assisted detection of metastatic lung tumors on computed tomography  
Asian Cardiovasc Thorac Ann 27(3): 199-207, 2019

# システム生理学

教授（兼担）

宮川 清

准教授

山本 希美子

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/bme/>

## 沿革と組織の概要

本講座は医学と工学の境界領域研究を推進することを目的として、昭和 36 年に医学部に設置された医用電子研究施設の基礎医学部門として発足した。平成 9 年における大学院講座制への移行に伴い、同施設が生体物理医学専攻の医用生体工学講座として改組された 3 講座の中の 1 つである。現在の組織は教授（兼担）1、准教授 1 となっている。

## 教育

教養学部 1 年の学生には、「医学に接する」で医学研究の手ほどきと「メカノバイオロジー」の講義を、M1 の学生には「医用工学基礎論」を、大学院生には博士課程の学生を対象に、医学共通講義「医用生体工学入門」を、医科学修士には「医科学概論・メカノバイオロジー」の講義を行っている。また、MD 研究者育成プログラムとして、M0 を対象とした基礎系研究室紹介、M0～M2 を対象としたフリークォーターに参加している。部門内では週 1 回のセミナーを実施し、論文の紹介、各自の研究結果の発表等を行っている。また、適宜各研究員とのディスカッションを通じて、研究指導、論文発表の内容及びスタイルなどについて綿密な打ち合わせを行い、一貫した教育効果のあがるように努力している。

## 研究

当研究室では生体の力学的現象を扱うバイオメカニクス、とくに細胞に加わる力学的刺激とその刺激に対する細胞の感知・応答機構に焦点を当てた細胞のメカノバイオロジー研究を行っている。主題は血流や血圧に起因する力学的刺激である流れずり応力（shear stress）や伸展張力（cyclic stretch）と、それが作用する血管内皮細胞の機能との関係を探ることである。これらのことは血流を介した血管系システムの生理機構制御の解明に役立つだけでなく、血流依存性に起こる血管の新生や成長、リモデリング、あるいはヒトの粥状動脈硬化症や動脈瘤の発生といった臨床医学的に重要な問題の解明にもつながる。

研究方法は培養した内皮細胞に流体力学的に生理学的な血行力学因子を再現する事のできる流れ負荷装置を設計、作製し、定量的な shear stress や cyclic stretch を作用させて細胞応答を観察するオリジナルな生体医工学的実験手法を用いている。また、生体顕微鏡による遺伝子改変マウスの微小循環観察により、血流や血圧、血管のリモデリング反応を解析し、さらに、粥状動脈硬化症や動脈瘤の病態モデルマウスを作製し、病態発症機構の解析している。

これまで行ってきた研究の成果を以下の 4 項目に分けて紹介する。

1. 血行力学因子に対する細胞応答
2. 血行力学因子による遺伝子発現制御機構
3. 血行力学因子による細胞の分化誘導
4. メカノセンシングとメカノトランスダクション

### 1. 血行力学因子に対する細胞応答

内皮細胞が血行力学因子である shear stress に反応して多くの細胞機能を変化させることを明らかにした。例えば、培養内皮層に人工的に剥離部をつくると、周辺の内皮細胞が遊走・増殖して剥離部を修復するが、shear stress は内皮細胞の遊走・増殖を刺激し剥離部再生を促進した。また、内皮細胞において、shear stress が血管拡張物質である一酸化窒素 (NO) の産生を、shear stress の強さ依存性に亢進させること、及び抗血栓活性を発揮するトロンボモデュリンの細胞膜発現量を増加させることを観察した。併せて、shear stress が内皮細胞と白血球との接着に関わる接着分子 VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) の細胞膜発現量を減少させ、リンパ球の接着を抑制することを示した。さらに、shear stress が NO と同様血管拡張作用を持つ C-型利尿ペプチド、アドレノメデュリンの mRNA レベルを上昇させること、また、酸化型低比重リポ蛋白 (oxLDL) 受容体 (LOX-1) の蛋白および mRNA レベルを増加させることを明らかにした。

### 2. 血行力学因子による遺伝子発現制御機構

Shear stress が内皮細胞の遺伝子の発現を転写調節あるいは転写後調節することを明らかにした。転写調節に関しては、VCAM-1 遺伝子の発現が shear stress で抑制を受けるが、それには遺伝子プロモータに2個並んで存在する転写因子 AP-1 結合エレメント (TGACTCA) が shear stress 応答配列として働いていることを示した。転写後調節に関しては、顆粒級・マクロファージ・コロニー刺激因子 (GM-CSF) の遺伝子発現が shear

stress で増加するが、その効果は転写ではなく mRNA の安定化を介していることを明らかにした。また既知の遺伝子だけでなく多くの未知の遺伝子も shear stress に感受性のあることを mRNA の differential display 法で示し、DNA マイクロアレイ解析で遺伝子全体の約3% (約600の遺伝子に相当) が shear stress に応答することを観察し、shear stress に反応する G 蛋白受容体ファミリーに属する未知の遺伝子をクローニングした。また、流れで誘発される Ca<sup>2+</sup>反応に関わる P2X4 プリノセプターの発現が shear stress で抑制を受けるが、これは転写因子 SP1 が関連した転写抑制に基づくことを明らかにした。

さらに、遺伝子に対する shear stress の作用が層流と乱流で異なることを明らかにした。線溶と血管のリモデリングに関わるウロキナーゼ型のプラスミノゲン・アクチベータ (uPA) の遺伝子の発現は層流で低下し、乱流で増加した。層流は転写因子 GATA6 を活性化し転写を抑制するとともに mRNA の分解速度を速める効果が認められた。一方、乱流は転写には影響せず mRNA の安定化を起こす作用が確認された。内皮細胞に留まらず肝細胞においても shear stress が遺伝子の発現を調節する、すなわち shear stress は転写因子 Sp1 と Ets-1 を介して PAI-1 (PA 阻害因子) の遺伝子の転写を活性化することが示された。また、最近我々が開発したシリコンチューブ型の流れ負荷装置による shear stress と cyclic stretch の同時負荷と各々の単独負荷を行った実験では、内皮遺伝子の応答が異なることを観察した。NO 合成酵素 (eNOS) の発現が shear stress により増大するが、血管を収縮させる生理活性物質である ET-1 の発現は減少した。一方、cyclic stretch により、ET-1 の発現は増大し、eNOS の発現には影響が無いことが示された。

### 3. 血行力学因子による細胞の分化誘導

ヒトの末梢血を流れる内皮前駆細胞 (EPCs) が shear stress に反応して増殖能が増大し、分化や管腔形成能が亢進することを観察した。さらに、shear stress が EPCs において動脈内皮のマーカーである ephrinB2 の発現を増加させる反面、静脈内皮マーカーである EphB4 の発現を抑制することから、shear stress が内皮の動静脈分化にも影響を及ぼすことを示した。

また、shear stress や cyclic stretch がマウスの胚性幹細胞 (ES 細胞) の血管細胞への分化に及ぼす影響も明らかにした。Shear stress は ES 細胞を血管内皮細胞へ分化誘導する効果があり、この際に、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR2) のリガンド非依存性のリン酸化が関わっていることを明らかにした。さらに、cyclic stretch 刺激がマウスの ES 細胞を血管平滑筋細胞へ分化誘導し、その効果に血小板由来内皮増殖因子受容体 (PDGFR) のリガンド非依存性のリン酸化が関わっていることを明らかにした。これらの知見を応用し、ポリマーの管に ES 細胞を播種し拍動性の shear stress を与えることで生体の血管に近い組織を持つハイブリッドの人工血管の開発を行うことができた。また、shear stress が ES 細胞において ephrinB2 の発現を増加させることから、動脈内皮への分化を誘導する効果があり、その分子機構に shear stress による Notch シグナルの活性化が関与していることを明らかにした。以上の結果は初期胚の血管形成に及ぼす機械的な刺激の影響を示唆する。

### 4. メカノセンシングとメカノトランスダクション

内皮細胞が shear stress を感知して、その情報を細胞内部に伝達する機構に関して、セカンドメッセンジャーである  $Ca^{2+}$  を介する情報伝達経路のあることを世界に先駆けて明らかにした。強い機械的刺激 (バルーンによる摩擦) は単独で内皮

細胞内に  $Ca^{2+}$  上昇反応を起こすが、弱い機械的刺激である shear stress は細胞外 ATP の存在を必要とし、とくに ATP 濃度が 500 nM 付近で shear stress の強さに依存した  $Ca^{2+}$  上昇反応の起こることを発見した。この  $Ca^{2+}$  反応は流速依存性に増加する細胞膜への ATP の到達量の増加ではなく機械的刺激である shear stress に依存することを流れ負荷に使う灌流液の粘性を変える独自の実験方法で確認した。さらに、この  $Ca^{2+}$  反応が細胞の辺縁の局所から開始し、 $Ca^{2+}$  波として細胞全体に伝搬して行くこと、この開始点はカベオリンが密に分布する場所であることから、流れ刺激の情報が細胞膜の陥入構造物であるカベオラから入力される可能性を示した。肺動脈内皮細胞に ATP 作動性カチオンチャネルの P2X4 が優勢的に発現し、それが流れ刺激で起こる  $Ca^{2+}$  流入に中心的な役割を果たすこと、さらに P2X4 を介した  $Ca^{2+}$  反応に流れ刺激によって放出される ATP が関わることを示した。P2X4 遺伝子の欠損マウスを作製したところ、このマウスの内皮細胞では shear stress による  $Ca^{2+}$  流入反応が起こらず NO 産生が抑制されていた。このため血流増加による血管拡張反応が障害され血圧が上昇していたと共に、血流を変化させたときに生じる血管のリモデリングも障害を受けていた。このことから、P2X4 を介する血流刺激の情報伝達は循環系の調節に個体レベルで重要な役割を果たしていることが示された。

Shear stress による内因性 ATP の放出反応に細胞膜カベオラ・ラフトに存在する  $F_0F_1$  ATP 合成酵素が関わっていることが判明した。最近、高感度、高速で細胞外 ATP を画像化するシステムを独自に構築し、単一細胞における ATP 放出反応と  $Ca^{2+}$  反応を観察した所、shear stress による ATP 放出と  $Ca^{2+}$  波の発火は同一局所のカベオラ膜で起こることが観察された。さらに、ミトコンドリアを標識する蛍光共鳴エネルギー移動

(FRET) ベースの ATP バイオセンサーを用いてライブイメージングしたところ、shear stress の大きさに依存してミトコンドリアの ATP 濃度が増大した。ミトコンドリアの ATP 産生は電子伝達系と ATP 合成酵素の阻害剤で抑制されたことから、shear stress が電子伝達系、酸化リン酸化を介してミトコンドリアで ATP を産生することが示された。さらに、カベオラの構造を保つタンパクである caveolin-1 の発現をノックアウトすると、ミトコンドリア ATP 産生が抑制された。さらに、ミトコンドリア ATP 産生は shear stress による ATP 放出とそれに引き続く P2X4 を介した  $Ca^{2+}$  シグナリングを惹起していることが確認された。以上の結果は力学的刺激である shear stress がミトコンドリア電子伝達系および、カベオラを介したバイオエナジェティクスに重要な役割を果たす機構を明らかにした。

そこで、細胞形質膜におけるメカノレスポンスに着目した検討を行ったところ、shear stress により細胞膜の脂質の配向性 (lipid order) が減少し、流動性が増加した一方、stretch 刺激では lipid order が増大し、流動性が減少する結果が得られた。この変化は人工脂質二分子膜で構成された巨大リポソームでも同様であったことから、物理現象であることが示された。さらに、shear stress により VEGFR2 が、stretch により PDGFR がリン酸化するが、細胞にコレステロールを添加して shear stress による lipid order の変化を減少させると shear stress による VEGFR2 のリン酸化が有意に抑制され、膜コレステロールを除去する働きのある methyl- $\beta$ -cyclodextrin (M $\beta$ CD) の作用により stretch による lipid order の変化を減少させると、stretch による PDGFR のリン酸化が抑制された。これらの結果から、内皮細胞形質膜自体が shear stress と stretch という異なる種類の力学的刺激を区別して感知してそれらの情報を細胞内に伝達するメカノセンサーとして働く可能性

を示した。

## 出版物等

1. Yamamoto K, Imamura H, and Ando J. Shear stress augments mitochondrial ATP generation that triggers ATP release and  $Ca^{2+}$  signaling in vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 315:H1477-H1485, 2018.
2. Yamamoto K and Ando J. Emerging role of plasma membranes in vascular endothelial mechanosensing. *Circ. J.* 82:2691-2698, 2018.
3. 山本 希美子, 安藤 譲二, 細胞膜を介したメカノセンシング, *生体の科学*, 69:237-241, 2018.

# 生体情報学

## 教授

浦野泰照

## 准教授

神谷真子

## 助教

小嶋良輔

ホームページ <http://cbmi.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

当教室は、生体物理医学専攻医用生体工学講座の一教室で、医学部三号館別棟 2, 3, 6 階にその研究室がある。2010 年にスタートした研究室であり、2018 年度末現在、博士研究員 1 名、博士課程学生 11 名、修士課程学生 4 名、学術支援専門職員 1 名が在籍している。当研究室では、「化学に基づき、新しい機能を持った光機能性分子を創出する」ことを目指し、化学・生物・医学の融合分野であるケミカルバイオロジーやケミカルメディシンの研究を進めている。

## 教育

講義は、医学部 M1 学生向け医用工学基礎論、医科学修士課程学生向けの医科学概論Ⅲ医用工学（蛍光イメージング）、大学院学生向けの医学共通講義Ⅵ 医用生体工学入門の一部を担当した。

## 研究

当研究室では、各種蛍光イメージングプローブの開発とその生物・医療応用を目指し研究を行っている。2018 年度においては、我々が確立した光吸収・蛍光制御原理に則り、酵素活性イメージングプローブ、抗酸化物質検出蛍光プローブの開発、

さらにこれまでに開発したがんイメージングプローブの応用を行った。

酵素活性イメージングプローブとしては、以前開発した「 $\beta$ -ガラクトシダーゼとの反応により、蛍光性と細胞内滞留性を同時に獲得する緑色蛍光プローブ SPiDER- $\beta$ Gal」を赤色化したプローブ SPiDER-Red- $\beta$ Gal を新たに設計・開発した。本プローブは、生命科学研究で多用されている GFP と分離可能な蛍光特性を有するため、GFP との同時観察が可能であり、さらにショウジョウバエ組織やマウス組織における LacZ 発現細胞（ $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現細胞）を 1 細胞レベルで染色・可視化できることも示した（出版物 1）。本成果は、学内の研究室との共同研究成果である。

抗酸化物質検出蛍光プローブとしては、細胞内活性イオウ種（Reactive Sulfur Species: RSS）の一種で、強力な求核剤・還元剤として近年注目されているパースルフィド（Cys-SSH や GSSH など）に対して可逆的に応答する蛍光プローブ QS10 を開発した。本プローブは、シリルローダミン SiR650 のキサンテン環 9 位へのパースルフィドの求核付加・解離を原理としており、さらにローダミン TMR との FRET ペアとすることで、生きて細胞内におけるパースルフィド濃度変動を

定量的かつリアルタイムに観察できることを示した（出版物2）。

また、これまでに乳がんをはじめとする種々のがんを可視化するプローブとして機能することが見出されてきた、 $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) 活性検出蛍光プローブ gGlu-HMRG を用いた更なる応用を行った。まず、大腸がんリンパ節転移モデルマウスに適用したところ、原発巣は GGT 活性が低いのにに対し、転移巣では GGT 活性が亢進していることを見出した。種々検討を行った結果、低酸素・低栄養条件により GGT 発現が誘導されることを見出し、gGlu-HMRG を用いて転移巣を選択的に可視化できる可能性を示した（出版物3）。また、虎ノ門病院病理部との共同研究において、甲状腺がんの新鮮臨床検体に gGlu-HMRG を適用し、甲状腺乳頭癌の描出が可能であることを示した（出版物4）。

さらに、食道扁平上皮がんの可視化に有効であることをこれまでに示した Dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) 活性検出蛍光プローブ EP-HMRG が、頭頸部扁平上皮がんの描出にも有効であることを、北海道大学消化器内科との共同研究で示した（出版物5）。

その他、学内外の研究者との共同研究を多数実施した（出版物6-9）。

### 出版物等

1. H. Ito, Y. Kawamata, M. Kamiya, K. Tsuda-Sakurai, S. Tanaka, T. Ueno, T. Komatsu, K. Hanaoka, S. Okabe, M. Miura, Y. Urano, Red-Shifted Fluorogenic Substrate for Detection of lacZ-Positive Cells in Living Tissue with Single-Cell Resolution, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57 (2018) 15702-15706.
2. K. Umezawa, M. Kamiya, Y. Urano, A Reversible Fluorescent Probe for Real-Time Live-Cell Imaging and Quantification of Endogenous Hydropolysulfides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57 (2018) 9346-9350.
3. H. Kubo, K. Hanaoka, Y. Kuriki, T. Komatsu, T. Ueno, R. Kojima, M. Kamiya, Y. Murayama, E. Otsuji, Y. Urano, Rapid detection of metastatic lymph nodes of colorectal cancer with a gamma-glutamyl transpeptidase-activatable fluorescence probe, *Sci. Rep.*, 8 (2018) 17781.
4. R. Hino, N. Inoshita, T. Yoshimoto, M. Ogawa, D. Miura, R. Watanabe, K. Watanabe, M. Kamiya, Y. Urano, Rapid detection of papillary thyroid carcinoma by fluorescence imaging using a  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase-specific probe: a pilot study, *Thyroid Research*, 11 (2018) 16.
5. T. Mizushima, S. Ohnishi, Y. Shimizu, Y. Hatanaka, K.C. Hatanaka, Y. Kuriki, M. Kamiya, A. Homma, K. Yamamoto, S. Ono, Y. Urano, N. Sakamoto, Rapid detection of superficial head and neck squamous cell carcinoma by topically spraying fluorescent probe targeting dipeptidyl peptidase-IV, *Head & Neck*, 40 (2018) 1466-1475.
6. Y. Inagaki, T. Kokudo, M. Kamiya, S.-n. Uno, M. Sato, J. Kaneko, N. Kokudo, Y. Urano, K. Hasegawa, A novel liver-specific fluorescent anti-cancer drug delivery system using indocyanine green, *Sci. Rep.*, 9 (2019) 3044.
7. Y. Moriizumi, K.V. Tabata, R. Watanabe, T. Doura, M. Kamiya, Y. Urano, H. Noji, Hybrid cell reactor system from Escherichia coli protoplast cells and arrayed lipid bilayer chamber device, *Sci. Rep.*, 8 (2018) 11757.
8. H. Tabe, K. Sukenobe, T. Kondo, A. Sakurai, M. Maruo, A. Shimauchi, M. Hirano, S.-n. Uno, M. Kamiya, Y. Urano, M. Matsushita, S. Fujiyoshi, Cryogenic Fluorescence Localization Microscopy of Spectrally Selected Individual FRET Pairs in a Water

- 
- Matrix, *J. Phys. Chem. B*, 122 (2018) 6906-6911.
9. T. Hirasawa, R.J. Iwatate, M. Kamiya, S. Okawa, M. Fujita, Y. Urano, M. Ishihara, Spectral-differential-based unmixing for multispectral photoacoustic imaging, *Appl. Opt.*, 57 (2018) 2383-2393.

# 生体機能制御学

## 講師

磯山 隆

ホームページ <http://www.bme.gr.jp/>

## 沿革と組織の概要

1963年、東京大学医学部内に我が国で最初の医工学研究機関として医用電子研究施設が設立された。翌1964年、ME (Medical engineering 医工学) 診断治療技術の先鋭的研究開発拠点として医用電子研究施設臨床医学電子部門がスタートした。1997年、大学院重点化に伴い、医学部附属医用電子研究施設臨床医学電子部門は、大学院医学系研究科生体物理医学専攻医用生体工学講座生体機能制御学分野となり現在に至る。

生体機能制御学分野の現在の構成員は、講師1、大学院生1、技術専門員1、学術支援職員1である。当研究室は、臨床医学に関連した医用工学領域の学際研究を行っているために、学部の枠を越えて内外の多くの研究室と共同研究を行っている。

## 教育

医学部医学科の1年生に対しては、専門科目「医用工学基礎論」を、生体情報学分野、システム生理学分野および疾患生命工学センター再生医療工学部門の教員と分担して担当しており、当研究室は、ME診断治療技術の基礎、特に学部を卒業して臨床医となったときに最低限必要な電気の知識を含めたME機器の原理と安全、および現代の医療に必要不可欠となっている人工臓器に関する総論の講義を行っている。また、フリークォーターで学部学生数名を引き受け、もの作りをキー

ワードに医用工学に関する実地教育を行っている。これ以外にも、学生は自由に出入り可能である。

大学院博士課程に対しては、医学共通講義の「医用生体工学入門」を、同様に生体情報学分野、システム生理学分野および疾患生命工学センター再生医療工学部門と分担して行っており、当研究室は、先端ME診断治療技術の研究と開発に関する講義を行っている。医科学修士課程に対しては、講義「人工臓器」を担当しており、最先端の研究も含めた人工臓器の総合的な講義を行っている。

当研究室の大学院生に対する研究教育指導は、オンザジョブトレーニングを主とした実地指導であり、日常研究の遂行の中で教育指導を行っている。特に、大型動物(ヤギ)を用いた人工心臓の慢性動物実験を通して、大型実験動物の術前管理、術前処置、麻酔、手術、術後管理、術後処置、感染対策、データ採取方法、データ処理方法、病理解剖、組織標本作製、動物実験倫理などを学び、実験動物の状態や対処方法に関して自ら考え実行する力を養う。修士課程の学生には、研究室のメインテーマである人工臓器に関連した研究を中心として、ある程度の絞った研究テーマを選択して遂行するように教育指導を行っている。また、博士課程の学生は、人工臓器の研究開発に縛られることなく、先端ME診断治療技術の広い領域をカバーして自由な発想で自ら研究テーマを見出し、自ら研究のための機器を創造し、自らそれを設計製作し、自ら研究を遂行できるように教育指導を

行っている。

スタッフ全員と学生は連絡ゼミおよび研究ゼミに参加する義務を有する。研究ゼミでは、研究内容や研究計画に関する詳細な討論、新しい技術や情報の紹介等を行っており、外部研究者の参加も可能である。

## 研究

研究分野は先端ME診断治療技術であり、人工臓器（人工心臓、補助循環、人工肺、人工弁、ハイブリッド人工臓器、バイオ人工臓器、他）の研究と開発を中心として、種々の新しいME診断治療技術の研究と開発を行っている。ME診断治療技術は、科学技術の進歩に伴い常に進歩しなければならない重要な技術であり、特に近年は、コンピュータ技術の画期的な進歩により急速に発展している分野である。

人工臓器研究の中でも人工心臓の研究は、東京大学が世界のパイオニアとして50年以上の歴史を持っており、当研究室を中心として学内外の多くの研究者が参加して研究チームを組み積極的に研究と開発を推進している。人工心臓には、心臓を切除して置換する完全人工心臓 Total artificial heart と、心臓に装着してポンプ機能を補助する補助人工心臓 Ventricular assist device とがある。東京大学人工心臓研究チームは、完全人工心臓を中心として総合的な研究と開発を行っている。その内容は血液ポンプ、駆動機構、カニューレ、医用材料、センサー、制御回路、制御アルゴリズム、経皮的ワイヤレスエネルギー伝送システム、経皮的ワイヤレス情報通信、数値流体解析、解剖学的適合性、組織適合性、血液適合性、循環生理や病態生理の研究など多岐に渡る。

ハードウェアに関しては、最新型の螺旋流ポンプを用いた完全人工心臓（螺旋流完全人工心臓）の完成度が向上し、慢性動物実験が遂行できるレベルに達している。螺旋流ポンプは、完全人工心

臓の小型高性能化と優れた耐久性を両立するために、2005年当研究室で発明された新しい原理の連続流ポンプであり、動圧軸受けを用いて血液を潤滑液としてインペラーが非接触で浮上回転するポンプである。現在までに、螺旋流完全人工心臓のヤギへの埋め込み実験で100日の生存を達成している。螺旋流完全人工心臓は、自然心臓の最高性能に迫る性能を実現しており、拍動流での駆動も可能であるため、従来の波動ポンプを用いた完全人工心臓（波動型完全人工心臓）の後継機種として、精力的に研究と開発を進めている。

完全人工心臓の場合、時々刻々と変化する必要心拍出量をどのように判断し、駆出するかという生理的血流量制御が非常に重要である。生理的血流量制御法としては、コンダクタンス（ $1/R$ ：末梢血管抵抗の逆数）並列回路モデルを用いて作成した $1/R$ 制御がある。 $1/R$ 制御は、当研究室において、長い年月をかけて慢性動物実験により開発された生理的血流量制御法である。 $1/R$ 制御では、中心静脈圧の上昇、軽度の貧血、甲状腺ホルモンの低下などそれまでの完全人工心臓動物に特有に見られた病態が生じず、また自然心臓のごとく代謝に応じて自動的に心拍出量の変動する。 $1/R$ 制御は、空気圧駆動方式の完全人工心臓で最長532日の実績がある。この記録は、完全人工心臓の動物実験としては現在でも世界最長生存記録となる。

日本人のような小柄な体格の人にも適用可能な小型高性能な完全人工心臓を開発する上で、性能、効率および耐久性のいずれを考慮しても連続流ポンプの使用は必須となるが、連続流ポンプを用いた場合、どの程度の拍動流が必要とされるかは重要な研究課題である。また、 $1/R$ 制御を連続流ポンプベースの完全人工心臓に適応するには種々のパラメーター変換が必要である。 $1/R$ 制御を波動型完全人工心臓および螺旋流完全人工心臓に移植する研究において、ハードウェアの制御系と生体

の制御系との時定数が合わないことに起因する制御の発散がまれに発生するという問題点が明らかになり、現在新しい制御方法の開発を行っている。現在までに、1/R 制御関数を簡略化して、動脈圧および静脈圧の変動をベースとした関数 ( $\Delta P$  制御) にすることにより制御の発散が起これないことが分かってきた。また、無拍動流完全人工心臓の研究から、1/R 制御下では、拍動流から無拍動流に切り換えても実験動物の一般状態、臓器機能や循環動態に変化は無いが、無拍動流では心房のサッキングが発生し易いため、生理的な循環動態を維持するためには、ある程度の拍動流が必要であることがわかってきた。

材料の研究では、生体材料と人工材料のよい点を兼ね備えた材料を開発するために、生体材料と人工材料のハイブリッド化技術の研究を行っている。一般的に生体材料は強度が不十分であるために、ある程度の強度を必要とする人工臓器のパーツとして使用するのは困難である。これを克服する方法として、強度と耐久性を兼ね備えた人工材料と生体適合性に優れた生体材料をハイブリッド化させて人工臓器のパーツを作製するインサートモールド法を開発した。現在、この方法を用いて、血栓の好発部位である補助人工心臓用心尖脱血カニューレの先端部コンジットを開発中である。このコンジットは、核となる人工材料を型に入れ、ヤギの皮下に埋め込んでおくと、生体組織侵入用の穴を通して型の中に生体組織が侵入し、型の形状通りにハイブリッドコンジットができる。一定期間後に摘出し、脱細胞処理を施してから、凍結乾燥し、滅菌処理をして使用する。この方法は、植え込み型人工臓器の様々なパーツ製作に応用できるため、生体適合性に優れた新しい材料の製作方法として期待している。

新しい医療機器としては、バッテリー駆動によるウェアラブルタイプの肺移植待機患者用ブリッジデバイスの研究開発を開始した。これは、人工

心臓の血液ポンプを応用して、膜型人工肺を灌流することで、将来在宅での使用も可能なシステムを開発するものである。現在、数ヶ月使用できるシステムを開発するために、完全人工心臓用としてこれまで開発を進めてきた螺旋流ポンプの左心側をベースとして研究開発すると同時に、より高負荷用途のシーケンシャルフローポンプの開発も継続する。シーケンシャルフローポンプは、2013年に当研究室で発明された特殊な遠心ポンプであり、一枚のインペラーで流体に2回遠心力を負荷するため、一般的な遠心ポンプよりも高い駆出圧を実現する。それにより一般的な遠心ポンプよりもインペラーの回転数を低減できるため、血液に対するシアストレスを低く抑えることが出来る。また、シーケンシャルフローポンプは入力ポートの配置が一般的な遠心ポンプとは逆になっているため、人工肺と血液ポンプの一体化が容易であり、装置の小型化を実現できると期待している。

## 出版物等

1. Koki ARIYOSHI, Shintaro HARA, Takashi ISOYAMA, Itsuro SAITO, Toshiya ONO, Yusuke ABE, High Pressure-type Rotary Blood Pump with a New Principle. *Advanced Biomedical Engineering*, 2018; 7: 141-145, DOI:10.14326/abe.7.141.

# 神経病理学

## 教授

岩坪 威

## 助教

若林朋子

桑原知樹

山田 薫

## 沿革と組織の概要

神経病理学は、神経疾患の病因・病態解明の基礎的側面と、神経病理診断学・治療法開発への貢献などの臨床的側面を合わせ持つ疾患科学として、時代に即応した発展を遂げてきた。本分野の前身である脳研究施設・脳病理学部門の初代教授・白木博次博士は本邦の臨床神経病理学の礎を築き、第二代教授の山本達也博士は脳炎の実験病理学の分野を拓いた。第三代教授の朝長正徳博士は現代的な神経病理形態学を基礎として老年性神経疾患の研究を推進し、第四代教授の井原康夫博士はアルツハイマー病の病理生化学の分野において世界トップレベルの研究を推進するとともに、本邦のアルツハイマー病研究を世界水準に育成した。平成19年4月より、第五代教授として、岩坪威が神経変性疾患、とくに脳の老化過程と密接な関係を有するアルツハイマー病、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症などを主な研究対象とし、その発症機構の解明と、病態に即した根本的治療法の創出を目標として研究活動を開始している。

## 教育

当教室では、医学科3年生の病理学総論の一部を分担するとともに、修士課程の神経病理学講義、フリークォーター、大学院講義などを担当している。またMD研究者養成プログラム生を含む多数

の学部生に研究を指導している。

## 研究

### 1. アルツハイマー脳における $\beta$ アミロイド蓄積機構に関する研究

アミロイド $\beta$ ペプチド ( $A\beta$ ) からなるアミロイドの蓄積は、アルツハイマー脳に必発の老人斑などの特徴的病理変化を形成する。 $A\beta$ の前駆体であるAPP遺伝子変異が、APP蛋白の代謝を $A\beta$ の蓄積を促進する方向に変化させ、家族性アルツハイマー病の発症に至るという知見を考え合わせると、 $A\beta$ 蓄積はアルツハイマー病の結果であるのみならず、原因にも深く関連した病変と解釈できる。 $A\beta$ はアミノ酸40~42個からなる蛋白質断片であり、APPから $\beta$ -secretase,  $\gamma$ -secretaseという2種類のプロテアーゼの作用によって切り出される。当研究室では、カルボキシ末端が2残基長く、蓄積性の高い $A\beta$ 42分子種がアルツハイマー脳において最初期から優先的に蓄積する分子種であることを免疫組織化学的に実証して以来、患者脳、トランスジェニックマウス脳などを対象にアミロイド蓄積過程、神経細胞脱落過程などを病理学的に検討している。また $A\beta$ のC末端を形成する $\gamma$ -secretaseと次項で述べるプレセニリンの関係についても研究している。神経活動とアミロイド蓄積の関係については、光遺伝学を用いた実験系を確立した。

## 2. 家族性アルツハイマー病病因遺伝子プレセニリンに関する研究

アルツハイマー病の一部は、常染色体優性遺伝を示す家族性アルツハイマー病 (FAD) として初老期に発症する。FAD の病因遺伝子が追求された結果、9回膜貫通型蛋白をコードするプレセニリン遺伝子の点突然変異が、多くのAD家系の原因であることが明らかになった。当研究室では、FAD 変異を有するプレセニリンが APP の  $\gamma$ -cleavage に影響を与え、蓄積性の高い A $\beta$  42 の産生を亢進させることを明らかにし、アルツハイマー病発症における A $\beta$ 、ことに A $\beta$  42 の重要性を示すと同時に、プレセニリンと APP,  $\gamma$ -secretase の関連を指摘した。 $\gamma$ -cleavage の遂行に関わる機能型プレセニリンは、他の必須結合蛋白とともに高分子量の複合体を形成する。APH-1 蛋白が  $\gamma$ セクレターゼ複合体の安定化因子、PEN-2 蛋白が活性化因子であることを解明した。また  $\gamma$ -secretase の構造・活性相関に関する構造生化学的研究も推進してきた。

## 3. アルツハイマー脳アミロイド非 $\beta$ 蛋白成分 CLAC に関する研究

老人斑アミロイドの主成分は A $\beta$  であるが、他にもいくつかの蛋白性構成成分が同定されており、アミロイド線維の形成やアルツハイマー病発症への関与が考えられている。アルツハイマー脳アミロイドを抗原として作製したモノクローナル抗体を手掛かりに、老人斑アミロイドを構成する 50/100 kDa 蛋白を分離し、構造を解析したところ、細胞外部分に反復するコラーゲン様配列を持つ新規の一回膜貫通型蛋白の細胞外部分からなることを見出し、CLAC (collagenous Alzheimer amyloid plaque component) ならびに CLAC precursor (CLAC-P) と命名した。CLAC がアミロイド形成過程の“elongation”過程を抑制することを *in vitro* で実証するとともに、CLAC-P の膜結合型コラーゲンとしての生

理機能について研究を進めている。CLAC-P ノックアウトマウスを用いて、運動ニューロンの骨格筋支配の発生における CLAC-P の役割について研究を進めている。

## 4. パーキンソン病の病因遺伝子機能に関する研究: Lewy 小体とその構成蛋白 $\alpha$ -synuclein、ならびに LRRK2 に関する研究

Lewy 小体はパーキンソン病、ならびにアルツハイマー病について頻度の高い変性型認知症である Lewy 小体型痴呆症 (DLB) の変性神経細胞に形成される封入体であり、これらの疾患における神経変性の鍵を握る構造と考えられている。当研究室では DLB 脳から Lewy 小体を単離精製する方法を確立し、精製 Lewy 小体を抗原としてモノクローナル抗体を作製することにより、その主要構成成分として  $\alpha$ -synuclein を同定した。 $\alpha$ -synuclein は優性遺伝型家族性パーキンソン病の病因遺伝子であることが同時期に解明され、現在  $\alpha$ -synuclein の異常蓄積は孤発例を含むパーキンソン病、DLB の細胞変性に広く重要な役割を果たすものと認識されている。DLB 脳に蓄積した  $\alpha$ -synuclein を精製分離し、蛋白化学的に解析するという病理生化学的アプローチにより、蓄積  $\alpha$ -synuclein は特定のセリン残基において高度のリン酸化を受けていることを明らかにした。この発見は、アルツハイマー病におけるタウに続いて、パーキンソン病とその類縁疾患においても蛋白質過剰リン酸化が神経変性に重要な役割を果たしていることを実証した。また新規の家族性パーキンソン病病因遺伝子 LRRK2 の機能解析を推進し、最近 LRRK2 のキナーゼとしての基質 Rab8,10 などを同定し、リソソームの恒常性維持機構における役割を解明した。

## 5. アルツハイマー病治療薬開発のためのサロゲートバイオマーカー同定のための大規模臨床研究 $\gamma$ セクレターゼ阻害薬、A $\beta$ 免疫療法などのア

ルツハイマー病根本治療法の実現、すなわち臨床試験の成功を導くためには、アルツハイマー病の発症過程を反映する画像、体液等のバイオマーカーを確立することが必須である。Japanese ADNI 臨床研究 (J-ADNI) の主任研究者として 2008 年度より本格的な臨床研究の指揮をとっている。J-ADNI は 537 例の臨床・画像・バイオマーカーデータを収集し、データベースは科学技術振興機構 NBDC より公開、活用されている。最近米国 ADNI との比較検討により、MCI due to AD の人種を越えた共通性を実証し、グローバル AD 試験の実現可能性を支持する知見を広めた。

### 出版物等

- 1) Kidana K, Tatebe T, Ito K, Hara N, Kakita A, Saito T, Ouchi Y, Ikeuchi T, Makino M, Saido TC, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T: Loss of kallikrein-related peptidase 7 derived from astrocytes exacerbates amyloid pathology in Alzheimer disease model mouse. *EMBO Mol Med* pii: e8184, 2018
- 2) Fujimoto T, Kuwahara T, Eguchi T, Sakurai M, Komori T, Iwatsubo T: Parkinson's disease-associated mutant LRRK2 phosphorylates Rab7L1 and modifies trans-Golgi morphology. *Biochem Biophys Res Commun* 495:1708-1715, 2018
- 3) Yamada K, Iwatsubo T: Activity-dependent pathway determines extracellular  $\alpha$ -synuclein levels. *Mol Neurodegener* 13:9, 2018
- 4) Matsumoto T, Matsukawa K, Watanabe N, Kishino Y, Kunugi H, Ihara R, Wakabayashi T, Hashimoto T, Iwatsubo T: Self-assembly of FUS through its low-complexity domain contributes to neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 27: 1353-1365, 2018
- 5) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC: Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: harmonization for international trials. *Alzheimers Dementia* 14:1077-1087, 2018
- 6) Eguchi T, Kuwahara T, Sakurai M, Komori T, Fujimoto T, Ito G, Yoshimura SI, Harada A, Fukuda M, Koike M, Iwatsubo T: LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:E9115-E9124, 2018
- 7) Mann DMA, Davidson YS, Robinson AC, Allen N, Hashimoto T, Richardson A, Jones M, Snowden JS, Pendleton N, Potier MC, Laquerriere A, Prasher V, Iwatsubo T, Strydom A: Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplications and missense mutations in APP gene, Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 136: 569-587, 2018
- 8) Ihara R, Iwata A, Suzuki K, Ikeuchi T, Kuwano R, Iwatsubo T: Clinical and cognitive characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the Japanese ADNI cohort. *Alzheimers Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 4:645-651, 2018
- 9) Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H: Effects of gender, educational background, and renal function on cognitive and functional decline in Japanese patients with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 4:765-774, 2018

# 神経生化学

## 教授

尾藤晴彦

## 助教

藤井哉、坂本雅行

ホームページ <http://www.neurochem.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

神経生化学教室は、平成13年から平成15年にかけて、大きく変貌を遂げた。平成13年3月末には、2代目教室主任であった芳賀達也教授が定年退官し、同4月に学習院大学理学部教授・生命科学研究所所長に就任した。これに伴い、教室の大半が東大医学部（本郷キャンパス）より目白の学習院大学へ異動した。代わって、平成15年1月より3代目教室主任として尾藤晴彦助教授が、京都大学医学研究科より着任した。平成15年度より新教室の整備が進み、脳神経医学専攻における先端研究および専門教育の一端を担う体制を確立するとともに、これまでに21世紀COE「脳神経医学の融合的研究拠点」やGCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」の事業をも担当してきた。平成30年5月1日現在の教室構成員は、教授1（尾藤晴彦）、助教2（藤井哉、坂本雅行）、専門技術職員1（岡村理子）、特任助教2、研究員3、大学院生6、医学部生1である。

## 教育

本教室は、医学部生に対し、生化学・分子生物学・代謝生理化学講義の一環として「神経生化学」の授業を担当し、シナプス伝達・シナプス可塑性・長期記憶の分子機構などについて講義している。また、同様のテーマで、教養学部学生に対する脳

神経科学の講義の一部を担当している。

脳神経医学専攻所属の大学院生に対しては、医学共通講義「神経科学入門」を主催し、molecular and cellular neuroscienceの最先端に関する知識を体系的に学べるカリキュラムを整えている。

神経生化学教室に所属する大学院生の教育の主要部分は、毎日の実験・ディスカッション・（随時行う）教室内発表を通じて行っている。定例発表会として、週2回の論文抄読会ならびに毎週のプログレスリポートを設けている。

さらに、神経生化学セミナーを毎月開催し、脳神経科学の最先端の研究成果を、世界各国の第一線の研究者自身により直接発表してもらう機会を設けている。また、オックスフォード大学、スタンフォード大学、エジンバラ大学、マックスプランク研究所、ジョンズホプキンス大学、ハーバード大学、トロント大学などと国際共同研究を進めており、内外研究拠点との交流を積極的に推進している。

## 研究

神経回路は、神経細胞の結合と機能的なシステム形成のための厳格な「設計図」と、個体ごとに内部・外部の環境変化に刻一刻と対応しその経験を蓄積できる「適応性・学習能力」という、「剛」と「柔」の性質を併せ持つ。特に後者の特性は、

シナプスにおける電氣的シグナルと化学的シグナルの絡み合いから成り立っている。本研究室では、その一つ一つの素過程を同定し、そのダイナミクスを明らかにすることを通じ、脳の作動原理を明らかにしたいと考えている。

脳は 1000 億個の細胞から構成され、個体の生存と種の繁栄のための営為を調節する最重要器官である。脳の活動は、神経回路を構成するニューロン間の情報受け渡しにコードされている。ニューロン自身は決して受動的な細胞でなく、ニューロン活動の結果、細胞内シグナル経路を活性化し、特定遺伝子産物を誘導し、その結果として神経伝達物質放出過程や神経伝達物質受容体の機能修飾を短長期的に行う可塑的な性質を有している。

1 個のニューロンには数万個のシナプスがあり、各々独立した入力を受ける。独立した数万個の入力が一つの神経核の遺伝子発現をどのように調節制御するのか (many-to-one problem)。また一つの神経核で転写された transcript の情報が、どのように再分配されて最終的に各シナプスへ伝達されるのか (one-to-many problem)。またこのような情報変換を過不足なく実行可能な神経回路形成・シナプス形成を支配するルールは何か。

これらの根本的な神経科学の諸問題を解き明かすため、ここ数年来、グルタミン酸光融解法を用いた局所刺激法、遺伝子発現イメージング、単一シナプス蛋白相互作用解析などの新規解析手法を独自に開発しており、単一ニューロン生化学から単一シナプス生化学への脱皮を目指し、新規技術開発に努めている。その一方で、同定した素過程の *in vivo* 個体における機能解析にも取り組んでいる。

具体的には現在、当教室では、

- 1) 長期記憶の成立に関与する転写因子 CREB の分子制御機構やシナプスから核へと核からシナプスへのシグナリングに関する研究、
- 2) 神経回路形成・シナプス形成を制御する分

子機構に関する研究、

- 3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

を中心に研究活動を推進している。

### 1) 長期記憶の成立に関与する転写因子 CREB の分子制御機構やシナプスから核へと核からシナプスへのシグナリングに関する研究

長期記憶が成立するためには、シナプス伝達の場である樹状突起スパインにおけるシグナル伝達効率の上昇が持続的に維持されることが必須と考えられている。その分子機構として着目されているものの一つは、転写因子 CREB を介したシナプス活動依存的遺伝子発現上昇に伴う入力特異的シナプス修飾である。CREB の関与はアメフラシからマウス・ラットに至る多くの動物種において確認されている、しかしながら、その本当の意義、すなわち、転写因子として生理的下流標的遺伝子群やシナプス活動依存的活性制御機構については、詳細はまだ明らかになっていない (Okuno and Bito, *AfCS/Nature Molecule Page* 2006)。

我々は、これまで、CaMKK-CaMKIV カスケードが興奮性海馬 CA1 錐体細胞における主要な活動依存的 CREB リン酸化経路であり、シナプス長期可塑性の発現に必要であることを世界に先駆けて示し、同時に CREB のリン酸化そのものよりも CREB リン酸化の持続性が神経活動パターンによって制御されることが下流の遺伝子発現に必須であることを証明した (Bito et al., *Cell* 1996; Deisseroth, Bito et al., *Neuron*, 1996; Bito et al., *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1997; Bito, *Cell Calcium* 1998; Redondo et al., *J. Neurosci.* 2010)。さらに、NMDA 受容体ならびにカルシウム電位依存性カルシウムチャンネルの中でも L 型カルシウムチャンネル活性化が、CaMKIV 活性化による CREB リン酸化に重要であることを解明した (Mermelstein, Bito et al., *J. Neurosci.*, 2000)。

CREB リン酸化の持続こそが活動依存的シグナルであることを示す事例として、小脳顆粒細胞のカルシウム依存的生存が上げられる。CaMKIV は小脳顆粒細胞において非常に強く発現しているが、長らくその意義は不明であった。フランス Strasbourg 大 Loeffler 研究室からの派遣留学生 Violaine See との協同研究により、CaMKIV 活性の維持による核内リン酸化 CREB 量の保持が小脳顆粒細胞の生存にとって必須であることが明らかになった (See et al., *FASEB J.* 2001)。

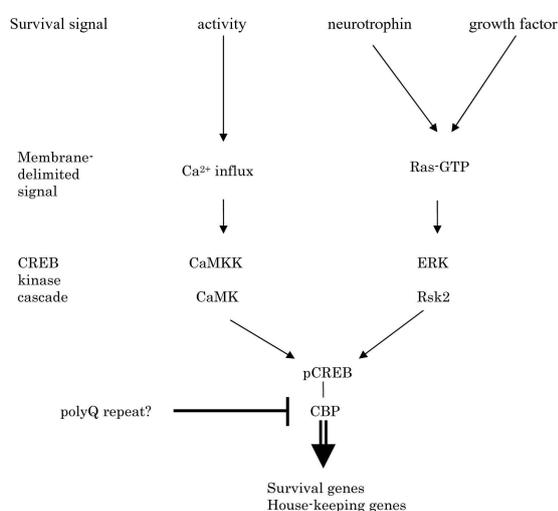


図1: CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

このようなデータにより、CaMKIV による CREB リン酸化制御が、海馬錐体細胞における長期可塑性の発現以外にも、数多くの生理的意義を有していることを初めて明らかにしたものである。ほぼ同時期に、一部の遺伝性変性疾患の病因における CREB 転写阻害の重要性が示されたこともあり、本発見は、CaMKIV による CREB リン酸化機構が、生存制御により脳高次機能を司る神経回路網の長期的維持にも関与している可能性を示唆するものである (図1) (Bito and Takemoto-Kimura, *Cell Calcium* 2003)。また、CREB のコアクチベーターである CRTIC1 についても解析を進め、活動依存的な核移行のメカニズムとしてのリン酸化・脱リン酸化経路を同定し、CRTIC1 が CREB 依存的転写活性および扁桃体において場

所依存的恐怖記憶に関わることを明らかにした (Nonaka et al., *Neuron* 2014)。

一方、CREB 転写に限らず、神経活動依存的に転写制御される生理的標的遺伝子の同定および機能解析が遅れている。我々は、可塑的シナプス活動により効率よく誘導される機能未知蛋白である Arc に焦点をしばり、その神経活動依存的、シナプス入力特異的誘導の分子機序ならびに蛋白機能の解明を進めている (Okuno et al. *Cell* 2012)。

最近の大きな成果は、シナプス活動が神経回路における遺伝子発現スイッチをオンにするゲノム上の配列「SARE (Synaptic Activity-Responsive Element)」を発見したことである。SARE は、わずか 100 塩基の中に、これまでそれぞれ全く別の役割を持つと考えられていた 3 種類の活動依存的転写因子 (CREB, MEF2, SRF) を結合させるユニークな配列であり、脳が受け取る多様なシグナルを統合し長期記憶を制御していると考えられる (Kawashima et al., *PNAS* 2009; Kim et al., *Nature* 2010; Inoue et al., *Commun. Integr. Biol.* 2010)。SARE の発見を端緒に、まさに貯蔵されつつある長期記憶の痕跡をリアルタイムに可視化する研究戦略が実現可能となった (Kawashima et al., *Nat. Methods* 2013)。

さらに、当教室で蓄積のある CaMKK-CaMKIV シグナル伝達の研究を応用した可視化技術として、合理的な分子デザインにより単一活動電位の検出が可能である高感度赤色 Ca<sup>2+</sup>インディケーター R-CaMP2 の開発に成功した (Inoue et al., 2015)。従来用いられてきた緑色 Ca<sup>2+</sup>インディケーター G-CaMP と組み合わせることで、興奮性細胞と抑制性細胞の活動の違いをマウス大脳体性感覚野において明らかにした (Inoue et al., *Nat. Methods* 2015)。

記憶のメカニズムの全貌解明に向けて今後とも全力投球する所存である。

2) 神経回路形成・シナプス形成を制御する分子機構に関する研究

シナプス伝達受容は、シナプス後肥厚部に存在する神経伝達物質受容体とその受容体に結合して共役する受容体複合体により決定される。神経伝達物質受容体分子にはイオン透過型のもの、代謝共役型のものがあり、いずれも足場蛋白を介したシグナル蛋白複合体と共役していることが近年明らかになってきている。

我々は、興奮性伝達の主要な伝達物質であるグルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体の足場蛋白である PSD-95 蛋白に低分子量G蛋白 Rho 関連蛋白 Citron が結合することを見出し、シナプス膜の神経伝達物質受容体とアクチン細胞骨格を制御する Rho シグナル伝達系の間の密接な関連を示唆する初めての証拠を得た (Furuyashiki et al., J. Neurosci., 1999 ; Shiraishi et al., J. Neurosci., 1999)。

一方、われわれは、形態的に最も単純な神経細胞である小脳顆粒細胞に着目して、まず極性が生じ、2本の軸索がまず伸展し始め、その後細胞体周辺に数多くの樹状突起が発生する過程を支配するシグナル経路の役割を探索した (図2)。

Initial steps of neurite formation of cerebellar granule cell

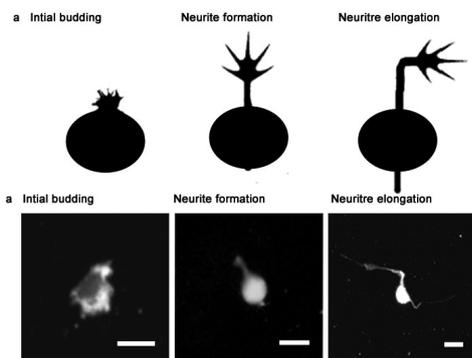


図 2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

その結果、1) Rho/ROCK/LIMK 経路が最初の突起形成のゲートとして働いており、その活性を阻害すると軸索形成が一挙に促進され、成長円錐

ダイナミクスが亢進すること (Bito et al., Neuron, 2000)、さらに 2) mDia1 は、Rho 下流のアダプター分子として軸索形成・突起伸展を促進させる活性を有することが明らかになった (図 3) (Arakawa et al., J. Cell Biol., 2003; Bito, J. Biochem. 2003; Yamana et al., Mol. Cell Biol. 2006)。

これらの結果、突起形成・軸索伸展からシナプスにおける神経伝達物質局在制御に至るまで、一貫としてアクチン細胞骨格再編成が大きく寄与し、特に Rho ファミリー低分子量 GTPase の下流にある複数のエフェクターの協調的制御が不可欠ではないかということが示唆された。

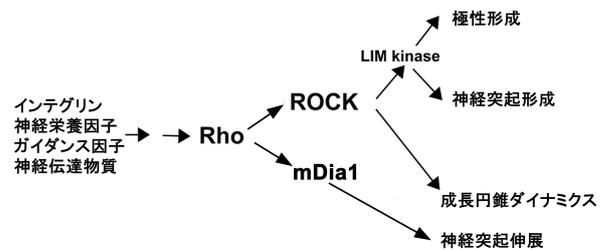


図 3：ROCK と mDia1 の協調による突起伸展

このような考え方を検証する目的で、PSD-95 の足場蛋白としての結合能を担う PDZ モチーフの結合親和性を特異的に低下させた変異体を成熟神経細胞にて過剰発現させると、PSD-95 のクラスターリング不全とともに、スパイン形態成熟不全が共存することが明らかとなった (Nonaka et al., J. Neurosci., 2006)。すなわち、morphogenesis の分子機構・シナプス蛋白局在の stoichiometry・スパイン成熟との間に、強い関連があることが確認された。

このような神経回路形成・シナプス形成に関わる遺伝子産物の機能障害が、ヒトの認知や脳高次機能の破綻に関与していることが最近提唱されている。従って、このような研究を推進し、得られた知見を基盤に一般原理が解明されれば、将来、分化神経細胞を目的部位に移動させ、軸索伸展や

シナプス形成を自在に促進させるという、生理的分子機序に基づく機能的な神経回路再構築という新たな治療戦略が期待できるかもしれない。

### 3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

海馬錐体細胞の樹状突起スパインは、活動依存的な形態可塑性を引き起こすことが知られている。我々は、GFPとアクチン分子の融合蛋白を作製し、adenovirusを用いて神経細胞に導入し、この過程で生じるアクチン細胞骨格の活動依存的再編成の可視化に初めて成功した。GFP-actin imagingを生きた初代培養海馬錐体細胞で行った結果、a)アクチン細胞骨格に動的な成分と静的な成分が共存すること、b)一定の条件下でスパインや細胞体辺縁膜へのアクチンの集積が神経活動依存的に引き起こされること、c)スパインへのアクチン移行はNMDA受容体依存的カルシウム流入により、また細胞体辺縁膜へのアクチン集積は、電位依存性カルシウムチャンネルにより特異的に引き起こされることを発見した(図4)(Furuyashiki et al., PNAS 2002)。

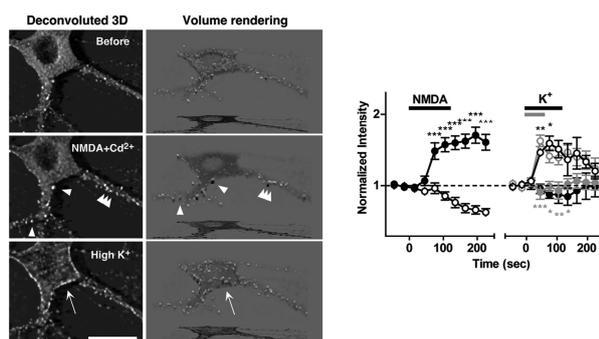


図4: NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

上記の結果は、神経細胞骨格シグナリングが、神経回路の発生途上あるいは発達後を問わず、重要な役割を果たしており、神経細胞の形態制御の時空間的ダイナミクスが高次脳機能に大きく寄与している可能性を強く裏付けるものである。

我々は、現在 CaMKファミリーの中のいくつ

かの分子種が、カルシウム流入の下流で神経アクチン骨格制御に関与しているという可能性を追求している。特に注目すべきは、膜挿入型の CaMキナーゼである CLICK-III/CaMKI $\gamma$ である。

CLICK-IIIは、膜局在シグナルであるC末端CAAX配列によりprenyl化修飾を受ける結果、Golgi膜および形質膜へ局在化する。このように脂質修飾を受け、膜移行を行う神経特異的キナーゼの存在を中枢神経系で発見したのは全く最初の例である(Takemoto-Kimura et al., J. Biol. Chem. 2003)。

CLICK-IIIはprenyl化後に、さらにキナーゼ活性依存的にパルミトイル化され、樹状突起ラフト膜へ移行する。その結果、BDNFの下流で制御される大脳皮質細胞の樹状突起形成・伸展の重要な制御キナーゼであることを最近見出した(図5)(Takemoto-Kimura et al., Neuron 2007)。

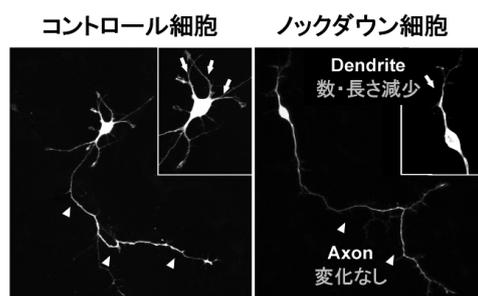
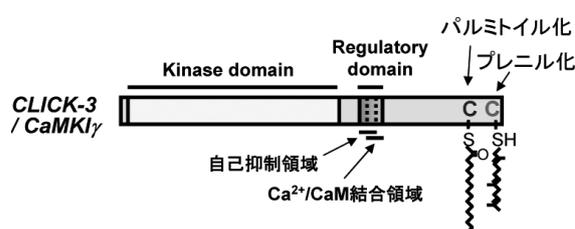


図5: CLICK-IIIノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

興味深いことに、類似の機構が軸索伸展制御においても見出されている(Ageta-Ishihara et al., J. Neurosci. 2009)。また、膜挿入型Ca<sup>2+</sup>インディケーターを用いることで、発達期皮質神経細胞の神経突起の細胞膜近傍において、L型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを介したSpontaneous Regenerative Calcium

Transients (SRCaTs) を見出し、L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルが脳皮質神経細胞の移動および神経突起形成に重要な役割を果たすことを示した (Kamijo et al., *J. Neurosci.* 2018)。これらの知見は、神経細胞において、膜やカルシウム動員箇所の近傍におけるカルシウム動態が、細胞内部位特異的に特定のカルシウム・カルモデュリン依存性キナーゼを活性化させ、excitation-transcription coupling のみならず、excitation-morphogenesis coupling によっても、長期的に神経回路機能を調節するという新たな可能性を示唆するものである (Takemoto-Kimura et al. *Eur. J. Neurosci.* 2010)。

細胞内カルシウム上昇によって活性化される複数のシグナリング分子は、いかに協調して、多彩な細胞応答を誘導するのか？我々は近年、複数のシグナリング経路の活性化状態を、同時計測する手法 dFOMA (dual FRET imaging with optical manipulation) を開発した。この dFOMA 法と、独自に開発を行った FRET probe を用いて、神経細胞が様々な周波数の興奮性のシナプス入力を受けた際の、CaMKII ならびに脱リン酸化酵素 (calcineurin)、及び、カルシウム濃度の変動を同時計測した。その結果、各酵素固有の異なる特性を組み合わせた情報処理の機構が示唆された (Fujii et al., *Cell Reports* 2013)。

#### 今後の展望

CREB-Arc シグナリング伝達機構の全貌解明と機能解読とともに、活動依存的なアクチン細胞骨格シグナリング機構の解明に向け、in vitro ならびに in vivo レベルでの研究が急速に進展している。活動依存的な転写や神経形態変化により、神経ネットワーク機能の修飾がいかに行われるのか、その分子機構と生理的意義を今後とも検討していきたい。これらの実験から、脳高次機能形成の根本的な分子原理の一端を明らかにし、記憶障害・

認知症・精神疾患等の予防・進行阻害のための新たな創薬標的探索の端緒となることを期待したい。

#### 教室員による出版物等 (2018 年 1 月～2018 年 12 月)

- 1, Okuno H, Minatohara K, Bito H. Inverse synaptic tagging: An inactive synapse-specific mechanism to capture activity-induced Arc/arg3.1 and to locally regulate spatial distribution of synaptic weights. *Semin Cell Dev Biol.* 2018 May;77:43-50. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.09.025.
- 2, Steward O, Matsudaira Yee K, Farris S, Pirbhoy PS, Worley P, Okamura K, Okuno H, Bito H. Delayed Degradation and Impaired Dendritic Delivery of Intron-Lacking EGFP-Arc/Arg3.1 mRNA in EGFP-Arc Transgenic Mice. *Front Mol Neurosci.* 2018 Jan 31;10:435. doi: 10.3389/fnmol.2017.00435. eCollection 2017.
- 3, Yamazaki H, Sasagawa Y, Yamamoto H, Bito H, Shirao T. CaMKII $\beta$  is localized in dendritic spines as both drebrin-dependent and drebrin-independent pools. *J Neurochem.* 2018 Jul;146(2):145-159. doi: 10.1111/jnc.14449.
- 4, Kamijo S, Ishii Y, Horigane SI, Suzuki K, Ohkura M, Nakai J, Fujii H, Takemoto-Kimura S, Bito H. A Critical Neurodevelopmental Role for L-Type Voltage-Gated Calcium Channels in Neurite Extension and Radial Migration. *J Neurosci.* 2018 Jun 13;38(24):5551-5566. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2357-17.2018.
- 5, El-Boustani S, Ip JPK, Breton-Provencher V, Knott GW, Okuno H, Bito H, Sur M. Locally coordinated synaptic plasticity of

- visual cortex neurons in vivo.  
Science. 2018 Jun 22;360(6395):1349-1354.  
doi: 10.1126/science.aao0862.
- 6, Nishiguchi KM, Fujita K, Tokashiki N, Komamura H, Takemoto-Kimura S, Okuno H, Bito H, Nakazawa T.  
Retained Plasticity and Substantial Recovery of Rod-Mediated Visual Acuity at the Visual Cortex in Blind Adult Mice with Retinal Dystrophy.  
Mol Ther. 2018 Oct 3;26(10):2397-2406. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.07.012
- 7, Benner S, Aoki Y, Watanabe T, Endo N, Abe O, Kuroda M, Kuwabara H, Kawakubo Y, Takao H, Kunimatsu A, Kasai K, Bito H, Kakeyama M, Yamasue H.  
Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration.  
Mol Psychiatry. 2018 Sep 27. doi: 10.1038/s41380-018-0249-4
- 8, Sonoda K, Matsui T, Bito H, Ohki K.  
Astrocytes in the mouse visual cortex reliably respond to visual stimulation.  
Biochem Biophys Res Commun. 2018 Nov 10;505(4):1216-1222. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.027.
- 9, Attardo A, Lu J, Kawashima T, Okuno H, Fitzgerald JE, Bito H, Schnitzer MJ.  
Long-Term Consolidation of Ensemble Neural Plasticity Patterns in Hippocampal Area CA1.  
Cell Rep. 2018 Oct 16;25(3):640-650.e2. doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.064.

# こころの発達医学

## 准教授

金生由紀子

## 助教

江里口陽介、石井礼花、川久保友紀

ホームページ <http://childpsy.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

近年、子どものこころやこころの発達の問題が増大し続けており、児童精神科医をはじめとする専門家の不足とその育成の必要性が叫ばれてきた。特に、諸外国と比べて児童精神医学の立ち遅れている我が国の状況を考えると、研究を推進すると共にそれに基づいて診療の質的向上を図れるような人材の育成が強く求められている。このようなニーズにこたえるため、2010年4月に医学系研究科脳神経医学専攻統合脳医学講座にこころの発達医学分野が開設された。医学系で児童精神科医が主任を務める児童精神医学教室としては我が国で最初と言える。精神神経科小児部、さらに2005年4月からはこころの発達診療部として診療と臨床家の育成に加えて臨床に根ざした研究を積み重ねてきた実績を踏まえつつ、新たな活動を展開している。教員はこころの発達診療部も兼務してその運営の中心となっており、こころの発達診療部が臨床研究のフィールドとしての機能も発揮するようにしている。

## 教育

2018年度には6名の博士課程大学院生が在籍して、その研究指導を担当した。通年での児童精神医学レクチャ、ケースカンファレンス、ジャーナルクラブを含めた教育プログラムのさらなる充

実を図りつつ実施した。

## 研究

自閉スペクトラム症 (ASD)、注意欠如・多動症 (ADHD)、重症なチック症であるトゥレット症候群、児童思春期強迫症 (OCD) を主な研究対象としている。科学的な臨床評価に基づく精神・行動指標の解析、神経心理、脳神経画像や遺伝子など多面的なアプローチを統合して脳とこころの発達における問題に取り組んでいる。このような統合的な手法を活用して薬物療法や療育などの治療法に関する研究も行っている。

2018年度に実施した主な研究プロジェクトは以下の通りである。

- ・トゥレット症候群、児童思春期 OCD の疫学、臨床評価、神経心理、遺伝要因、認知行動療法の検討

トゥレット症候群、児童思春期 OCD におけるチック、強迫症状、それらに先立つ衝動などを評価して相互の関連を検討すると共に、それらの治療や支援の実態を調査してガイドラインの改良を行っている。成人後も重症なチックが持続する難治性トゥレット症候群について、脳深部刺激治療を実施している脳外科医などと一緒に多施設共同研究も行っている。また、トゥレット症候群の神経心理の検討、遺伝子解析、チックに対する包括

的行動介入 (Comprehensive Behavioral Intervention for Tics: CBIT) の予備的検証を行っている。さらに、一般の幼児におけるチック及び関連行動の調査を継続したり、チックの客観的計測の開発を試みたりもしている。

- ・ ASD、ADHD、トゥレット症候群に関する MRI、fMRI、NIRS を用いた脳画像解析  
ASD 成人における脳形態について両親の年齢との関係から検討した。ADHD 成人、トゥレット症候群成人を対象にして遅延報酬課題を行って fMRI で計測したデータを解析したりしている。
- ・ ASD の遺伝・環境要因の検討  
両親の年齢が ASD の発症に及ぼす影響に関する検討をしている。
- ・ ADHD に対するペアレントトレーニングの効果予測指標の開発  
ペアレントトレーニングが養育者および ADHD 児のどのような側面に影響を及ぼすかの検討も行っている。
- ・ ASD の療育及び集団認知行動療法の効果の検証  
ASD 幼児を対象にする療育の効果を検討している。また、高機能 ASD 成人を対象にして実施した集団認知行動療法の効果を検討している。
- ・ 発達障害成人の臨床評価及び心理教育の検討  
発達障害が疑われる成人患者を対象に ASD や ADHD の症状をはじめとして詳細な臨床評価を行うと共にそれを踏まえて心理教育をする発達障害検査入院プログラムで得られたデータの収集及び解析を進めている。

## 出版物等

1. Owada K, Kojima M, Yassin W, Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Yamasue H. Computer-analyzed facial expression as a surrogate marker for autism spectrum social core symptoms. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0190442.
2. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Kasai K, Kakiuchi C. Novel rare variations in genes that regulate developmental change in N-methyl-D-aspartate receptor in patients with schizophrenia. *Hum Genome Var*. 2018; 5: 17056.
3. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Ohashi Y, Iwamoto K, Kasai K, Kakiuchi C. Mutations of the glycine cleavage system genes possibly affect the negative symptoms of schizophrenia through metabolomic profile changes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 72(3): 168-179.
4. Todokoro A, Tanaka SC, Kawakubo Y, Yahata N, Ishii-Takahashi A, Nishimura Y, Kano Y, Ohtake F, Kasai K. Deficient neural activity subserving decision-making during reward waiting time in intertemporal choice in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 72(8): 580-590.
5. Tanaka SC, Yahata N, Todokoro A, Kawakubo Y, Kano Y, Nishimura Y, Ishii-Takahashi A, Ohtake F, Kasai K. Preliminary evidence of altered neural response during intertemporal choice of losses in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6703.
6. Sakakibara E, Takizawa R, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kono T, Hamada K, Okuhata

- S, Eguchi S, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in children: A twin study using near-infrared spectroscopy. *Brain Behav.* 2018; 8(6): e00980.
7. Kano Y, Matsuda N, Nonaka M, Fujio M, Kono T, Kaido T. Sensory phenomena and obsessive-compulsive symptoms in Tourette syndrome following deep brain stimulation: Two case reports. *J Clin Neurosci.* 2018; 56: 199-201.
  8. Shaw P, Ishii-Takahashi A, Park MT, Devenyi GA, Zibman C, Kasperek S, Sudre G, Mangalmurti A, Hoogman M, Tiemeier H, von Polier G, Shook D, Muetzel R, Chakravarty MM, Konrad K, Durston S, White T: A multicohort, longitudinal study of cerebellar development in attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2018; 59(10): 1114-1123.
  9. Okada N, Yahata N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in early adolescents with subclinical psychotic experiences. *Transl Psychiatry.* 2018; 8(1): 254.
  10. 信吉真璃奈, 金生由紀子, 松田なつみ, 河野稔明, 野中舞子, 藤尾未由希, 下山晴彦. 日本語版感覚ゲート尺度 (SGI) の信頼性と妥当性の検討. *心理学研究.* 2018; 89(5):507-513.

# 精神医学

## 教授

笠井清登

## 准教授

神出誠一郎

## 講師

荒木剛、安藤俊太郎

## 助教

近藤伸介（特任講師（病院））、市橋香代（特任講師（病院））、切原賢治、谷口豪、和田明（7月まで）、岡田直大、安藤友子、里村嘉弘、大路友惇、多田真理子、星野瑞生（10月から）

ホームページ <http://npsy.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

当教室は、わが国で最初の大学精神医学教室として1886年に設立された。1960年代に始まる反精神医学・学園紛争の影響によって、長く「外来」「病棟」という2派に分かれて臨床を行うという歴史を経たが、1994年に一本化が実現し、再び臨床・教育・研究においてわが国の精神医学をリードする教室を目指し歩みはじめた。2008年に外来・病棟の診療統合後の入局世代である笠井清登教授が就任し、新たな体制で精神医学・医療への更なる貢献を目指している。

## 診療

外来：2018年4月から2019年3月までの新来患者数は計770名であり、一日平均外来患者数は133.5人であった。地域連携枠への参加も継続している。リカバリーセンターでは、うつ病等で治療中の当科外来患者を対象に、心理療法と身体活動の両面からアシストし、医学的な症状改善から実際の社会参加へ橋渡しする外来プログラム「リ

カバリープログラム」を行っており、一定の参加人数を維持している。

病棟：2017年度の再編成で個室を増床し、B棟11階閉鎖病棟の27床のうち、3床が隔離室、12床が個室、また同開放病棟の21床のうち、9床が個室と、より急性期に対応可能な体制を整えた。2018年度の入院患者数は437名で、稼働率は安定傾向にある。入院経路は外来からの予約入院が主であるが、救急外来からの緊急入院や、自殺未遂症例などの集中治療室を経由した入院も安定的に受け入れている。治療の手段としては、精神療法・薬物療法・無けいれん電気けいれん療法（mECT）に加え、作業療法士・臨床心理士の協力も得て、回復期にある患者を対象として精神科作業療法も行い、また最近では試験的に集団認知行動療法も試みている。

入院患者の年齢分布は、10歳台から80歳台までの拡がりがある。疾患構成は、統合失調症圏、気分障害圏、身体疾患等により生じた精神疾患が主なものである。毎週木曜午後2時から、新患

紹介に引き続き教授回診があり、4時より症例検討会ないし発達回診、リカバリーカンファ等が行われている。月曜午後2時からは病棟看護師や発達診療部、デイホスピタルスタッフ等を交えた多職種による症例検討会を行っている。

当科独自の検査入院プログラムとして、2011年度より正式に開始したNIRS検査を中心とする「こころの検査入院プログラム」と、2012年度より成人の発達障害の診断を目的とする「発達障害検査入院プログラム」に加え、2014年8月からはビデオ脳波記録システムによるてんかんモニタリングユニット（Epilepsy Monitoring Unit: EMU）を立ち上げ、てんかん学会専門医によるてんかんの鑑別診断に関する検査入院も継続している。2018年3月には、10代から20代の統合失調症の患者の包括的な治療、支援を重視した外来及び入院診療を行う、統合失調症AYA世代センターを設立した。

リエゾン：コンサルテーション・リエゾンについては、2014年度より保険制度に対応したリエゾン専門のチームを、市橋特任講師による統括のもとで整えたことにより、現在は対応件数が年間3000件前後となり、飛躍的に増加している。また、救急部との連携も引き続き継続している。

## 教 育

### (1) M2：系統講義

今年度も引き続き社会的に重要性が増している児童精神医学、司法精神医学、リエゾン精神医学、依存症に加え、2015年度からは地域精神医療に関する講義も行っている。学生の理解を助けるためにレジュメを完全配布するとともに、継続的質の改善のためのアンケートを全講義で実施しており、今後も反映させていく。

### (2) M3：クリニカルクラークシップ

医学部の方針に沿って、より参加型の臨床実習に内容を変更し、病棟、外来、松沢病院にて、セ

ミナーを交え行った。学生からのアンケートをもとに、適宜改善を行っているが、いずれも学生から引き続き高い評価を得ている。

### (3) Mental Health Research Course

2010年度から臨床研究者育成プログラムの一環として、基礎、臨床8教室の参加により立ち上げられたMental Health Research Courseを継続している。学生の要望を反映させ、個別プロジェクトとして各テーマに基づくプログラムを進めている。

## 研 究

これまで、神経画像・臨床生理学的手法を用いて、統合失調症、自閉症、心的外傷後ストレス性障害などの脳病態解明で成果を挙げしてきた。笠井清登教授は自らが経験した米国ハーバード大学における精神科臨床研究体制をもとに、帰国後、医療機器メーカーとの産学協同研究や放射線科・臨床検査部との共同によるマルチモダリティ神経画像計測に加え、精神科臨床研究ラボを育てた。臨床試験やコホート研究によるバイオマーカーや治療介入法の開発を通じた当事者の利益に結実させる研究を目標とし、統合失調症の前駆状態から初発統合失調症に至る時期の縦断研究 (<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>)、発達障害の総合的研究、医療機器を薬剤選択・薬効予測の臨床検査法として確立するための臨床試験などを、10年、20年という長期的視野にたって展開している。前年度に引き続き、さまざまな基礎系研究者や社会医学系研究者との連携も強化している。脳と精神の関係をもう一度捉えなおし、精神の障害とその修復を本質的に解明するような分野横断的な学問領域を提唱し、精神医学のアイデンティティを再構築するという意識をもち、日々、努力している。現在の当科における研究内容は次の通りである。

- ① 統合失調症の初期診断と発症予防に関する臨床研究
- ② 内因性精神疾患、小児の疾患を対象とした脳画像研究
- ③ 脳磁図、誘発電位トポグラフィーなどの手法を用いた統合失調症の認知神経心理学的研究
- ④ 統合失調症など内因性精神疾患の分子遺伝学的研究
- ⑤ 我が国初となる思春期コホートプロジェクト (Tokyo Teen Cohort Study)
- ⑥ NIRS (近赤外分光法)、MRS (磁気共鳴スペクトロスコピー) などによる脳代謝研究
- ⑦ 自閉症を中心とした小児精神疾患の認知神経心理学的研究及び分子遺伝学的研究
- ⑧ モデル動物を用いた精神疾患病態の研究

### 出版物等

1. Ando S, Usami S, Matsubayashi T, Ueda M, Koike S, Yamasaki S, Fujikawa S, Sasaki T, Hiraiwa-Hasegawa M, Patton G, Kasai K, Nishida A: Age relative to school class peers and emotional well-being in 10-year-olds. *PLoS One*. 2019 Mar 26;14(3):e0214359.
2. Iwashiro N, Takano Y, Natsubori T, Aoki Y, Yahata N, Gonoi W, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H: Neuropsychiatr Dis Treat. Aberrant attentive and inattentive brain activity to auditory negative words, and its relation to persecutory delusion in patients with schizophrenia. 2019 Feb 14;15:491-502. doi: 10.2147/NDT.S194353.
3. Morishima R, Ando S, Araki T, Usami S, Kanehara A, Tanaka S, Kasai K: The course of chronic and delayed onset of mental illness and the risk for suicidal ideation after the Great East Japan Earthquake of 2011: A community-based longitudinal study. *Psychiatry Res*. 2018 Dec 29;273:171-177. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.151. PMID: 30654301
4. Tanaka T, Nishimura F, Kakiuchi C, Kasai K, Kimura M, Haruno M. Interactive effects of OXTR and GAD1 on envy-associated behaviors and neural responses. *PLoS One*. 2019 Jan 11;14(1):e0210493. doi: 10.1371/journal.pone.0210493. eCollection 2019. PMID: 30633779
5. Okada N, Yahata N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Edden RAE, Barker PB, Sawa A, Kasai K: Neurometabolic and functional connectivity basis of prosocial behavior in early adolescence. *Sci Rep* 2019 Jan 24;9(1):732. doi: 10.1038/s41598-018-38355-z. PMID: 30679738
6. Yamashita M, Yoshihara Y, Hashimoto R, Yahata N, Ichikawa N, Sakai Y, Yamada T, Matsukawa N, Okada G, Tanaka SC, Kasai K, Kato N, Okamoto Y, Seymour B, Takahashi H, Kawato M, Imamizu H: A prediction model of working memory across health and psychiatric disease using whole-brain functional connectivity. *Elife*. 2018 Dec 10;7. pii: e38844. doi: 10.7554/eLife.38844. [Epub ahead of print] PMID: 30526859
7. Iijima Y, Okumura Y, Yamasaki S, Ando S, Nakanishi M, Koike S, Endo K, Morimoto Y, Kanata S, Fujikawa S, Yamamoto Y, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A: Response inhibition and anxiety in adolescents: Results from a population-based community sample. *J Affect Disord*. 2018 Dec 10;246:89-95. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.010. PMID: 30578951
8. Ishishita Y, Kunii N, Shimada S, Ibayashi K, Tada M, Kirihara K, Kawai K, Uka T, Kasai K, Saito N: Deviance detection is the

- dominant component of auditory contextual processing in the lateral superior temporal gyrus: A human ECoG study. *Hum Brain Mapp.* 2019 Mar;40(4):1184-1194. doi: 10.1002/hbm.24438. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30353997
9. Murata Y, Bundo M, Sunaga F, Kasai K, Iwamoto K: DNA methylation profiling in a neuroblastoma cell line exposed to the antipsychotic perospirone. *Pharmacopsychiatry.* 2019 Feb;52(2):63-69.
  10. Satomura Y, Sakakibara E, Takizawa R, Koike S, Nishimura Y, Sakurada H, Yamagishi M, Shimojo C, Kawasaki S, Okada N, Matsuoka J, Kinoshita A, Jinde S, Kondo S, Kasai K: Severity-dependent and -independent brain regions of major depressive disorder: A long-term longitudinal near-infrared spectroscopy study. *J Affect Disord.* 2019 Jan 15; 243:249-254. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.029. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30248636
  11. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Shishido E, Shiino T, Takahashi J, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Hirano Y, Koshiyama D, Okada N, Ikeda M, Onitsuka T, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R: Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Dec;202:420-422. doi: 10.1016/j.schres.2018.06.064. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30017461
  12. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kelly S, Jahanshad N, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R: Role of frontal white matter and corpus callosum on social function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Dec;202:180-187. doi: 10.1016/j.schres.2018.07.009. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30005932
  13. Kushima et al., Comparative analyses of copy-number variation in autism spectrum disorder and schizophrenia reveal etiological overlap and biological insights. *Cell Rep.* 2018 Sep 11;24(11):2838-2856. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.022. PMID: 30208311
  14. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Ichikawa E, Ohta K, Tani M, Tsuchiya M, Kanehara A, Morita K, Sawada K, Matsuoka J, Satomura Y, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K: Auditory gamma oscillations predict global symptomatic outcome in the early stages of psychosis: A longitudinal investigation. *Clin Neurophysiol.* 2018 Nov;129(11):2268-2275. doi: 10.1016/j.clinph.2018.08.007. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30216911
  15. Okada N, Yahata N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K: Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in early adolescents with subclinical psychotic experiences. *Transl Psychiatry.* 2018 Nov 28;8(1):254. doi: 10.1038/s41398-018-0312-6. PMID: 30487578
  16. Fujikawa S, Ando S, Nishida A, Usami S, Koike S, Yamasaki S, Morimoto Y, Toriyama R, Kanata S, Sugimoto N, Sasaki T, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K: Disciplinary slapping is associated with bullying involvement regardless of warm parenting in early adolescence. *J Adolesc.* 2018 Oct;68:207-216. doi: 10.1016/j.adolescence.2018.07.018. Epub 2018 Aug 18.
  17. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Ichikawa E, Ohta K, Tani M,

- Tsuchiya M, Kanehara A, Morita K, Sawada K, Matsuoka J, Satomura Y, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K: Electrophysiological evidence for abnormal glutamate-GABA association following psychosis onset. *Transl Psychiatry*. 2018 Oct 8;8(1):211. doi: 10.1038/s41398-018-0261-0. PMID: 30297786
18. Nakamura Y, Okada N, Kunimatsu A, Kasai K, Koike S: Anatomical templates of the midbrain ventral tegmental area and substantia nigra for Asian populations. *Front Psychiatry*. 2018 Aug 28;9:383. doi: 10.3389/fpsy.2018.00383. eCollection 2018. PMID: 30210369
19. Taniguchi G, Fuse H, Okamura Y, Mori H, Kondo S, Kasai K, Takahashi Y, Tanaka K: Improvement in anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018 Aug 3;10:96-98. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.07.005. eCollection 2018. PMID: 30181951
20. Morita S, Taniguchi G, Tamune H, Kumakura Y, Kondo S, Kasai K: A case of interictal dysphoric disorder comorbid with interictal psychosis: Part of the same spectrum or separate entities? *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018 Aug 3;10:102-105. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.07.007. eCollection 2018. PMID: 30191125
21. Imamura K, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Kuribayashi K, Kasai K, Kawakami N: Differences in the Effect of internet-based cognitive behavioral therapy for improving nonclinical depressive symptoms among workers by time preference: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2018 Aug 10; 20(8):e10231. doi: 10.2196/10231. PMID: 30097419
22. Tamune H, Taniguchi G, Morita S, Kumakura Y, Kondo S, Kasai K: Emotional stimuli-provoked seizures potentially misdiagnosed as psychogenic non-epileptic attacks: A case of temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. *Epilepsy Behav Case Rep* 2018 Aug 3;10:102-105. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.07.007. eCollection 2018. PMID: 30191125
23. Suga M, Kawakubo Y, Nishimura Y, Hashimoto K, Yumoto M, Kasai K: Lack of correlation between phonetic magnetic mismatch field and plasma D-serine levels in humans. *Clin Neurophysiol*. 2018 Jul; 129(7):1444-1448. doi: 10.1016/j.clinph.2018.04.603. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29735418
24. Nishida A, Ando S, Yamasaki S, Koike S, Ichihashi K, Miyakoshi Y, Maekawa S, Nakamura T, Natsubori T, Ichikawa E, Ishigami H, Sato K, Matsunaga A, Smith J, French P, Harima H, Kishi Y, Fujita I, Kasai K, Okazaki Y: A randomized controlled trial of comprehensive early intervention care in patients with first-episode psychosis in Japan: 1.5-year outcomes from the J-CAP study. *J Psychiatr Res*. 2018 Jul;102:136-141. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.04.007. Epub 2018 Apr 8. PMID: 29653344
25. Kamiya K, Okada N, Sawada K, Watanabe Y, Irie R, Hanaoka S, Suzuki Y, Koike S, Mori H, Kunimatsu A, Hori M, Aoki S, Kasai K, Abe O: Diffusional kurtosis imaging and white matter microstructure modeling in a clinical study of major depressive disorder. *NMD Biomed* 2018 Jul;31(7):e3938. doi: 10.1002/nbm.3938. Epub 2018 May 30.
26. Ando S, Nishida A, Usami S, Koike S, Yamasaki S, Kanata S, Fujikawa S, Furukawa TA, Fukuda M, Sawyer SM,

- Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K: Help-seeking intention for depression in early adolescents: Associated factors and sex differences. *J Affect Disord* 238: 359-365, 2018. [Jun 7, 2018; doi: 10.1016/j.jad.2018.05.077]
27. Sakakibara E, Takizawa R, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kono T, Hamada K, Okuhata S, Eguchi S, Ishii-Takahashi A, Kasai K: Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in children: A twin study using near-infrared spectroscopy. *Brain Behav*. 2018 Jun;8(6):e00980. doi: 10.1002/brb3.980. Epub 2018 Apr 24. PMID: 30106245
28. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Koike S, Suga M, Araki T, Kasai K: Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. *Schizophr Res* 2018;195:378-384. [May 2018]
29. Tanaka SC, Yahata N, Todokoro A, Kawakubo Y, Kano Y, Nishimura Y, Ishii-Takahashi A, Ohtake F, Kasai K: Preliminary evidence of altered neural response during intertemporal choice of losses in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2018 Apr 30;8(1):6703. doi: 10.1038/s41598-018-24944-5. PMID: 29712945
30. Morimoto Y, Yamasaki S, Ando S, Koike S, Fujikawa S, Kanata S, Endo K, Nakanishi M, Hatch SL, Richards M, Kasai K, Hiraiwa-Hasegawa M, Nishida A. Purpose in life and tobacco use among community-dwelling mothers of early adolescents. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020586. [Apr 20, 2018]
31. Sugawara H, Murata Y, Ikegame T, Sawamura R, Shimanaga S, Takeoka Y, Saito T, Ikeda M, Yoshikawa A, Nishimura F, Kawamura Y, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwata N, Hashimoto M, Kasai K, Kato T, Bundo M, Iwamoto K: DNA methylation analyses of the candidate genes identified by a methylome-wide association study revealed common epigenetic alterations in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(4):245-254. [Apr, 2018]
32. Nishioka M, Bundo M, Ueda J, Katsuoka F, Sato Y, Kuroki Y, Ishii T, Ukai W, Murayama S<sup>10</sup>, Hashimoto E, Nagasaki M, Yasuda J, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. Identification of somatic mutations in postmortem human brains by whole genome sequencing and their implications for psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(4):280-294. [Apr, 2018]
33. Nishioka M, Bundo M, Ueda J, Yoshikawa A, Nishimura F, Sasaki T, Kakiuchi C, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. Identification of somatic mutations in monozygotic twins discordant for psychiatric disorders. *NPJ Schizophr* 2018;4(1):7. [Apr 13, 2018]

# 神経内科学

## 教授

戸田 達史

## 准教授

清水 潤

## 講師

岩田 淳, 作石 かおり

## 助教

濱田 雅, 石浦 浩之, 久保田 暁, 代田 悠一郎, 長島 優, 間野 達雄

ホームページ <http://www.utokyo-neurology.org>

## 沿革と組織の概要

神経内科学教室は、豊倉康夫先生を初代教授として、昭和39年に医学部附属脳研究施設の臨床部門として開設された。その後萬年 徹教授、金澤一郎教授、辻 省次教授を経て現在に至る。平成9年に、脳研究施設が脳神経医学専攻として改組され、臨床神経精神医学講座・神経内科学分野という組織になった。

## 診療

神経内科領域の幅広い疾患に対して、充実した診療を行っている。初期研修に対応した診療と、高度先進医療をめざす診療の両立を目標に診療を行っている。

外来診療においては、診療時間をできるだけ確保しながら充実した診療を行っている。認知症(メモリークリニック)、多系統萎縮症、副腎白質ジストロフィー、パーキンソン病・DBS、てんかん、神経免疫など専門外来も開設している。

病棟診療は、卒後研修(初期研修、後期研修)に対応したプログラムを用意し、先進的な医療を含めた診療に努めている。平成17年度より、脳

神経外科や関連の診療科と協力して、パーキンソン病を対象とした深部脳刺激による治療を開始した。ポリグルタミン病の治療研究など先進的な診療を目指している。

## 教育

卒前教育では、当教室はM2の系統講義及び臨床診断学実習、M3とM4の臨床統合講義とクリニカルクラークシップを担当している。今年度の系統講義は、神経診断学、臨床神経生理、高次脳機能、感染症など9項目について行った。クリニカルクラークシップでは、代表的神経疾患の症例について学ばせ、臨床統合講義では、代表的な神経内科疾患について、講義を行った。また、神経生理および脳卒中のクルズスにより実践的知識の習得に配慮している。フリークォーターでは、できるだけ多くの機会を学生に提供するようにしており、常時2-3名の学生が研究室に参加している。

卒後教育では、初期研修医の受け入れ、内科系の病棟の診療が総合内科体制になり総合内科に参加して診療を行っている。

神経内科専門医の養成については、神経内科の

診療, 神経生理学, 神経病理学の研修, 東大病院全体のコンサルテーションへの対応, 総合内科への参加, 救急部へのローテーション, 関連病院での診療, 病棟指導医などを組み合わせた充実したプログラムを提供している。

大学院教育については, 学生の希望に応じて幅広い研究を進めている。

## 研究

当教室では, 神経疾患を対象として, その病態解明, 治療法開発, 臨床研究を行い, 臨床神経学に貢献することを目指している。そのアプローチとしては, 分子遺伝学, 分子生物学, 発生工学, 生化学, 薬理学, 細胞生物学, 病理学, 生理学など多岐にわたって幅広い discipline を統合したアプローチを目指している。

分子標的治療のアプローチとして, ジストログリカノパチーの分子病態解明と治療において, 薬開発糖たんぱく質質量分析法, 精密質量分析法, ガスクロマトグラフィー, 二次元 NMR などの糖質化学的手法を駆使し, 糖鎖の中に, リピトールリン酸という物質が2つ連なった形で存在することを見出した。フクチン, そして, 肢帯型筋ジストロフィー2I の原因遺伝子 FKRP が, CDP-リピトールを供与体基質として, リピトールリン酸を糖鎖に順に組み込むリピトールリン酸転移酵素であることを発見した。さらに胎生期のモデルマウスの解析で, 脳形成過程で放射状グリアに発現しているジストログリカン糖鎖の有無が, その後の脳病変の重篤度に寄与する可能性が示唆された。(戸田達史, 金川基, 小林千浩, 首藤篤史)

ゲノム手法を駆使した孤発性および家族性パーキンソン病の治療最適化研究を行っている。孤発性および家族性パーキンソン病における新規 rare variant の解明では, エクソンに存在する Rare ながら強いパーキンソン病(PD)ゲノム因子を発見するため, とくに孤発性 PD 患者を中心に,

エクソーム解析を行っている。インフォマティクスを用いた新手法による新規抗 PD 薬発見では, *in vitro* と MPTP 動物モデルにおいて, 神経細胞死抑制効果を示す黒色腫治療薬 dabrafenib を同定した。抗 PD 薬の薬剤感受性 SNP による副作用予測, 効能予測では, ゴニサミドの効能に関するゲノムワイド水準で有意な SNP を GWAS で同定している。(戸田達史, 佐竹渉, 上中健, Cha Pei Chieng, 藤野悟央)

分子遺伝学の面からは, 次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析研究を進めている。遺伝性神経疾患として, てんかん, 多系統萎縮症, 筋萎縮性側索硬化症, 痙性対麻痺, 脊髄小脳変性症, 副腎白質ジストロフィーなど, 家系の解析を行っている。孤発性神経疾患としては, 多系統萎縮症, 筋萎縮性側索硬化症, アルツハイマー病に対して, 網羅的ゲノム配列解析に基づく患者・対照関連解析を行い, 疾患関連遺伝子の同定を進めている。本年度は ALS の原因遺伝子に存在する稀な変異を複数有する患者で発症年齢が若年化することを示した。COQ2 遺伝子変異が家族性・孤発性多系統萎縮症の発症に関わるという研究成果をもとに医師主導治験に取り組んでいる。さらに, 良性成人型家族性ミオクローヌスてんかんにおいて, TTTCA および TTTTA リピート伸長変異を3遺伝子に見だし, リピート伸長変異そのものが病態に寄与しているという新規の病態概念を提唱した。(戸田達史, 辻省次, 三井純, 石浦浩之, 松川敬志, 佐藤奈穂子, 成瀬紘也, 菊池順子, 柴田頌太, 近田彩香, 永迫友規, 羽尾暁人, 新見淳, 三枝亜希, ムハンマド・アーセム・アルマンスール, クリスティーン・ジョイス・リネイ・ポルト)

生理学からのアプローチとしては, 磁気刺激法・脳波・脳磁図などの神経生理学的検査法や, functional MRI, 近赤外分光法による脳血流測定 (NIRS), positron emission tomography (PET) などの神経機能画像を用いて, 運動・感覚生理と

運動機能障害の生理学的病態機序について研究をおこなっている。最近では、neuromodulationを可能にする反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) を用いた神経疾患の治療応用実現に向けて新規rTMS法の開発や機序解明といった基礎的研究から実際の多施設共同研究による臨床研究まで幅広く先駆的に研究を展開している。rTMSによるBehaviourへの効果の機序解明の一環として Paired associative stimulation (PAS) という可塑性誘導方法では使用依存性学習は阻害するが小脳適応学習は阻害しないことを示した。またイストラデフィリンのパーキンソン病気分障害に対する効果の共同研究を行い気分障害改善の可能性を示した。さらにパーキンソン病の視覚認知機能の研究の中で、深部脳刺激による視覚機能への影響を明らかにするとともに、パーキンソン病の時間認知異常について明らかにした。実地臨床面では、針筋電図、神経伝導検査、経頭蓋磁気刺激法、脳波・脳磁図、各種誘発電位、眼球運動検査などを用いて、神経疾患患者の診断および病態把握のための生理検査を行っている。(濱田雅, 代田悠一郎, 佐々木拓也, 小玉聡, 杉山雄亮, 佐藤和也, 大塚十里)

末梢神経・筋疾患に対するアプローチとしては、年間約200例の末梢神経・筋疾患の生検症例に対して病理診断を提供している。また、免疫性神経疾患の診断補助となる血清中の抗糖脂質抗体、筋炎特異抗体、傍腫瘍神経抗体の測定をおこなっている。研究分野では、炎症性筋疾患に関して、臨床像、筋炎自己抗体、サイトカインやケモカイン、筋病理所見、筋組織内発現 mRNA の関連解析をおこない、多発筋炎、皮膚筋炎、壊死性筋症、封入体筋炎、癌合併筋炎、膠原病合併筋炎、自己抗体陽性筋炎などの筋炎のグループごとの特徴に注目することで筋炎の病態機序解明をめざしている。一方、筋炎、加齢、廃用に伴う筋の定量評価をDXAで検討し、組織所見の解析から筋萎縮に伴う筋機能変化の臨床研究も進めている。(清水潤, 久保田

暁, 前田明子, 角谷真人, 池永知誓子, 内尾直裕, 平賢一郎, 鶴沼敦)

生化学実験室ではアルツハイマー病, レビー小体病の剖検脳解析を行い, 新規関与遺伝子を見いだした。また, 慢性脳虚血モデルマウスを作成し, その特徴を解析, さらにその技術を応用し, アミロイドβの代謝変化が生じる事を見いだした。一方, 日本人の軽度認知障害の認知症への移行についてのJ-ADNI臨床研究データを解析し, 欧米とのデータの比較, そして性差や教育程度が与える影響, そして血清カルシウム値が与える影響について発表した。その他, ラマン分光法を用いた新規の組織観察法の開発を継続しており, 自発ラマン分光顕微鏡を用いて Fabry 病の末梢神経における globotriaosylceramide の空間分布の計測, 封入体筋炎の縁取り空胞に蓄積する脂質のイメージングを行った。また, ポリマー性フォトニック結晶を用いた高感度認知症生化学バイオマーカーセンサーの開発を行っており, 髄液および血液検体中のAβ定量実験においてELISAを超える測定感度を達成し, 高感度測定に必要な血液検体の前処理方法を新たに開発した。一方でプレクリニカル期の孤発性アルツハイマー病の観察研究 (AMED Preclinical 研究) や家族性アルツハイマー病の発症前 追跡研究 DIAN-J への参加と神経心理バッテリーの標準化を行っている。(岩田淳, 長島優, 宮川統爾, 大友亮, 間野達雄, 坂内太郎, 土田剛行, 濱田健介, 間野かがり, 大友岳, 佐藤謙一郎, 栗原正典)

神経免疫学的研究として、多発性硬化症や視神経脊髄炎に代表される中枢神経系の炎症性疾患について解明を目指している。髄液・血液・生検組織検体をもとに、病期によっても大きく変動する免疫学的環境について、分子生物学的手法と細胞生物学的機能解析を主軸に精密な臨床情報と照らし合わせながら検証を進めている。また、重症筋無力症などに代表される抗体介在性の神経筋疾患

についても、細胞性免疫学の視点から検討を行っている。(作石かおり、小口絢子)

### 出版物等

- 1: Yamaguchi N, Mano T, Ohtomo R, Ishiura H, Almansour MA, Mori H, Kanda J, Shiota Y, Taira K, Morikawa T, Ikemura M, Yanagi Y, Murayama S, Shimizu J, Sakurai Y, Tsuji S, Iwata A. An Autopsy Case of Familial Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Dementia and Neuropathy. *Intern Med.* 2018 Dec1;57(23):3459-3462.
- 2: Yoshikawa K, Kuwahara M, Saigoh K, Ishiura H, Yamagishi Y, Hamano Y, Samukawa M, Suzuki H, Hirano M, Mitsui Y, Tsuji S, Kusunoki S. The novel de novo mutation of KIF1A gene as the cause for Spastic paraplegia 30 in a Japanese case. *eNeurologicalSci.* 2018 Nov 22;14:34-37.
- 3: Uenaka T, Satake W, Cha PC, Hayakawa H, Baba K, Jiang S, Kobayashi K, Kanagawa M, Okada Y, Mochizuki H, Toda T. In silico drug screening by using genome-wide association study data repurposed dabrafenib, an anti-melanoma drug, for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2018 Nov 15;27(22):3974-3985.
- 4: Tokushige SI, Matsuda SI, Oyama G, Shimo Y, Umemura A, Sasaki T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Hattori N, Terao Y. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on visual scanning. *Clin Neurophysiol.* 2018 Nov; 129(11):2421-2432.
- 5: Nagase M, Yamamoto Y, Mitsui J, Tsuji S. Simultaneous detection of reduced and oxidized forms of coenzyme Q10 in human cerebral spinal fluid as a potential marker of oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr.* 2018 Nov;63(3):205-210.
- 6: Tsuchida T, Mano T, Koshi-Mano K, Bannai T, Matsubara T, Yamashita S, Ushijima T, Nagata K, Murayama S, Toda T, Tsuji S, Iwata A. Methylation changes and aberrant expression of FGFR3 in Lewy body disease neurons. *Brain Res.* 2018 Oct 15;1697:59-66.
- 7: Kurihara M, Sasaki T, Ishiura H, Tsuji S. HIV Dementia with a Decreased Cardiac (123)I-metaiodobenzylguanidine Uptake Masquerading as Dementia with Lewy Bodies. *Intern Med.* 2018 Oct 15;57(20): 3007-3010.
- 8: Kurihara M, Bannai T, Otsuka J, Kawabe Matsukawa M, Terao Y, Shimizu J, Tsuji S. Optic neuropathy and decorticate-like posture as presenting symptoms of Bickerstaff's brainstem encephalitis: A case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018 Oct;173:159-162.
- 9: Ishigaki K, Ihara C, Nakamura H, Mori-Yoshimura M, Maruo K, Taniguchi-Ikeda M, Kimura E, Murakami T, Sato T, Toda T, Kaiya H, Osawa M. National registry of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan. *Neuromuscul Disord.* 2018 Oct;28(10):885-893.
- 10: Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T, Ishikawa M, Yamamoto Y, Kanegae Y, Nakatake Y, Imaizumi K, Ishiura H, Tsuji S, Okano H. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep.* 2018 Sep 21;8(1):14215.
- 11: Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *J Diabetes Investig.* 2018 Sep;9(5):1224-1227.

- 12: Koh K, Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, Kuwabara S, Tsuji S, Takiyama Y; Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment. *J Hum Genet.* 2018 Sep;63(9):1009-1013.
- 13: Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci.* 2018 Aug 13;8(8). pii: E153.
- 14: Imae R, Many H, Tsumoto H, Osumi K, Tanaka T, Mizuno M, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T, Endo T. CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional O-mannosyl glycan of  $\alpha$ -dystroglycan. *J Biol Chem.* 2018 Aug 3;293(31):12186-12198.
- 15: Cen Z, Jiang Z, Chen Y, Zheng X, Xie F, Yang X, Lu X, Ouyang Z, Wu H, Chen S, Yin H, Qiu X, Wang S, Ding M, Tang Y, Yu F, Li C, Wang T, Ishiura H, Tsuji S, Jiao C, Liu C, Xiao J, Luo W. Intronic pentanucleotide TTTCA repeat insertion in the SAMD12 gene causes familial cortical myoclonic tremor with epilepsy type 1. *Brain.* 2018 Aug 1;141(8):2280-2288.
- 16: Kodama S, Mano T, Kakumoto T, Ishiura H, Hagiwara A, Kamiya K, Hayashi T, Tsuji S. Ketotic hyperglycemia-related seizure with reversible white matter lesion: Metabolic implication of its reversibility based on magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Sci.* 2018 Jul 15;390:20-21.
- 17: Tokushige SI, Terao Y, Matsuda S, Furubayashi T, Sasaki T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y. Does the Clock Tick Slower or Faster in Parkinson's Disease? - Insights Gained From the Synchronized Tapping Task. *Front Psychol.* 2018 Jul 11;9:1178.
- 18: Sudo A, Chihara N, Takenaka Y, Nakamura T, Ueda T, Sekiguchi K, Toda T. Paraneoplastic NMOSD associated with EG junction adenocarcinoma expressing unprotected AQP4. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018 Jul 9;5(5):e482.
- 19: Horikawa Y, Hosomichi K, Enya M, Ishiura H, Suzuki Y, Tsuji S, Sugano S, Inoue I, Takeda J. No novel, high penetrant gene might remain to be found in Japanese patients with unknown MODY. *J Hum Genet.* 2018 Jul;63(7):821-829.
- 20: Horita S, Simsek E, Simsek T, Yildirim N, Ishiura H, Nakamura M, Satoh N, Suzuki A, Tsukada H, Mizuno T, Seki G, Tsuji S, Nangaku M. SLC4A4 compound heterozygous mutations in exon-intron boundary regions presenting with severe proximal renal tubular acidosis and extrarenal symptoms coexisting with Turner's syndrome: a case report. *BMC Med Genet.* 2018 Jun 18;19(1):103.
- 21: Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain.* 2018 Jun 1;141(6):1622-1636.
- 22: Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kanouchi T, Kohara N, Kawamoto M, Ishii J, Kuwahara M, Suzuki H, Hirata K, Kokubun N, Masuda R, Kaneko J, Yabe I, Sasaki H, Kaida KI, Takazaki H, Suzuki N, Suzuki S, Nodera H, Matsui N, Tsuji S, Koike H, Yamasaki R, Kusunoki S;

- Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS) Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2018 Jun; 17(6):519-529.
- 23: Tsuchiya M, Hara Y, Okuda M, Itoh K, Nishioka R, Shiomi A, Nagao K, Mori M, Mori Y, Ikenouchi J, Suzuki R, Tanaka M, Ohwada T, Aoki J, Kanagawa M, Toda T, Nagata Y, Matsuda R, Takayama Y, Tominaga M, Umeda M. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. *Nat Commun.* 2018 May 24;9(1):2049.
- 24: Kanagawa M, Toda T. Ribitol-phosphate-a newly identified posttranslational glycosylation unit in mammals: structure, modification enzymes and relationship to human diseases. *J Biochem.* 2018 May 1; 163(5):359-369.
- 25: Sudo A, Kanagawa M, Kondo M, Ito C, Kobayashi K, Endo M, Minami Y, Aiba A, Toda T. Temporal requirement of dystroglycan glycosylation during brain development and rescue of severe cortical dysplasia via gene delivery in the fetal stage. *Hum Mol Genet.* 2018 Apr 1;27(7):1174-1185.
- 26: Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanesawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shiota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2018 Apr;50(4):581-590.
- 27: Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALs). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2018 Apr;64:158.e15-158.e19.
- 28: Nishihara R, Kobayashi K, Imae R, Tsumoto H, Many H, Mizuno M, Kanagawa M, Endo T, Toda T. Cell endogenous activities of fukutin and FKRPs coexist with the ribitol xylosyltransferase, TMEM5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Mar 18;497(4):1025-1030.
- 29: Endo H, Sekiguchi K, Shimada H, Ueda T, Kowa H, Kanda F, Toda T. Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *J Neurol.* 2018 Mar;265(3):552-561.
- 30: Tanabe H, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Ishihara S, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ishiura H, Mitsui J, Takashima R, Kokubun N, Maeda K,

- Asano Y, Sunami Y, Kono Y, Ishigaki Y, Yanamoto S, Fukae J, Kida H, Morita M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *J Peripher Nerv Syst.* 2018 Mar; 23(1):40-48.
- 31: Komaki R, Ueda T, Tsuji Y, Miyawaki T, Kusuhara S, Hara S, Toda T. [Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy carrying TREX1 mutation diagnosed by the intracranial calcification: a case report]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2018 Feb 28;58(2):111-117.
- 32: Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, Urae S, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Ueda HR, Tsuji S, Saito A, Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1):2351.
- 33: Sasaki T, Shiota Y, Kodama S, Togashi N, Sugiyama Y, Tokushige SI, Inomata-Terada S, Terao Y, Ugawa Y, Toda T, Hamada M. Modulation of motor learning by a paired associative stimulation protocol inducing LTD-like effects. *Brain Stimul.* 2018 Nov - Dec;11(6):1314-1321.
- 34: Nishioka Y, Shindoh J, Inagaki Y, Gonoji W, Mitsui J, Abe H, Yoshioka R, Yoshida S, Fukayama M, Tsuji S, Hashimoto M, Hasegawa K, Kokudo N. Host MICA Polymorphism as a Potential Predictive Marker in Response to Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Dig Dis.* 2018; 36(6):437-445.
- 35: Kurihara M, Ishiura H, Sasaki T, Otsuka J, Hayashi T, Terao Y, Matsukawa T, Mitsui J, Kaneko J, Nishiyama K, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimizu J, Tsuji S. Novel De Novo KCND3 Mutation in a Japanese Patient with Intellectual Disability, *Cerebellum.* 2018 Apr;17(2):237-242.
- 36: Uchio N, Taira K, Ikenaga C, Unuma A, Kadoya M, Kubota A, Toda T, Shimizu J. Granulomatous myositis induced by anti-PD-1 monoclonal antibodies *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* April 2018 5:e464
- 37: Uchio N, Taira K, Ikenaga C, Kadoya M, Unuma A, Yoshida K, Nakatani-Enomoto S, Hatanaka Y, Sakurai Y, Shiio Y, Kaida K, Kubota A, Toda T, Shimizu J. Inflammatory myopathy with myasthenia gravis: Thymoma association and polymyositis pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018 Dec 24;6(2):e535.
- 38: Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and the Japanese ADNI. Effects of sex, educational background, and CKD grading on cognitive and functional decline in Japanese ADNI study. *Alzheimers Dement (NY) TRCI,* 4, 765-774, 2018.
- 39: Ohtomo R, Banna T, Ohtomo G, Shindo A, Tomimoto H, Tsuj S, Iwata A. Therapeutic effect of cilostazol towards chronic cerebral hypoperfusion in mice: Implication from gene expression analysis. *Neurosci Lett,* 662, 247-252, 2018.
- 40: Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H; Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative, Chung-Kai Sun, Laurel Beckett, Paul Aisen, Michael Donohue; Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Japanese and north American Alzheimer's disease neuroimaging initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement,* 14(8), 1077-1087, 2018

- 
- 41: Matsumoto L, Suzuki K, Mizuno Y, Ohike Y, Ozeki A, Ono S, Takanashi M, Sawaki D, Suzuki T, Yamazaki T, Tsuji S, Iwata A. Association of subclinical carotid atherosclerosis with immediate memory and other cognitive functions. *Geriatr Gerontol Int*, 18(1), 65-71, 2018
- 42: Nagata K, Mano T, Murayama S, Saido TC, Iwata A. DNA methylation level of the neprilysin promoter in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Lett*, 670, 8-13, 2018
- 43: Ihara R, Iwata A, Suzuki K, Ikeuchi T, Kuwano R, Iwatsubo T, the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Clinical and Cognitive Characteristics of Preclinical Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Cohort. *Alzheimers Dement (NY) TRCI*, 4, 645-651, 2018
- 44: Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi K, Kuwano R, Matsuda H, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effects of sex, educational background, and CKD grading on cognitive and functional decline in Japanese ADNI study. *Alzheimers Dement (NY) TRCI*, 4, 765-774, 2018

# 脳神経外科学

## 教授

齊藤延人

## 准教授

中富浩文

## 講師

辛正廣

## 助教

石川治、金太一、田中將太、宮脇哲、國井尚人、高柳俊作、河島真理子、嶋田勢二郎、長谷川洋敬、滝澤嗣人

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/neurosurg/>

## 沿革と組織の概要

脳神経外科学教室は、昭和26年に診療科として設置され、初代佐野圭司教授が昭和37年に外科学第三講座担任となり、翌年に脳神経外科学講座と改名したことに端を発する。その後高倉公朋教授、桐野高明教授が教室および脳神経外科学の発展に尽力され現在に至っている。

脳神経外科の扱う疾患は、脳腫瘍、脳血管障害、脊椎脊髄疾患、機能的疾患、小児奇形、頭部外傷などで、外科の一分野でありながら神経学、神経科学、オンコロジー、画像診断学などの幅広い知識と経験を必要とする。この分野の進歩は著しく、CT、MRIなどの画像機器の進歩により頭蓋内の病変が描出できるようになって外科治療の対象となる疾患が拡大した。同時に手術顕微鏡の導入をはじめとする様々な治療手技の開発により、手術法は洗練され治療成績は向上してきた。

現在、大学には教授1、准教授1、講師1、助教10の13名のスタッフに加え、医員4名、後期研修医4名、大学院生22名、また、国外へ留学中の医師が7名、海外からの留学生が2名（中国2名）いる。（2019年3月時点）

東京大学脳神経外科は約450名の同門会員を擁し、脳神経外科の老舗として全国各地に多くの

臨床家、研究者、指導者を輩出してきた。診療、研究の活動の場として、外来は外来診療棟3階、病棟はA病棟7階南、医局と研究室は管理・研究棟2階にある。

## 診療

外来診療は、月曜日から金曜日まで一般外来（新患、再来）を行い、さらに月・水・金に専門外来を行っている。専門外来には脳腫瘍外来、脳血管・動脈瘤外来、血管内治療外来、頭蓋底腫瘍外来、下垂体腫瘍外来、機能脳疾患外来、顔面痙攣・三叉神経痛外来、脊髄外来、てんかん外来およびガンナイフ外来、もやもや病外来等がある。平成30年度の外来患者数は延べ18,239名であった。

入院診療は、主にA棟7階南病棟とA棟4階第1第2ICU、B棟4階救急病棟およびA棟2階南小児病棟等で行っている。病棟では、スタッフ以外に4名の医員、4名の後期研修医、1～2名の初期研修医が入院診療を担当している。月・水・金の朝8時からクリニカルカンファレンスと教授回診が行われている。カンファレンスには、放射線診断医や放射線治療医も参加し、金曜日には地域医療連携部との合同カンファレンスも行っている。

平成 30 年度の入院患者数は 891 例であった。手術件数は平成 30 年 445 件であり、この他にガンマナイフ治療例が 169 件であった。手術の内訳は、脳腫瘍 180 件、脳血管障害 41 件、頭部外傷 22 件、脳脊髄奇形 4 件、水頭症 43 件、脊髄脊椎疾患 12 件、機能的疾患 59 件、血管内手術 54 件、その他 38 件である。

当教室で扱うことが多い疾患は髄膜種・神経膠腫・転移性脳腫瘍・神経鞘腫・聴神経腫瘍・下垂体腺腫・脊索腫・軟骨肉腫などの脳腫瘍と、脳動脈瘤・脳動静脈奇形などの血管障害、および顔面痙攣・三叉神経痛・難治てんかん・パーキンソン病などの機能的疾患である。各種疾患のバリエーションに富む点が際だった特色である。

脳機能を最大限に温存するために、脳腫瘍手術における脳機能モニタリングや、てんかん手術における術前・術中の脳機能マッピングなどを積極的に取り入れている。また、ナビゲーションシステムや血管内手術などの最先端の技術を駆使して、手術の安全性を高める努力を続けている。

他分野の専門家と協力して治療に当たる取り組みも行われている。頭蓋底腫瘍の手術では耳鼻科・形成外科との協力のもと、脊髄披裂・骨癒合症など小児奇形の治療では小児外科・形成外科との協力のもと合同手術が行われている。脳動静脈奇形については血管内手術による塞栓術とガンマナイフによる定位的放射線照射や開頭摘出術による複合治療が行われ、良好な成績が得られている。

## 教 育

卒前教育では、当教室は M2 の系統講義および診断学実習、M3・M4 の臨床講義とベッドサイド教育を担当している。系統講義では脳神経外科疾患全般についての基本的理解を深めることを主眼とし、診断学実習では意識障害および脳死の診断を重点項目とした。臨床講義では各疾患の基本とともに最近の動向をとりあげた。

ベッドサイド教育では学生に病棟・手術室実習を通して臨床について学ばせるとともに、セミナーを多く設けて出来る限りインターアクティブに実地に必要な知識を習得させるよう配慮した。実習の効率を上げるよう、ポイント集・問題集などの教材を充実し、一方ではより実際の臨床に近くようカンファランスでの発表や患者説明への参加などの経験を積めるよう配慮した。またクリニカルクラークシップでは各回数名の学生を対象に、救急疾患の経験などより臨床に近づくための実地に則した教育を行っている。

東大病院における初期研修プログラムでは、1 年目は外科研修の一環として 1.5 ヶ月の研修が脳神経外科で行われることがある。また、2 年目は希望すれば最大 8 ヶ月の研修を脳神経外科で受けることができる。平成 29 年度は 1 年目 6 名、2 年目 3 名が脳神経外科にて初期研修を受けてくれた。日本脳神経外科学会関東支部学術集会や各種カンファランスにおいて症例発表の機会を与えている。

平成 27 年度は 14 名、平成 28 年度は 6 名、平成 29 年度は 16 名、平成 30 年度は 5 名、平成 31 年度は 7 名の後期研修医を受け入れた。大学病院や連携教育施設において研修を行い、卒後 7 年目に脳神経外科専門医の取得を目指す。この専門医試験と前後して大学院への進学を受け入れる。その後の研修として、得意領域を強化した専門家を目指すサブスペシャリティー修練コースを設けている。これら後期研修プログラムについては、教室のホームページに詳しく掲載してある。

## 研 究

当教室は管理研究棟 2 階に研究室を構え、脳血管障害、悪性脳腫瘍を主に基礎的研究に力を注いでいる。また臨床研究にも多角的に取り組んでいる。以下に主要な研究テーマの概要を記す。

### 虚血性神経細胞死に関する研究

神経細胞は虚血に脆弱であり、中でも海馬の

CA1 と呼ばれる領域は、ラットや砂ネズミの全脳虚血モデルにおいてたった5分間の虚血でも神経細胞死が起こる。しかもこの神経細胞死には2-4日かけてゆっくりと進行する（遅発性神経細胞死）ので、その間に治療の可能性があると考えられ、そのメカニズムの解明と治療法の開発は当研究室の主要な研究テーマとなって来た。また、ラットやミニブタを用いた大脳白質のオリジナルの脳梗塞モデルもある。これらの *in vivo* 実験を通じて、脳虚血後の遺伝子発現解析や、Imaging mass spectrometry による網羅的な解析を行い、虚血ストレスに対する脳の反応機構を解明し、脳保護治療への可能性を探る基礎研究を行っている。

#### 脳虚血後の神経再生の研究

成体脳における神経幹細胞の存在が明らかになってから、これらの細胞を用いて神経細胞の再生を試みる治療法が研究課題となって来た。当研究室では、成長因子投与によって内因性神経幹細胞を賦活化し、脳虚血によって死滅した海馬の神経細胞を40%再生させることに動物モデルにて世界に先駆けて成功した。現在、海馬以外の部位での神経再生にも有る程度成功している。また、霊長類での研究にも着手して基礎研究を続け、将来的な臨床応用への可能性を探っている。また、成体の各部位に幹細胞が存在し、その一部は神経細胞に分化し得ることも分かって来た。我々は、特に皮膚由来幹細胞に注目して脳内への移植を行い、神経細胞への分化条件などを検索している。

#### 悪性脳腫瘍に対する新規治療法の開発

脳腫瘍の遺伝子解析として、手術で摘出した神経膠腫組織の遺伝子変異のシーケンズ解析 (IDH 遺伝子、TP53、ヒストン遺伝子) や、1p, 19q, 10q の LOH 解析、Methylation specific PCR 法による MGMT プロモーターのメチル化解析を行い、結果に基づいた治療の最適化に生かすとともに、網羅的遺伝子発現・メチル化解析を加えた、新たな分子マーカーや治療標的の同定のための研

究を行っている。正中に発生する神経膠腫に成人でもヒストン遺伝子変異が見られるという我々の知見から、脊髄神経膠腫に対しても関連施設との共同研究の形で解析を進めている。また、神経膠腫の多様性や悪性転化の研究に特に力を入れており、腫瘍免疫の見地も含めて新規治療の開発を目指している。さらに、von Hippel-Lindau 病 (VHL 病) や NF2 などの家族性脳腫瘍では、種々の遺伝子異常を検索し、その結果を患者の病歴などと照合を行うことで、これらの関連性を明らかにするための研究を行っている。

また、悪性神経膠腫の手術検体より、治療抵抗性の原因になっているのではないかと近年考えられている脳腫瘍幹細胞株を単離樹立し、これに対する特異的な治療法の開発研究も行っている。

さらには、基礎の研究室と共同で、脳腫瘍の術中の同定を容易にして摘出度を向上させるための新たな蛍光プローブの開発研究を行っており、臨床応用を目指している。

#### 難治性てんかんに対する機能温存的・低侵襲的治療法の開発と評価

抗てんかん薬で発作を抑制できない薬性抵抗性の難治性てんかんのうち、側頭葉てんかんなど一部の患者には、既に標準化された外科治療法が存在するが、多くの患者には根本的な治療法が存在しない。これまで積極的治療の対象外だった難治度の高いてんかんを対象としてその治療法の開発や評価、標準化を目的とした研究を行っている。迷走神経刺激療法は、薬事承認前より研究医療として施行を開始し、本邦導入の契機となった。国内最多の症例数を生かし、他施設に先駆けて有効性と安全性の検証を行い、確実な手術のための術中モニタリング法を確立した。また同時に、ラット VNS モデルを用いた基礎研究も展開している。機能温存的手術手技として開発された軟膜下皮質多切術や海馬多切術は、国内・国外とも一部のてんかん治療施設で導入されているが、評価は定ま

っていない。手術器具の開発とともに、豊富な症例数を生かした有効性の評価を目指している。また、難治性てんかんの治療におけるガンマナイフの応用について、基礎的・臨床的研究を行っている。てんかん焦点局在診断の精度向上やてんかん原性機構の解明を目指して、次世代型頭蓋内電極の開発研究も行っている。

#### 非侵襲的・侵襲的検査による大脳機能の解明

機能的 MRI、脳磁図、NIRS を用いた大脳機能研究の他、当科の特色とも言える頭蓋内脳波を用いた脳機能研究を進めている。てんかん外科治療において長期頭蓋内に留置された硬膜下電極からは、高い空間解像度と SN 比で大脳皮質の電気活動を記録でき、また電気刺激による介入も可能である。これらの侵襲的検査で得られた情報を統合してネットワークとしての脳機能を明らかにし、非侵襲的検査の精度向上へ繋げることを目的として研究を行っている。硬膜下電極から得られる皮質脳波は brain-computer interface (BCI) の情報源としても有力であり、医学部他教室や工学系研究室との共同により、主に意思伝達・運動制御を目的とした BCI 研究への発展を目指している。

#### 脳神経外科手術における脳機能画像の応用と 3 次元手術シミュレーション

頭蓋内疾患の外科治療前に、機能 MRI、脳磁図、脳白質画像 (tractography) などの脳機・代謝能画像を駆使して、患者毎に非侵襲的に脳機能マッピングを行っている。これらにより主に運動・言語関連機能脳内ネットワークの画像化が実用化し、あらゆる脳神経外科手術計画の立案に応用している。これらの画像情報をニューロナビゲーター装置上に表示することで術中に機能的に重要な領域の温存を可能とさせた。術前検討は電気生理学的モニタリング手法 (電気刺激、脳皮質電位計測) により検証することで、より正確、かつ詳細な脳機能マッピング方法の確立に努めている。また、全ての画像データを 3DCG として描出した手術

シミュレーションを行い、詳細な術前検討が可能になった。

#### ガンマナイフ

ガンマナイフは病変に対し一回で大線量の放射線を照射する定位放射線治療装置の一種で、脳腫瘍、脳血管疾患、脳機能性疾患といった幅広い脳疾患の治療に応用されている。当院ではガンマナイフを我が国で最初に導入し、多くの症例の治療を行ってきた。それらの臨床データの蓄積は、国内外の学会、学術誌に広く発表されている。近年脳神経外科では、より安全で低侵襲な治療が求められており、頭蓋底腫瘍や脳深部の脳動静脈奇形などの治療に際しては、合併症のない範囲で手術を行い、それに組み合わせてガンマナイフ治療を行うことも多く、脳神経外科領域において、ガンマナイフの重要性は今後も増していくと考えられる。さらに、ガンマナイフの技術も更新されており、例えば拡散テンソル tractography を治療計画に導入するといった先進的な治療も当院で試みられている。治療技術の進歩によって、ガンマナイフによる治療がより安全なものとなることが期待される。

#### 出版物等 (2018)

1. Emoto S., Kaneko M., Muroto K., Sasaki K., Otani K., Nishikawa T., Tanaka T., Hata K., Kawai K., Imai H., Saito N., Kobayashi H., Tanaka S., Ikemura M., Ushiku T., Nozawa H. Surgical management for a huge presacral teratoma and a meningocele in an adult with Currarino triad: a case report. *Surgical case reports* 4(1):9, 2018
2. Fujimoto S., Takai K., Nakatomi H., Kin T., Saito N. Three-dimensional angio-architecture and microsurgical treatment of arteriovenous fistulas at the craniocervical junction. *J Clin Neurosci* 53:140-146, 2018
3. Funato K., Hayashi T., Echizen K., Negishi

- L., Shimizu N., Koyama-Nasu R., Nasu Nishimura Y., Morishita Y., Tabar V., Todo T., Ino Y., Mukasa A., Saito N., Akiyama T. SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity. **EMBO reports** 19(11), 2018
4. Hasegawa H., Hanakita S., Shin M., Kawashima M., Kin T., Takahashi W., Suzuki Y., Shinya Y., Ono H., Shojima M., Nakatomi H., Saito N. Integration of rotational angiography enables better dose planning in Gamma Knife radiosurgery for brain arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 129(Suppl1):17-25, 2018
  5. Hasegawa H., Hanakita S., Shin M., Kawashima M., Takahashi W., Ishikawa O., Koizumi S., Nakatomi H., Saito N. Comparison of the Long-term Efficacy and Safety of Gamma Knife Radiosurgery for Arteriovenous Malformations in Pediatric and Adult Patients. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 58(6):231-239, 2018
  6. Hasegawa H., Hanakita S., Shin M., Koga T., Takahashi W., Nomoto A. K., Sakuramachi M., Saito N. Single-Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Meningioma in Elderly Patients: 25-Year Experience at a Single Institution. **Operative neurosurgery (Hagerstown, Md)** 14(4):341-350, 2018
  7. Hasegawa H., Hanakita S., Shin M., Sugiyama T., Kawashima M., Takahashi W., Nomoto A. K., Shojima M., Nakatomi H., Saito N. Does Advanced Age Affect the Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformation? **World Neurosurg** 109:e715-e723, 2018
  8. Hasegawa H., Hanakita S., Shin M., Sugiyama T., Kawashima M., Takahashi W., Shojima M., Ishikawa O., Nakatomi H., Saito N. A Comprehensive Study of Symptomatic Late Radiation-Induced Complications After Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformation: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. **World Neurosurg** 116:e556-e565, 2018
  9. Hasegawa H., Shin M., Kondo K., Hanakita S., Mukasa A., Kin T., Saito N. Role of endoscopic transnasal surgery for skull base chondrosarcoma: a retrospective analysis of 19 cases at a single institution. **J Neurosurg** 128(5):1438-1447, 2018
  10. Hasegawa H., Shin M., Kondo K., Saito N. Reconstruction of Dural Defects in Endoscopic Transnasal Approaches for Intradural Lesions Using Multilayered Fascia with a Pressure-Control Spinal Drainage System. **World Neurosurg** 114:e1316-e1324, 2018
  11. Ibayashi K., Kunii N., Matsuo T., Ishishita Y., Shimada S., Kawai K., Saito N. Decoding Speech With Integrated Hybrid Signals Recorded From the Human Ventral Motor Cortex. **Frontiers in neuroscience** 12:221, 2018
  12. Ishii K., Nagaoka A., Kishida Y., Okazaki H., Yagishita S., Ucar H., Takahashi N., Saito N., Kasai H. In Vivo Volume Dynamics of Dendritic Spines in the Neocortex of Wild-Type and Fmr1 KO Mice. **eNeuro** 5(5), 2018
  13. Ishikawa O., Tsutsumi K., Yoshikawa G., Saito A., Tsunoda S., Kondo E., Sato K., Omura T., Saito N. Thrombectomy using a method to Directly Insert an Aspiration Catheter into a 6-Fr sheath-introducer placed into the brachial Artery. **Journal of Neuroendovascular Therapy (JNET)** 12:456-462, 2018
  14. Ishikawa O., Tanaka M., Konno K., Hasebe T., Horikawa A., Iijima A., Saito N., Takahashi K. Swine model of in-stent stenosis in the iliac artery evaluating the serial time course. **Exp Anim** 67(4):501-508, 2018

15. Kapeller C., Ogawa H., Schalk G., Kunii N., Coon W. G., Scharinger J., Guger C., Kamada K. Real-time detection and discrimination of visual perception using electrocorticographic signals. **J Neural Eng** 15(3):036001, 2018
16. Kawasaki T., Shin M., Kimura Y., Umitsu Y., Matsumura G., Yokochi F., Okiyama R., Taniguchi M., Arai N. Topographic anatomy of the subthalamic nucleus localized by high-resolution human brain atlas superimposing digital images of cross-sectioned surfaces and histological images of microscopic sections from frozen cadaveric brains. **J Clin Neurosci** 53:193-202, 2018
17. Koizumi S., Kimura T., Shojima M., Inoue T. Initial Attempt to Select Patients for Mechanical Thrombectomy Using Noncontrast Computed Tomography and Symptom-Based Criteria: Single-Center Experience. **World Neurosurg** 112:e581-e587, 2018
18. Koizumi S., Yamaoka Y., Matsuo T., Kimura T., Inoue T. Changes in Blood Flow Velocity of the Middle Cerebral Artery After Carotid Endarterectomy: Daily Assessment with Transcranial Color-Coded Sonography. **World Neurosurg** 110:e710-e714, 2018
19. Komuro A., Raja E., Iwata C., Soda M., Isogaya K., Yuki K., Ino Y., Morikawa M., Todo T., Aburatani H., Suzuki H., Ranjit M., Natsume A., Mukasa A., Saito N., Okada H., Mano H., Miyazono K., Koinuma D. Identification of a novel fusion gene HMGA2-EGFR in glioblastoma. **Int J Cancer** 142(8):1627-1639, 2018
20. Lo B. W. Y., Fukuda H., Miyawaki S., Koyanagi M. Short review of randomized controlled trials (RCTs) for Surgical Neurology International: Two important RCT articles for 2018 - Part I. **Surg Neurol Int** 9:138, 2018
21. Maruyama K., Watanabe E., Kin T., Saito K., Kumakiri A., Noguchi A., Nagane M., Shiokawa Y. Smart Glasses for Neurosurgical Navigation by Augmented Reality. **Operative neurosurgery (Hagerstown, Md)** 15(5):551-556, 2018
22. Miyawaki S., Shinya Y., Imai H., Hongo H., Ono H., Takenobu A., Nakatomi H., Teraoka A., Saito N. Response to Letter to the Editor Regarding "Genetic Analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulations". **J Stroke Cerebrovasc Dis** 27(10):2894-2895, 2018
23. Nejo T., Tanaka S., Ikemura M., Nomura M., Takayanagi S., Shin M., Ushiku T., Shibahara J., Saito N., Mukasa A. Maffucci syndrome complicated by three different central nervous system tumors sharing an IDH1 R132C mutation: case report. **J Neurosurg**: 1-6, 2018
24. Okano A., Ogiwara H. Long-term follow-up for patients with infantile hydrocephalus treated by choroid plexus coagulation. **J Neurosurg Pediatr** 22(6):638-645, 2018
25. Okazaki H., Hayashi-Takagi A., Nagaoka A., Negishi M., Ucar H., Yagishita S., Ishii K., Toyozumi T., Fox K., Kasai H. Calcineurin knockout mice show a selective loss of small spines. **Neurosci Lett** 671:99-102, 2018
26. Ono H., Inoue T., Tanishima T., Tamura A., Saito I., Saito N. High-flow bypass with radial artery graft followed by internal carotid artery ligation for large or giant aneurysms of cavernous or cervical portion: clinical results and cognitive performance. **Neurosurg Rev** 41(2):655-665, 2018
27. Ota T., Nishiyama Y., Koizumi S. Impact of onset-to-groin puncture time within three hours on functional outcomes in mechanical thrombectomy for acute large-vessel

- occlusion. *Interv Neuroradiol* 24(2):162-167, 2018
28. Otani R., Mukasa A., Shin M., Omata M., Takayanagi S., Tanaka S., Ueki K., Saito N. Brachyury gene copy number gain and activation of the PI3K/Akt pathway: association with upregulation of oncogenic Brachyury expression in skull base chordoma. *J Neurosurg* 128(5):1428-1437, 2018
29. Otani R., Uzuka T., Higuchi F., Matsuda H., Nomura M., Tanaka S., Mukasa A., Ichimura K. IDH-mutated astrocytomas with 19q-loss constitute a subgroup that confers better prognosis. *Cancer Sci* 109(7):2327-2335, 2018
30. Sato I., Higuchi A., Yanagisawa T., Murayama S., Kumabe T., Sugiyama K., Mukasa A., Saito N., Sawamura Y., Terasaki M., Shibui S., Takahashi J., Nishikawa R., Ishida Y., Kamibeppu K. Employment status and termination among survivors of pediatric brain tumors: a cross-sectional survey. *Int J Clin Oncol* 23(5):801-811, 2018
31. Sato M., Tateishi K., Murata H., Kin T., Suenaga J., Takase H., Yoneyama T., Nishii T., Tateishi U., Yamamoto T., Saito N., Inoue T., Kawahara N. Three-dimensional multimodality fusion imaging as an educational and planning tool for deep-seated meningiomas. *Br J Neurosurg* 32(5):509-515, 2018
32. Shin M., Shojima M., Kondo K., Hasegawa H., Hanakita S., Ito A., Kin T., Saito N. Endoscopic Endonasal Craniofacial Surgery for Recurrent Skull Base Meningiomas Involving the Pterygopalatine Fossa, the Infratemporal Fossa, the Orbit, and the Paranasal Sinus. *World Neurosurg* 112:e302-e312, 2018
33. Shojima M., Morita A., Nakatomi H., Tominari S. Size is the Most Important Predictor of Aneurysm Rupture Among Multiple Cerebral Aneurysms: Post Hoc Subgroup Analysis of Unruptured Cerebral Aneurysm Study Japan. *Neurosurgery* 82(6):864-869, 2018
34. Shono N., Kin T., Nomura S., Miyawaki S., Saito T., Imai H., Nakatomi H., Oyama H., Saito N. Microsurgery Simulator of Cerebral Aneurysm Clipping with Interactive Cerebral Deformation Featuring a Virtual Arachnoid. *Operative neurosurgery (Hagerstown, Md)* 14(5):579-589, 2018
35. Sone D., Ikemura M., Saito Y., Taniguchi G., Kunii N. Marked accumulation of oligodendroglia-like cells in temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement and hippocampal sclerosis. *Neuropathology* 38(2):154-158, 2018
36. Takai K., Shojima M., Imai H., Saito N., Taniguchi M. Microsurgical and Endovascular Treatments of Spinal Extradural Arteriovenous Fistulas with or without Intradural Venous Drainage. *World Neurosurg* 111:e819-e829, 2018
37. Torazawa S., Shin M., Hasegawa H., Otani R., Ueki K., Saito N. Endoscopic Transnasal Resection of Solitary Fibrous Tumor in the Optic Canal. *World Neurosurg* 116:127-132, 2018
38. Umekawa M., Hasegawa H., Shin M., Kawashima M., Nomura S., Nakatomi H., Saito N. Radiosurgery-Induced Anterior Inferior Cerebellar Artery Pseudoaneurysm Treated with Trapping and Bypass. *World Neurosurg* 116:209-213, 2018
39. Valen-Sendstad K., Bergersen A. W., Shimogonya Y., Goubergrits L., Bruening J., Pallares J., Cito S., Piskin S., Pekkan K., Geers A. J., Larrabide I., Rapaka S., Mihalev V., Fu W., Qiao A., Jain K., Roller S., Mardal K. A., Kamakoti R., Spirka T., Ashton N.,

---

Revell A., Aristokleous N., Houston J. G.,  
Tsuji M., Ishida F., Menon P. G., Browne L.  
D., Broderick S., Shojima M., Koizumi S.,  
Barbour M., Aliseda A., Morales H. G.,  
Lefevre T., Hodis S., Al-Smadi Y. M., Tran J.  
S., Marsden A. L., Vaippummadhom S.,  
Einstein G. A., Brown A. G., Debus K.,  
Niizuma K., Rashad S., Sugiyama S. I.,  
Owais Khan M., Updegrove A. R., Shadden  
S. C., Cornelissen B. M. W., Majoie C., Berg  
P., Saalfeld S., Kono K., Steinman D. A.  
Real-World Variability in the Prediction of  
Intracranial Aneurysm Wall Shear Stress:  
The 2015 International Aneurysm CFD  
Challenge. **Cardiovascular engineering and  
technology** 9(4):544-564, 2018

# 分子予防医学

## 教授

石川俊平

## 助教

河村大輔

ホームページ <https://plaza.umin.ac.jp/prm/>

## 沿革と組織の概要

東京大学 医学部 衛生学教室は 1885 年（明治 18 年）に初代教授である緒方正規が開設して以来 130 年以上の歴史を持つ東京大学で最も古い研究室である。その間現在に至るまで疾患の予防に繋がる重要な研究を行う拠点であり、また国の衛生行政の中核となる人物の育成・輩出に務めてきた。衛生学教室はその志は一貫しながらも、感染症や産業衛生などその時の社会情勢に対応するようにその研究対象を変えてきている。近年のヒトゲノムの解読と分子生物学の発展を背景として衛生学は分子予防医学と名称を変え、8 代目の松島綱治教授のもとでサイトカインを中心とした疾患背景の炎症・免疫現象の解明と 2 次・3 次予防への臨床応用に関する活発な研究が行なわれた。2018 年 12 月より石川俊平が 9 代目の教授として赴任し、2019 年 4 月に分野名を再び分子予防医学分野から衛生学分野に改称した。

現在、当教室には上記のスタッフ 2 名に加え、学生 7 名（うち学外 2 名）、技術職員 2 名、技術補佐員 7 名、客員研究員 1 名、研究生 1 名、連携研究員 1 名および事務補佐員 1 名が在籍する。また民間からの共同研究員も 2 名在籍している。

## 教育

教育は医学部医学科 M1 の衛生学の講義及び

M2 における実習、大学院医科学修士の衛生学概論を担当している。社会変化に伴う疾病構造の変化、産業衛生・精神衛生等の基本的考え方、疾患素因の基盤となるゲノムや多量のバイオ・ヘルスデータの理解のための情報技術に力を入れ、衛生学の講義・実習を通じて予防医学の考え方を教えている。

## 研究

現在の衛生学分野ではがんを中心とした保健衛生上の課題に対し、ゲノム科学・情報科学の視点から適切に予防・治療等で介入するポイントを探索する研究を行っている。がんや炎症・免疫疾患など多種の細胞によって構成される複雑系について、ゲノムレベルで多量のデータ計測を行うことによりその動態を明らかにし、介入可能な予防・治療ターゲットやバイオマーカーになりうる特異的現象の探索と疾患における意義について解析を行っている。また多量・多次元のゲノム配列・画像等の生物情報のなかから次元圧縮・可視化等により本質的な情報を抽出し人が解釈するためのバイオフィンフォマティックスの技術開発にも取り組んでいる。

現在は以下の 4 つの研究を中心に研究を展開している。

## 1. 免疫レパトア解析による個人の内的・外的免疫環境のプロファイル

ヒトリンパ球の抗原受容体遺伝子は体細胞組み換えによって多くの膨大な多様性を獲得する。リンパ球集団の抗原受容体の全体を免疫レパトアと言うが、次世代シーケンサー等のゲノム解析技術の進展によって個人の免疫レパトアのプロファイルが可能となってきた。免疫レパトアはその個人がこれまで経験してきた病原体・食物などの外的要因、自己抗原やがん抗原などの内的要因による免疫履歴を表現すると考えられる。衛生学分野では、免疫レパトアの解析により個人の現在の疾病状態だけでなく過去の疾病や生活習慣といった保健衛生上重要な情報を抽出する手法の開発に取り組んでいる。特に胃がんや胃粘膜組織を用いた免疫レパトア研究では、がんゲノム解析や微生物叢解析と統合することによりがん抗原やピロリ菌に対する免疫履歴の全体像を明らかにし、がんの予防や治療に役立つ情報を機械学習・ディープラーニングといった情報解析技術を用いて解析を行っている。またこの免疫レパトアデータから抗体を合成してがんの治療・予防につなげる試みも行っている。

## 2. がんゲノム解析による発がん要因や介入ポイントの探索

ヒトの臨床がん組織を用いて次世代シーケンサーを用いたがんゲノムの包括的理解に取り組んでいる。がんゲノムの包括的シーケンシングによって直接の治療標的となるドライバー遺伝子だけでなく、個人の発がんの素因となる遺伝的背景や、変異シグネチャー解析による発がん要因となる環境因子など多くの情報を得ることが可能である。これらの情報を包括的に捉え、日本で保健衛生上重要ながんに関して適切な予防・治療に関する介入ポイントを探る試みをバイオインフォマティクスと実験的検証を併せることによって行ってい

る。スキルス胃癌のがんゲノムシーケンシングでは RHOA ドライバー遺伝子変異を同定し、また通常の胃癌と比較して変異シグネチャーが異なることを示すことにより発がんに至る要因が異なることを示した。現在はがん組織を構成するがん細胞・免疫細胞・血管間質細胞等の全体をシングルセル解析等のゲノミクスの視点で包括的に捉え、より高い次元での発がん・進展の要因や介入ポイントの探索に取り組んでいる。

## 3. 病理組織画像解析による医療均てん化への貢献

膨大な生物情報の次元を圧縮して抽象化した本質的な情報を取り出すことは、多くの生物医学情報が溢れる社会では極めて重要な技術となりつつある。衛生学分野では、がんの病理組織画像から、ニューラルネットワークを用いたディープラーニングの技術を用いてがんの本質的な情報を取り出し、これまで問題となってきた病理診断の均質化や地域均てん化に役立つツールの開発に取り組んでいる。ディープラーニングのアプリケーション技術開発にも取り組み、独自性の高い解析技術で国際病理画像コンペでも実績を残してきた (Camelyon17)。現在は病理組織画像情報とがんゲノム情報の統合的解析により、中小規模の医療機関でも可能なルーチンの検査から、拠点病院クラスでのがんゲノム医療に滞りなくつながるコンテンツの開発を行っている。

## 4. 高い予防・治療効果をもたらす安全な生体内天然代謝物のゲノムスクリーニング

がんや炎症性免疫疾患などに対して高い効果を有する生体内天然代謝物を同定することは、安全な予防治療薬・健康食品の開発につながるだけではなく、それを根拠にした食生活のコントロール等によって大きな疾患予防効果につながると考えられる。近年腸内細菌叢と宿主ヒト細胞との相互

作用により多様な代謝物が生じ、免疫や発がん環境に大きく影響を及ぼすことがわかってきた。我々はウイルスライブラリの中に代謝遺伝子の shRNA や微生物 cDNA を組み込んでこのような宿主微生物相互作用の多様性を独自のスクリーニングライブラリとして構築している。この独自ライブラリを用いて消化器がんを対象とした機能的ゲノムスクリーニングを行っており、抗腫瘍効果の高い生体内天然物の同定を目指している。さらにそれらの合成経路も同時に同定することによって、安価な大量合成系の開発も可能になると考えている。

## 出版物等

なし（2018年12月1日着任のため）

# 公衆衛生学／健康医療政策学

## 教授

小林廉毅

## 准教授

豊川智之

## 特任准教授

李 廷秀

## 講師

富尾 淳

## 助教

財津將嘉（ハーバード大学研究出向、2018年12月まで）

小熊妙子（2018年12月まで、2019年1月より特任助教）

ホームページ <http://publichealth.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

公衆衛生（Public Health）は、産業革命期の英国で誕生し、その後、欧米を中心に発展してきた実践及び学術分野である。わが国では1883（明治16）年、度々のコレラ流行に対応すべく、官民挙げた組織である大日本私立衛生会が設立され、その頃より日本の公衆衛生活動も本格化した。

第二次世界大戦後、日本国憲法第25条に、国の責務として公衆衛生の向上と増進が謳われるようになり、米国の医学教育と公衆衛生システムをモデルとして、日本の大学医学部、医科大学に公衆衛生学教室が次々と設置されることとなった。東京大学医学部公衆衛生学教室は、1947（昭和22）年、わが国最初の公衆衛生学講座として設置された。1995（平成7）年には大学院重点化により、社会医学専攻公衆衛生学分野（医学博士課程）となった。2007（平成19）年には、東京大学における公衆衛生大学院（専門職学位課程）設置に伴って公共健康医学専攻健康医療政策学分野とな

り、元の社会医学専攻公衆衛生学分野も兼担し、現在に至っている。

2018（平成30）年度の構成員は、教員6（上記）、特任研究員（非常勤）2、事務補佐員2、大学院生17（医博13、研究委託1、専門職学位3）、非常勤講師17、客員研究員31である。

## 教育

（1）医学部医学科ほか：医学科における公衆衛生学の教育はM2（第4学年）、M3（第5学年）、M4（第6学年）を対象に行われる。M2冬学期の公衆衛生学系統講義では、当該分野の体系的理解と基礎的方法論の習得を目的とした講義を計18コマ行った。内容は、公衆衛生学総論、健康管理論、疫学、医療経済、へき地包括ケア、在宅医療、地域医療、感染症・結核対策、精神保健、人類生態学、グローバルヘルス、医療政策・行政、診療の質、災害医療などである。とりわけ行政、地域医療等について、現場の行政官、医師などを非常

動講師として招いて講義を実施した。M3の7月または9月(1週間)あるいは夏季休暇期間中に、公衆衛生学実習を実施した。実習指導は教室のスタッフ、非常勤講師、国際保健学専攻及び公共健康医学専攻の各教室スタッフの協力をえて、少人数の班(23班)に分かれて実施した。M4の秋には社会医学集中講義(6コマ)を担当した。内容は、公衆衛生学・保健医療論の総括や産業・環境医学、栄養疫学、高齢者医療などについてである。

このほか、医学科のフリークォーター、教養学部(駒場生)小人数ゼミナール「医学に接する」、健康総合科学科「公共健康科学統合講義I」、工学部「環境公衆衛生学」を分担した。

(2) 公共健康医学専攻(専門職学位課程): 健康医療政策学(講義)、健康危機管理学(講義)、保健行政・健康危機管理学実習(実習)を実施した。

(3) 社会医学専攻(医学博士課程): 疫学、統計学、産業医学、医療経済学などの各論及び公衆衛生学全般について、演習及び実習を毎週実施した。毎月1回行われる研究発表会(土曜セミナー)では大学院生のみならず、客員研究員、外部講師を招いて活発な議論が展開された。上記以外に、疫学調査等のフィールド活動、事業所等における健康管理、学部授業補助などを通して、公衆衛生学分野の研究者・教育者としてのトレーニングを実施した。

## 研究

医療政策、健康政策、健康管理などに関わる実証分析を中心に行っている。主要な研究テーマは以下のとおりである。

(1) 健康政策・医療政策に関する研究: 予防・医療全般における様々な問題を制度・政策論的及び医療経済学的な視点から分析している。具体的には、1) わが国の医療保険制度のもとでのインセンティブ構造に基づく医療の効率性、公平性の実証分析、2) レセプト情報を活用した傷病の頻度推

計や医療の質の評価(がん・糖尿病・脳血管疾患・骨粗鬆症など)、3) わが国の医療従事者の将来需給や医師の地理的・診療科別分布、住民の医療アクセスに関する研究、4) 社会格差の健康への影響、5) 途上国におけるHIV/AIDSの医療費及び社会的費用の推計、6) ユニバーサルヘルスカバレッジに係わる医療制度研究などである。これらの研究を通じて、根拠に基づく健康医療政策形成のあり方を検討している。

(2) 産業保健、労働者の健康管理に関する研究: 具体的には、労働者の生活習慣や社会経済要因、疾病罹患などの縦断調査をとおして、職域健康管理に関連した疫学研究、予防活動の評価などを行っている。

(3) その他、1) 地域住民および保健医療機関の災害対策に関する研究、2) 健康危機におけるコミュニケーション手法に関する研究、3) 脳性麻痺児の発生頻度や予後に関する研究などを行っている。

## 出版物等

1. Kaneko R, Sato Y, Kobayashi Y. Cholangiocarcinoma Prognosis Varies over Time Depending on Tumor Site and Pathology. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 27(1): 59-66, 2018. <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.kak>.
2. Okada F, Toyokawa S, Kaneko T, Furuhashi T. Loss of access to daily necessities and locomotive syndrome -Nationwide Cross-Sectional Survey on Dietary Environment in Relation to Difficulty of Shopping for Elderly Living at Home-. *Bulletin of Social Medicine* 35(1): 19-28, 2018.
3. Hasegawa J, Ikeda T, Toyokawa S, Jojima E, Satoh S, Ichizuka K, Tamiya N, Nakai A, Fujimori K, Maeda T, Masuzaki H, Takeda S, Suzuki H, Ueda S, Ikenoue T. Prevention Recurrence Committee, Japan Obstetric Compensation System for Cerebral Palsy:

- Relevant obstetric factors associated with fetal heart rate monitoring for cerebral palsy in pregnant women with hypertensive disorder of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 44(4): 647-654, 2018. doi.org/10.1111/jog.13555.
4. Hamada R, Lee JS, Mori K, Watanabe E, Muto S. Influence of abdominal obesity and habitual behaviors on incident atrial fibrillation in Japanese. *Journal of Cardiology* 71: 118-124, 2018. doi.org/10.1016/j.jcc.2017.07.008.
  5. Alkebsi L, Ideno Y, Lee JS, Suzuki S, Nakajima-Shimada J, Ohnishi H, Sato Y, Hayashi K. Gastroduodenal ulcers and ABO blood group: the Japan Nurses' Health Study (JNHS). *Journal of Epidemiology* 28(1): 34-40, 2018. doi.org/10.2188/jea.JE20160204.
  6. Hara K, Tomio J, Svensson T, Ohkuma R, Svensson AK, Yamazaki T. Association measures of claims-based algorithms for common chronic conditions were assessed using regularly collected data in Japan. *Journal of Clinical Epidemiology* 99: 84-95, 2018. doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.03.004.
  7. Sugiyama T, Tamiya N, Watanabe T, Wakui T, Shibayama T, Moriyama Y, Yamaoka Y, Noguchi H. Association of care recipients' care-need level with family caregiver participation in health check-ups in Japan. *Geriatrics Gerontology International* 18(1): 26-32, 2018. doi.org/10.1111/ggi.13131.
  8. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Favourable changes in mortality in people with diabetes: US NHANES 1999-2010. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 20(1): 85-93, 2018. doi.org/10.1111/dom.13039.
  9. Zaitso M, Yoo BK, Tomio J, Nakamura F, Toyokawa S, Kobayashi Y. Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder. *BMC Health Services Research* 18(1):325, 2018. doi.org/10.1186/s12913-018-3147-1.
  10. Zaitso M, Cuevas AG, Trudel-Fitzgerald C, Takeuchi T, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational class and risk of renal cell cancer. *Health Science Reports* 1(6):e49, 2018. doi.org/10.1002/hsr2.49.
  11. Zaitso M, Kaneko R, Takeuchi T, Sato Y, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational inequalities in female cancer incidence in Japan: Hospital-based matched case-control study with occupational class. *SSM-Population Health* 5(1):129-137, 2018. doi.org/10.1016/j.ssmph.2018.06.001.
  12. Tanaka H, Ishikawa KB, Katanoda K. Geographic Access to Cancer Treatment in Japan: Results From a Combined Dataset of the Patient Survey and the Survey of Medical Institutions in 2011. *Journal of Epidemiology* 28(11): 470-475, 2018. doi.org/10.2188/jea. JE20170051.
  13. Tanaka H, Miyawaki A, Toyokawa S, Kobayashi Y. Relationship of relative poverty and social relationship on mortality around retirement: a 10-year follow-up of the Komo-Ise cohort. *Environmental Health and Preventive Medicine* 23:64, 2018. doi.org/10.1186/s12199-018-0756-6.
  14. Miyawaki A, Lee JS, Kobayashi Y. Impact of the school lunch program on overweight and obesity among junior high school students: a nationwide study in Japan. *Journal of Public Health*, 2018. [Epub ahead of print] doi.org/10.1093/pubmed/fdy095.
  15. Fujita A, Hayamizu K, Yoshihara T, Zaitso M, Shiraishi F, Arima H, Matsuo K, Shiokawa K, Hidekazu Setoguchi H, Sasaguri T. Effect of sex and polymorphisms of CYP2B6 and UGT1A9 on the difference between the target-controlled

- infusion predicted and measured plasma propofol concentration. *JA Clinical Reports* 4(1): 59, 2018. doi.org/10.1186/s40981-018-0196-8.
16. Zaitso M, Kawachi I, Ashida T, Kondo K, Kondo N. Participation in Community Group Activities Among Older Adults: Is Diversity of Group Membership Associated With Better Self-rated Health? *Journal of Epidemiology* 28(11):452-457, 2018. doi.org/10.2188/jea.JE20170152.
17. Zaitso M, Yoshihara T, Nakai H, Kubota S. Optimal Thermal Control with Sufficient Nutrition May Reduce the Incidence of Neonatal Jaundice by Preventing Body-Weight Loss Among Non-Low Birth Weight Infants Not Admitted to Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology* 114(4):348-354, 2018. doi.org/10.1159/000491817.
18. InterLACE Study Team (Mishra GD, Hsin-Fang Chung HF, Pandeya N, Schoenaker DAJM, Kuh D, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Mitchell ES, Woods NF, Anderson D, Brown D, Sievert LL, Brunner EJ, Demakakos P, Cade JE, Greenwood DC, Giles GG, Bruinsma F, Cooper R, Hardy R, Tillin T, Obermeyer CM, Simonsen MK, Weiderpass E, Sandin S, Adami HO, Dobson AJ). Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505,147 women across ten countries. *Human Reproduction*, 2018. [Epub ahead of print] doi.org/10.1093/humrep/dez015.
19. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Hardy R, Kuh D, Brunner EJ, Bruinsma F, Giles GG, Demakakos P, Lee JS, Mizunuma H, Hayashi K, Adami HO, Weiderpass E, Mishra GD. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *European Journal of Epidemiology*, 2018. [Epub ahead of print] doi.org/10.1007/s10654-019-00490-w.
20. Hino K, Asami Y, Lee JS. Step counts of middle-aged and elderly adults for ten months before and after the release of Pokémon GO in Yokohama, Japan. *Journal of Medical Internet Research*, 2018. [Epub ahead of print] doi.org/10.2196/10724.
21. Yasui T, Ideno Y, Onizuka Y, Nakajima-Shimada J, Lee JS, Shinozaki H, Kishi M, Suzuki R, Hayashi K. The association of urinary estrogen levels with urinary isoflavone levels: Difference between premenopausal women and postmenopausal women. *Maturitas*, 2018. [Epub ahead of print] doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.12.010.
22. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Mitchell ES, Woods NF, Anderson D, Brown DE, Sievert LL, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Giles GG, Bruinsma F, Tillin T, Simonsen MK, Adami HO, Weiderpass E, Canonico M, Ancelin ML, Demakakos P, Mishra GD. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: a pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLOS Medicine* 15(11): e1002704, 2018. doi.org/10.1371/journal.pmed.1002704.
23. Katanoda K, Noda M, Goto A, Mizunuma H, Lee JS, Hayashi K. Being underweight in adolescence is independently associated with adult-onset diabetes among women: The Japan Nurses' Health Study. *Journal of Diabetes Investigation*, 2018. [Epub ahead of print] doi.org/10.1111/jdi.12947.
24. Yasui T, Hayashi K, Okano H, Kamio M, Mizunuma H, Kubota T, Lee JS, Suzuki S. Uterine leiomyomata: a retrospective study

- of correlations with hypertension and diabetes mellitus from the Japan Nurses' Health Study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* (38)8: 1128-1134, 2018. doi.org/10.1080/01443615.2018.1451987.
25. Hasegawa H, Hanakita S, Shin M, Sugiyama T, Kawashima M, Takahashi W, Shojima M, Ishikawa O, Nakatomi H, Saito N. A Comprehensive Study of Symptomatic Late Radiation-Induced Complications After Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformation: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *World Neurosurgery* 116 (1): e556-e565, 2018. doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.038.
26. Tsujimoto T, Kajio K, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of All-Cause Mortality in Diabetic Patients Taking  $\beta$ -Blockers. *Mayo Clinic Proceedings* 93 (1): 409-418, 2018. doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.019.
27. Shibahashi K, Sugiyama K, Okura Y, Tomio J, Hoda H, Hamabe Y. Defining hypotension in patients with severe traumatic brain injury. *World Neurosurgery* 120 (1): e667-e674, 2018. doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.142.
28. Morioka N, Tomio J, Seto T, Yumoto Y, Ogata Y, Kobayashi Y. Association between local-level resources for home care and home deaths: a nationwide spatial analysis in Japan. *PLoS One* 13(8): e0201649, 2018. doi.org/10.1371/journal.pone.0201649.
29. Kitamura T, Iwami T, Atsumi T, Endo T, Kanna T, Kuroda Y, Sakurai A, Tasaki O, Tahara Y, Tsuruta R, Tomio J, Nakata K, Nachi S, Hase M, Hayakawa M, Hiruma T, Hiasa K, Muguruma T, Yano T, Shimazu T, Morimura N: special committee that aims to improve survival after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) by providing evidence-based therapeutic strategy and emergency medical system from the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM). The profile of Japanese Association for Acute Medicine - out-of-hospital cardiac arrest registry in 2014-2015. *Acute Medicine & Surgery* 5(3): 249-258, 2018. doi.org/10.1002/ams2.340.
30. Maeda E, Ishihara O, Tomio J, Sato A, Terada Y, Kobayashi Y, Murata K. Caesarean section rates and local resources for perinatal care in Japan: a nationwide ecological study using the National Database of health insurance claims. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 44(2): 208-216, 2018. doi.org/10.1111/jog.13518.
31. 阿部計大, 小林廉毅, 川村 顕, 野口晴子, 高橋秀人, 田宮菜奈子: 訪問診療 3 か月以上継続と多職種による居宅サービスの併用との関連. *日本プライマリ・ケア連合学会誌* 41(1): 2-7, 2018.

# 法医学

## 教授

岩瀬博太郎

## 准教授

槇野陽介

## 助教

千葉文子

鳥光優

## 特任助教

猪口剛

本村あゆみ

山口るつ子

ホームページ <http://ut-forensic.jp/>

## 沿革と組織の概要

明治7年(1874)、東京大学医学部の前身である東京医学校で、解剖学教師デーニッツが法医学に関連した講義を行った。その後、デーニッツは警視庁の裁判医学校(すぐ警視医学校に名称変更)で裁判医学の講義を行うとともに、解剖を実施した。警視医学校の廃校後、その学生が東京大学医学部に編入したこともあり、この時期が当法医学教室の源流とも言える。一方、明治15年(1882)の刑法施行に備え、政府は法医学の知識を有する日本人医師の養成を喫緊の課題と考えた。当時、東大では生理学教師のティーゲルが司法省所員や警視庁医員に裁判医学の講義を行っていたが、当時学生であった初代教授片山國嘉がその通訳をしていた。明治14年(1881)、司法卿の要請により、その片山が医学部卒業後2年で助教となり、東京大学別課生に日本人教師として初めて裁判医学の講義を行った。その後4年間のドイツ・オーストリア留学を経て、明治21年(1888)、帝国

医科大学(帝国大学令により名称変更)教授に就任、翌明治22年(1889)、裁判医学教室を開いた。これがわが国における専門教室の始まりである。さらに、立法上など裁判以外の問題も研究すべきという趣旨で、明治24年(1891)、裁判医学を法医学と改称した。司法解剖は当初司法省内で行われていたが、これも片山の意向によって明治30年(1897)より東大の解剖室で行われるようになり、現在に至っている。

二代教授三田定則は血清学(現免疫学)教室を創設し、抗原抗体反応、補体結合反応など当時の血清学研究の最先端を担う業績を残した。また三代教授古畑種基はABO式血液型研究の第一人者であり、鑑識学の発展にも貢献し、犯罪史上に残る帝銀事件、下山事件等の解剖を手掛けた。四代教授上野正吉は補体を発見し、また法医病理学の発展に尽くしており、医事法にも目を向けた。また、全国の検視官に対する法医学講習を開始した。五代教授三木敏行は、紛争により四年間司法解剖

ができなかったが、血液型を用いた親子鑑定に多くの業績を残した。六代教授石山昱夫は法医病理学の普及に加えて、DNA フィンガープリント法、PCR 法を法医学実務に導入した。七代教授高取健彦は死体現象の生化学的解明を進め、地下鉄サリン事件では、生化学技術を駆使して被害者からサリンを検出した。八代教授吉田謙一は、心臓性突然死や睡眠時無呼吸症候群の分子病態、異状死や診療関連死の死因調査制度の検証などに関する研究を行なった。

平成 26 年からは、九代教授岩瀬博太郎が千葉大学法医学教室教授と兼任する形で就任した。従来の小規模な講座制の下では、死体解剖や基礎研究のみに偏りがちであり、本来の社会医学としての法医学の魅力が失われる傾向があることから、千葉大学、東京医科歯科大学等と連携し、法医学を構成する法病理学、法画像診断学、臨床法医学、法歯科学、法遺伝学、法中毒学といった 6 分野を共同で運営することで、本来の社会医学としての魅力ある法医学を創生し、その中で人材を育成するモデルを開始した。法画像診断学分野に関連して、平成 27 年から解剖室の隣に CT 室を設置し、解剖が実施される死体について全例 CT 検査を実施することを開始したほか、死因身元調査法に基づく死後 CT 検査を警察の囑託により実施している。

平成 30 年度における、教室の構成員は教授 1、准教授 1、助教 2、特任助教 3、専門技術職員 4、博士課程 2、研究員 2 である。医師は、教員 7 である。国にとって、法医の人材難は問題であり、条件の厳しい中、いかに人材を集めるかが今後の大きな課題である。

## 実務

法医学教室では年間約 120 件の司法解剖および死因・身元調査法に基づく解剖（平成 25 年度から開始された所謂新法解剖あるいは調査解剖）及

び死後 CT 検査が行われている。平成 30 年度は、前年よりも解剖数は減少し、司法解剖は 60 体、死因・身元調査法に基づく解剖は 62 体で両者合計、122 体の解剖を行なった。死因・身元調査法に基づく死後 CT 検査は 93 件行われた。解剖では、組織検査、薬毒物検査、血液型検査等を行い、全例について鑑定書あるいは報告書を作成している。

## 教育

医学科学生の卒前教育では、M1・2 のフリークォーター、M2 の講義、M3 のエレクトィブクラークシップを担当している。M1・2 のフリークォーターでは法医学教室で行われている実務や研究に関する研修を行っており、特に研究に興味のある学生には、研究の一部を分担してもらっている。M2 の講義では、法病理学、法画像診断学、臨床法医学、法歯科学、法遺伝学、法中毒学といった法医学を構成する各分野に関する講義を行っている。M3 のエレクトィブクラークシップでは、法医解剖の事例をもとに鑑定の流れを体験してもらっている。法学部、法科大学院、公衆衛生大学院の講義も担当しており、これまでも増して、法医学の医療現場や社会への普及を目指した教育に取り組んでいる。健康科学保健学科の解剖示説や医科学修士の学生に対する解剖見学を通じた解剖教育にも貢献している。

## 研究

千葉大学、東京医科歯科大学等と連携し、法病理学、法画像診断学、臨床法医学、法歯科学、法遺伝学、法中毒学といった各分野において多面的な研究を行っている。各分野の主な研究テーマを紹介する。

### 1. 法病理学

死因診断の精度向上を目指し、解剖において剖出することが困難である椎骨動脈に対して血

管内視鏡を用いて検査を行う研究を行っている。また、冠状動脈や脳底部動脈の検索において、血管造影を3D-CTを用いて行うことを試みている。実験的な研究においては、筋挫滅症候群や覚醒剤中毒事例における、血中あるいは組織中の脂質酸化に関する研究を行っている。

## 2. 臨床法医学

臨床法医学とは、各臨床科と連携し、何らかの侵襲を受けた可能性のある生体を診察し、侵襲の有無を判定する学問領域であるほか、死因情報の集積から得られた情報を元に、事故予防などの施策に活用することを考案する学問領域である。現在、小児科医と連携し、小児の死亡事例を集積・分析し、予防に活用する研究を行っている。その一環として、千葉大学との協力の下、千葉県 child death review (CDR) 研究会を立ちあげている。

## 3. 法中毒学

LC/MS/MS、LC/QTOF-MS 等を用い、危険ドラッグなどの検出方法に関する研究を行っている。また、死後の薬物の再分布に関して、動物実験による研究を行っている。さらには、全国的な統一された精度管理方法がこれまで日本に存在しなかったことから、複数大学と連携して、統一した精度管理のシステム構築に関する研究を行っている。

## 4. 法歯科学

一本の歯から、薬物分析、年齢推定、DNA 検査等を実施する方法に関して研究を行っている。

## 5. 法遺伝学

突然死事例などについて、疾患遺伝子を検索する研究を行っている。また人体寄生生物の DNA 型から、出身地域の推定を行う研究を行っている。

## 6. 法画像診断学

3D-CT を用い、骨長や骨の形態等から、死者

の身長や性別、年齢を推定可能か研究を行っている。また死後画像検査を実施し、死因を判定するにあたって、どのような利点や危険性があるかについて研究を行っている。

## 出版物等

1. Torimitsu S, Makino Y, Saka K, Fujii Y, Abe H, Chiba F, Yamaguchi R, Iwase H. Olanzapine - Induced Fatal Ketoacidosis with Pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema. *J Forensic Sci.* 2018; 27: 245-249.
2. Saitoh H, Ikegaya H, Sakurada K, Inoue H, Nagasawa S, Sakuma A, Ishii N, Inokuchi G, Chiba F, Torimitsu S, Iwase H. Usefulness of human herpes simplex virus type 1 genotyping for tracing the geographical origins of unidentified cadavers. *Future Virology.* 2018; 13: 391-398.
3. Nagasawa S, Saitoh H, Kasahara S, Chiba F, Torimitsu S, Abe H, Yajima D, Iwase H. Relationship between KCNQ1 (LQT1) and KCNH2 (LQT2) gene mutations and sudden death during illegal drug use. *Sci Rep.* 2018; 31: 8: 8443.
4. Chiba F, Makino Y, Torimitsu S, Motomura A, Inokuchi G, Ishii N, Hoshioka Y, Abe H, Yamaguchi R, Sakuma A, Nagasawa S, Saito H, Yajima D, Fukui Y, Iwase H. Stature estimation based on femoral measurements in the modern Japanese population: a cadaveric study using multidetector computed tomography. *Int J Legal Med.* 2018; 132:1485-1491.
5. Chiba F, Makino Y, Torimitsu S, Motomura A, Inokuchi G, Ishii N, Hoshioka Y, Abe H, Yamaguchi R, Sakuma A, Nagasawa S,

- Saito H, Yajima D, Fukui Y, Iwase H. Sex estimation based on femoral measurements using multidetector computed tomography in cadavers in modern Japan. *Forensic Sci Int.* 2018; 292: 262.e1-262.e2.
6. Kuwayama K, Nariai M, Miyaguchi H, Iwata T, Kanamori T, Tsujikawa K, Yamamuro T, Segawa H, Abe H, Iwase H, Inoue H. Estimation of day of death using micro-segmental hair analysis based on drug use history: a case of lidocaine use as a marker. *Int J Legal Med.* 2018 Sep
  7. Abe H, Takei C, Sakakura M, Yajima D, Iwase H. Comprehensive Drug Screening by Thermal Desorption and Pyrolysis Combined with Direct Analysis in Real Time-Mass Spectrometry (TDP/DART-MS). *Methods Mol Biol.* 2018;1810:115-124.
  8. Kuwayama K, Nariai M, Miyaguchi H, Iwata Y, Kanamori T, Tsujikawa K, Yamamuro T, Segawa H, Abe H, Iwase H, Inoue H. Micro-segmental hair analysis for proving drug-facilitated crimes: Evidence that a victim ingested a sleeping aid, diphenhydramine, on a specific day. *Forensic Sci Int.* 2018 Jul;288:23-28
  9. Kuwayama K, Nariai M, Miyaguchi H, Iwata Y, Kanamori T, Tsujikawa K, Yamamuro T, Segawa H, Abe H, Iwase H, Inoue H. Accurate estimation of drug in take day by microsegmental analysis of a strand of hair by use of internal temporal markers. *Journal of applied laboratory medicine.* 2018; 37-47.
  10. Kinoshita H, Tanaka N, Takakura A, Abe H, Kumihashi M, Jamal M, Ito A, Tsutsui K, Kimura S, Iwase H, Ameno K. AN AUTOPSY CASE IDENTIFYING  $\alpha$ -PYRROLIDINOHEXANOPHENONE ( $\alpha$ -PHP), A SYNTHETIC CATHINONE. *Review of Albanian Legal Medicine.* 2018; Nor.18:53-61
  11. Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, Kojima S, Saka K, Iwase H, Kawazu M, Mano H. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(20): 5112-5122.
  12. Shintani-Ishida K, Saka K, Nakamura M, Yoshida K, Ikegaya H. Experimental study on the postmortem redistribution of the substituted phenethylamine, 25B-NBOMe. *J Forensic Sci.* 2018; 63(2): 588-591.
  13. 石原憲治, 矢島大介, 武市尚子, 岩瀬博太郎. 死因・身元調査法の解剖制度への影響に関する考察. *千葉医学.* 94-2. 2018. p 53-64.
  14. 猪口剛. 子どもの死因究明制度の普及に向けて. 子どもの虐待とネグレクト. 2018; 20(2): 147-153.
  15. 安部寛子, 矢島大介, 小椋康光, 岩瀬博太郎. 薬毒物分析の品質管理: 日本の法医薬毒物分析を中心に (質量分析の先端技術と現状における改善すべき点). *日本臨床検査医学会誌* 66(4), 381-389, 2018-04
  16. 槇野陽介: 覚せい剤中毒による脳出血, 頸椎骨折, 一酸化炭素中毒. 高橋直也・塩谷清司編, *Autopsy imaging 症例集*. 第2巻. 東京: ベクトル・コア, 2018; p26-27, 34-37, 90-91.
  17. 本村あゆみ: 第6章 テロ災害での死者とその家族への対応 第1節 災害時の検案, 身元確認作業のために各機関が配慮すべきポイント. 事態対処研究会著. *実戦 CBRNe テロ・災害対処*. 東京: 東京法令出版; 2018; p152-156

# 医療情報学／医療情報システム学

## 教授

大江和彦

## 講師

田中勝弥, 新秀直, 河添悦昌

ホームページ <http://www.m.u-tokyo.ac.jp/medinfo/>

## 沿革と組織の概要

医療と情報学の境界領域での医療情報システムに応用可能な基礎的手法の開発、医療情報に関連する基盤情報環境の開発と構築、医療情報システムの実践的研究、およびこれらの領域での知見と手法を、臨床医学・医療管理学等に応用し、医療変革と社会貢献をめざしている。

対象領域をキーワードとして列举すると、医療情報システム、次世代電子カルテ、医療情報ネットワーク、バーチャル医療情報環境、医学概念のコンピュータ表現と標準化、医用知識工学、病院情報疫学、医療の質の評価、臨床情報工学、プライバシー保護と暗号化、情報セキュリティー、医療分析、病院経営分析、医療安全管理、などがある。

教授は東京大学医学部附属病院の企画情報運営部の部長を併任しており、同部所属のスタッフとともにこれらの組織を運営していることから、大学院教育と研究の場は、医学部附属病院企画情報運営部と一体となっている。企画情報運営部は医学部附属病院の将来計画や企画に関する情報分析を医療情報システムにより行う実践の場であるとともに、病院全体の医療情報システムの企画・設計・開発・運用など実務のすべてを行っている。

当教室は、1983年に医学部附属病院中央医療情報部が正式に設置され、当時の大学院第一基礎医

学に医療情報学博士課程が設置されたことに始まる。初代教授は日本の医療情報学を確立した開原成允（故人）であり現在は二代目である。1997年には東京大学の大学院大学化に伴い現在の社会医学専攻医療情報経済学分野となり、中央医療情報部に所属していた教授1、助教授1が大学院を本務とすることになった。2000年には東京大学大学院情報学環・学際情報学府に医療情報学が設置され、当時の助教授定員を移籍して、同コースの院生の受入れも開始し、この助教授として初代は小野木雄三助教授、2012年度までは山本隆一准教授が着任していたが、現在は移籍を解消している。当教室は東京大学医学部附属病院の管理研究棟4階にある。病院の組織としては、東京大学医学部附属病院企画情報運営部となっており、これは平成15年3月末までであった中央医療情報部と院内措置で設置されていた新病院整備企画室とが統合し、平成15年4月1日に新たに設置された組織である。平成28年4月から社会医学専攻における分野名を医療情報経済学から医療情報学に変更した。また公共健康医学専攻の医療情報システム学を担当している。

## 教育

2018年度は教授の他、田中勝弥講師がそれぞれ講座担当教員である。その他に当教室の教育を兼

担する教員は、附属病院企画情報運営部所属の講師（新秀直、河添悦昌（2018.8より寄付講座医療AI開発学の特任准教授に異動）、特任講師・病院（横田慎一郎）、助教（毛利王海、土井俊祐、山田恵子（2018.8より）、長江祐吾（2019.1より））、疾患生命工学センターの准教授（今井健）、文部科学省課題解決型高度医療人材養成プログラム「経営のできる大学病院幹部養成プログラム」特任講師として井田有亮（2018.4より）、当教室が協力講座となっている健康空間情報学講座の脇嘉代特任准教授（2015.1～）が当教室の兼任教員として大学院教育を担当している。

医学博士課程では医療情報学の院生教育を行い、公共健康医学専攻（専門職修士課程）では医療情報システム学を担当し（医療情報システム学講義15コマ2単位、同実習30コマ1単位）、選択学生が毎年約10数名履修している。前者講義は「1）国内外の医療情報化政策と関連する情報技術基盤、制度の概要、2）病院情報システム、電子カルテシステム、医療情報の標準化、3）医療パーソナルデータの安全管理と情報ネットワーク技術、4）医療情報データベース—ナショナルDBとセンチネルDB、5）モバイルIT医療、生活習慣病マネジメントとIT、6）医療における知識と情報の取扱い、言語処理、7）オープンデータの取扱い、議論」といった内容であった。また後者実習は「1）データ作成・変換・インターネットの基本技術実習、2）データベース設計とデータベース操作：医療サンプルデータをもとに、リレーショナルデータベースの一連の基本操作を学ぶ。他のソフトウェアとデータベースとのデータ相互変換の基本的な技術を習得する。3）データの標準化コードへの変換を学ぶ。4）データベースを作成し、与えられた課題に適合するデータの抽出、変換をプログラム作成により行い、研究に必要なデータを作成する。」という内容で行った。

一方、健康科学・看護学専攻の保健医療情報学

協力講座でもあり、同講座では、健康科学・看護学博士課程（3年制）を受け持っている。また希望があれば、医科学修士専攻の学生も受け入れており、医科学修士課程では医療情報学と臨床医学オントロジーに関する講義を1コマ担当した。このように、当教室では医学博士、公共健康医学専門職修士、保健学博士、医科学修士の学位を取得できる教育体制をとっており、在籍する大学院生は2018年度：医博課程7名、医科学修士4名、公共健康医学専攻専門修士配属2名であった。

医学部ではM2において5コマの医療情報学講義を担当した。

## 研究

2018年度の研究スタッフは病院企画情報運営部スタッフとプロジェクト教員である。

主要な研究領域としては、1）病院情報システムと電子カルテに代表される診療の情報システム化に関する応用研究、2）電子カルテや病院情報システムのデータベースを対象とした新しい医学的知見抽出や医療経済学的な指標の分析、3）臨床医学用語と概念の記述の標準化と知識の構造化表現手法の研究、4）臨床研究用情報システム基盤研究、5）医療情報システムにおける個人情報保護とセキュリティに関する研究、6）医療資源の現状分析と適正配置に関する研究、などを行ってきた。これらのなかでも代表的な研究テーマは以下のとおりである。

1）医療知識基盤の開発研究：医療情報の電子的管理と流通が今後の医療や医学の情報基盤として期待されており、電子カルテや健診・医療データの生涯にわたる管理と活用が検討されている。これにともない、医療の場では膨大な電子化テキストが蓄積されることが予想され、新たな医学的知見の発見、日常診療での類似症例の検索、医療事故防止支援など多彩な活用が望まれている。そこで臨床医学分野での多様な用語ラベルと意味同士

の関係をコンピュータが自動的にたどり、医学的意味を処理できる基盤となる知識データベース（オントロジー）をこれまでに構築し、約 6,000 疾患について記述され、特に主要 7 診療領域の約 3,100 疾患については異常状態約 35,000 ノードについて異常状態連鎖により記述された。今後慢性疾患における患者の異常状態と本オントロジーとの自動マッピングを生成して臨床支援アプリケーションの開発研究に発展させる計画となっている。また、札幌データセンターの 4 大学病院の SS-MIX2 バックアップデータベースを統合する匿名化データベースを構築し、これをベースに類似症例の高速検索システム、臨床オントロジーへのマッピング、時系列データマイニングによる予測モデル構築を行うとともに、Deep Learning による胸部 X 線画像所見自動検出システムの開発研究が実施された。

これらの研究は AMED 臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業「医用知能情報システム基盤の研究開発」（代表者：大江和彦）により実施されたものである。

2) 文科省・科学技術振興機構（JST）東京大学 COI（Center Of Innovation）拠点「自分で守る健康社会」における ICT 基盤開発、厚生労働省臨床効果データベース整備事業における MCDRS（多目的臨床症例データ登録システム）の開発

本 COI 拠点の健康医療 ICT オールジャパン標準化 G のリーダーとして医療情報基盤研究開発に 2013 年度から参加している。医療機関の SS-MIX2 標準ストレージ、拡張ストレージを經由して臨床研究データベースを効率良く構築する ICT 技術基盤の開発を行っている。また SS-MIX2 と連携する機構を有する多目的臨床症例登録システム MCDRS を開発し国内の研究者グループに普及を進めた。厚生労働省臨床効果データベース事業の虚血性心疾患データベース、救急医学統合症

例データベース、腎臓病データベース J-CKD-DB、AMED 糖尿病症例データベース J-DREAMS など採用されるに至っている。

これらの規模の大きい研究プロジェクト以外に、入院患者の転倒リスク予測モデルと評価に関する研究、腎臓病理画像の AI による自動所見分類、臨床ガイドラインによる診療支援システムの開発、ePhenotyping など多様な医療情報学領域の研究を推進している。

社会活動として、厚生労働省の各種医療情報政策に関する検討会等（医療情報標準化会議、ICD 専門委員会）、日本医学会用語管理委員会、社会保険診療報酬支払基金標準傷病名マスター検討委員会、国際標準化機構 ISO/TC215（医療情報標準化委員会）WG2、厚生労働省・PMDA 医療情報データベース基盤整備事業 MID-NET、全国レセプトデータベース NDB の利活用研究などで複数のスタッフが重要な役割を果たしている。

## 出版物等

1. Kagawa R, Shinohara E, Imai T, Kawazoe Y, Ohe K. Bias of Inaccurate Disease Mentions in Electronic Health Record-based Phenotyping. *International journal of medical informatics*. 2019;124: 90-96.
2. Yokota S, Tomotaki A, Mohri O, Endo M, Ohe K. Evaluating the Effectiveness of a Fall Risk Screening Tool Implemented in an Electronic Medical Record System. *Journal of Nursing Care Quality*. 2018;33(4): E1-E6.
3. Y Kawazoe, K Shimamoto, R Yamaguchi, Y Shintani-Domoto, H Uozaki, M Fukayama, K Ohe: Faster R-CNN-Based Glomerular Detection in Multistained Human Whole Slide Images. *J. Imaging* 2018,4,91; doi:10.3390/imaging4070091
4. Koike S, Matsumoto M, Kawaguchi H, Ide H, Atarashi H, Kotani K, Yasunaga H.

- 
- Board certification and urban-rural migration of physicians in Japan. *BMC Health Services Research*. 2018;18(1):615.
5. Yokota S, Shinohara E, Ohe K. Can Staff Distinguish Falls: Experimental Hypothesis Verification Using Japanese Incident Reports and Natural Language Processing. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2018;250: 159-163. (14th International Congress on Nursing Informatics: NI2018, Guadalajara, Mexico. 2018/06/06-08)
  6. Ide H, Doi S, Atarashi H, Fujita S, Koike S. The distance and chance of lifetime geographical movement of physicians in Japan: an analysis using the age-period-cohort model. *Human Resources for Health*. 2018;16(1):26.
  7. Kawaguchi H, Koike S, Ohe K. Regional differences in electronic medical record adoption in Japan: A nationwide longitudinal ecological study. *International Journal of Medical Informatics*. 2018;115: 114-119.
  8. Kawaguchi H, Koike S, Sakurai R, Ohe K. Association between number of institutions with coronary computed tomography angiography and regional mortality ratio of acute myocardial infarction: a nationwide ecological study using a spatial Bayesian model. *International Journal of Health Geographics*. 2018;17(1):13.
  9. Chinzei K, Shimizu A, Mori K, Harada K, Takeda H, Hashizume M, Ishizuka M, Kato N, Kawamori R, Kyo S, Nagata K, Yamane T, Sakuma I, Ohe K, Mitsuishi M. Regulatory Science on AI-based Medical Devices and Systems. *Advanced Biomedical Engineering*. 2018;7:118-123.
  10. Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Mori Y, Yamashita S, Yoshida Y, Kawazu S, Iwamoto Y, Kajio H, Yanai H, Mishima S, Handa N, Shimokawa K, Yoshida A, Watanabe H, Ohe K, Shimbo T, Noda M. Changes in Antidiabetic Drug Prescription and Glycemic Control Trends in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from 2005-2013: An Analysis of the National Center Diabetes Database (NCDD-03). *Internal Medicine*. 2018;57(9): 1229-1240.

# 循環器内科学

## 教授

小室一成

## 講師

森田啓行、赤澤宏、瀧本英樹、安東治郎（附属病院マネジメント領域）

## 特任講師

武田憲彦、武田憲文

ホームページ <https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

循環器内科は1998年に5つの旧内科講座から循環器診療を志す内科医により編成された。当科教授は、初代 矢崎義雄教授、第二代 永井良三教授に続き、2012年8月から、小室一成教授が担当している。現在の構成員は、教授1、講師4、特任講師2、助教15、特任臨床医10、大学院生45などであり、他部門と連携して、循環器内科学全般にわたる教育、研究、診療を行っている。

## 診療

循環器疾患のすべてを対象とし診断、治療を行っている。とりわけ、当院は心臓移植認定施設であり、重症心不全の「最後の砦」として、最高レベルの心不全診療を心がけている。

外来は平日の午前と午後に行っており、2018年度の受診者は一日平均195.1人であった。午前中に初診外来、午後には外科系診療科からの術前コンサルトのための専門外来（術前外来）を毎日開いている。専門外来として、移植後外来、ペースメーカー外来、不整脈外来、マルファン外来、弁膜症外来、心筋症外来、慢性心筋炎・心アミロイドーシス外来、肺高血圧外来、成人先天性心疾患外来が設置されており、さらに他の内科部門と協

し総合内科の外来も担当している。またCCU（Coronary Care Unit）ネットワークに参加しており、24時間常時、冠動脈疾患、大動脈疾患などの救急患者を積極的に受け入れている。

2018年の新入院患者数は1,870名、入院患者病床数は一日平均62床、平均在院日数は12.1日で、入院患者は病状に応じてCCUで治療を受けている。当院は2002年に心臓移植認定施設に指定され、重症心不全例の入院が多く、左室補助装置（LVAD）の使用症例数は33件、PCPS 45件であった。2006年に最初の心移植手術が行われ、これまでに、2018年の16例を含めて、総計111例を数える。埋め込み式人工心臓で治療された患者や心移植後患者の外来管理などは当科の特徴である。心臓カテーテルは、冠動脈造影検査967件、経皮的冠動脈形成術431件が施行され、うち49件が緊急治療であった。不整脈部門では、電気生理学的検査が26件、カテーテルアブレーション348件、ペースメーカー植え込み新規66件・交換40件、植え込み型除細動器植え込み新規20件・交換6件、除細動器付き心臓再同期療法（CRTD）新規12件・交換6件が施行された。画像検査では、冠動脈CT481件、心血管MRI132件、負荷心筋血流シンチ225件、肺血流シンチ152

件が行われた。肺高血圧の診療も重点的に行っており、2014年3月に当院は肺移植実施施設に認定された。経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI)、経皮的僧帽弁接合不全修復システム (MitraClip)、閉鎖デバイスによる心房中隔欠損孔閉鎖術、肺動脈バルーン形成術 (BPA)、エキシマレーザーシースを用いたリード抜去術などにも、積極的に取り組んでいる。

## 教育

医学部学生に対して、内科系統講義、臨床統合講義を担当している。Clinical Clerkship、Elective Clinical Clerkship のベッドサイド教育では、参加型実習を心がけ、きめ細かい指導を行うと同時に、各専門グループによる体験型クルズで、実地的な知識を体得させる。

初期研修医には二人の指導医が担任として指導にあたり、チャート・ラウンド、チームカンファランスを通して、循環器学のみにとらわれず内科医としての基本教育を行っている。

## 研究

当教室では、以下のような研究がすすめられている。

- 心肥大と心不全：病態機構の解析と新しい治療法（遺伝子治療など）の開発
- 心血管病における NO と血管内皮機能の研究
- 慢性炎症における臓器細胞分子間連関の解明
- 血管作動物質の心腎保護への臨床応用
- 心血管疾患の病態において低酸素シグナルが果たす役割の解明
- 遺伝性心筋症の遺伝子変異探索
- 疾患 iPS 細胞を用いた心筋症発症機序の解明
- 重症心不全患者の病態解析と新規治療法の開発（心臓移植など）
- Structure Heart Disease の診療と開発
- マルファン症候群の診断法と治療法の開発

- 肺高血圧症の病態解析と新規治療の開発
- 成人先天性心疾患の病態解析と治療
- 心肺運動負荷および心臓リハビリテーションの研究
- 循環器疾患の画像診断の研究（心エコー図、MRI、CT、核医学など）

## 出版物等

### 英文論文

【2018年】

1. Akazawa H. Periodontitis and Diabetes Mellitus: Be true to your teeth. *Int Heart J.* 2018;59(4):680-682.
2. Akimoto A, Suzuki JI, Aoyama N, Ikeuchi R, Watanabe H, Tsujimoto H, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I. A Novel Bioabsorbable Sheet That Delivers NF- $\kappa$ B Decoy Oligonucleotide Restrains Abdominal Aortic Aneurysm Development in Rats. *Int Heart J.* 2018 Sep 26;59(5):1134-1141.
3. Amiya E, Morita H, Ishiura H, Tsuji S, Komuro I. Authors' reply to the Drs. Finsterer and Zarrouk-Mahjoub's comments for our case report. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:262.
4. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Japanese Cardiovascular Disease Patients with Diabetes Mellitus Suffer Increased Tooth Loss in Comparison to Those without Diabetes Mellitus -A Cross-sectional Study. *Intern Med.* 2018 Mar 15;57(6):777-782.
5. Fuji H, Ohmae S, Noma N, Takeiri M, Yasutomi H, Izumi K, Ito M, Toyomoto M, Iwaki S, Takemoto K, Seo S, Taura K, Hida S, Aoyama M, Ishihama Y, Hagiwara M,

- Takeda N, Hatano E, Iwaisako K, Uemoto S, Asagiri M. Necrostatin-7 suppresses RANK-NFATc1 signaling and attenuates macrophage to osteoclast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Sep 5; 503(2):544-549.
6. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Morita H, Kishihara J, Inuzuka R, Yagi H, Maemura S, Toko H, Harada M, Ikeda Y, Kumagai H, Nomura S, Takimoto E, Akazawa H2, Ako J, Komuro I. Distinct variants affecting differential splicing of TGFBR1 exon 5 cause either Loeys-Dietz syndrome or multiple self-healing squamous epithelioma. *Eur J Hum Genet*. 2018 Aug;26(8):1151-1158.
  7. Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Kamata T, Uehara M, Komuro I, Kobayashi Y. Quantitative Differentiation of LV Myocardium with and without Layer-Specific Fibrosis Using MRI in Hypertrophic Cardiomyopathy and Layer-Specific Strain TTE Analysis. *Int Heart J*. 2018 May 30;59(3):523-530.
  8. Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Uehara M, Komuro I, Kobayashi Y. 2D speckle-tracking TTE-based quantitative classification of left ventricular myocardium in patients with hypertrophic cardiomyopathy by the presence or the absence of fibrosis and/or hypertrophy. "Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Uehara M, Komuro I, Kobayashi Y. *Heart Vessels*. 2018 Sep;33(9):1046-1051.
  9. Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Kamata T, Uehara M, Komuro I, Kobayashi Y. Quantitative Differentiation of LV Myocardium with and without Layer-Specific Fibrosis Using MRI in Hypertrophic Cardiomyopathy and Layer-Specific Strain TTE Analysis. *Int Heart J*. 2018 May 30;59(3):523-530.
  10. Hara H, Takeda N, Kondo M, Kubota M, Saito T, Maruyama J, Fujiwara T, Maemura S, Ito M, Naito AT, Harada M, Toko H, Nomura S, Kumagai H, Ikeda Y, Ueno H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Hata Y, Uchiyama M, Komuro I. Discovery of a Small Molecule to Increase Cardiomyocytes and Protect the Heart After Ischemic Injury. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 Nov 12;3(5):639-653.
  11. Hasumi E, Fujiu K, Kawata T, Komuro I. The influence of His bundle pacing on tricuspid valve functioning using three-dimensional echocardiography. *Heart Rhythm Case Rep*. 2018 Jun 18;4(9):437-438.
  12. Hasumi E, Fujiu K, Kojima T, Kinoshita O, Nawata K, Yamauchi H, Ono M, Komuro I. Novel extraction technique of retained pacemaker and defibrillator lead during heart transplantation. *PLoS One*. 2018 Sep 6;13(9):e0203172.
  13. Ito M, Nomura S. Cardiomyopathy with LMNA Mutation. *Int Heart J*. 2018;59(3):462-464.
  14. Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, Akasaka T, Daida H, Egashira Y, Fujita H, Higaki J, Hirata KI, Ishibashi S, Isshiki T, Ito S, Kashiwagi A, Kato S, Kitagawa K, Kitakaze M, Kitazono T, Kurabayashi M, Miyauchi K, Murakami T, Murohara T, Node K, Ogawa S, Saito Y, Seino Y, Shigeeda T, Shindo S, Sugawara M, Sugiyama S, Terauchi Y, Tsutsui H, Ueshima K, Utsunomiya K, Yamagishi M, Yamazaki T, Yo S, Yokote K, Yoshida K, Yoshimura M, Yoshimura N, Nakao K, Nagai R; EMPATHY Investigators. Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy: Report of a Randomized Study *Diabetes Care*. 2018 Jun;41(6):12

15. Itoh H, Ueshima K, Komuro I. Response to Comment on Itoh et al. Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy: Report of a Randomized Study. *Diabetes Care* 2018;41:1275-1284. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):e145-e146.
16. Iwazaki K, Kojima T, Murasawa T, Yokota J, Tanimoto H, Matsuda J, Fukuma N, Matsubara T, Shimizu Y, Oguri G, Hasumi E, Kubo H, Chang K, Fujiu K, Komuro I. A Case of a Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator Exhibiting a Lower and Alternately Variable Basic Rate. *Int Heart J*. 2018 May 30;59(3):626-629.
17. Kodera S, Kiyosue A, Ando J, Komuro I. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis in Japan. *J Cardiol*. 2018 Mar;71(3):223-229.
18. Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Takura T, Komuro I. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor plus statin in patients with triple-vessel coronary artery disease in Japan. *Circ J*. 2018 Sep 25;82(10):2602-2608.
19. Kojima T, Fujiu K, Fukuma N, Matsunaga H, Oshima T, Matsuda J, Matsubara T, Shimizu Y, Oguri G, Hasumi E, Morita H, Komuro I. Periprocedural Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Without Discontinuation of a Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2018 May 25;82(6):1552-1557.
20. Kubota K, Soma K, Uehara M, Inaba T, Saito A, Takeda N, Hatano M, Morita H, Inuzuka R, Hirata Y, Yao A, Komuro I. Combined Surgical and Medical Therapy for Candida Prosthetic Endocarditis in a Patient with Repaired Tetralogy of Fallot. *Int Heart J*. 2018 Jul 31;59(4):877-880.
21. Minatsuki S, Hatano M, Kiyosue A, Saito A, Maki H, Takimoto E, Komuro I. Clinically Worsening Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension by Riociguat After Balloon Pulmonary Angioplasty. *Int Heart J*. 2018 Sep 26;59(5):1186-1188.
22. Minatsuki S, Kiyosue A, Saito A, Maki H, Hatano M, Komuro I. Effectiveness of Nitroglycerin in Managing Subacute Lung Bleeding Induced by Balloon Pulmonary Angioplasty. *Int Heart J*. 2018 Jul 31;59(4):899-901.
23. Minatsuki S, Takeda N, Soma K, Katoh M, Maki H, Hatano M, Takimoto E, Manabe I, Komuro I. Murine Model of Pulmonary Artery Overflow Vasculopathy Revealed Macrophage Accumulation in the Lung. *Int Heart J*. 2019 Mar 20;60(2):451-456.
24. Morita H, Komuro I. Identification of pathogenic mutations for dilated cardiomyopathy accompanied with unicuspid aortic valve. *Circ J*. 2018 May 25;82(6):1723.
25. Morita H, Komuro I. Outcomes of Cardiac Screening in Adolescent Soccer Players. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2083-4.
26. Morita H, Komuro I. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Apr 19;378(16):1561.
27. Nakanishi K, Daimon M. Early prediction of cardiotoxicity from cancer chemotherapy: can baseline strain identify high-risk patients? *Circ J*, 2018;82(10):2477-2478.
28. Nakao T, Morita H. Thrombospondin-2. *Int Heart J*. 2019;60(2):235-237.
29. Nakayama A. Do the Roles of Fats from Different Depots Differ in the Coronary Artery? *Int Heart J*. 2018;59(4):671-673.
30. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I. A Useful Scoring System For

- Predicting Right Ventricular Assist Device Requirement Among Patients with a Paracorporeal Left Ventricular Assist Device. *Int Heart J.* 2018 Sep 26;59(5):983-990.
31. Nomura S, Satoh M, Fujita T, Higo T, Sumida T, Ko T, Yamaguchi T, Tobita T, Naito AT, Ito M, Fujita K, Harada M, Toko H, Kobayashi Y, Ito K, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Komuro I. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. *Nat Commun.* 2018 Oct 30;9(1):4435.
32. Saito A, Soma K, Kojima T, Inaba T, Yao A, Komuro I. Diastolic Tricuspid Regurgitation Related to Atrial Systole With a Bileaflet Mechanical Valve. *Circ J.* 2018 Oct 25; 82(11):2921-2922.
33. Sato T, Hatano M, Iwasaki Y, Maki H, Saito A, Minatsuki S, Inaba T, Amiya E, Fujio K, Watanabe M, Yamamoto K, Komuro I. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients undergoing evaluation for pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2018 May 15;13(5):e0197297.
34. Soma K, Yao A, Saito A, Inaba T, Ishikawa Y, Hirata Y, Komuro I. Regular Treatment Strategy with a Large Amount of Carvedilol for Heart Failure Improves Biventricular Systolic Failure in a Patient with Repaired Tetralogy of Fallot. *Int Heart J.* 2018 Sep 26; 59(5):1169-1173.
35. Sugita J, Fujiu K. Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery. *Int Heart J.* 2018;59(3):457-459.
36. Tajima T, Morita H, Ito K, Yamazaki T, Kubo M, Komuro I, Momozawa Y. Blood lipid-related low-frequency variants in LDLR and PCSK9 are associated with onset age and risk of myocardial infarction in Japanese. *Sci Rep.* 2018 May 25;8(1):8107.
37. Takeda N, Inuzuka R, Morita H, Komuro I. Response by Takeda et al to Letter Regarding Article, "Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Sep;11(9):e002321.
38. Takeda N, Hara H, Fujiwara T, Kanaya T, Maemura S, Komuro I. TGF- $\beta$  Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 21;19(7).
39. Takeda N, Inuzuka R, Morita H, Komuro I. Response by Takeda et al to Letter Regarding Article, "Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Sep;11(9):e002321.
40. Tanaka K, Sata M. Possible Roles of Epicardial Adipose Tissue in the Pathogenesis of Coronary Atherosclerosis. *Annals of Nuclear Cardiology*, 2018 Volume 4 Issue 1 Pages 5-10
41. Taya M, Amiya E, Hatano M, Maki H, Nitta D, Saito A, Tsuji M, Hosoya Y, Minatsuki S, Nakayama A, Fujiwara T, Konishi Y, Yokota K, Watanabe M, Morita H, Haga N, Komuro I. Correction to: High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure. *Heart Vessels.* 2018 Jul;33(7):760-761
42. Taya M, Amiya E, Hatano M, Maki H, Nitta D, Saito A, Tsuji M, Hosoya Y, Minatsuki S, Nakayama A, Fujiwara T, Konishi Y, Yokota K, Watanabe M, Morita H, Haga N2, Komuro I. High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure. *Heart Vessels.* 2018 Jul;33(7):752-759.

43. Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakaoka Y, Kirino Y, Matsuo K, Origuchi T, Shimizu M, Maejima Y, Amiya E, Tamura N, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Ohmura K, Watanabe R, Horita T, Atsumi T, Matsukura M, Miyata T, Kochi Y, Suda T, Tanemoto K, Meguro A, Okada Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Kuwana M, Mizuki N, Tabara Y, Ueda A, Komuro I, Kimura A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B\*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):13045-13050.
44. Tsuji M, Kodera S, Oshima T, Uehara M, Kiyosue A, Ando J, Watanabe M, Yamauchi H, Ono M, Komuro I. Coronary Artery Perforation During Percutaneous Coronary Intervention in a Patient with a Prior Modified Bentall Procedure. *Int Heart J*. 2018 Jul 31;59(4):848-853.
45. Uchino Y, Watanabe M, Takata M, Amiya E, Tsushima K, Adachi T, Hiroi Y, Funazaki T, Komuro I. Effect of Oral Branched-Chain Amino Acids on Serum Albumin Concentration in Heart Failure Patients with Hypoalbuminemia: Results of a Preliminary Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018 Aug;18(4):327-332.
46. Ueda K, Takimoto E, Lu Q, Liu P, Fukuma N, Adachi Y, Suzuki R, Chou S, Baur W, Aronovitz MJ, Greenberg AS, Komuro I, Karas RH. Membrane-Initiated Estrogen Receptor Signaling Mediates Metabolic Homeostasis via Central Activation of Protein Phosphatase 2A. *Diabetes*. 2018 Aug;67(8):1524-1537.
47. Umei M, Akazawa H. MicroRNAs as biomarkers for cardiac sarcoidosis: No matter how small. *J Cardiol*. 2018 Dec;72(6):449-451.
48. Xu B, Kawata T, Daimon M, Kimura K, Nakao T, Lee SL, Hirokawa M, Yoshinaga A, Watanabe M, Komuro I, Yatomi Y. Simple echocardiographic parameter, right ventricular systolic to diastolic duration ratio predicts one-year outcome in advanced heart failure. *Int Heart J*. 2018 ;59(5):968-975.
49. Xu B, Kawata T, Daimon M, Kimura K, Nakao T, Lee SC, Hirokawa M, Yoshinaga A, Watanabe M, Yatomi Y, Komuro I. Prognostic Value of a Simple Echocardiographic Parameter, the Right Ventricular Systolic to Diastolic Duration Ratio, in Patients with Advanced Heart Failure with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2018 Sep 26;59(5):968-975.
50. Yonenaga A, Hasumi E, Fujii K, Ushiku A, Hatano M, Ando J, Morita H, Watanabe M, Komuro I. Prognostic improvement of acute necrotizing eosinophilic myocarditis (ANEM) through a rapid pathological diagnosis and appropriate therapy. *Int Heart J*. 2018 May 30;59(3):641-646.

# 呼吸器内科学

## 教授

長瀬隆英

## 講師

田中 剛、鹿毛秀宣

## 特任講師（病院）

渡邊広祐

## 助教

田宮浩之、漆山博和、天野陽介、野口智史、平石尚久、相馬邦彦、前村啓太

ホームページ <http://kokyuki.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

呼吸器内科学教室は、教授1名、講師2名、特任講師（病院）1名、助教7名を含め約70名が所属している。このうち海外、国内他施設への研究・臨床出張者を除いた22名で東京大学医学部附属病院における呼吸器疾患の診療に当たっている。

肺癌や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患の死亡数は、今後ますます増加することが予想され、呼吸器病学における研究の発展と成果が期待されている。当教室では肺癌、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺疾患など多彩な呼吸器疾患を対象として基礎的・臨床的研究を展開している。特に、呼吸器疾患の発症の分子機構の解明を進めることにより新しい診断・治療法の開発・実用化を目指している。

## 診療

呼吸器疾患症例の入院診療は、主に入院棟A13階にて行っている。疾患別の症例数では、原発性肺癌が多数を占め、次いで呼吸器感染症、間質性肺炎などとなっているが、原発性肺癌症例は、間質性肺炎や慢性閉塞性肺疾患を合併していること

が少なくない。また、肺炎・呼吸不全や肺癌の増悪などによる救急入院も多く、重症肺炎・ARDSやCOPD・間質性肺炎の急性増悪など重篤な呼吸不全は、ICUと連携して呼吸管理を行い救命に務めている。また、1990年代後半から、呼吸器外科および放射線科と合同で、毎週、呼吸器カンファレンスを開催し、問題症例の治療方針の決定を行ってきており、現在の院内の各領域のCancer Boardの原型として高く評価されている。現在は、呼吸器Cancer Boardとして毎週開催されており、各領域の中で、最も数多く開催されているものの一つである。その他、術前呼吸機能評価や術後肺合併症の他、各診療分野の症例において合併する呼吸器疾患について、ほとんどすべての診療科から、コンサルト依頼を日常的に受けている。このように、呼吸器疾患に関する診療の充実が、当科の基盤である。

現在、呼吸器病学の重要性は、急速に増大しつつある。環境要因の悪化や人口高齢化などにより、呼吸器疾患は益々増加する傾向にある。死因統計上、悪性腫瘍の中で首位を占め、さらに増え続けている難治癌の代表である原発性肺癌は、近年の

分子標的治療、免疫チェックポイント阻害薬の進歩においても、非常に注目されている。肺炎+誤嚥性肺炎は、死因の第3位となる数を占めており、慢性閉塞性肺疾患も死因の上位に位置している。また、ARDS、間質性肺炎など呼吸不全を呈する炎症性疾患は、難治性・致死性の点において極めて重要な疾患群であり、有効な治療法の開発が切実に待たれている。

\*2017年度の年間入院症例数（延べ）：

1. 原発性肺癌	513
2. 間質性肺炎	63
3. 呼吸器感染症	27
4. 原発性肺癌以外の悪性腫瘍	18
5. 非結核性抗酸菌症	15
6. 慢性閉塞性肺疾患	15
7. サルコイドーシス	8

\*チャートラウンド及び回診を毎週火曜日午後行っている。

\*呼吸器内科、呼吸器外科、放射線診断部、放射線治療部の医師が参加するカンファレンスを呼吸器 Cancer Board として毎週木曜日夕方に開催しており、悪性腫瘍のみならず、その他の多彩な呼吸器疾患についても含めて、診断・治療方針を集学的に検討し、個々の症例に応じた最善の診療が行われるように努力している。

## 教育

卒前教育では、第4学年の系統講義で、呼吸器内科学の基本的事項・疾患についての概念・病態生理・診断・治療法などの習得を目標として、8単位の講義を行っている。第5学年と第6学年に行う臨床統合講義では、代表的呼吸器疾患として原発性肺癌と気胸をとり上げ、呼吸器外科と協力して、各々の疾患・病態についてのさらに深い理解と最新の知見の習得を目指している。

第5学年で行われる呼吸器内科クリニカル・クラークシップでは、担当医療チームの一員として、呼吸器疾患症例2症例程度を担当し、問診、身体診察法、画像所見や検査所見を含めた診断、治療法の選択など実際の呼吸器疾患の診療に必要な事項を、学生自ら積極的に習得することを目標としている。また、必修セミナーとして、胸部X線写真読影と聴診を取り入れており、学生から好評を得ている。

第5学年終盤に行われるエレクトティブ・クラークシップでは、呼吸器内科のコンサルトチームと行動を共にし、他科からの多彩な症例のコンサルテーションや救急外来受診症例の診療にあたり、クリニカル・クラークシップとは異なる臨床実習を体験することに主眼を置いている。さらに大学病院とは異なる臨床の場を経験すべく、市中の第一線の基幹病院での実習も組み入れて、各病院の呼吸器専門医の先生方から御指導頂いている。

卒後教育では、呼吸器内科医（病院診療医と助教）が研修医とチームを組み、症例について診療しながら、呼吸器疾患の診断・治療に必要な知識・技能が習得できるよう研修医を指導している。また、肺癌診療における薬物療法、胸部画像診断などのセミナーも定期的に行っている。

## 研究

肺癌、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺炎、呼吸器感染症などを主な対象として、その病態の解明と診断・治療法の開発にむけて、基礎的・臨床的研究を行っている。呼吸器外科との協力で、切除肺癌組織を用いたの遺伝子解析や、気道上皮細胞・線維芽細胞・平滑筋細胞などを用いた細胞レベルでの研究、遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルでの研究など、多方面に及んでおり、方法論も疫学的、臨床病理学的手法から分子細胞生物学的方法までを駆使して、精力的に行われている。その成果は、日本呼吸器学会・日本癌学会・

ATS・ERS・APSR・AACRなどの国内外の関連学会において発表され、また国際誌に掲載されている。

\*主な研究テーマは、以下の通り：

呼吸器疾患の疾患感受性遺伝子の検索とその病態生理的意義の解明

遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルの解析

肺癌におけるDNAメチル化・ヒストン修飾やmiRNAに関する解析と臨床応用

肺癌における新たなドライバー変異の検索と薬剤耐性化機構の解明

気管支喘息・COPDにおける気道上皮細胞・線維芽細胞の創傷治癒・リモデリングにおける機能変化、特に上皮間葉転換における機構および様々なサイトカイン・ケモカインの役割の解明

オキシレーション法を用いた末梢気道病変の検出とその臨床応用

肺癌を中心とした癌化学療法における効果予測因子の探索

DPCデータを用いた呼吸器疾患の疫学研究

なお、教室の長瀬は、GOLD Assemblyの一員としても国内外において活躍している。

### 出版物等

1. Sato C, Okuda K, Tamiya H, Yamamoto K, Hoshina K, Narumoto O, Urushiyama H, Noguchi S, Amano Y, Watanabe K, Mitani A, Kage H, Tanaka G, Yamauchi Y, Takai D, Nagase T. Acute Arterial Thrombosis during Postoperative Adjuvant Cisplatin-based Chemotherapy for Completely Resected Lung Adenocarcinoma. *Intern Med.* 2018 Feb 15;57(4):557-561.
2. Makita K, Mikami Y, Matsuzaki H, Miyashita N, Takeshima H, Noguchi S, Horie M, Urushiyama H, Iikura M, Hojo M, Nagase T, Yamauchi Y. Mechanism of Periostin Production in Human Bronchial Smooth Muscle Cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(1-2):26-35.
3. Hiyama N, Ando T, Maemura K, Sakatani T, Amano Y, Watanabe K, Kage H, Yatomi Y, Nagase T, Nakajima J, Takai D. Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit is associated with cisplatin resistance in lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Apr 1;48(4):303-307.
4. Maemura K, Kage H, Isago H, Takeshima H, Makita K, Amano Y, Takai D, Ohishi N, Nagase T. Cerebral Arterial Air Embolism after Diagnostic Flexible Fiberoptic Bronchoscopy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pulmonol.* 2018 May 7;2018:7108215.
5. Mitani A, Jo T, Yasunaga H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Urushiyama H, Yamauchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Venous thromboembolic events in patients with lung cancer treated with cisplatin-based versus carboplatin/nedaplatin-based chemotherapy. *Anticancer Drugs.* 2018 Jul; 29(6):560-564.
6. Sakatani T, Amano Y, Sato J, Nagase T. Air embolism after CT-guided percutaneous lung biopsy. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Jul 1; 48(7):699-700.
7. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Spontaneous Transformation from EGFR and ALK Wild-Type Lung Adenocarcinoma to Neuroendocrine Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2018 Jul;13(7):e126-e128.
8. Ando T, Kage H, Saito M, Amano Y, Goto Y, Nakajima J, Nagase T. Early stage non-small cell lung cancer patients need brain imaging regardless of symptoms. *Int J Clin Oncol.* 2018 Aug;23(4):641-646.
9. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF-β

- Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 20;19(8). pii: E2460.
10. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Yamana H, Matsui H, Hasegawa W, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Effect of Hangeshashin-To (Japanese Herbal Medicine Tj-14) on Tolerability of Irinotecan: Propensity Score and Instrumental Variable Analyses. *J Clin Med.* 2018 Aug 28;7(9). pii: E246.
  11. Yokoyama A, Kage H, Ohama Y, Sato T, Miyashita N, Noguchi S, Okugawa S, Yamauchi Y, Moriya K, Nagase T. Mycobacterium heckeshornense lung infection diagnosed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Infect Chemother.* 2018 Sep;24(9):763-765.
  12. Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Sasabuchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Influence of Parkinsonism on outcomes of elderly pneumonia patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Sep;54:25-29.
  13. Watanabe K, Yasumoto A, Amano Y, Kage H, Goto Y, Yatomi Y, Takai D, Nagase T. Mean platelet volume and lymphocyte-to-monocyte ratio are associated with shorter progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated by EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoS One.* 2018 Sep 7;13(9):e0203625.
  14. Saito M, Kage H, Ando T, Sawada R, Amano Y, Goto Y, Shinoda Y, Nagase T. Prevalence of bone pain decreases as lymph node stage increases in nonsmall cell lung cancer patients. *Curr Probl Cancer.* 2019 Feb;43(1):86-91.
  15. Horie M, Miyashita N, Mattsson JSM, Mikami Y, Sandelin M, Brunnström H, Micke P, Nagase T, Saito A, Horie M, Miyashita N, Mattsson JSM, Mikami Y, Sandelin M, Brunnström H, Micke P, Nagase T, Saito A. *J Pathol.* 2018 Oct; 246(2):154-165.
  16. Maemura K, Watanabe K, Ando T, Hiyama N, Sakatani T, Amano Y, Kage H, Nakajima J, Yatomi Y, Nagase T, Takai D. Altered editing level of microRNAs is a potential biomarker in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 2018 Oct;109(10):3326-3335.
  17. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Matsui H, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Oral fluorouracil vs vinorelbine plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for stage II-IIIa non-small cell lung cancer: Propensity score-matched and instrumental variable analyses. *Cancer Med.* 2018 Oct;7(10):4863-4869.
  18. Miyashita N, Horie M, Suzuki HI, Yoshihara M, Djureinovic D, Persson J, Brunnström H, Lindskog C, Elfving H, Micke P, Saito A, Nagase T. An Integrative Analysis of Transcriptome and Epigenome Features of ASCL1-Positive Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2018 Nov; 13(11):1676-1691.
  19. Souma K, Shichino S, Hashimoto S, Ueha S, Tsukui T, Nakajima T, Suzuki HI, Shand FHW, Inagaki Y, Nagase T, Matsushima K. Lung fibroblasts express a miR-19a-19b-20a sub-cluster to suppress TGF- $\beta$ -associated fibroblast activation in murine pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2018 Nov 9; 8(1):16642.
  20. Saito A, Horie M, Micke P, Nagase T. The Role of TGF- $\beta$  Signaling in Lung Cancer Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 15;19(11). pii: E3611.
  21. Noguchi S, Saito A, Nagase T. YAP/TAZ

- Signaling as a Molecular Link between Fibrosis and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 20;19(11). pii: E3674.
22. Tamiya H, Mitani A, Saito A, Ishimori T, Saito M, Isago H, Jo T, Yamauchi Y, Tanaka G, Nagase T. Exosomal MicroRNA Expression Profiling in Patients with Lung Adenocarcinoma-associated Malignant Pleural Effusion. *Anticancer Res*. 2018 Dec; 38(12):6707-6714.
23. Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, Nambu A, Shimura E, Takamori A, Narushima S, Nakanishi W, Asada Y, Numata T, Suzukawa M, Yamauchi Y, Matsuda A, Arae K, Morita H, Hoshino T, Suto H, Okumura K, Matsumoto K, Saito H, Sudo K, Iikura M, Nagase T, Nakae S. IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. *Sci Rep*. 2018 Dec 21;8(1):18052.
24. Jo T, Michihata N, Yamana H, Sasabuchi Y, Matsui H, Urushiyama H, Mitani A, Yamauchi Y, Fushimi K, Nagase T, Yasunaga H. Reduction in exacerbation of COPD in patients of advanced age using the Japanese Kampo medicine Dai-kenchuto: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Dec 27;14:129-139.

# 消化器内科学

## 教授

小池 和彦

## 講師

多田 稔、立石 敬介、大塚 基之

## 助教

建石良介（がんプロフェッショナル養成プラン・特任講師）、  
田中康雄（特任講師）、藤永秀剛（特任講師）、中川勇人（特任講師）、  
木暮宏史、山田篤生、榎奥健一郎、早河翼、辻陽介、水野卓、内野康志、  
南達也、高原楠昊、濱田毅、中塚拓馬、齋藤友隆、中込 良、坂口賀基、  
高橋悠、新倉量太、齋藤圭

ホームページ <http://gastro.m.u-tokyo.ac.jp/med/home.html>

## 沿革と組織の概要

平成 10（1998）年度に消化器内科として発足し、現在肝胆膵及び消化管領域の診療、教育及び研究を行っている。平成 31 年 3 月の構成員は教授 1、講師 3、助教 21、特任臨床医 5、大学院生 69、研究生および留学生が数名であり、その他に、多数の国内外出張者がいる。消化器内科病床は A 棟 11 階北・南をコアとしているが、B 棟 9 階への入院患者数も多い。消化器内科の研究室は、平成 28（2016）年初旬に大半がクリニカルリサーチセンターA 棟 1 期に移転したが、一部の研究室が臨床研究棟西に残った形で研究を行っている。

## 診療

消化器内科の入院患者数は平均約 80 名、年間新入院約 2,800 名である。平均在院日数は約 10.3 日であり、一週間に約 110 名の入退院患者がある。外来患者数は月約 5,250 名、うち 135 名は新患である。月、水曜日午前に教授回診、各専門グループによる症例検討会も毎週月曜に行われている。

疾患別入院患者数では肝細胞癌が最も多く、2018 年度は延べ約 600 名の入院があった。肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法を中心とした、経皮的局所療法はおよそ年間 300 症例を数え、累積 12,000 例、世界最多の経験を有する。最近では転移性肝癌に対するラジオ波焼灼療法にも力を入れている。その他にも積極的に肝疾患診療・治療に新機軸の導入を図っている。たとえば従来慢性肝疾患の進行度は肝生検に依っていたが、FibroScan という超音波を利用して肝臓の硬さを測る機械を導入したことにより、非侵襲的な評価を可能とした。さらには、近年増加傾向が著しい非アルコール性脂肪肝疾患において非侵襲的に肝脂肪量を測定することも可能である。従来インターフェロンを必要とした C 型慢性肝炎治療において経口剤のみで 100% 近いウイルス排除が可能になった。高齢者や肝線維化進展例にとって非常に大きな朗報である。現在までに約 900 人が治療を受け、そのほとんどで著効が得られている。

胆膵領域の診療における標準的な内視鏡治療

として行われる ERCP は年間約 1,000 件施行している。内視鏡的乳頭切開術やバルーン拡張術を用いて、これまでに 1,000 例を超える胆管結石の内視鏡的治療を行っている。悪性胆道閉塞に対する標準治療となった金属ステント、特に Covered Metal Stent は開発段階から報告しており、これまでに 500 件を超える Covered Metal Stent 留置の経験がある。さらに高度な内視鏡治療として、術後腸管症例に対するバルーン内視鏡を用いた ERCP や超音波内視鏡穿刺吸引生検 (EUS-FNA) は 1,000 件、超音波内視鏡を用いたドレナージ治療を 250 件以上施行するなど、豊富な経験を持っている。他にも慢性膵炎・膵石症に対する内視鏡治療も行っている。また胆道・膵臓癌に対する化学療法にも力を注いでおり、切除部能膵癌に対して切除を目指した術前化学療法もいち早く臨床研究として報告している。膵癌・胆道癌に対する新規化学療法を先進医療として行い、新たな治療レジメンの開発に積極的に取り組んでいる。

消化管領域では、悪性腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection, ESD) を年間約 400 症例施行しており、早期の胃癌・食道癌・大腸癌治療の大部分が当科で行われている。他科との共同治療も積極的に施行しており、耳鼻咽喉科と共同で下咽頭癌に対する全身麻酔下の ESD も行っている。胃食道外科と共同で開発した非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 (NEWS) は GIST 治療から胃癌治療へと臨床応用が広がっている。以前より注力しているダブルバルーン内視鏡及びカプセル内視鏡による小腸疾患の診断と治療も年間約 320 例施行しており、また、悪性消化管狭窄に対する金属ステント留置も積極的に行っている。内視鏡治療が困難な進行癌患者に対しての治療も増加しており、分子標的治療薬を含む多彩なレジメンを駆使して、難治進行癌の集学的治療にも力を入れている。

外来での検査数は、腹部超音波は年間 12,500

件、上部消化管内視鏡は年間約 12,000 件、大腸内視鏡検査は年間約 6,000 件行われており、消化管領域では年間約 370 件の食道癌・約 660 例の胃癌・約 1300 例の大腸腫瘍の内視鏡診断を行い、その約 50% は内視鏡的切除術により治療している。切除検体を用いた基礎的研究も積極的に行っており、その成果を臨床へ還元する研究にも取り組んでいる。

## 教 育

M2 の診断学と系統講義、M3、M4 の臨床統合講義と臨床実習教育とを担当している。臨床実習であるクリニカル・クラークシップでは、学生は入院患者を実際に担当し、病棟スタッフの一員として毎朝の病棟カンファランスに出席し、病態の把握や討論および手技実習に積極的に参加するシステムをとっている。また期間中半日の外部病院実習も取り入れている。種々の消化器系疾患について具体的に学ぶとともに、全体カンファでは受け持ち症例のプレゼンテーションを行い、また教授試問の際には、海外一流誌に掲載された最新の消化器病関連論文を要約する機会がある。

卒後教育としては、当科は東京大学医学部附属病院内科研修医のローテーションに参加し、初期研修を行っている。現状では内科研修医の大多数が消化器内科の研修を 1 ヶ月～4 ヶ月間行っている。短期間で消化器内科の全領域を研修することは困難であるが、内科医としての初期トレーニングとともに、消化器内科領域の種々の検査や治療について、少しでも多くの実技を身につけられるような研修を目指している。また学会発表の指導も重視し、日本内科学会、日本消化器病学会の地方会などを中心に、初期研修医が症例報告発表をできる機会を積極的に (年 7～8 件) 設けている。一方で新たな内科専門医制度にも対応しており、消化器内科医を志す内科専攻医のみならず、消化器内科以外のサブスペシャリティに所属する内科

専攻医に対しても消化器病症例の研修指導を行っている。

当科は、東京大学大学院医学系研究科内科学専攻器官病態内科学消化器内科学として多数の大学院生（現在 69 名在籍）を受け入れ、臨床研究あるいは基礎研究の指導を行っている。

## 研究

消化器内科領域の研究テーマは基礎、臨床ともに多岐に渡っている。現在当科で行われている研究の一部を紹介すると、各種消化器癌の発癌に関する分子医学的検討、肝炎ウイルスの感染機構の解明、代謝性肝疾患の病態解明、肝再生ならびに線維化機序の解明、*Helicobacter pylori* 感染の病原性発現機構の解析、マクロ形態学と分子マーカー発現様式の関連の解明、新規の病態モデルマウスの樹立、細胞分化の追跡や幹細胞研究などに取り組んでいる。臨床観察に根ざした基礎研究が求められており、臓器透明化 や オルガノイド、liquid biopsy など、新しい方法論に基づいた臨床検体の解析を行い、研究成果の臨床への還元を目指した研究を行っている。

臨床面では、極めて活発な臨床活動のデータを多数集積かつ分析し、エビデンス作りを行なっている。さらに、代謝性因子の肝発癌への影響、大腸癌肝転移に対するラジオ波治療の有用性の検証、また薬剤治験として、進行肝臓癌に対する種々の血管増殖阻害剤の効果、C 型肝炎抗ウイルス療法時の遺伝的素因の関与、切除不能胆道癌に対する FOLFIRINOX 療法、腹膜播種を有する膵臓癌に対する腹腔内化学療法、急性胆管炎に対する抗生剤投与期間の研究、ERCP 後膵炎予防の為の膵管 stent を用いた strategy の開発、内視鏡治療後のポリグリコール酸シート被覆の効果の検証、ヘリコバクター除菌困難症例に対する個別化治療の検討など、臨床試験のプロトコール作成から実施ま

で一連の流れを作って実施して、治療効果の検証を行っている。

## おわりに

東京大学医学部消化器内科では、悪性疾患を中心とした多くの消化器疾患症例を通じて、最新・最高の臨床を実践するとともに、これに根ざした臨床・基礎・疫学研究を展開することによって、新しい医学を創造することを目標としている。

## 業績（英語論文 [抜粋]）

1. Aoki T, Yamada A, Hirata Y, Suzuki H, Nakada A, Niikura R, Seto M, Okamoto M, Koike K. Etiology and long-term rebleeding of endoscopic ulcerative lesions in the small bowel in patients with obscure gastrointestinal bleeding: A multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(7):1327-34.
2. Aoki T, Yamada A, Nagata N, Niikura R, Hirata Y, Koike K. External validation of the NOBLADS score, a risk scoring system for severe acute lower gastrointestinal bleeding. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196514.
3. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Fukayama M, Koike K. Hepatic IRS1 and ss-catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol.* 2018;53(12):1261-75.
4. Fujiwara H, Tateishi K, Kato H, Nakatsuka T, Yamamoto K, Tanaka Y, Ijichi H, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Nakai Y, Koike K. Isocitrate dehydrogenase 1 mutation sensitizes

- intrahepatic cholangiocarcinoma to the BET inhibitor JQ1. *Cancer Sci.* 2018;109(11):3602-10.
5. Fujiwara N, Nakagawa H, Enooku K, Kudo Y, Hayata Y, Nakatsuka T, Tanaka Y, Tateishi R, Hikiba Y, Misumi K, Tanaka M, Hayashi A, Shibahara J, Fukayama M, Arita J, Hasegawa K, Hirschfield H, Hoshida Y, Hirata Y, Otsuka M, Tateishi K, Koike K. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity. *Gut.* 2018;67(8):1493-504.
  6. Hakuta R, Kogure H, Nakai Y, Yamada A, Takahara N, Mizuno S, Koike K. Successful endoscopic lithotripsy using a new digital cholangioscope through an overtube placed by an enteroscope. *Endoscopy.* 2018;50(9):E269-e71.
  7. Ihara S, Hirata Y, Hikiba Y, Yamashita A, Tsuboi M, Hata M, Konishi M, Suzuki N, Sakitani K, Kinoshita H, Hayakawa Y, Nakagawa H, Ijichi H, Tateishi K, Koike K. Adhesive Interactions between Mononuclear Phagocytes and Intestinal Epithelium Perturb Normal Epithelial Differentiation and Serve as a Therapeutic Target in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(10):1219-31.
  8. Ishibashi R, Niikura R, Obana N, Fukuda S, Tsuboi M, Aoki T, Yoshida S, Yamada A, Hirata Y, Koike K. Prediction of the Clinical Outcomes of Sigmoid Volvulus by Abdominal X-Ray: AXIS Classification System. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:8493235.
  9. Kinoshita H, Hayakawa Y, Niu Z, Konishi M, Hata M, Tsuboi M, Hayata Y, Hikiba Y, Ihara S, Nakagawa H, Hirata Y, Wang TC, Koike K. Mature gastric chief cells are not required for the development of metaplasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;314(5):G583-g96.
  10. Kishikawa T, Otsuka M, Suzuki T, Seimiya T, Sekiba K, Ishibashi R, Tanaka E, Ohno M, Yamagami M, Koike K. Satellite RNA Increases DNA Damage and Accelerates Tumor Formation in Mouse Models of Pancreatic Cancer. *Mol Cancer Res.* 2018;16(8):1255-62.
  11. Koike K, Suyama K, Ito H, Itoh H, Sugiura W. Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naive chronic hepatitis B patients. *Hepatol Res.* 2018;48(1):59-68.
  12. Minatsuki C, Yamamichi N, Inada KI, Takahashi Y, Sakurai K, Shimamoto T, Tsuji Y, Shiogama K, Kodashima S, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Niwa T, Ohata K, Matsuhashi N, Ichinose M, Fujishiro M, Tsutsumi Y, Koike K. Expression of Gastric Markers Is Associated with Malignant Potential of Nonampullary Duodenal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2018;63(10):2617-25.
  13. Mizutani H, Ono S, Ushiku T, Kudo Y, Ikemura M, Kageyama N, Yamamichi N, Fujishiro M, Someya T, Fukayama M, Koike K. Transparency-enhancing technology allows three-dimensional assessment of gastrointestinal mucosa: A porcine model. *Pathol Int.* 2018;68(2):102-8.
  14. Nakagawa H, Hayata Y, Kawamura S, Yamada T, Fujiwara N, Koike K. Lipid Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(11).
  15. Nakagawa H, Hayata Y, Yamada T, Kawamura S, Suzuki N, Koike K. Peribiliary Glands as the Cellular Origin of Biliary Tract Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
  16. Nakai Y, Kogure H, Yamada A, Isayama H,

- Koike K. Endoscopic management of bile duct stones in patients with surgically altered anatomy. *Dig Endosc.* 2018;30 Suppl 1:67-74.
17. Nakayama C, Yamamichi N, Tomida S, Takahashi Y, Kageyama-Yahara N, Sakurai K, Takeuchi C, Inada KI, Shiogama K, Nagae G, Ono S, Tsuji Y, Niimi K, Fujishiro M, Aburatani H, Tsutsumi Y, Koike K. Transduced caudal-type homeobox (CDX) 2/CDX1 can induce growth inhibition on CDX-deficient gastric cancer by rapid intestinal differentiation. *Cancer Sci.* 2018; 109(12):3853-64.
18. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut.* 2018;67(10):1908-10.
19. Niikura R, Yamada A, Fujishiro M, Tanaka K, Matsuda K, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Shinozaki T, Tajiri H, Koike K. The Effects of Direct Oral Anticoagulants, Warfarin, Aspirin and Thienopyridine on the Performance of Immunochemical, Faecal, Occult Blood Tests. *Digestion.* 2018:1-10.
20. Niikura R, Yamada A, Hirata Y, Hayakawa Y, Takahashi A, Shinozaki T, Takeuchi Y, Fujishiro M, Koike K. Efficacy of Vonoprazan for Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients with Proton Pump Inhibitor-resistant Non-erosive Reflux Disease. *Intern Med.* 2018;57(17):2443-50.
21. Niikura R, Yamada A, Maki K, Nakamura M, Watabe H, Fujishiro M, Oka S, Esaki M, Fujimori S, Nakajima A, Ohmiya N, Matsumoto T, Tanaka S, Koike K, Sakamoto C. Associations between drugs and small-bowel mucosal bleeding: Multi-center capsule-endoscopy study. *Dig Endosc.* 2018;30(1):79-89.
22. Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kado A, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(32):3617-25.
23. Saito K, Isayama H, Sakamoto Y, Nakai Y, Ishigaki K, Tanaka M, Watadani T, Arita J, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hasegawa K, Fukayama M, Kokudo N, Koike K. A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) neoadjuvant chemotherapy for patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Med Oncol.* 2018;35(7):100.
24. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, Takeda T, Saito K, Umefune G, Akiyama D, Watanabe T, Takagi K, Takahara N, Hamada T, Uchino R, Mizuno S, Mouri D, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tada M, Koike K. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2018;47(7): 800-6.
25. Sakitani K, Nishizawa T, Arita M, Yoshida S, Kataoka Y, Ohki D, Yamashita H, Isomura Y, Toyoshima A, Watanabe H, Iizuka T, Saito Y, Fujisaki J, Yahagi N, Koike K, Toyoshima O. Early detection of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication due to endoscopic surveillance.

- Helicobacter*. 2018;23(4):e12503.
26. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Kishikawa T, Yamagami M, Suzuki T, Ishibashi R, Seimiya T, Tanaka E, Koike K. DHX9 regulates production of hepatitis B virus-derived circular RNA and viral protein levels. *Oncotarget*. 2018;9(30):20953-64.
  27. Takahara N, Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Saito K, Oyama H, Kanai S, Suzuki T, Sato T, Hakuta R, Ishigaki K, Takeda T, Saito T, Mizuno S, Kogure H, Tada M, Koike K. Second-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer: a single center, retrospective analysis of 294 cases. *Invest New Drugs*. 2018;36(6):1093-102.
  28. Takahashi Y, Yamamichi N, Inada KI, Shiogama K, Sakurai K, Takeuchi C, Mizutani Y, Tsutsumi Y, Koike K. Nectin1 expression is frequently decreased in gastric cancers. *Pathol Int*. 2018;68(10):557-62.
  29. Tanaka Y, Tateishi R, Koike K. Proteoglycans Are Attractive Biomarkers and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10).
  30. Uchino K, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Enoku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Shibahara J, Shiina S, Koike K. Serum levels of ferritin do not affect the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200943.
  31. Yamagami M, Otsuka M, Kishikawa T, Sekiba K, Seimiya T, Tanaka E, Suzuki T, Ishibashi R, Ohno M, Koike K. ISGF3 with reduced phosphorylation is associated with constitutive expression of interferon-induced genes in aging cells. *NPJ Aging Mech Dis*. 2018;4:11.

# 腎臓内科学・内分泌病態学

## 教授

南学正臣

## 講師

槇田紀子、田中哲洋（浜崎敬文（血液浄化療法部））

## 助教

藤田恵、伊東伸朗、中村元信、間中勝則、  
本田謙次郎、木下祐加、三村維真理、平川陽亮、  
西裕志、池田洋一郎、碓井知子

ホームページ <http://www.todai-jinnai.com>

## 組織の概要

腎臓・内分泌内科学教室の構成は、教授 1、講師 3、助教 12、医員 4、大学院生など約 90 名である。また、検査部、国際診療部、集中治療部、感染制御部、研究倫理支援室、コンピュータ画像診断学・予防医学講座などにスタッフを輩出している。当科の診療研究教育活動は、腎臓病学・内分泌学・高血圧学という相互に深い関連のある各領域の専門グループの密接な協力体制のもとに行われている。また、血液浄化療法部と共同して腎不全に対する血液透析をはじめとする血液浄化療法を、腎疾患総合医療学と共同して腹膜透析を、泌尿器科と共同して腎移植等を行っている。

## 診療

外来は、腎臓、内分泌、高血圧の各専門外来が、毎日、新患担当と再来担当を置いている。総合内科外来も分担している。また、外来腹膜透析にも 24 時間体制を敷いて、積極的に取り組んでいる。

入院は、入院棟 A 12 階北、14 階北を中心に、常時 25～30 名程度の入院患者の診療を行っている。入院患者の内訳は、糸球体腎炎、ネフローゼ、

高血圧（内分泌性も含む）、保存期腎不全、糖尿病性腎症、透析導入患者、急性腎不全、間脳下垂体疾患、副腎疾患、甲状腺疾患、副甲状腺疾患、骨ミネラル代謝疾患など多岐に渡っている。教授回診は毎週火曜日午前 10 時から行われ、新患プレゼンテーション、週間プレゼンテーションが回診に先立って行われる。また、他科に入院中の腎臓・内分泌疾患患者に対しても、コンサルトチームを組んで積極的に診療にかかわっている。

診療体制としては、研修医、病棟指導医（担当医）、専門指導医（主治医）、管理医がチームを組み、それぞれの研修医に対して責任を持つ指導医が決まっており、遺漏の無いよう留意されている。診療方針は、腎臓カンファ、内分泌カンファを経て、最終的に回診前のプレゼンテーションでチェックされる。診療手技としては、腎生検、各種内分泌負荷試験、超音波診断、血液透析の準備施行などがある。腎生検症例の病理組織検討会として病理部やアレルギー・リウマチ内科、小児科の医師らを交えて議論する腎生検カンファレンスを月 1 回、また腎移植症例を泌尿器科と合同で議論する腎移植カンファレンスを月 1 回開催している。

また、血液浄化療法部の運営に全面的に協力しており、東大病院の全入院患者を対象に、他の疾患で他科に入院中の患者に対する慢性血液透析療法を担っているほか、心臓、血管手術などに伴う急性腎障害に対する血液透析療法を行っている。さらに、移植外科と協力しての肝臓移植前後の血漿交換、その他の疾患に対する吸着療法なども行っている。

内分泌疾患の診断にあたっては、静脈サンプリング、各種画像診断などを放射線科と協力して推進している。内分泌疾患の治療では、放射線科と共同してバセドウ病に対する放射性ヨード治療を行っている。また、間脳下垂体疾患、副腎疾患、甲状腺クリーゼ、甲状腺腫瘍、副甲状腺腫瘍等に対しては、脳神経外科・泌尿器科・乳腺内分泌外科等と緊密な関係を取りつつ診療に当たっている。

## 教 育

卒前教育として、診断学、内科系統講義、内科臨床講義とクリニカルクラークシップを分担して行っている。講義内容は腎臓病学、内分泌学である。クリニカルクラークシップではそれぞれの領域の多様な症例を専門的な立場からより深く解説するとともに、特に末期腎不全医療としての血液透析の実際にも触れられるようにしている。また、糖尿病・代謝内科・循環器内科・老年病科との合同で臨床研究者育成プログラムの *Metabolism Research Course* を推進している。

卒後教育については、通年（1期は1ないし2ヶ月間）にわたって、病棟で研修医の指導を行っている。各研修医には腎臓および内分泌専門の若手医局員および助教がチームを組んで、責任をもって指導をおこなっている。毎週木曜日は、腎臓・内分泌内科の入院患者だけでなく、循環器内科、消化器内科などの他内科および、外科（特に心臓外科、血管外科）を含んだ他科の透析患者・血液浄化療法施行患者を対象とした血液浄化療法室の

カンファランスを行っている。

月1回の症例検討会は、研修医および若手医局員の教育に重要な役割を果たしている。

## 研 究

大きく腎臓と内分泌に分かれるが、高血圧などではオーバーラップする面もある。

### （腎臓）

1. 慢性腎臓病の進行機序の解明と治療法の開発  
（低酸素、酸化ストレス、小胞体ストレス、カルボニルストレス、エピジェネティクスなどの観点から）
2. 進行性腎障害におけるエピジェネティック異常に関する研究
3. 非典型溶血性尿毒症症候群に関する研究
4. 尿蛋白の機序と腎蛋白代謝の研究
5. 腎生検組織所見と発症頻度・長期予後の検討
6. 体液量調節および高血圧発症における腎近位尿細管輸送の意義
7. Na-HCO<sub>3</sub> 共輸送体 NBCe1 の生理的病態的意義

### （内分泌）

1. ミネラル・骨代謝異常症の病因と治療法の検討
2. Gタンパク質共役受容体を介する情報伝達と疾患の分子メカニズムの解析
3. Gタンパク質共役受容体を標的とする新しい薬剤・制御法のデザイン

なお、症例検討会の後に研究カンファランスが開かれ、教授から大学院生まで教室員全員の研究発表、外部講師を招いての講演、学会予行などが行われている。

## 血液浄化療法部

はじめに

本部門は本院中央診療施設の一つとして平成12年に設置、稼働するようになったもので、東京

大学医学部附属病院としては比較的新しい部門の一つである。従来、腎不全は各科でそれぞれ対応してきたが、このような対応は設備・人的資源の面から非効率的であるため、関係各科の連携を企図して設立された。平成18年12月より中央診療棟2での診療を新たに開始し、現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室1床を含む12床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し、血液透析のみならず、血漿交換療法、免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で、器械情報・生体情報・会計情報を電子情報として確保し、当院の院内システムHISへと情報のリンクを可能とした。同時に当部門が業務担当しているICU透析、持続透析、血漿交換等の器械情報をクラウド化することで、院内のどこからでもリアルタイムにモニターを可能とした。機器統一を図ることで、このような高度の安全性・透明性・教育性を確保している。

#### ① 教育

卒前教育はM2の系統講義等を行っており、内容は腎不全の病態の理解、腎疾患の自然経過と治療、近年透析導入患者の第一位疾患として急増している糖尿病性腎症の病態と臨床研究についてである。BSLは血液浄化療法部としては行っていないが、腎臓・内分泌内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。近年、救急部・集中治療部との合同で臨床研究者育成プログラムにCritical care nephrology コースを推進している。卒後研修教育では、後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から、日々行われている持続的血液濾過療法、血漿交換、DFPP、LCAP、GCAPなどの特殊治療における病態の把握と処方決め方を実践的に教え、これらをアフレス治療法ポケットマニュアル(第二版)・CRRTポケットマニュアルの2部構成にマニュアル化した。なお、アフレス治療法ポケットマニユア

ル(第二版)は日本語の他に英語・中国語に翻訳され、好評を博している。

#### ② 診療

末期腎不全の透析導入、各科に検査・治療目的で入院した維持血液透析患者の入院透析、ICU急性腎不全症例の持続的血液濾過透析及び血液透析、神経疾患・自己免疫疾患・肝移植前後の血漿交換、免疫吸着療法、白血球除去療法など多彩な血液浄化療法を行っている。腹膜透析の導入や維持管理も、腎臓・内分泌内科と連携しながら積極的に行っている。また、担癌患者などの難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法(CART)を各科と協力の上で行っている。国際的にはAKIN(Acute Kidney Injury Network)、ADQI(Acute Dialysis Quality Initiative)に参加している。

#### ③ 研究

当院の特殊性を生かして、肝移植後に血漿交換療法を行った症例における予後を決める因子の解明を移植外科の協力の下に行った。また、パルスフォトメトリー法を用いた無侵襲ヘモグロビンメーターの開発を行い、国際支援に運用している。更に、ネフローゼ症候群感受性遺伝子に関与するGenome wide association study及びその機能解析、関連解析が進行している。腎代替療法導入期の因子と長期予後との関連を明らかにするための研究を進めている。基礎研究では、急性腎不全の病態解明、急性腎不全モデルを用いた再生医療の研究、マウス進行性腎障害モデルの樹立等をおこない、ヒト型L-FABPを中心とした腎疾患バイオマーカーと病態の分子生物学的、生理学的研究、疫学研究、更には尿バイオマーカーによる国際協力を広く行っている。

## 出版物等

- (1) Kinoshita Y, Takashi Y, Ito N, Ikegawa S, Mano H, Ushiku T, Fukayama M, Nangaku M, Fukumoto S. Ectopic expression of Klotho in fibroblast growth factor 23 (FGF23)-producing tumors that cause tumor-induced rickets/osteomalacia (TIO). *Bone Rep.* 2018 Dec 31;10:100192. doi: 10.1016/j.bonr.2018.100192. eCollection 2019 Jun. PubMed PMID: 30627598; PubMed Central PMCID: PMC6321977.
- (2) Mimura I, Nangaku M. The Lasker Prize award 2018: histones "tail" the story. *Kidney Int.* 2018 Dec;94(6):1032-1034. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.005. PubMed PMID: 30466557.
- (3) de Zeeuw D, Renfurm RW, Bakris G, Rossing P, Perkovic V, Hou FF, Nangaku M, Sharma K, Heerspink HJL, Garcia-Hernandez A, Larsson TE. Efficacy of a novel inhibitor of vascular adhesion protein-1 in reducing albuminuria in patients with diabetic kidney disease (ALBUM): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec;6(12):925-933. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30289-4. Epub 2018 Nov 6. PubMed PMID: 30413396.
- (4) Hayase N, Doi K, Hiruma T, Inokuchi R, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Morimura N. Damage-associated molecular patterns in intensive care unit patients with acute liver injuries: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(41):e12780. doi: 10.1097/MD.00000000000012780. PubMed PMID: 30313098; PubMed Central PMCID: PMC6203498.
- (5) Hirakawa Y, Miura R, Sasaki Y, Yoshida Y, Mimura I, Katsura M, Shintani-Domoto Y, Ogawa M, Hayashi A, Nangaku M. Nutcracker Syndrome with the Superimposition of Thin Basement Membrane Syndrome. *Intern Med.* 2019 Feb 1;58(3):411-414. doi: 10.2169/internalmedicine.1433-18. Epub 2018 Sep 12. PubMed PMID: 30210125; PubMed Central PMCID: PMC6395115.
- (6) Miyamoto Y, Hamasaki Y, Matsumoto A, Doi K, Noiri E, Nangaku M. Prediction of immunoglobulin M reduction via therapeutic dose of simple plasma exchange and double filtration plasmapheresis using membrane separation in patients with hyperviscosity syndrome caused by Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Apher.* 2018 Oct;33(5):611-615. doi: 10.1002/jca.21655. Epub 2018 Sep 6. PubMed PMID: 30188580.
- (7) Nakamura Y, Kurata Y, Hamasaki Y, Nangaku M. Extraperitoneal Placement of a Peritoneal Dialysis Catheter. *Intern Med.* 2019 Jan 1;58(1):147-148. doi: 10.2169/internalmedicine.1396-18. Epub 2018 Aug 24. PubMed PMID: 30146595; PubMed Central PMCID: PMC6367099.
- (8) Hasegawa S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018 Sep;27(5):331-338. doi: 10.1097/MNH.0000000000000431. Review. PubMed PMID: 30067604.
- (9) Tanaka S, Sugiura Y, Saito H, Sugahara M, Higashijima Y, Yamaguchi J, Inagi R, Suematsu M, Nangaku M, Tanaka T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice. *Kidney Int.* 2018 Nov;94(5):912-925. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.025. Epub 2018 Jul 16. PubMed PMID: 30021702.

- (10) Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K, Mikami K, Tanaka T, Wada T, Watada H, Ueki K, Nangaku M; Research Working Group for Establishing Guidelines for Clinical Evaluation of Chronic Kidney Disease. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease : AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Dec;22(6):1446-1475. doi: 10.1007/s10157-018-1615-x. PubMed PMID: 30006871.
- (11) Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M. Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1815-1824. doi: 10.3324/haematol.2018.190728. Epub 2018 Jul 5. PubMed PMID: 29976744; PubMed Central PMCID: PMC6278973.
- (12) Horita S, Simsek E, Simsek T, Yildirim N, Ishiura H, Nakamura M, Satoh N, Suzuki A, Tsukada H, Mizuno T, Seki G, Tsuji S, Nangaku M. SLC4A4 compound heterozygous mutations in exon-intron boundary regions presenting with severe proximal renal tubular acidosis and extrarenal symptoms coexisting with Turner's syndrome: a case report. *BMC Med Genet*. 2018 Jun 18;19(1):103. doi: 10.1186/s12881-018-0612-y. PubMed PMID: 29914390; PubMed Central PMCID: PMC6006740.
- (13) Anusornvongchai T, Nangaku M, Jao TM, Wu CH, Ishimoto Y, Maekawa H, Tanaka T, Shimizu A, Yamamoto M, Suzuki N, Sassa R, Inagi R. Palmitate deranges erythropoietin production via transcription factor ATF4 activation of unfolded protein response. *Kidney Int*. 2018 Sep;94(3):536-550. doi: 10.1016/j.kint.2018.03.011. Epub 2018 Jun 7. PubMed PMID: 29887316.
- (14) Inoue K, Leung AM, Sugiyama T, Tsujimoto T, Makita N, Nangaku M, Ritz BR. Urinary Iodine Concentration and Mortality Among U.S. Adults. *Thyroid*. 2018 Jul;28(7):913-920. doi: 10.1089/thy.2018.0034. PubMed PMID: 29882490.
- (15) Matsuura R, Srisawat N, Claire-Del Granado R, Doi K, Yoshida T, Nangaku M, Noiri E. Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 2018 Feb 3;3(3):677-683. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.013. eCollection 2018 May. PubMed PMID: 29854976; PubMed Central PMCID: PMC5976819.
- (16) Saito H, Tanaka T, Tanaka S, Higashijima Y, Yamaguchi J, Sugahara M, Ito M, Uchida L, Hasegawa S, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M. Persistent expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and M2 macrophage markers and chronic fibrosis after acute kidney injury. *Physiol Rep*. 2018 May;6(10):e13707. doi: 10.14814/phy2.13707. PubMed PMID: 29845768; PubMed Central PMCID: PMC5974714.
- (17) Nangaku M. Introduction: Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol*. 2018 May;38(3):207. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.03.001. PubMed PMID: 29753397.
- (18) Shinozaki-Ushiku A, Higashihara T, Ikemura M, Sato J, Nangaku M, Ushiku T, Fukayama M. Glomeruloid hemangioma associated with TAFRO syndrome. *Hum Pathol*. 2018 Dec;82:172-176. doi: 10.1016/j.humpath.2018.04.011. Epub 2018 Apr 25. PubMed PMID: 29702119.

- (19) Isshiki R, Asada T, Sumida M, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Doi K. Modest Impact of Serial Measurements of Acute Kidney Injury Biomarkers in an Adult Intensive Care Unit. *Nephron*. 2018;139(3):243-253. doi: 10.1159/000488219. Epub 2018 Apr 3. PubMed PMID: 29614509.
- (20) Hirakawa Y, Mizukami K, Yoshihara T, Takahashi I, Khulan P, Honda T, Mimura I, Tanaka T, Tobita S, Nangaku M. Intravital phosphorescence lifetime imaging of the renal cortex accurately measures renal hypoxia. *Kidney Int*. 2018 Jun;93(6):1483-1489. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.015. Epub 2018 Mar 30. PubMed PMID: 29606399.
- (21) Yamamura T, Nozu K, Ueda H, Fujimaru R, Hisatomi R, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Sawai T, Minamikawa S, Kaito H, Matsuo M, Iijima K. Functional splicing analysis in an infantile case of atypical hemolytic uremic syndrome caused by digenic mutations in C3 and MCP genes. *J Hum Genet*. 2018 Jun;63(6):755-759. doi: 10.1038/s10038-018-0436-9. Epub 2018 Mar 19. PubMed PMID: 29556035.
- (22) Fukasawa C, Ooishi S, Kumagai T, Koshiishi M, Sueki Y, Nakajima K, Mitsumori T, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Kirito K. [Atypical hemolytic uremic syndrome in an elderly patient successfully treated with eculizumab]. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(2):182-186. doi: 10.11406/rinketsu.59.182. Japanese. PubMed PMID: 29515071.
- (23) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Oct;22(5):1088-1099. doi: 10.1007/s10157-018-1549-3. Epub 2018 Mar 6. Erratum in: *Clin Exp Nephrol*. 2019 Apr 23;. PubMed PMID: 29511899; PubMed Central PMCID: PMC6437120.
- (24) Mimura I, Hirakawa Y, Kanki Y, Nakaki R, Suzuki Y, Tanaka T, Aburatani H, Nangaku M. Genome-wide analysis revealed that DZNep reduces tubule-interstitial fibrosis via down-regulation of pro-fibrotic genes. *Sci Rep*. 2018 Feb 28; 8(1):3779. doi: 10.1038/s41598-018-22180-5. PubMed PMID: 29491489; PubMed Central PMCID: PMC5830881.
- (25) Usui T, Hanafusa N, Yasunaga H, Nangaku M. Association of dialysis with in-hospital disability progression and mortality in community-onset stroke. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Feb 22. doi: 10.1111/nep.13242. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29468787.
- (26) Kashihara N, Nangaku M, Ito S, Nishiyama A, Harris D. The Sendai declaration for the eradication of kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Feb; 22(1):1-2. doi: 10.1007/s10157-018-1535-9. PubMed PMID: 29372473.
- (27) Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Isshiki R, Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Morimura N, Doi K. Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care*. 2018 Jan 17;8(1):8. doi: 10.1186/s13613-018-0355-0. PubMed PMID: 29344743; PubMed Central PMCID: PMC5772346.
- (28) Tojo A, Hatakeyama S, Nangaku M, Ishimitsu T. H(+)-ATPase blockade reduced renal gluconeogenesis and plasma glucose in a diabetic rat model. *Med Mol Morphol*. 2018 Jun;51(2):89-95. doi: 10.1007/s00795-017-0175-6. Epub 2018 Jan 9. PubMed

- PMID: 29318388; PubMed Central PMCID: PMC5960008.
- (29) Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Aug;22(4):979-980. doi: 10.1007/s10157-017-1524-4. Epub 2017 Dec 27. PubMed PMID: 29282571.
- (30) Kanda E, Usui T, Kashihara N, Iseki C, Iseki K, Nangaku M. Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for the future incidence of end-stage renal disease in general Japanese population: community-based cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Apr; 22(2):318-327. doi: 10.1007/s10157-017-1463-0. Epub 2017 Sep 7. PubMed PMID: 28884361; PubMed Central PMCID: PMC5838149.
- (31) Kato H, Nangaku M, Hirakata H, Wada T, Hayashi T, Sato H, Yamazaki Y, Masaki T, Kagimura T, Yamamoto H, Hase H, Kamouchi M, Imai E, Mizuno K, Iwasaki M, Akizawa T, Tsubakihara Y, Maruyama S, Narita I. Erratum to: Rationale and design of observational clinical Research In chronic kidney disease patients with renal anemia: renal prognosis in patients with Hyporesponsive anemia To Erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN Trial). *Clin Exp Nephrol*. 2018 Feb;22(1):85-86. doi: 10.1007/s10157-017-1461-2. PubMed PMID: 28875480.
- (32) Horie S, Oya M, Nangaku M, Yasuda Y, Komatsu Y, Yanagita M, Kitagawa Y, Kuwano H, Nishiyama H, Ishioka C, Takaishi H, Shimodaira H, Mogi A, Ando Y, Matsumoto K, Kadowaki D, Muto S. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Feb;22(1):210-244. doi:10.1007/s10157-017-1448-z. Review. PubMed PMID: 28856465; PubMed Central PMCID: PMC5805816.
- (33) Komaru Y, Inokuchi R, Ueda Y, Nangaku M, Doi K. Use of the anion gap and intermittent hemodialysis following continuous hemodiafiltration in extremely high dose acute-on-chronic lithium poisoning: A case report. *Hemodial Int*. 2018 Jan;22(1):E15-E18. doi: 10.1111/hdi.12583. Epub 2017 Aug 10. PubMed PMID: 28796408.
- (34) Usui T, Kanda E, Iseki C, Iseki K, Kashihara N, Nangaku M. Observation period for changes in proteinuria and risk prediction of end-stage renal disease in general population. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Sep;23(9):821-829. doi: 10.1111/nep.13093. Epub 2018 Mar 2. PubMed PMID: 28635004; PubMed Central PMCID: PMC6120455.

# 代謝・栄養病態学

## 教授

山内敏正（平成30年7月～）

## 講師

脇裕典（平成30年11月～）

## 特任講師

飯塚陽子

## 助教

岡崎啓明、岡崎由希子、高瀬暁、青山倫久、高梨幹生、五十嵐正樹、桜井賛孝

ホームページ <http://dm.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

1998年の内科再編に伴い、当時のナンバー内科から糖尿病・代謝病学を専門とする医師が集まり、代謝栄養病態学講座、糖尿病・代謝内科学講座が設立された。初代教授は木村哲、2代目教授は藤田敏郎、3代目教授（初代専任教授）は門脇孝、そして現教授は山内敏正（平成30年7月～）である。現在の教室員は上記スタッフに加え、医員・研究員11、専門研修医2、大学院生15、その他計56名であり、糖尿病・代謝内科として糖尿病を中心とした代謝疾患全般にわたる診療、教育、研究に携わっている。また、糖尿病・生活習慣病予防講座特任教授1（門脇孝、平成30年6月～）、病態栄養治療部准教授1（窪田直人）、先進代謝病態学講座特任准教授2（岩部美紀、岩部真人、平成30年11月～）、ゲノム医学研究支援センター特任准教授1（庄嶋伸浩）、健康空間情報学講座特任准教授1（脇嘉代）、検査部講師1（蔵野信）、分子糖尿病科学講座特任助教1（笹子敬洋、平成30年8月～）、東京大学保健・健康推進本部助教2（岡崎佐智子、山田朋英、～平成30年12月）、検診部特任助教1（升田紫）も診療、教育、研究

に携わっている。病棟は入院棟A12階北を中心としている。

## 診療

糖尿病、脂質異常症、肥満症などの代謝疾患を対象とし、これらの代謝異常に基づく臓器障害（動脈硬化性疾患、腎障害、神経障害、眼疾患など）の診療を行っている。病態の背景にある生活習慣に対し合理的対応を行い、さらに代謝疾患の分子病態と遺伝要因を明らかにし、先進的医療を推進している。疾患の性質上、外来診療の比重が大きい。糖尿病・代謝内科が開設されてからは、入院患者数も増加している。外来診療は糖尿病・代謝内科外来を毎日午前・午後、それぞれ4～13ブース行い、外来受診者数は1日平均約166人（新患270人、延数40,597人）であった。栄養指導、透析予防指導、外来糖尿病教室、バストウエイト教室など患者教育にも配慮している。足外来を開設し、糖尿病療養指導士資格を持つ看護師が中心になって患者のフットケアを担当している。

入院診療では入院棟A12階北を固有床として、腎臓・内分泌内科と協力して病棟運営を行っている。

る。行事としては毎週月曜日にチャートラウンド、回診を行って入院症例の検討を行っている。基準病床割り当ては 28 床で、今年度の年間新入院数は 576 人であった。診療方針としては、患者の全身に眼を向け、病態生理を総合的に深く理解し、最新の治療の進歩を取り入れた、患者さんにベストの医療をめざしている。具体的には、月曜日から金曜日まで連日開催されている入院糖尿病教室による患者教育、食事療法や運動療法の指導、自己血糖測定指導、服薬・インスリン自己注射の指導、低血糖に対する対処法などきめ細かな患者指導を行っている。同時に、糖尿病性昏睡をはじめとする急性の代謝失調に対して迅速な対応を行っている。検査部・薬剤部・栄養管理室と連携を図り、病棟薬剤師、病棟管理栄養士が常時業務に従事している。更に、他科からの依頼も外科系を含め病院全体から多く、糖尿病専門医による往診を毎日行っている。

## 教育

教育にも大きな力を注ぎ、医学部学生に対して、M2 の臨床診断学実習、内科系統講義、M3 のクリニカルクラークシップとエレクティブクラークシップ、M4 の統合臨床講義を担当している。臨床診断学実習では診断の基本的な手技から指導し、系統講義では糖尿病など代謝学の基礎的事項を、統合臨床講義では実際の症例をもとに代謝疾患の講義をしている。クリニカルクラークシップでは、助教が中心となって、患者に対する医療面接や身体所見の取り方など実際の患者との接触を通じて、診療参加型の臨床実習を行っている。さらに、教授による糖尿病臨床セミナーや口頭試問等を通して、糖尿病・代謝疾患について一層理解を深めることを目指している。

卒業後教育では、初期研修医・後期研修医に対し、総合内科チームおよびコンサルトチームがつき、チャートラウンド、回診、カンファランスを通じ

て、糖尿病・代謝疾患を中心に患者の全身に目を配った全人的治療を行えるように内科医としての基本教育を行うとともに、内科セミナー・グラウンドカンファランスによる専門教育も行っている。また研修医が日本内科学会などの地方会で症例報告を行うよう指導している。

## 研究

分子生物学的・分子遺伝学的手法を用いて、糖尿病・代謝疾患の成因解明と治療法確立に向けた最先端の研究を行っている。

### 1) 2 型糖尿病やメタボリックシンドロームの発症の分子機構や遺伝素因の解明

各臓器でのインスリンやアディポカインの情報伝達経路とその生理的役割、さらにはインスリン分泌機構の解明、および 2 型糖尿病や肥満によるそれらの異常の分子メカニズムを発生工学的手法を用いてモデル動物を作製し解析している。また、理化学研究所やコホートと共同で、日本人における 2 型糖尿病感受性遺伝子多型の探索研究を実施している。さらに、糖尿病モデル動物や培養細胞におけるインスリン抵抗性の機序を解析することによって、糖尿病の病態解明や新規治療法の確立を試みている。特に、アディポネクチンなど脂肪細胞から分泌されるアディポカインの病態生理学的役割、あるいは我々が同定したアディポネクチン受容体 AdipoR を介する作用機構の解明、アディポネクチン受容体活性化低分子化合物（アディポロン）の開発、膵β細胞の増殖期機構、食欲調節機構と全身のエネルギー代謝に及ぼす影響、臓器間ネットワークと糖代謝・エネルギー代謝調節、褐色・白色脂肪細胞における転写・エピゲノム制御の解明などについて研究を行っており、これらが糖尿病やメタボリックシンドロームの新しい治療法の開発につながるものと期待している。

### 2) 動脈硬化症及び脂質代謝

動脈硬化症の発症・進展に関与する代謝学的な

危険因子の意義について研究している。特に、脂質の蓄積に關与する遺伝子と肥満、脂肪肝、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症の病態生理の關連について、分子生物学や発生工学などの手法を用いて調べている。

### 3) 臨床疫学研究

糖尿病合併症予防のための戦略研究 (J-DOIT3) 追跡研究や診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (J-DREAMS)、メタボリックシンドロームなどの臨床的に重要なテーマに關する疫学的解析、新規糖尿病治療薬の開発を目指した臨床研究などを実施している。

### 出版物等

- Adachi T, Imanishi N, Ogawa Y, Furusawa Y, Izumida Y, Izumi Y, Suematsu M: Survey on patients with undiagnosed diseases in Japan: potential patient numbers benefiting from Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD). *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Nov 20;13(1):208.
- Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O, Rose L, Liang B, Buchholtz K, Horio H, Kadowaki T: Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes. Metab.* 20:2885-2893, 2018
- Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Fukayama M, Koike K: Hepatic IRS1 and beta-catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol* 53(12): 1261-1275, December 2018.
- Haneda M, Kadowaki T, Ito H, Sasaki K, Hiraide S, Ishii M, Matsukawa M, Ueno M: Safety and efficacy of teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired renal function: Interim report from post-marketing surveillance. *Diabetes Ther.* 9:1083-1097, 2018
- Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K, Nishimura K, Kaneko G, Maruyama N, Nakanishi N, Watanabe Y, Gouda M, Iijima H: Long-term safety and efficacy of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2018 Jan; 20(1):77-84.
- Kadowaki T, Haneda M, Ito H, Ueno M, Matsukawa M, Yamakura T, Sasaki K, Kimura M, Iijima H: Safety and efficacy of long-term treatment with teneligliptin: Interim analysis of a post-marketing surveillance of more than 10,000 Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Feb; 19(2):83-91.
- Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K, Nishimura K, Kaneko G, Maruyama N, Nakanishi N, Gouda M, Iijima H, Watanabe Y: Efficacy and safety of teneligliptin added to canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparative study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb; 20(2):453-457
- Kadowaki T, Sasaki K, Ishii M, Matsukawa M, Ushirogawa Y: Efficacy and safety of teneligliptin 40 mg in type 2 diabetes: A pooled analysis of two phase III clinical studies. *Diabetes Ther.* 9:623-636, 2018
- Kadowaki T, Haneda M, Ito H, Sasaki K, Hiraide S, Matsukawa M, Ueno M:

- Relationship of eating patterns and metabolic parameters, and teneligliptin treatment: Interim results from post-marketing surveillance in Japanese type 2 diabetes patients. *Adv. Ther.* 35:817-831, 2018
10. Kadowaki T, Sarai N, Hirakawa T, Taki K, Iwasaki K, Urushihara H: Persistence of oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class, patient characteristics and severity of renal impairment: A Japanese database analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 20:2830-2839, 2018
  11. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, Okamura T, von Eynatten M, Wanner C, Koitka-Weber A: Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *J. Diabetes Investig.* 2018 Nov 9.
  12. Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, Awazawa M, Umehara T, Iwane A, Kobayashi N, Okazaki Y, Kubota N, Suzuki R, Waki H, Horiuchi K, Hamakubo T, Kodama T, Aoe S, Tobe K, Kadowaki T, Ueki K. The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis. *Mol. Cell Biol.* Aug 15;38:e00116-00118, 2018.
  13. Kubota T, Inoue M, Kubota N, Takamoto I, Mineyama T, Iwayama K, Tokuyama K, Moroi M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-induced M2a-subtype macrophage activation in obesity. *Nat. Commun.* 9:4863, 2018.
  14. Nohara A, Ohmura H, Okazaki H, Ogura M, Kitagawa K, Koseki M, Sato K, Tsukamoto K, Yamashita S; Japan Atherosclerosis Society Working Group on Statement for Appropriate Use of PCSK9 Inhibitors: Statement for Appropriate Clinical Use of PCSK9 Inhibitors. *J Atheroscler Thromb.* 25(8):747-750, 2018.
  15. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Structure and Function Analysis of Adiponectin Receptors toward Development of Novel Antidiabetic Agents Promoting Healthy Longevity. *Endocr. J.* 65, 971-977, 2018 Oct 3.
  16. Ota S, Horisaki R, Kawamura Y, Ugawa M, Sato I, Hashimoto K, Kamesawa R, Setoyama K, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H. Ghost cytometry. *Science.* 2018 Jun 15;360(6394):1246-1251. doi: 10.1126/science.aan0096
  17. Pinto S, Waki K, Chiovato L, De Cata P, Dagliati A, Tibollo V, Ruvolo G, Bellazzi R. Smartphone-Based Self-Management of Non-Insulin-Dependent Diabetes: A Japanese System at Use by an Italian Patients' Cohort. *J Diabetes Sci Technol.* 2018 Jul; 12(4): 903-904. doi: 10.1177/1932296818763884.
  18. Suzuki R, Eiki J, Moritoyo T, Furihata K, Wakana A, Ohta Y, Tokita S, Kadowaki T. Effect of short-term treatment with sitagliptin or glibenclamide on daily glucose fluctuation in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 20:2274-2281, 2018
  19. Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Yamauchi T, Araki SI, Tanaka N, van Zuydam NR, Ahlqvist E, Toyoda M, Umezono T, Kawai K, Imanishi M, Watada H, Suzuki D, Maegawa H, Babazono T, Kaku K, Kawamori R; SUMMIT Consortium, Groop LC, McCarthy MI, Kadowaki T, Maeda S: A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with

- type 2 diabetes. *PLoS One* 13:e0208654, 2018
20. Ueda K, Takimoto E, Lu Q, Liu P, Fukuma N, Adachi Y, Suzuki R, Chou S, Baur W, Aronovitz MJ, Greenberg AS, Komuro I, Karas RH. Membrane-Initiated Estrogen Receptor Signaling Mediates Metabolic Homeostasis via Central Activation of Protein Phosphatase 2A. *Diabetes* 67:1524-1537, 2018
  21. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Weekly Versus Daily Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Therapy for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):e52-e55.
  22. Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K, Shojima N, Ananiadou S, Nom H, Yamauchi T, Kadowaki T. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul;20(7):1787-1792.
  23. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jul;20(7):1755-1761.
  24. GBD 2016 Alcohol Collaborators (incl. Yamada T). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1015-1035.
  25. GBD 2017 SDG Collaborators (incl. Yamada T). Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10; 392(10159):2091-2138.
  26. GBD 2017 Population and Fertility Collaborators (incl. Yamada T). Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1995-2051.
  27. GBD 2017 Risk Factor Collaborators (incl. Yamada T). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1923-1994.
  28. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (incl. Yamada T). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858.
  29. GBD 2017 Mortality Collaborators (incl. Yamada T). Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1684-1735.
  30. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators (incl. Yamada T). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden

---

of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-1922.

31. Yanagida K, Igarashi H, Yasuda D, Kobayashi D, Ohto-Nakanishi T, Akahoshi N, Sekiba A, Toyoda T, Ishijima T, Nakai Y, Shojima N, Kubota N, Abe K, Kadowaki T, Ishii S, Shimizu T. The G $\alpha$ 12/13-coupled receptor LPA4 limits proper adipose tissue expansion and remodeling in diet-induced obesity. *JCI Insight* 3:97293, 2018.

# 血液・腫瘍病態学

## 教授

黒川峰夫

## 講師

中原史雄、正本庸介

## 助教

中崎久美、田岡和城、遠山和博、藤岡洋成、牧宏彰、本田晃、  
安永愛、志村有香

ホームページ <http://www.u-tokyo-hemat.com/>

## 沿革と組織の概要

1998年5月の病院診療科再編成により各内科講座の血液グループが合併し血液・腫瘍内科の診療が開始されました。2005年に黒川峰夫が教授に就任し、現在に至っています。

血液・腫瘍内科は多岐にわたる血液疾患の外来・入院診療を行うとともに、医学部教育、血液・腫瘍病態学専攻の大学院教育、血液専門医の育成などの教育活動を行っています。さらに血液・腫瘍疾患克服のためのさまざまな基礎的・臨床的研究を行っています。血液・腫瘍内科に所属する教室員が全員で協力して、これらの広範な活動に取り組んでいます。血液・腫瘍内科のスタッフの数は、教授1、講師3、助教8です。

## 診療

血液・腫瘍内科は東大病院の総合内科に参加しております。2018年1月に病棟フロアは入院棟Aの14階北と5階北から入院棟B7階・8階に移転し、フロア全体がクラス10000以下の無菌的環境になりました。入院患者数は約60~70人です。

週3回のモーニングカンファレンス、週1回のチャートラウンド・回診を通して、科全体で症例

検討を行い、最適な治療方針を決定します。造血幹細胞移植症例を対象としたカンファレンスは、無菌治療部及び小児科血液グループと連携して月1回開催しています。特徴的あるいは教育的症例を詳細に検討し、疾患に関する知識を深めるクリニカルカンファレンスを月2回開催しております。

外来では月曜日から金曜日の午前午後3ブースずつを担当し、平日1日あたりの平均患者数は60~65人です。初診枠による初診の患者様の診療は、月~金曜日の午後に行われています。外来診療でも、個々の症例について上級医を交えた検討を行っています。平成16年に開設された外来化学療法室を活用し、外来で施行可能な化学療法を施行するとともに、その運営にも積極的に参加しています。

血液・腫瘍内科では、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などの造血器悪性腫瘍から、骨髄増殖性腫瘍、さらに造血不全疾患、免疫機序による造血障害、出血性疾患など、多岐にわたる血液疾患の診療を行っています。とくに造血器悪性腫瘍の診療は大きな柱の1つです。

血液領域の診断では、分子生物学的手法による疾患関連遺伝子の同定・定量が、診療に不可欠な

ものとなっています。当院では最新の知見に基づき、様々な遺伝子の変異解析を導入し、診断・治療法の選択に役立てています。また、治療後の経過観察において微小残存病変を評価するために、PCR法を駆使した遺伝子診断を積極的に取り入れています。

血液疾患の治療法は多彩であり、抗がん剤による化学療法、造血幹細胞移植、放射線療法、サイトカイン療法、免疫抑制療法、輸血療法を動員して最適な集学的治療とQOL重視の全人的医療を行っています。

造血幹細胞移植は、無菌治療部などの関連部署と連携して実施しています。自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や、臍帯血移植を含むさまざまな同種造血幹細胞移植を積極的に施行し、血液疾患の完全治癒を目指しています。高齢者の移植においても、倫理委員会の承認を得て、60歳以上の高齢者に対する同種造血幹細胞移植を積極的に行っており、疾患予後の改善を目指しています。さらに、悪性リンパ腫の的確な診断・治療方針の決定のために、病理診断・細胞表面形質解析・染色体検査・CT検査・PETなどの種々の検査結果を総合して個々の症例に最適な治療方針の決定に役立てています。治療についても、最新の抗体医薬を含めた様々な治療法を実施しています。

## 教 育

学部学生を対象に系統講義、臨床統合講義、血液診断学実習とクリニカルクラークシップを行っています。講義では、血液・腫瘍学の基礎的知識の習得を目的とし、造血細胞の分化機構、造血系サイトカインとそのシグナル伝達機構、血液細胞の悪性化の機構、免疫制御機構、止血機構、化学療法、造血幹細胞移植などを扱い、また重要な疾患については、病態、診断、治療を深く掘り下げて検討します。クリニカルクラークシップでは、臨床チームの一員として日常診療活動に参加し、

実際の症例を通して全人的医療に必要なさまざまな要素を身につけることを目標としています。

大学院生教育では血液学における基礎・臨床研究を中心として、独立した一流の研究者の育成を目指し教育を行っています。

初期研修終了後の後期研修では、専門研修医または大学院生として、血液・腫瘍内科医としての専門的な臨床研修を行います。さらに、スタッフによる講義や個別指導を通して、学会発表などの臨床的な学術活動に取り組む力を養う体制を確立しています。

## 研 究

造血器疾患の発症機構、診断および治療に関する基礎的・臨床的研究を、分子生物学、細胞生物学、発生工学、免疫学などの手法を多面的に用いて行っています。造血細胞の転写制御やシグナル伝達、造血幹細胞の制御機構などから、ゲノム医学、再生医学、移植・腫瘍免疫を基盤とした疾患・治療研究まで幅広く展開し、臨床への応用をめざしています。おもな研究テーマには次のようなものがあります。

- ・造血幹細胞の維持・分化機構
- ・造血器腫瘍発症の分子機構
- ・白血病原因遺伝子を用いた白血病モデルマウスの解析
- ・造血器腫瘍におけるゲノム・遺伝子異常
- ・白血病幹細胞の生成機構、難治性白血病における難治化の分子メカニズム
- ・リプログラミング技術を用いた造血器腫瘍細胞のiPS細胞化
- ・造血システムの恒常性の維持機構

さらに、これらの基礎研究から得られた知見を臨床に還元し、さらに広く社会に貢献するため、良質なトランスレーション・リサーチを推進しています。

## 出版物等

1. Uni M, Kurokawa M. Role of *ASXL1* mutation in impaired hematopoiesis and cellular senescence. *Oncotarget*, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.26423. eCollection 2018
2. Chiba A, Toya T, Mizuno H, Tokushige J, Nakamura F, Nakazaki K, Kurokawa M. Chronic myelogenous leukemia presenting with central nervous system infiltration, successfully treated with central nervous system-directed chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 108(6):640-646, 2018.
3. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, Ishikawa T, Seike M, Katsube T, Ochiai T, Kimura K, Fukuhara T, Kano T, Nagata T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, Imawari M. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*, pii: S1542-3565(18)31324-7, 2018.
4. Dumas PY, Mansier O, Prouzet-Mauleon V, Koya J, Villacreces A, Brunet de la Grange P, Luque Paz D, Bidet A, Pasquet JM, Praloran V, Salin F, Kurokawa M, Mahon FX, Cardinaud B, Lippert E. MiR-10a and HOXB4 are overexpressed in atypical myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*, 18(1):1098, 2018.
5. Karakawa A, Taoka K, Kaburaki T, Tanaka R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M. Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*, 183(4):668-671, 2018
6. Ebisawa K, Koya J, Nakazaki K, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M. Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders. *Clin Chim Acta*, 486:374-380, 2018.
7. Toya T, Ogura M, Toyama K, Yoshimi A, Shinozaki-Ushiku A, Honda A, Honda K, Hosoya N, Murakami Y, Kawashima H, Nannya Y, Arai S, Nakamura F, Shinoda Y, Nangaku M, Miyagawa K, Fukayama M, Moriya-Saito A, Katayama I, Ogura T, Kurokawa M. Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. *Haematologica*, 103(11):1815-1824, 2018.
8. Matsuda A, Kawabata H, Tohyama K, Maeda T, Araseki K, Hata T, Suzuki T, Kayano H, Shimbo K, Usuki K, Chiba S, Ishikawa T, Arima N, Nohgawa M, Ohta A, Miyazaki Y, Nakao S, Ozawa K, Arai S, Kurokawa M, Mitani K, Takaori-Kondo A; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Interobserver concordance of assessments of dysplasia and blast counts for the diagnosis of patients with cytopenia: From the Japanese central review study. *Leuk Res*, 74: 137-143, 2018.
9. Senda N, Miyagaki T, Oka T, Itoigawa A, Kikuchi K, Kobayashi T, Nakamura F, Kurokawa M, Sugaya M, Sato S. Case of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, accompanied by Epstein-Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma. *J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/1346-8138.14701. Epub ahead of print
10. Taoka K, Arai S, Kataoka K, Hosoi M, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Aixinjueluo W, Kobayashi T, Kumano K, Yoshimi A, Otsu M, Niwa A, Nakahata T, Nakauchi H, Kurokawa M. Using patient-derived iPSCs to develop humanized mouse models for chronic myelomonocytic leukemia and therapeutic drug identification, including

- liposomal clodronate. *Sci Rep.* 8(1):15855, 2018.
11. Harashima S, Yoneda R, Horie T, Fujioka Y, Nakamura F, Kurokawa M, Yoshiuchi K. Psychosocial Assessment of Candidates for Transplantation scale (PACT) and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2018. doi: 10.1038/s41409-018-0371-6. Epub ahead of print
  12. Aoki T, Yamada A, Takahashi M, Niikura R, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M, Momose T, Fukayama M, Koike K. Development and internal validation of a risk scoring system for gastrointestinal events requiring surgery in gastrointestinal lymphoma patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018. doi: 10.1111/jgh.14452. Epub ahead of print
  13. Yasunaga M, Taoka K, Nakagawa H, Yamada A, Abe H, Jona M, Nishikawa M, Nakazaki K, Yatomi Y, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M. Eculizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review. *Ann Hematol*, 97(8):1513-1515, 2018.
  14. Yoshinaga N, Kanda J, Aisa Y, Hagiwara S, Mori T, Fukuda T, Ishida Y, Hashimoto H, Iwato K, Kanda Y, Kurokawa M, Nakazawa H, Ota S, Uchida N, Ichinohe T, Atsuta Y, Takaori-Kondo A. Impact of HIV Infection on Transplant Outcomes after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study of Japanese Registry Data. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24(8): 1596-1601, 2018.
  15. Toyama K, Yasumoto A, Nakamura F, Arai S, Kurokawa M. The Development of Acute Systemic Multiple Thrombosis after Achieving Remission during Systemic Glucocorticoid Therapy for Acquired Hemophilia A. *Intern Med*, 57(15):2237-2241, 2018.
  16. Suzuki Y, Honda A, Nakazaki K, Mizuno H, Ikemura M, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M. Histological transformation of MALT lymphoma to plasma cell leukemia after rituximab-containing therapy. *Ann Hematol*, 97(7): 1297-1298, 2018.
  17. Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, Okugawa S, Nakamura F, Moriya K, Kurokawa M. Three cases of *Candida fermentati* fungemia following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*, 24(7):576-578, 2018.
  18. Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K. Polymorphic lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome. *Mod Rheumatol*, 28(4):621-625, 2018.
  19. Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, Chiba A, Fujioka Y, Kurokawa M, Koike K, Fukayama M. Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder. *Pathol Res Pract*, 214(7):1051-1055, 2018.
  20. Morita K, Koya J, Toya T, Nakamura F, Kurokawa M. Philadelphia chromosome-negative acute promyelocytic leukemia manifesting after long-term imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case report and literature review. *Ann Hematol*, 97(6):1105-1109, 2018.
  21. Osumi T, Tsujimoto SI, Nakabayashi K, Taniguchi M, Shirai R, Yoshida M, Uchiyama

- T, Nagasawa J, Goyama S, Yoshioka T, Tomizawa D, Kurokawa M, Matsubara Y, Kiyokawa N, Matsumoto K, Hata K, Kato M. Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality. *Pediatr Blood Cancer*. 65(6):e26959, 2018.
22. Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M. Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia. *Ann Hematol*, 97(5):917-919, 2018.
23. Masamoto Y, Kurokawa M. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells: can transcriptional program be a druggable target for cancers? *Stem Cell Investig*. 5:10, 2018.
24. Maki H, Nannya Y, Imai Y, Yamaguchi S, Kamikubo Y, Ichikawa M, Nakamura F, and Kurokawa M. Nonmyelomatous ascites resulting from increased secretion of vascular endothelial growth factor in multiple myeloma. *Internal Medicine*, 57(5): 725-727, 2018.
25. Chiba A, Nakamura F, Nakazaki K, and Kurokawa M. Cytomegalovirus antigenemia and end-organ disease in Japanese patients treated with bendamustine. *Leukemia & Lymphoma*, 59(3): 749-751, 2018.
26. Matsuda K, Kazuhiro T, Toya T, Ikemura M, Nakamura F, and Kurokawa M. Reactivation of hemophagocytic lymphohistiocytosis triggered by antithymocyte globulin. *Internal Medicine*, 57(4): 583-586, 2018.
27. Sakura T, Hayakawa F, Sugiura I, Murayama T, Imai K, Usui N, Fujisawa S, Yamauchi T, Yujiri T, Kakihana K, Ito Y, Kanamori H, Ueda Y, Miyata Y, Kurokawa M, Asou N, Ohnishi K, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Kiyoi H, Miyazaki Y, and Naoe T. High-dose methotrexate therapy significantly improved survival of adult acute lymphoblastic leukemia: a phase III study by JALSG. *Leukemia*, 32(3): 626-632, 2018.
28. Itonaga H, Aoki K, Aoki J, Ishikawa T, Ishiyama K, Uchida N, Sakura T, Ohashi K, Kurokawa M, Ozawa Y, Matsuoka K, Yujiri T, Kimura F, Iwato K, Nawa Y, Hirokawa M, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, and Miyazaki Y. Prognostic impact of donor source on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes in adults with chronic myelomonocytic leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*, 24(4): 840-848, 2018.
29. Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Ohashi K, Fukuda T, Hidaka M, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Onizuka M, Ozawa Y, Eto T, Kurokawa M, Kahata K, Uchida N, Atsuta Y, Mizuta S, and Kako S. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *American Journal of Hematology*, 93(1): 47-57, 2018.
30. Miyauchi M, Koya J, Arai S, Yamazaki S, Honda A, Kataoka K, Yoshimi A, Taoka K, Kumano K, and Kurokawa M. ADAM8 is an antigen of TKI-resistant CML cells identified by patient-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 10(3): 1115-1130, 2018.
31. Masamoto Y, and Kurokawa M. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells with prostaglandin E1. *Stem Cell Investigation*. doi: 10.21037/sci.2018.03.05, 2018

# アレルギー・リウマチ学

## 教授

藤尾圭志

## 講師

久保かなえ、庄田宏文

## 特任講師（病院）（助教）

住友秀次

## 助教

岩崎由希子、原田広顕、佐々木欧、土田優美、駒井俊彦、土屋遥香

## 特任准教授

神田浩子、岡村僚久

## 特任助教

立石晶子、井上眞璃子、永渕泰雄、太田峰人、竹島雄介

ホームページ <http://ryumachi.umin.jp/index.html>

アレルギー・リウマチ学教室の構成員は、現在のところ教授1名、専任講師2名、外来医長1名、病棟医長1名、特任講師1名、助教6名、特任准教授2名、特任助教5名、医員3名、大学院生17名である。医局と研究室は東研究棟、クリニカルリサーチセンターA棟、分子ライフイノベーション棟および旧中央診療棟にある。以下、当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

## 1. 教育

卒前教育として、系統講義はリウマチ膠原病、アレルギー性疾患について疾病概念、病態、臨床症状、診断法、治療法を講義している。臨床統合講義は、全身を診る診療科としての特性を生かし、膠原病、特に、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、皮膚筋炎などに関して、神経内科、整形外科など他領域の教員の参加を得て分野横断的な講義を行っている。ベッドサイド教育には特に力

を入れており、外来、コンサルト症例、入院受け持ち症例について診断、臨床推論の実践による体験型の実習を行っている。並行してクルーズを通じて知識の横断的な把握につとめ、また患者との接し方について指導をしている。

卒後教育では、初期研修医を受け入れて、臨床医としてのトレーニングを行っている。当科病棟の主治医チームにスタッフを配置するとともに、助教・医員・大学院生からなるコンサルトチームを組織して病院全体の専門診療をサポートしている。コンサルトチーム配属の内科専攻医には3人の指導医が直接つき指導を行っている。主な病棟は14北病棟に位置し、腎臓内分泌内科・心療内科との混合床として運営されている。14北病棟配属の研修医には、当科スタッフによるアレルギー、リウマチ、膠原病の診断、治療について直接指導を行うとともに、カンファ、チャートラウンド、回診などの検討を通じて研修医の臨床力の向

上に努めている。また、様々な疾患を経験し、学会報告、論文執筆の経験ができるように配慮している。

## 2. 研究

当教室ではリウマチ・膠原病、アレルギー・呼吸器疾患の臨床的ならびに基礎的研究を行っている。近年は、高速シークエンサーを用いたマルチオミックス解析手法による関節リウマチ・膠原病病態研究に力を入れている。また医科学研究所、理化学研究所など国内留学や海外留学も盛んである。以下に主な研究テーマを列挙する。

1. 自己免疫疾患における機能ゲノム解析
2. 新しい制御性 T 細胞および抑制性サイトカインによる自己免疫疾患治療機序の解析
3. 疾患における T 細胞レセプター, B 細胞レセプターの分子生物学的解析
4. 自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子の機能に関する研究
5. 自己免疫性疾患における細胞内シグナル伝達の研究
6. 自己免疫疾患特異的 iPS 細胞研究
7. 呼吸器疾患動物モデルにおけるプレニル化の病態への関与の解明
8. ステロイド性骨粗しょう症の骨強度の解析
9. 自己免疫疾患のバイオマーカーの検討

## 3. 診療

専門別外来については、当科よりアレルギー・リウマチ内科外来、総合内科外来にスタッフが参加している。

現在、病床数は25～30である。研修医、指導医が入院患者の診療を担当している。毎週月曜日の午後にチャートラウンド、火曜日の午後に戻診が行われている。また、教室全体のクリニカルカンファランス、専門グループ（リウマチ膠原病

グループ、呼吸器グループ、腎グループなど）によるカンファランスにより診療方針を決定するなど、万全を期している。入院患者で多い疾患は、血管炎症候群、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎、関節リウマチ等の膠原病・リウマチ性疾患、薬剤・食物アレルギー、気管支喘息などのアレルギー疾患である。生物学的製剤を用いた関節リウマチ治療も積極的に行っている。

## 発表論文

### 2017

1. Early Growth Response Gene 2-Expressing CD4+LAG3+ Regulatory T Cells: The Therapeutic Potential for Treating Autoimmune Diseases. Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. *Front Immunol.* 2018;9:340.
2. New horizons in clinical immunology: applications of induced pluripotent stem cells for the analysis of immune disorders. Shoda H, Natsumoto B, Fujio K. *Immunol Med.* 2018;41:12-16.
3. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. *Scand J Rheumatol.* 2018;47:505-506.
4. Polymorphic lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis are associated with a better clinical outcome. Tsukui D, Kanda H, Shinozaki-Ushiku A, Tateishi S, Takeshima Y, Nagafuchi Y, Sasaki O, Iwasaki Y, Harada H, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Kubo K, Fujio K, Nakamura F, Kurokawa M, Fukayama M, Yamamoto K. *Mod Rheumatol.* 2018;28:621-625.
5. A gene module associated with dysregulated TCR signaling pathways in CD4+ T cell subsets in rheumatoid arthritis. Sumitomo

- S, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Ota M, Ishigaki K, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Suzuki A, Kochi Y, Fujio K, Yamamoto K. *J Autoimmun.* 2018;89:21-29.
6. Splicing variant of WDFY4 augments MDA5 signalling and the risk of clinically amyopathic dermatomyositis. Kochi Y, Kamatani Y, Kondo Y, Suzuki A, Kawakami E, Hiwa R, Momozawa Y, Fujimoto M, Jinnin M, Tanaka Y, Kanda T, Cooper RG, Chinoy H, Rothwell S, Lamb JA, Vencovský J, Mann H, Ohmura K, Myouzen K, Ishigaki K, Nakashima R, Hosono Y, Tsuboi H, Kawasumi H, Iwasaki Y, Kajiyama H, Horita T, Ogawa-Momohara M, Takamura A, Tsunoda S, Shimizu J, Fujio K, Amano H, Mimori A, Kawakami A, Umehara H, Takeuchi T, Sano H, Muro Y, Atsumi T, Mimura T, Kawaguchi Y, Mimori T, Takahashi A, Kubo M, Kohsaka H, Sumida T, Yamamoto K. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:602-611.
  7. Rhabdomyolysis Induced by Isoniazid in a Patient with Rheumatoid Arthritis and End-stage Renal Disease: A Case Report and Review of the Literature. Komai T, Sumitomo S, Teruya S, Fujio K. *Intern Med.* 2018;57:2413-2416.
  8. HLA-DRB1 Shared Epitope Alleles and Disease Activity Are Correlated with Reduced T Cell Receptor Repertoire Diversity in CD4+ T Cells in Rheumatoid Arthritis. Sakurai K, Ishigaki K, Shoda H, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Sumitomo S, Kanda H, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K, Fujio K. *J Rheumatol.* 2018;45:905-914.
  9. Egr2-independent, Klf1-mediated induction of PD-L1 in CD4+ T cells. Teruya S, Okamura T, Komai T, Inoue M, Iwasaki Y, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K, Fujio K. *Sci Rep.* 2018;8:7021.
  10. Reduction of CD83 Expression on B Cells and the Genetic Basis for Rheumatoid Arthritis. Tsuchida Y, Sumitomo S, Ota M, Tsuchiya H, Nagafuchi Y, Shoda H, Fujio K, Ishigaki K, Yamaguchi K, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1695-1696.
  11. Transforming Growth Factor- $\beta$  and Interleukin-10 Synergistically Regulate Humoral Immunity via Modulating Metabolic Signals. Komai T, Inoue M, Okamura T, Morita K, Iwasaki Y, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K, Fujio K. *Front Immunol.* 2018;9:1364.
  12. Reevaluation of Pluripotent Cytokine TGF- $\beta$ 3 in Immunity. Komai T, Okamura T, Inoue M, Yamamoto K, Fujio K. *Int J Mol Sci.* 2018;19. pii: E2261.
  13. Retro-odontoid Pseudotumor Associated with Sjögren Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus Serology. Yamada S, Nagafuchi Y, Fujio K. *J Rheumatol.* 2018;45:1424-1425.
  14. Transcriptome analysis of peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. Sumitomo S, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Ota M, Ishigaki K, Suzuki A, Kochi Y, Fujio K, Yamamoto K. *Inflamm Regen.* 2018;38:21.
  15. Factors associated with discontinuation of glucocorticoids after starting biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients. Inoue M, Kanda H, Tateishi S, Fujio K. *Mod Rheumatol.* 2018;1-15. [Epub ahead of print]
  16. Molecular and functional heterogeneity of IL-10-producing CD4+ T cells. Brockmann L, Soukou S, Steglich B, Czarnewski P, Zhao L, Wende S, Bedke T, Ergen C, Manthey C, Agalioi T, Geffken M, Seiz O, Parigi SM, Sorini C, Geginat J, Fujio K, Jacobs T, Roesch T, Izbicki JR, Lohse AW, Flavell RA,

---

Krebs C, Gustafsson JA, Antonson P,  
Roncarolo MG, Villablanca EJ, Gagliani N,  
Huber S. *Nat Commun*. 2018;9:5457.

# 生体防御感染症学

教授（感染制御学兼任）

森屋恭爾

准教授

奥川 周

助教

岡本 耕（特任講師）、若林義賢

ホームページ <https://plaza.umin.ac.jp/utid/index.html>

## 沿革と組織の概要

生体防御感染症学（感染症内科）は診療科再編に伴い 1998 年に発足した。その構成員は、教授 1（感染制御学兼任）、准教授 1、助教 3 である。感染制御学と密接な関係にあり、感染制御部教員も当科の診療、教育の一部を分担している。これら常勤職員に加え、専門研修医や大学院生が在籍している。外来は、内科の感染症（HIV 感染症など）を担当し、他の内科診療科とともに、総合内科外来を分担している、病院各科からの感染症に関する問合せも多い。研究室は、第一研究棟、クリニカルリサーチセンター A 棟および中央診療棟にある。

## 診療

外来診療部門では、月曜日から金曜日まで毎日午前中に感染症専門外来を行っている。曜日によっては、午後にも感染症内科専門外来を行なっている。また他の内科診療科とともに総合内科外来を分担している。入院診療部門では、当科の入院患者とともに他科からのコンサルテーションが多数あり、併診患者が多いのが特徴である。東京大学医学部附属病院は、エイズ拠点病院になっており、わが国におけるエイズ診療において重責を担って

いる。

感染症内科入院症例は、HIV 感染症、ウイルス性慢性肝炎、肺外結核症などの慢性感染症から、性感染症、肺炎などの急性感染症まできわめて多岐にわたっている。不明熱を呈した患者が精査のため当科に入院することもあるため、悪性リンパ腫などの血液疾患、膠原病などの症例もしばしば経験している。

行事としては、毎週火曜日の午後、感染症内科専門カンファランスを実施し、引き続いて科長回診を行っている。本専門カンファランスでは、教員はもちろんのこと若手医局員、研修医まで科学的な見地から、和気あいあいとした雰囲気の中で、自由闊達に討論がなされている。また専門研修医には、定期的な抄読会や症例検討会での発表を行うことで、より深く学べるよう教育的な視点に配慮している。診療の基本的方針として、1 人 1 人の患者について、疾患に関する病態生理の理解を行い、それに関連する事柄については、最新の基礎的および臨床的知見を取り入れると同時に、合理的で適切な診断プロセス、医療の費用効果や患者の利益を最大限配慮し、検査および治療の具体的適用について徹底的に検討を加え、現時点において最良と考えられる医療を目指している。

また感染症は多くの臓器に関係し、かつ内科、外科を問わず、すべての科にまたがった分野であることから、他の多くの診療科から感染症の診療、治療に関する問い合わせが多く、他の診療科のコンサルテーションにも積極的に応じている。コンサルテーションの件数は着実に増加しており、現在は年間1000件以上の相談があり、他の診療科と共に継続して診療にあたっている。

## 教育

卒前教育では、M2の内科系統講義の感染症を担当している。M3、M4の教育では、BSL、クリニカル・クラークシップおよび臨床統合講義を担当している。

BSLは、入院症例を中心とした病歴聴取から身体診察、診断・治療計画を立案するまでの臨床の基本的トレーニングを行うとともに感染症治療の基本を指導している。さらに、専門カンファランスへの参加によって、臨床の実態を体験させると同時に、科学的に病態を把握するための基本的考え方の習得を重視した教育を行っている。また、学生一人一人に症例に即した課題を課しており、カンファランスの席でプレゼンテーションをしてもらっている。課題は初期研修医・後期研修医の教育にもなるように配慮されている。

クリニカル・クラークシップでは、BSLよりもより学生に診療チームの一員として参加してもらい、実際の診療を経験してもらっている。実習期間中は受け持った症例に関連したテーマをまとめて発表する機会を設けている。また、クリニカル・クラークシップ中、希望者は聖路加国際病院感染症科での実習に参加し、大学病院とは異なる幅広い感染症を学習、経験していただいている。

エレクティブ・クリニカル・クラークシップではこれらに加え、感染症の原因になっている微生物の同定過程を経験することや、希望者には国立国際医療研究センター・エイズ治療・研究開発セ

ンターでの実習をして頂きより深く感染症を学ぶ機会を提供している。

卒後教育としては、1年目および2年目の初期研修医を2-3ヶ月ごとに数名ずつと、感染症専門医を目指す専門研修医を数名受け入れている。受持症例を通した屋根瓦式教育をスタッフとともにやっている。担当患者の診察およびカンファでのプレゼンテーションを日々行い、患者を詳細に診察することを学ぶ。そして、診断、治療計画を立案し患者を適切に治療できるよう内科医ならびに感染症専門医としての基本的な考え方と技術の修得が可能になるように配慮している。各研修医には主として受持ち症例に関連した感染症に関連した最新の論文を提供し、より深い感染症診療を学んでもらっている。また、各研修医ができるだけ多く学会や論文発表を行えるよう奨励・指導している。これらの指導の結果、感染症内科をはじめとする指導方針は、研修医をはじめとして、内科の中でも高い評価を得ている。

## 研究

HIV感染症、肝炎ウイルス感染症、日和見感染症、細菌感染症、宿主の免疫反応を主な研究対象とし、病原微生物に対する生体防御機構の解析などを中心に研究を行っている。ウイルス感染症については、新たな予防・治療・発症抑制法の開発も行っている。

- 1) ウイルス肝炎の治療・予防に関する研究
- 2) HIV感染症の臨床的研究
- 3) C型肝炎ウイルスによる発癌機構及びその抑制に関する研究
- 4) C型肝炎ウイルスによる肝外病変発生機構とその抑制に関する研究
- 5) B型肝炎ウイルスによる肝発がん機構とその抑制に関する研究
- 6) B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態との関連についての解析

- 7) インフルエンザ感染症の病態解析
- 8) 細菌による血球細胞の活性化機序の解析
- 9) 病原体感染時の自然免疫応答機構の解析
- 10) *Clostridioides difficile* 感染症の病態解明
- 11) HIV・HBV 重複感染症及び HIV・HCV 重複感染症に関する研究

### 出版物

1. Sato S, Aoyama T, Uejima Y, Furuichi M, Suganuma E, Takano T, et al. Pyogenic liver abscess due to hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a 14-year-old boy. *J Infect Chemother.* 2019;25(2):137-40.
2. Ando T, Noguchi S, Enokida T, Yamato A, Kage H, Yamauchi Y, et al. Infectious Aneurysm Caused by *Citrobacter koseri* in an Immunocompetent Patient. *Intern Med.* 2019;58(6):813-6.
3. Yokoyama A, Kage H, Ohama Y, Sato T, Miyashita N, Noguchi S, et al. *Mycobacterium heckeshornense* lung infection diagnosed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *J Infect Chemother.* 2018;24(9):763-5.
4. Yamamoto S, Ikeda M, Fujimoto F, Okamoto K, Wakabayashi Y, Sato T, et al. Bilateral *Candida endophthalmitis* accompanying *Candida lusitanae* bloodstream infection: A case report. *J Infect Chemother.* 2018;24(2):147-9.
5. Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kado A, Enooku K, Fujinaga H, et al. *Helicobacter pylori* infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(32):3617-25.
6. Okamoto K, Hatakeyama S, Sugita C, Ogura K, Ueda R, Kouda H, et al. Nasal diphtheria (chronic carriage) caused by nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *J Infect Chemother.* 2018;24(9):759-62.
7. Okamoto K, Hatakeyama S. Tuberculous Peritonitis. *N Engl J Med.* 2018;379(12):e20.
8. Nakano T, Moriya K, Koike K, Horie T. Hepatitis C virus core protein triggers abnormal porphyrin metabolism in human hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198345.
9. Morita K, Honda A, Koya J, Toyama K, Ikeda M, Misawa Y, et al. Three cases of *Candida fermentati* fungemia following hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2018;24(7):576-8.
10. Ikeda M, Mizoguchi M, Oshida Y, Tatsuno K, Saito R, Okazaki M, et al. Clinical and microbiological characteristics and occurrence of *Klebsiella pneumoniae* infection in Japan. *Int J Gen Med.* 2018;11:293-9.
11. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, et al. Hepatic IRS1 and ss-catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol.* 2018;53(12):1261-75.
12. Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M, Sato T, Yatomi Y, et al. Risk Factors for Recurrent *Helicobacter cinaedi* Bacteremia and the Efficacy of Selective Digestive Decontamination With Kanamycin to Prevent Recurrence. *Clin Infect Dis.* 2018;67(4):573-8.

# ストレス防御・心身医学

## 准教授

吉内一浩

## 特任講師（病院）

大谷真

## 助教

堀江武

ホームページ <http://psmut.umin.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻生体防御腫瘍内科学講座ストレス防御・心身医学は、病院では内科の一部門の心療内科として診療に当たっている。平成30年度末現在のメンバーは、准教授1、非常勤講師5、特任講師（病院）1、助教1、特任臨床医1、専攻医2、届出診療医2、届出研究医2、登録研究医2、登録研究員1、大学院生9、客員研究員2である。

平成13年10月の入院棟Aのオープンに合わせて、全ての診療活動の本郷で行うようになり、平成14年3月末の分院からの引越し終了によって、医局、研究室なども病院地区に移転となった。平成30年度末現在、外来は2階に、病棟の固有床が入院棟A14階北に、医局および研究室は中央棟北11階にある。

## 診療

近年、心身症、摂食障害などの、内科系外来を訪れるストレス関連疾患の増大に伴い、心療内科へのニーズは高まっており、外来は常に予約待ちの状況である。

特に外来初診においては、患者一人に最低でも1時間程度の時間をかけて診断・治療を実施した

いと考えているため、新患外来は最大で1日2~3人で、基本的に紹介予約制としている。また、一般初診枠に加え、摂食障害初診枠を設け、それぞれ地域医療連携枠としても対応している他、平成17年度より院内医師紹介枠も設けている。

平成30年度の外来初診患者は247名、延べ数は4,896名、入院患者は60名、延べ数は1,781名であった。入院患者は、男性1名、女性59名と女性が9割以上を占め、主診断名の内訳は、摂食障害57名、気分障害2名と、9割以上が摂食障害患者であった。特に、当科では、社会的なニーズは高いものの治療施設が少ない摂食障害の診療に力をいれている。初診患者でも3~4割が摂食障害患者であり、本邦における摂食障害治療の拠点となることを目指している。

また、それ以外にも、血液内科無菌病棟（骨髄移植治療）とのリエゾン活動を行い、入院患者全般へのコンサルテーション活動は別途予約枠を設けて対応している。さらには、緩和ケアチームへの参加や、糖尿病代謝内科における肥満症治療への参加など、他科とのチーム医療を積極的に行っている。

## 教育

卒前教育においては、M2 の内科系統講義、症候学、M3 のクリニカルクラークシップとアドバンスドクリニカルクラークシップ、M4 の臨床統合講義を実施している。

臨床講義では、全6回で、心身医学総論、筋骨格系及び消化器系心身症、摂食障害、心身医学的治療法、糖尿病と行動変容、循環器系及び呼吸器系心身症について講義した。

臨床統合講義では、サイコオンコロジー (M3) と、特にプライマリケアの現場で遭遇する可能性が高く、内科的身体合併症がみられることが多い摂食障害について (M4)、実際の患者ケースを交えながら講義した。

ベッドサイドでは、まず心療内科的面接法についての模擬面接、患者さんの協力を得ての現地研修を行い、さらには回診前のプレミーティングやクルーズで摂食障害を中心にした各種病態の理解を深め、そして、心理テスト、自律訓練法、箱庭療法などは自分を題材にして体験学習するとともに、臨床倫理的思考を身につけるためのケース学習を行うなど、医師としての治療的自我の育成を目指した。

## 研究

現在の研究状況としては、自律神経機能の非侵襲的評価法、ヒトの時系列生体情報の測定を行う Ecological Momentary Assessment (EMA) などの方法論の発達によって、様々なストレス関連疾患の発症や維持における身体・心理・行動面の相互関係を明らかにするためのより基礎的研究を積極的に進めつつある。また、研究対象を従来の心身症、生活習慣病、摂食障害などから、さらに癌患者の疼痛コントロールなどにも広げてきている。また、EMA の方法論によって得られた時系列データを扱うために、従来医学分野では用いられることが少なかった洗練された解析手法を用いて行

っている。

現在、当教室で取り組んでいる研究を、その方法論別にまとめておく。

EMA を中心にした行動科学的手法：緊張型頭痛を対象とした EMA による病態評価。摂食障害を対象とした再摂食期の自律神経活動、日常生活下における食行動・排出行為と体動パターン of EMA による検討。糖尿病患者を対象とした EMA を利用した治療介入。緩和ケアを受けている患者を対象とした日常生活下における癌性疼痛による活動量への影響・心理社会的因子との関連の検討。

神経内分泌・神経免疫学的手法：神経性食欲不振症患者における再摂食期のエネルギー代謝の多面的評価、治療前後での各種摂食関連物質の変動の検討、骨代謝と関連マーカーの検討、治療効果を評価可能なバイオマーカーの探索。

サイコオンコロジー：癌患者における抑うつ症状の評価のための新しい質問紙の開発についての共同研究。

## 出版物等

- (1) Shibayama O, Yoshiuchi K, Inagaki M, Matsuoka Y, Yoshikawa E, Sugawara Y, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K, Ogawa A, Uchitomi Y. Long-term influence of adjuvant breast radiotherapy on cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. *International Journal of Clinical Oncology* 24:68-77, 2019.
- (2) Ogino K, Takahashi H, Nakamura T, Kim J, Kikuchi H, Nakahachi T, Ebishima K, Yoshiuchi K, Ando T, Sumiyoshi T, Stickley A, Yamamoto Y, Kamio Y. Negatively skewed locomotor activity is related to autistic traits and behavioral problems in typically developing children and those with autism spectrum disorders. *Front Hum Neurosci* 12:518, 2018
- (3) Takahashi H, Nakamura T, Kim J, Kikuchi

- 
- H, Nakahachi T, Ishitobi M, Ebishima K, Yoshiuchi K, Ando T, Stickley A, Yamamoto Y, Kamio Y. Acoustic hyper-reactivity and negatively skewed locomotor activity in children with autism spectrum disorders: an exploratory study. *Frontiers in Psychiatry* 9:355, 2018
- (4) Yasui H, Iwase S, Ariyoshi K, Nojima M, Yoshiuchi K. Decline of physical activity in terminally ill patients could be useful for predicting short-term survival. *Am J Hosp Palliat Care* 35:749-735, 2018
- (5) Shimizu E, Nakamura T, Kim J, Yoshiuchi K, Yamamoto Y. Application of empirical mode decomposition to mother and infant physical activity: synchronization of circadian rhythms is associated with maternal mental health. *Methods Inf Med* 51: 152-157, 2018.

# 輸血医学

## 教授

岡崎 仁

## 助教

池田敏之、山崎 翔、石井一彦

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/traf-tky/>

## 沿革と組織の概要

1949年（昭和24年）に院内措置として発足した輸血部は、1966年（昭和41年）に予算措置がなされ、正式に認可された。1984年（昭和59年）に遠山博先生が初代教授に就任され、その後、1997年（平成9年）に、東京大学医学部の大学院大学発足に際して、内科学専攻輸血医学講座となった。遠山博元教授の「輸血学」出版（現在は第3版）に引き続き、大河内一雄先生による輸血後肝炎の原因としてのB型肝炎ウイルス（HBs抗原）の発見、十字猛夫元教授による移植片対宿主病（Graft-versus Host Disease, GVHD）の発症機序の解明、また柴田洋一元教授による血小板抗原・抗体検査法の開発と新しい血小板型の発見など、輸血医学の分野への貢献は非常に大きい。現在の輸血部の構成は次のとおりである。医師6名（内常勤4名、非常勤2名）、臨床検査技師10名、看護師2-3名（材料部と兼任）、事務員1名（医事課）である。

## 診療

輸血部の主な業務は輸血用血液の管理、検査及び供給である。当院では、全ての輸血用血液（アルブミン製剤を含む）は輸血部で管理されており、適正かつ安全な輸血療法の実施について院内での指導も行っている。輸血関連検査、移植関連検査、

感染症検査を実施し、輸血副作用が認められた場合の対応（検体保管・関連検査）も行っている。また、これまでも自己血輸血を積極的に実施してきたが、高橋孝喜前教授により2006年1月より全国に先駆けて自己血外来を設置し、自己血輸血の普及に努めている。自己血外来では、患者の診察を行い、採血スケジュールを決定し、同意書を作成して採血を実施している。採血した自己血の管理・供給も従来通り適切に行っている。また、当院で盛んに実施している自己血輸血に関して、自己血の保存方法の改良のための研究や自己血に伴う副作用などを防止するための保存前白血球除去について、特にサイトカイン・ケモカインや活性脂質に注目して研究を進めている。さらに、末梢血幹細胞の採取・保存も関連診療科と連携しながら積極的に行っている。

I. 輸血用血液（血液製剤）の管理供給

II. 輸血関連検査

- 1) 血液型検査、交差適合試験、不規則抗体同定検査；
- 2) 赤血球抗体、白血球抗体（HLA抗体、顆粒球抗体）及び血小板抗体；
- 3) 感染症検査（A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLVなど）
- 4) 造血幹細胞移植及び臓器移植のためのHLA検査（血清学及びDNAタイピング）；

### III. 臨床

- 1) 自己血採血・保存・管理・供給；
- 2) 末梢血幹細胞の採取及び保存；

### 教育

医学部学生（6年生）に対して輸血医学の実習を行っている。学生は1グループ6名、18グループに分かれて、5日間の実習を受ける。実習内容は以下のとおりである。

- 1) 輸血部を見学し、当院の輸血用血液（血液製剤）の管理・検査・供給システムを理解する。
- 2) 輸血および移植（造血幹細胞および臓器）における血液型（赤血球型、白血球型、血小板型）の重要性について学ぶ。
- 3) 血液型検査及び適合検査の実施方法について学ぶ。
- 4) 輸血における不規則抗体の重要性及びその同定検査を学ぶ。
- 5) 輸血副作用の発症機序、予防及び治療方法について学ぶ。
- 6) 輸血感染症防止対策としての NAT 検査および遡及調査について学習する。
- 7) 輸血関連同意書の取得方法について、ロール・プレーイング形式で学習する。
- 8) 自己血輸血の適応及び実施方法について学ぶ。
- 9) 末梢血幹細胞の採取・保存方法及び適応について学ぶ。
- 10) 輸血に関する法律、血液製剤の使用指針、輸血療法の実施に関する指針などについて把握する。
- 11) 日本赤十字社血液センターを見学し、日本の献血制度、輸血用血液（血液製剤）の種類及び適応について学ぶ。

### 研究

当輸血部では、輸血の際に重要な血液型（赤血球型、白血球型、血小板型）の研究を初め、輸血

副作用、移植免疫、免疫療法、造血幹細胞などについて研究を行っている。血液型に関しては、血清学的及び遺伝子学的な研究を行っている。造血幹細胞移植や臓器移植の際に重要な HLA（白血球型）検査は、十字猛夫元教授によって国内で積極的に実施されるようになり、現在でも DNA タイピングが導入されるなど、研究が進められている。また血小板型の検査法として本邦で広く利用されている mixed-passive hemagglutination (MPHA) 法は、柴田洋一元教授によって開発され、その研究は血小板型に限らず、顆粒球型、内皮細胞型の検査法としても検討が行われている。また、移植免疫を初め、癌の免疫療法など、免疫学的な研究も実施している。移植に関連しては、造血幹細胞の増殖・分化に関する研究も行っている。また、医療材料の開発に関する研究も行っている。さらに、貯血式自己血輸血患者における循環動態の把握を通じた有害事象関連リスク因子の研究も開始している。

主な研究テーマは下記のとおりである。

1. 血小板抗原・抗体検査とその臨床的意義に関する研究；
2. 血小板減少性紫斑病（輸血後、新生児）の診断、予防、治療に関する研究；
3. 自己血の保存方法、臨床応用に関する研究；
4. 自己血の保存前白血球除去と輸血副作用に関する研究；
5. 新たな血小板クロスマッチ法の開発に関する研究；
6. 血小板型及び白血球型（HLA 及び顆粒球型）の DNA タイピング；
7. 新たな血小板機能評価システムの開発に関する研究；
8. 造血幹細胞の増殖・分化に関する研究；
9. 輸血関連急性肺障害、輸血関連循環負荷に関する研究；
10. 貯血式自己血輸血患者の有害事象関連リスク

因子に関する研究；

11. 従来の凝固検査と精密凝固検査機器 (Thromboelastogram test) との相関性に関する研究。

### 出版物等

1. Yoshikawa N, Masuda A, Sato T, Jona M, Maki H, Masamoto Y, Sone S, Okazaki H, Kurokawa M, Yatomi Y: Evaluation of the clinical utility of hematopoietic progenitor cell (HPC) measurement obtained by a multi-item hematology analyzer. **Rinsho Byori** 66:144-51, 2018
2. Masuda R, Iijima T, Kondo R, Itoda Y, Matsuhashi M, Hashimoto S, Kohira T, Kobayashi N, Okazaki H: Preceding haemorrhagic shock as a detrimental risk factor for respiratory distress after excessive allogeneic blood transfusion. **Vox Sang** 113:51-59, 2018
3. 三島由祐子、曾根伸治、岡崎 仁：異型O型輸血後の部分凝集の検出の検討 **医学検査** 67:184-8, 2018
4. 廣瀬有香、名倉 豊、岡崎 仁：輸血時に注意を要するまれな血液型 **Medical Practice** 35:156-8, 2018
5. 村上安立, 白澤知恵, 関口ひろみ, 寺田 類, 山崎 翔, 伊澤直広, 正本庸介, 池田敏之, 岡崎 仁：300ml 貯血時に過量採血を防止するための採血機の使用法の工夫—カワスミ採血機 KL-102 を用いた検討— **自己血輸血** 30, 105-108, 2018
6. 岡崎 仁：輸血関連急性肺障害(TRALI) (今月の臨床 スペシャリストに聞く 産婦人科でのアレルギー対応法) -- (疾患各論) **臨床婦人科産科** 72, 786-792, 2018

# 生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学・分子細胞生殖医学

## はじめに

産科婦人科学講座は生殖・発達・加齢医学専攻に属し、生殖内分泌学、生殖腫瘍学、周産期医学および分子細胞生殖医学の4つの専攻分野に分かれている。前三者は各々産科婦人科学の主要3臨床部門である生殖内分泌医学、腫瘍医学、周産期医学に対応し、分子細胞生殖医学は主として基礎的領域を取り扱う専攻分野として設置された。また、附属病院の診療科としては、女性診療科・産科、女性外科を担当しており、また診療部としての周産母子診療部（平成23年4月より総合周産期母子医療センター）を運営している。現在の構成員は、教授：藤井知行（周産期医学、女性診療科・産科科長、総合周産期母子医療センター長）、大須賀穰（生殖内分泌医学、女性外科科長）、准教授：織田克利、平池修、甲賀かをり、永松健、講師：廣田泰、原田美由紀、入山高行、熊澤恵一、森繭代、助教18名、医員10名、専門研修医11名、大学院生48名、留学者3名、出張者約100名である（令和元年7月現在）。外来は外来診療棟1階、病棟はA病棟3階・B病棟6階、周産母子診療部は中央診療棟2の3階、医局および研究室はCRC-A棟6階、および旧中央診療棟6階に位置する。以下に当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

## 教育

卒前教育では、系統講義（M2）、臨床講義（M3、M4）、ベッドサイド教育（M3、M4）を担当している。講義では、産科学・婦人科学の学問的基礎

から臨床の最前線まで取り上げている。ベッドサイド教育では、M3は都内の連携病院で2週間過ごし、非常勤講師の指導の下、分娩や手術、外来等臨床の現場に直接触れる機会を設けている。またM4では、医学部附属病院にて病棟臨床実習、外来実習を行い、産婦人科を理論的に学び、また先端的医療に触れる機会としている。

卒後教育においては、新臨床研修制度に対応した教育システムを構築した。スーパーローテートでは初期研修の2年目に産婦人科を研修するが、周産期（妊娠・分娩管理）、生殖（不妊・内視鏡手術・内分泌）、腫瘍（悪性腫瘍）に分かれて、上級医の指導の下実地臨床の研修を行っている。

選択科目で産婦人科を長期に研修する場合は、周産期・生殖・腫瘍勤務をすべて回り、帝王切開の執刀等より高度な医療を実践する機会を設け、また症例報告の学会発表も指導している。

平成21年度から始まった産婦人科重点コースでは1年目から産婦人科をローテーションし、帝王切開や内視鏡下手術の執刀、NICU研修、地域病院産婦人科研修等実地臨床の実践の機会をふんだんに設け、また学会発表も指導している。

専門研修においては、全員が産婦人科専門医を取得できるよう、医学部附属病院と連携病院で有機的に連携し、臨床経験が積めるようプログラムを組んでいる。

また、臨床を行っていく中で研究に興味を持つ者に対しては大学院コースを用意している。なお、大学院教育では、研究的視点を持った臨床医を育成すること、臨床的視点を持った研究指導者を育

成することを目標としている。そのため対象は基本的臨床研修が終了した者のみとしている。教室内外の研究室で、産婦人科臨床と関連のある研究プロジェクトに従事し、成果を臨床に還元すべく努力している。

## 研究

当教室では以下のような研究グループを形成し、臨床的・基礎的研究活動を行っている。最近の主な業績は後に示すが、臨床教室として極めて高い研究 activity を持っている。その理由は全教室員にチューター的な研究指導教官を割り当て、責任を持って研究面の指導を行っているためである。

- ① 生殖内分泌領域
- ② 周産期領域
- ③ 悪性腫瘍・感染症領域
- ④ 女性のプライマリケア領域

## 診療

病院の診療体制は、女性診療科・産科と女性外科で行っている。

### (1) 外来診療

月曜日から金曜日まで一般外来の他、妊婦外来、不妊外来、IVF 外来、腫瘍外来、腫瘍検診外来、腫瘍遺伝外来、腫瘍ヘルスケア外来、不育症外来、遺伝外来、ヘルスケア外来、女性アスリート外来、子宮内膜症外来、子宮腺筋症外来、着床外来、超音波外来等の専門外来を開設している。年間外来患者数は、女性診療科・産科が延べ 35000 名超（うち新来患者 2500 名超）、女性外科が延べ約 9000 名（うち新来患者約 500 名）である。診療は、専門医約 50 名、医員/専門研修医約 15 名が当たっている。

### (2) 入院診療

現在、実病床数は産科（女性診療産科）が一般床 26 床、MFICU9 床、婦人科（女性外科）が 38

床である。

分娩数は近年増加傾向であり、平成 30 年は 1077 件（22 週以降）となっている。平成 23 年度より総合周産期母子医療センターに指定され、都中央ブロックを中心に母体搬送を多数受け入れている。当院は医師数、特に専門医数が非常に多いこと、手術室・ICU・NICU・輸血部等のバックアップ体制がしっかりしていることから分娩の安全性が非常に高いのが特徴である。平成 30 年から開始した周産期病棟の拡張工事および、産科・NICU・GCU・PICU の大幅増床とリニューアルが令和元年に終了し、都内で有数規模を有し、あらゆる母児の疾患に対応できる総合周産期母子医療センターに生まれ変わった。

また、腹腔鏡下手術は週 10 件程度コンスタントに施行している。子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮全摘術や子宮脱に対する腹腔鏡下仙骨脛固定術、子宮腺筋症に対する核出術など、先進的医療も積極的に行っている。体外受精において、採卵は年間約 160 件、凍結融解胚移植は年間約 200 件行っており、これらの治療により年間約 50 人の児が出生した。

悪性腫瘍に対しては、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、子宮肉腫、外陰癌、膣癌、絨毛性疾患に対し、手術療法、化学療法、放射線療法を組み合わせる集学的に治療している。広汎子宮頸部全摘出術や子宮体癌に対するホルモン療法といった妊孕性温存治療、また腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術にも積極的に取り組んでいる。患者数はこの 5 年間増加傾向であり、平成 30 年は約 290 人に対し手術療法を行った。

手術日は月・火・木・金曜日である。毎週水曜日には総回診が行われ、教授・准教授を中心に症例の方針について検討している。小児科・小児外科との合同の周産期ミーティング、放射線科との合同ミーティング、病理部との CPC が毎月開かれ、診療の連携に努めている。

## おわりに

産科婦人科領域を取り巻く状況は、社会情勢の変化に伴って大きく変貌しつつある。不妊症治療においては、体外受精・胚移植法、顕微授精、凍結融解胚移植が中核的治療法として確立したといえるが、成功率の向上と、一方で多胎妊娠の減少などの課題を克服していく必要がある。外科的手術を低侵襲化する手段としての内視鏡下手術は、普及の一途をたどっているといえ、需要もさらに多くなってきているが、一方で安全性の追求及び教育システムの確立などが今後の課題となっている。少産社会では周産期領域のより一層の充実が不可欠である。高齢化社会における婦人の健康管理に婦人科医の果たす役割は増大していく。このような様々な要請に応えるべく、柔軟な体制で一層の努力を継続して行きたいと考えている。

## 出版物等

### I 生殖内分泌学 2018

- (1) Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Takeda N, Tanaka T, Hiraoka T, et al. HIF2 $\alpha$  in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *The journal of clinical investigation*. 2018;128(7):3186-3197.
- (2) Yamamoto N, Hirata T, Izumi G, Nakazawa A, Fukuda S, Neriishi K, et al. A survey of public attitudes towards third-party reproduction in Japan in 2014. *PLoS One*. 2018 Oct 31;13(10).
- (3) Takahashi N, Harada M, Tanabe R, Takayanagi A, Izumi G, Oi N, et al. Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2018;44(10):1956-1962.
- (4) Ono Y, Nagai M, Yoshino O, Koga K, Nawaz A, Hatta H, et al. CD11c<sup>+</sup> M1-like macrophages (M $\Phi$ s) but not CD206<sup>+</sup> M2-like M $\Phi$  are involved in folliculogenesis in mice ovary. *Scientific reports*. 2018;8(1): 8171.
- (5) Takahashi N, Koga K, Arakawa I, Harada M, Oda K, et al. A Potential Role for Development of endometrioma after cervical conization. *Gynecological endocrinology*. 2018;34(4): 341-4.
- (6) Miyashita M, Koga K, Takeuchi A, Makabe T, Taguchi A, Urata Y, et al. Expression of Nerve Injury-Induced Protein1 (Ninj1) in Endometriosis. *Reproductive sciences*. 2018:1933719118806395.
- (7) Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Nakazawa A, Takamura M, Izumi G, et al. Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. *European journal of obstetrics, and reproductive biology*. 2018;225:118-123.
- (8) Isono W, Wada-Hiraike O, Kawamura Y, Fujii T, Osuga Y, Kurihara H. Administration of Oral Contraceptives Could Alleviate Age-Related Fertility Decline Possibly by Preventing Ovarian Damage in a Mouse Model. *Reproductive sciences*. 2018;25(9):1413-1423.
- (9) Neriishi K, Hirata T, Fukuda S, Izumi G, Nakazawa A, Yamamoto N, et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2018;44(8): 1439-1444.
- (10) Akino N, Wada-Hiraike O, Terao H, Honjoh H, Isono W, Fu H, et al. Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human

granulosa cells. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018; 15:470:96-104.

## II 生殖腫瘍学 2018

- (1) Ogishima J, et al. The oncogene KRAS promotes cancer cell dissemination by stabilizing spheroid formation via the MEK pathway. *BMC Cancer*. 2018 Dec 3;18(1):1201.
- (2) Chuwa AH, et al. Kaempferol, a natural dietary flavonoid, suppresses 17 $\beta$ -estradiol-induced survivin expression and causes apoptotic cell death in endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2018 Nov;16(5):6195-6201.
- (3) Yoshida M, et al. Intraperitoneal neutrophils activated by KRAS-induced ovarian cancer exert antitumor effects by modulating adaptive immunity. *Int J Oncol*. 2018 Oct; 53(4):1580-1590.
- (4) Sato M, et al. Blood Vessel Invasion Is a Strong Predictor of Postoperative Recurrence in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jun;28(5):875-881.
- (5) Nakamura H, et al. Therapeutic significance of targeting survivin in cervical cancer and possibility of combination therapy with TRAIL. *Oncotarget*. 2018 Feb 5;9(17):13451-13461.
- (6) Sato M, et al. Detachment from the primary site and suspension in ascites as the initial step in metabolic reprogramming and metastasis to the omentum in ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2018 Jan;15(1):1357-1361.
- 2: Katoh Y, Seyama T, Mimura N, Furuya H, Nakayama T, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Elevation of maternal serum sFlt-1 in pregnancy with mirror syndrome caused by fetal cardiac failure. *Oxf Med Case Reports*. 2018 Mar 28; 2018(3):omx112.
- 3: Hoya M, Nagamatsu T, Fujii T, Schust DJ, Oda H, Akiba N, Iriyama T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Impact of Th1/Th2 cytokine polarity induced by invariant NKT cells on the incidence of pregnancy loss in mice. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Mar; 79(3).
- 4: Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: a case series study. *BJOG*. 2018 Mar;125(4):487-493.
- 5: Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, Nishii O, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Feb;31(3):364-369.
- 6: Toshimitsu M, Kamei Y, Ichinose M, Seyama T, Imada S, Iriyama T, Fujii T. Atomoxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, improves short-term histological outcomes after hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal male rat. *Int J Dev Neurosci*. 2018 Nov;70:34-45.
- 7: Seyama T, Kamei Y, Iriyama T, Imada S, Ichinose M, Toshimitsu M, Fujii T, Asou H. Pretreatment with magnesium sulfate

## III 周産期医学 2018

- 1: Nagamatsu T, Fujii T, Schust DJ, Tsuchiya N, Tokita Y, Hoya M, Akiba N, Iriyama T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (Kampo) mitigates iNKT cell-mediated pregnancy loss in mice. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Oct;80(4):e13021.

---

attenuates white matter damage by preventing cell death of developing oligodendrocytes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Apr;44(4):601-607.

# 小児科学・発達発育学

## 教授

岡 明

高橋尚人（小児・新生児集中治療部）

## 准教授

張田豊

## 講師

犬塚 亮、垣内五月（総合周産期母子医療センター）、平田陽一郎、  
樋渡光輝（無菌治療部）、松井彦郎

## 助教

朝海廣子、入佐千晴、浦田晋、柿本優、神田祥一郎、佐藤敦志、設楽佳彦、  
下田木の実、高杉奈緒、高橋千恵、竹中暁、竹原広基、中川良、中野克俊、  
西村力、林健一郎、三谷友一、武藤浩司、森貴幸、日高もえ

（2019年3月末現在）

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/ped/>

## 沿革と組織の概要

東京大学医学部小児科学教室は本年度で設立 122 年目を迎え、わが国で最も長い小児科学教室の歴史を有する。江戸時代のわが国ではすでに各地に小児科医が活動していたが、明治 21 年に弘田長（ひろたつかさ）先生が本学（前身の帝国大学医学部）にわが国初の小児科学教室を設立し、その初代教授に就任された。以来当教室は指導的な小児科医を多数輩出し、わが国の小児科臨床、小児保健、小児医学研究、小児医学教育のすべての面において多大の貢献を果たしてきた。

現在の小児科学教室のスタッフは教授 1、准教授 3、講師 5、助教 15、特任助教 3、特任臨床医 2、病院診療医 2、後期研修医 14、大学院生から構成される。近年 10 名／年以上の新たな小児科医が後期（専門）研修医として当科に加わっているが、平成 27 年度には 9 名の後期（専門）研修医が入局した。

## 診 療

新外来棟 2 階南に小児科外来と小児外科外来があり、現在両科は小児心理部門と一緒に外来診療を行っている。午前中は一般外来と専門外来、午後は専門外来が主体の外来である。

小児病棟は 2008 年 7 月より増床され小児用病床は 100 床となり、小児総合医療施設と名乗ることが可能となった。入院 B 棟の 2 階 3 階に小児用の一般床が、2 階南に Pediatric Intensive Care Unit (PICU) が 6 床、3 階南には Neonatal Intensive Care Unit (NICU) が 9 床、Growing Care Unit (GCU) が 15 床存在する。

PICU は国立大学病院としてはわが国初の治療ユニットである。PICU には小児の重症患者が入院するが、その半数以上が心臓外科の先天性心疾患の術後患者である。

小児科への新規の入院患者数は年間約 800 名で、先天性心疾患患者と血液・悪性腫瘍患者、

NICU/GCU への新生児患者が約 200 名、神経・筋疾患が約 150 名を占める。その他、感染症、免疫・アレルギー疾患、腎疾患、内分泌代謝疾患が主な入院患者である。小児医療センターとなってから小児科入院患者数は増加し 60・70 名となり、病床稼働率は 90%以上を占める。准教授、講師、助教、医員、専門（後期）研修医の 5-10 名から構成される 5 つの臨床班（〔1〕血液・悪性腫瘍、〔2〕神経、〔3〕腎・内分泌・免疫・一般、〔4〕循環器、〔5〕新生児）が分担して入院患者を担当する。後期研修医は 5 つの診療グループを 1~3 ヶ月単位でローテーションし研修を受ける。

月曜、木曜の午前 8 時から教室員全員が入院 A 棟のカンファレンスルームに集合し、新規入院患者と重症患者について討議する（モーニングカンファランス）。火曜日午後 1 時からは全入院患者について経過や治療方針について討議する（チャートラウンド）。終了後、教授、准教授、講師による患者回診が行われる。木曜日午後 5 時 00 分からは症例検討会や研究報告会が行われる。

小児病棟に入院中の学童・生徒の多くは院内学級である「こだま学級」に通学している。入院中であっても教育を受ける権利が患児に確保されていることは、患児と親御さんの両方にとって極めて有用である。また、病院全体のボランティア組織「にこにこボランティア」に所属するボランティアによる患児と親御さんへの訪問活動も子供達にとって大変楽しみな行事となっている。特に、医療関係者以外の人との交流は患児にとっては安らぎを与えるだけでなく、社会性を身につけさせる上でも有用である。親御さんにとっても安らぎを与えると共に、親御さんに私的な行動を保障する重要な時間を生み出している。平成 18 年 4 月からは小児病棟に長年の念願であった病棟保育士 2 名が導入され乳幼児と付き添いの精神的ケアに大きな力を発揮している。

## 教 育

M2 学生には小児科系統講義を行う。学外の非常勤講師の協力を得て、専門性の高い講義を行っている。M3 学生は 2 週間の病棟実習（M3 クリニカルクラークシップ）を行う。実習期間中に学生は各臨床班に配属となり 1 名の入院患者を担当し、病歴聴取、診察、入院診療録の記載、心臓カテーテル検査を含めた種々の検査の見学などを行う。また、学生は心身障害児総合医療センターへ訪問し実習する。小児病棟での実習中に、小児神経学、腎臓病学、輸液、内分泌学、新生児学、血液・腫瘍学などのクルズスを行う。M3 エレクトティブクラークシップ毎年 5-6 名の希望者に対して行なっている。1 か月単位で病棟に配属され、2 週間の病棟実習では経験できない専門性の高い実習を体験できるようになっている。M4 クラークシップでは、M4 学生には外来実習を 5 日間行う。外来実習の 2 日目、3 日目には現在外来小児科学会で活躍中の 4 名の開業小児科医と外来患者数の多い 5 か所の公的病院と 5 つのクリニックに学生が訪問し、それらの施設の外来にて学生は外来実習を受ける。大学病院小児科外来で小児の common disease を経験することは現在難しい状況にある。外部病院と診療所における外来実習で学生は小児の common disease を経験し、さらに乳児健診や保育園検診を通じて健康小児に接することができる。なお、東京大学医学部における臨床実習において開業されている先生方が非常勤講師となって外来実習を担当しているのは小児科だけである。このような実習に対する医学部学生からの評判は極めて良好である。

## 研 究

血液・悪性腫瘍グループは、小児悪性腫瘍の分子病態を解明するために、次世代シーケンサーおよびアレイ解析を用いて、急性 T 細胞性リンパ性白血病、臍芽腫、神経芽腫におけるターゲット

キャプチャーシーケンス、トランスクリプトーム解析、網羅的メチル化解析を行い臨床的因子、予後と関連することを明らかにした。

腎臓グループは様々な小児腎疾患に対して次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断と、それを元にした病態の解明を目指している。蛋白尿の分子メカニズムとして糸球体性の蛋白尿（ネフローゼ症候群）の原因遺伝子の機能解析を行っている。

内分泌グループは、小児内分泌・骨代謝疾患において、原因遺伝子解析および発症機序の分子生物学的解析を行っている。以前当研究室で同定した希少先天性難治性疾患の原因遺伝子についての研究では、その機能をみるために、モデル動物の作成や iPS 細胞を用いた研究を行っている。また、遺伝性くる病の原因遺伝子と発症機序の解析を行い、常染色体優性低リン血症性くる病の世界初となる変異による発症機序や、ビタミン D 依存性くる病の遺伝子変異の研究を行っている。

循環器グループは先天性心疾患の網羅的遺伝子解析のための遺伝子ライブラリーの作成やモデルマウスを用いた川崎病の治療法開発のための研究を行っている。

神経グループは、後天性脳障害の最大の原因である急性脳症の病態の研究や、頻度の高い先天異常である結節性硬化症、周産期脳障害の中で治療が検討されている先天性サイトメガロウイルス感染症の研究を行っている。

新生児グループは DOHaD 研究の一環として臍帯血・新生児末梢血の網羅的 DNA メチル化解析を行っている。また新生児免疫応答への腸管マイクロバイオームの影響や自己免疫疾患母体から出生した児の免疫応答も解析中である。一方、教育学部と共同で近赤外光分析を用いた脳機能解析を行い、発達と相関する新たなパラメーターを発見し報告した。その他にも他大学と共同で行ったビオチン添加ミルクの単盲検臨床試験や周産期各種疾患における新生児のサイトカインプロファイル

ングの結果などを報告している。

## 出版物等

1. Ae R, Nakamura Y, Tada H, Kono Y, Matsui E, Itabashi K, Ogawa M, Sasahara T, Matsubara Y, Kojo T, Kotani K, Makino N, Aoyama Y, Sano T, Kosami K, Yamashita M, Oka A : An 18-Year Follow-up Survey of Dioxin Levels in Human Milk in Japan. *J Epidemiol* 28: 300-306, 2018
2. Akiyama T, Kubota T, Ozono K, Michigami T, Kobayashi D, Takeyari S, Sugiyama Y, Noda M, Harada D, Namba N, Suzuki A, Utoyama M, Kitanaka S, Uematsu M, Mitani Y, Matsunami K, Takishima S, Ogawa E, Kobayashi K : Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 125: 174-180, 2018
3. Amagasa S, Matsui H, Tsuji S, Uematsu S, Moriya T, Kinoshita K : Characteristics distinguishing abusive head trauma from accidental head trauma in infants with traumatic intracranial hemorrhage in Japan. *Acute Med Surg* 5:265-271, 2018
4. Amagasa S, Tsuji S, Matsui H, Uematsu S, Moriya T, Kinoshita K : Prognostic factors of acute neurological outcomes in infants with traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 34:673-680, 2018
5. Asakai H, Shimizu A, Mitsunashi T, Ueyama T, Yokoshiki H, Nishii N, Sekiguchi Y, Okamura H, Morita N, Nitta T, Hirao K, Members of the Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD) Committee of the Japanese Heart Rhythm Society.: Current Trends in Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Children: Results From the JCDTR Database. *Circ J* 83: 52-55, 2018

6. Asakai H : Ventricular fibromas in children: Surgical resection can be a cure to lethal arrhythmias. *Heart Rhythm* 15:1513-1514, 2018
7. Ejiri H, Lim CK, Isawa H, Yamaguchi Y, Fujita R, Takayama-Ito M, Kuwata R, Kobayashi D, Horiya M, Posadas-Herrera G, Iizuka-Shiota I, Kakiuchi S, Katayama Y, Hayashi T, Sasaki T, Kobayashi M, Morikawa S, Maeda K, Mizutani T, Kaku K, Saijo M, Sawabe K : Isolation and characterization of Kabuto Mountain virus, a new tick-borne phlebovirus from *Haemaphysalis flava* ticks in Japan. *Virus Res* 244:252-261, 2018
8. Etheridge SP, Escudero CA, Blaufox AD, Law IH, Dechert-Crooks BE, Stephenson EA, Dubin AM, Ceresnal SR, Motonaga KS, Skinner JR, Marcondes LD, Perry JC, Collins KK, Seslar SP, Cabrera, Uzun O, Cannon BC, Aziz PF, Kubus P, Tanel RE, Valdes SO, Sami S, Kertesz NJ, Maldonado J, Erickson C, Moore JP, Asakai H, Mill LA, Abcede M, Spector ZZ, Menon S, Shwayder M, Bradley DJ, Cohen MI, Sanatani S : Life-Threatening Event Risk in Children with Wolff-Parkinson-White Syndrome:a multicenter international study. *JACC Clin Electrophysiol* 4: 433-444, 2018
9. Fujii H, Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Yoshikawa T, Yamada S, Omura N, Inagaki T, Shibamura M, Harada S, Taniguchi S, Saijo M : Application of next-generation sequencing to detect acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 variants at low frequency in thymidine kinase gene of the isolates recovered from patients with hematopoietic stem cell transplantation. *J Virol Methods* 251: 123-128, 2018
10. Fujishiro J, Sugiyama M, Ishimaru T, Watanabe M, Sato K, Hoshino N, Uotani C, Kutsukake M, Hirata Y, Oka A : Direct hyperbilirubinemia in infants with congenital heart disease. *Pediatr Int* 60: 179-182, 2018
11. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Morita H, Kishihara J, Inuzuka R, Yagi H, Maemura S, Toko H, Harada M, Ikeda Y, Kumagai H, Nomura S, Takimoto E, Akazawa H, Ako J, Komuro I : Distinct variants affecting differential splicing of TGFBR1 exon 5 cause either Loey's-Dietz syndrome or multiple self-healing squamous epithelioma. *Eur J Hum Genet* 26: 1151-1158, 2018
12. Fukuyama T, Yamauchi S, Amagasa S, Hattori Y, Sasaki T, Nakajima H, Takei Y, Okuno J, Misawa Y, Fueki N, Kitamura M, Matsui H, Inaba Y, Hirabayashi S : Early prognostic factors for acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 40: 707-713, 2018
13. Ganbaatar B, Fukuda D, Salim HM, Nishimoto S, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, Soeki T, Sata M : Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice. *Atherosclerosis* 275: 124-132. 2018
14. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, Soeki T, Shimabukuro M, Sata M : Inhibition of activated factor X by rivaroxaban attenuates neointima formation after wire-mediated vascular injury. *Eur J Pharmacol* 820: 222-228. 2018
15. Inagaki T, Satoh M, Fujii H, Yamada S, Shibamura M, Yoshikawa T, Harada S, Takeyama H, Saijo M. Acyclovir Sensitivity and Neurovirulence of Herpes Simplex Virus Type 1 with Amino Acid Substitutions in the Viral Thymidine Kinase Gene, Which Were Detected in the Patients with Intractable Herpes Simplex Encephalitis Previously Reported. *Jpn J*

- Infect Dis 71: 343-349, 2018
16. Inuzuka R, Hsu S, Tedford RJ, Senzaki H : Single-Beat Estimation of Right Ventricular Contractility and Its Coupling to Pulmonary Arterial Load in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc* 7: e007929, 2018
  17. Ishiyama A, Muramatsu K, Uchino S, Sakai C, Matsushima Y, Makioka N, Ogata T, Suzuki E, Komaki H, Sasaki M, Mimaki M, Goto YI, Nishino I: NDUFAF3 variants that disrupt mitochondrial complex I assembly may associate with cavitating leukoencephalopathy. *Clin Genet* 93: 1103-1106, 2018
  18. Isobe T, Seki M, Yoshida K, Sekiguchi M, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Kimura S, Yoshida M, Inoue Y, Yokoyama A, Kakiuchi N, Suzuki H, Kataoka K, Sato Y, Kawai T, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Kato M, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kiyotani C, Iehara T, Hosoi H, Oka A, Sanada M, Tanaka Y, Hata K, Miyano S, Ogawa S, Takita J: Integrated molecular characterization of the lethal pediatric cancer pancreatoblastoma. *Cancer Res* 78:865-876, 2018
  19. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Kagami M: Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 2083-2088, 2018
  20. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Taniguchi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M: Human parainfluenza virus type 3 Infections in patients with hematopoietic stem cell transplants: the mode of nosocomial infections and prognosis. *Jpn J Infect Dis* 71: 109-115, 2018
  21. Okazaki K, Matsui K, Takahashi N, Miura M, Kondo M: Kawasaki disease in a preterm neonate: Case report and cytokine profile. *Pediatr Int* 60: 1037-1039, 2018
  22. Kizawa M, Nakagama Y, Shindo T, Ogawa S, Inuzuka R: Identification of a novel titin variant underlying myocardial involvement in neurofibromatosis type 1. *Can J Cardiol* 34: 1369.e5-1369.e7, 2018
  23. Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yoshikawa T, Yamada H, Suzutani T, Inoue N, Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group: Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. *Pediatr Int* 60: 57-62, 2018
  24. Kubota K, Soma K, Uehara M, Inaba T, Saito A, Takeda N, Hatano M, Morita H, Inuzuka R, Hirata Y, Yao A, Komuro I: Combined surgical and medical therapy for Candida prosthetic endocarditis in a patient with repaired tetralogy of fallot. *Int Heart J* 59: 877-880, 2018
  25. Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K: Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J* 65: 593-599, 2018.
  26. Li JF, Dai YT, Lilljebjörn H, Shen SH, Cui BW, Bai L, Liu YF, Qian MX, Kubota Y, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y, Olsson L, Tan AM, Ariffin H, Chen J, Takita J, Yasuda T, Mano H, Johansson B, Yang JJ,

- Yeoh AE, Hayakawa F, Chen Z, Pui CH, Fioretos T, Chen SJ, Huang JY: Transcriptional landscape of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia based on an international study of 1,223 cases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 11: E11711-E11720, 2018
27. Okubo M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Watanabe A, Arahata H, El Sherif R, Noguchi S, Nishino I: Three novel recessive DYSF mutations identified in three patients with muscular dystrophy, limb-girdle, type 2B. *J Neurol Sci* 395: 169-171, 2018
28. Mukai M, Fujita H, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Yasuda-Sekiguchi F, Isojima T, Kitanaka S, Amagai M, Kubo A: A familial case of nail patella syndrome with a heterozygous in-frame indel mutation in the LIM domain of LMX1B. *J Dermatol Sci* 90: 90-93, 2018
29. Nakagama Y, Inuzuka R, Ichimura K, Hinata M, Takehara H, Takeda N, Kakiuchi S, Shiraga K, Asakai H, Shindo T, Hirata Y, Saitoh M, Oka A: Accelerated cardiomyocyte proliferation in the heart of a neonate with LEOPARD syndrome-associated fatal cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 11: e004660, 2018
30. Nakagama Y, Inuzuka R, Tanaka Y, Shiraga K, Asakai H, Shindo T, Hirata Y, Takita J, Ogawa S, Oka A: Case Studies on the Molecular Diagnosis of Mowat-Wilson Syndrome: The Role of Chromosomal Microarray in Approaching Syndromic Congenital Heart Defects. *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 2:87-90, 2018
31. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, Kashima K, Takizawa Y, Takahashi H, Yoshika T, Takahashi N, Kamohara T: Neonatal leukemoid reaction with fetal inflammatory response syndrome is associated with elevated serum granulocyte colony stimulating factor and interleukin-6. *Tohoku J Exp Med* 244: 145-149, 2018
32. Nakamura M, Kita S, Kikuchi R, Hirata Y, Shindo T, Shimizu N, Inuzuka R, Oka A, Kamibeppu K: A qualitative assessment of adolescent girls' perception of living with congenital heart disease: focusing on future pregnancies and childbirth. *J Pediatr Nurs* 38: e12-e18, 2018
33. Nakano K, Hayashi T, Ono H: Vascular ring associated with d-transposition of the great arteries: when should we suspect aortic arch anomalies? *Cardiol Young* 28: 1489-1490, 2018
34. Nakashima M, Kato M, Aoto K, Shiina M, Belal H, Mukaida S, Kumada S, Sato A, Zerem A, Lerman-Sagie T, Lev D, Leong HY, Tsurusaki Y, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Saito H, Matsumoto. De novo hotspot variants in CYFIP2 cause early-onset epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 83: 794-806, 2018
35. Nishimoto S, Aini K, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Shimabukuro M, Sata M: Activation of toll-like receptor 9 impairs blood flow recovery after hind-limb ischemia. *Front Cardiovasc Med* 5: 144, 2018
36. Omura N, Yoshikawa T, Fujii H, Shibamura M, Inagaki T, Kato H, Egawa K, Harada S, Yamada S, Takeyama H, Saijo M: A novel system for constructing a recombinant highly-attenuated vaccinia virus strain (LC16m8) expressing foreign genes and its application for the generation of LC16m8-based vaccines against herpes simplex virus 2. *Jpn J Infect Dis* 71: 229-233, 2018

37. Osumi T, Tsujimoto SI, Tamura M, Uchiyama M, Nakabayashi K, Okamura K, Yoshida M, Tomizawa D, Watanabe A, Takahashi H, Hori T, Yamamoto S, Hamamoto K, Migita M, Ogata-Kawata H, Uchiyama T, Kizawa H, Ueno-Yokohata H, Shirai R, Seki M, Ohki K, Takita J, Inukai T, Ogawa S, Kitamura T, Matsumoto K, Hata K, Kiyokawa N, Goyama S, Kato M: Recurrent RARB translocations in acute promyelocytic leukemia lacking RARA translocation. *Cancer Res* 78: 4452-4458, 2018
38. Owada K, Kojima M, Yassin W, Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Yamasue H: Computer-analyzed facial expression as a surrogate marker for autism spectrum social core symptoms. *PLoS One* 13: e0190442. 2018
39. Saima T, Sato M, Miyake Y, Matsui H: Unknown mass on chest radiography: Morgagni hernia identified on ultrasonography. *Pediatr Int* 60: 904-905, 2018
40. Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T: Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: a case series study. *BJOG* 125: 487-493, 2018
41. Shiozawa Y, Inuzuka R, Shindo T, Mafune R, Hayashi T, Hirata Y, Shimizu N, Inatomi J, Yokoyama Y, Namai Y, Oda Y, Takamizawa M, Harita Y, Kawahara T, Oka A: Effect of i.v. immunoglobulin in the first 4 days of illness in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 60: 334-341, 2018
42. Suganuma E, Oka A, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Oguma E, Yamaguchi A, Furuichi M, Uejima Y, Sato S, Takano T, Kawano Y, Tanaka R, Arai T, Oh-Ishi T: 10-year follow-up of congenital cytomegalovirus infection complicated with severe neurological findings in infancy: a case report. *BMC Pediatr* 18: 369, 2018
43. Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang JJ, Kato M: Diploidy analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms. *Leukemia* 32: 2710-2714, 2018
44. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I: Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med* 11: e002058, 2018
45. Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y, Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K: Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. *Mol Autism* 9: 60, 2018
46. Tomoyasu C, Imamura T, Tomii T, Yano M, Asai D, Goto H, Shimada A, Sanada M, Iwamoto S, Takita J, Minegishi M, Inukai T, Sugita K, Hosoi H: Copy number abnormality of acute lymphoblastic leukemia cell lines based on their genetic subtypes. *Int J Hematol* 108: 312-318, 2018
47. Tsujimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita

- J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang JJ, Kato M: Diplo-type analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms. *Leukemia* 32: 2710-2714, 2018
48. Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, Urae S, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Ueda HR, Tsuji S, Saito A, Oka A: Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep* 8: 2351, 2018
49. Ueha R, Goto T, Kaneoka A, Takano T, Sato T, Hirata Y, Nito T, Yamasoba T: Management of laryngeal cleft in mechanically ventilated children with severe comorbidities. *Auris Nasus Larynx* 45: 1121-1126, 2018
50. Unzaki A, Morisada N, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, Ishikura K, Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Ohtsuka Y, Nishi E, Takahashi N, Ishikawa T, Goto S, Okamoto N, Iijima K: Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome. *J Hum Genet* 63: 647-656, 2018
51. Urayama KY, Takagi M, Kawaguchi T, Matsuo K, Tanaka Y, Ayukawa Y, Arakawa Y, Hasegawa D, Yuza Y, Kaneko T, Noguchi Y, Taneyama Y, Ota S, Inukai T, Yanagimachi M, Keino D, Koike K, Toyama D, Nakazawa Y, Kurosawa H, Nakamura K, Moriwaki K, Goto H, Sekinaka Y, Morita D, Kato M, Takita J, Tanaka T, Inazawa J, Koh K, Ishida Y, Ohara A, Mizutani S, Matsuda F, Manabe A: Regional evaluation of childhood acute lymphoblastic leukemia genetic susceptibility loci among Japanese. *Sci Rep* 8: 789, 2018
52. Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, Uehara T, Yanagi M, Oyama C, Ikeda Y, Sasaki K, Isobe K, Mori M, Hanada R, Koh K: Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity. *Int J Hematol* 108: 630-636, 2018
53. Yoshikawa T, Fujii H, Okutani A, Shibamura M, Omura N, Egawa K, Kato H, Inagaki T, Harada S, Yamada S, Morikawa S, Saijo M: Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes harboring the full-length genome of a highly attenuated vaccinia virus LC16m8. *PLoS One* 13: e0192725, 2018

# 小児外科学

## 准教授

藤代 準

## 講師

鈴木 完

## 助教

渡邊美穂

星野論子

魚谷千都絵

高見尚平

五嶋 翼

ホームページ [pedsurg.umin.jp/](http://pedsurg.umin.jp/)

## 沿革と組織の概要

小児外科は、1951年（昭和26年）に第二外科学講座の小児診療チームとして発足した。その後、1961年（昭和36年）当時の第二外科木本誠二教授の指導で、石田正統講師をチーフとして小児外科の研究班が結成され、横隔膜ヘルニアの発生学の研究に心血がそそがれた。

1971年（昭和46年）には、国立大学では初めて診療科として小児外科が認可された。

1973年（昭和49年）には、当時の石田正統教授のもとで中央診療部門として小児術後集中治療部が新設され、小児外科患児を専門に収容できる病棟が完成した。斉藤純夫助教授が小児外科診療科長に就任され、第二外科から独立した。

1983年（昭和58年）には斉藤純夫先生が小児外科専任教授となられた。胆道閉鎖症の術式、術後管理などの臨床研究が精力的に行われた。

1985年（昭和60年）より中條俊夫先生が教授に就任され、臍帯ヘルニアの腹壁閉鎖法や胆道閉鎖症の逆流防止弁など、オリジナルな小児外科の術式を開発された。これらの術式は、中條法として現在も日本の小児外科医に受け継がれている。

1989年（平成元年）には、九州大学に引き続き、

国立大学では2番目の小児外科学講座として文部省に認可された。

1991年（平成3年）より土田嘉昭先生が教授に就任され、神経芽腫、悪性胚細胞腫瘍を中心とした悪性腫瘍の研究・臨床に携われ、高い評価の論文を発表された。

1995年（平成7年）東京大学の大学院重点化に伴い、小児外科学教室は生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座 小児外科学分野として再編された。

1996年（平成8年）より橋都浩平先生が教授に就任され、第二外科の幕内教授らとともに、小児の生体肝移植手術を開始された。

2006年（平成18年）8月より岩中督教授が第6代教授として着任し、小児内視鏡手術に関する臨床、研究を精力的に行い、2015年3月に退官された。

現在、准教授1、講師1、助教4、特任助教1、病院診療医1、大学院生6名で教室を構成している。また各地の小児外科の拠点とされる関連病院で、20名以上の教室員が、臨床の最前線を担っている。

## 診療

外来診療は月曜から金曜まで、主に助教以上のスタッフがやっている。現在、外来は小児科と共通であり、両科で緊密な連携を取りながら診療を行っている。専門外来として、肝胆道外来、腫瘍外来、二分脊椎外来を行なっている。最近では、セカンド・オピニオン外来を開設し、慎重、精緻な説明をおこない、好評を得ている。

病棟は、入院 A 棟 2 階南から新 B 棟 2 階に平成 30 年 1 月に移転した。引き続き形成外科など他の外科系小児症例もこの病棟に入院している。現在の病床数は 16 床で、年間約 400 例の入院がある。手術症例でもっとも多いのは鼠径ヘルニアであるが、その他に神経芽腫、ウィルムス腫瘍などの小児悪性腫瘍、胆道閉鎖症、胆道拡張症などの胆道疾患、気管狭窄症、肺嚢胞症などの呼吸器外科疾患、新生児の消化管奇形、水腎症、膀胱尿管逆流症などの泌尿器科疾患などバラエティに富んでいる。

他施設の小児外科と較べて特記すべき点は、内視鏡手術（腹腔鏡手術・胸腔鏡手術）に積極的に取り組んでいることである。保険に収載されていない小児外科疾患に対しても、先進医療への申請をめざして様々な術式の開発を行なっている。一方で、重症心身障害児・神経難病疾患患児の外科的治療にも積極的に取り組み、患児の生活の質（Quality of Life : QOL）を改善するために内視鏡手術を駆使し、在宅療養の支援を行なっている。また、総合周産期母子医療センターとの協力により、出生前診断症例に対しては、出生前治療ならびに予定分娩による待機手術を行なっており、小児科（新生児科）との連携も確立している。

## 教育

学部 M1、M2 の学生に対しては、研究室配属とフリークォーターでの指導を行なっている。臨床の現場に積極的に係わるように指導されており、

研究プロジェクトの一部を担当させ、実習の終わりに成果発表会を行なっている。また、M2 学生に対しては様々な小児外科疾患の臨床講義を、M4 学生には、5 日間の BSL で、1 回の手術見学、1 回の小児病院見学、5 回のクルズスを行っている。その中で、ビデオ、医学教育用モデルなどを用いて、学生が理解しやすいよう、またクルズスにおいても、問題解決型の教育を行うよう、スタッフは鋭意工夫を重ねている。

初期臨床研修では、外科研修科として臨床研修医の教育を担当している。基本外科手技・術後管理、及び小児外科疾患の基本から輸液管理、呼吸、循環管理について学ぶことのできるプログラムとなっている。

## 研究

岩中教授赴任後より継続している低侵襲外科研究は、小児内視鏡外科手術のためのトレーニングツールの開発や手術機器の開発、小児疾患疑似モデルの作成といった手術を安全かつ効率的に行うための研究にシフトチェンジしてきている。

また、今年度より生体吸収性医用高分子を用いた縫合不全防止用の腸管吻合部補強材の開発や生体吸収性金属を用いたクリップやステーブルなどの外科手術用デバイスの開発を他大学や企業と共同で開始している。

そのほかに、炎症性腸疾患患者における腸管内トリプシン活性の研究、リンパ管腫の細胞生物学的解析と新規治療法の開発、医療ビッグデータを用いた解析などのテーマで研究が行われている。

## 出版物等

- (1) Fujishiro J, Suzuki K, Watanabe M, Uotani C, Takezoe T, Takamoto N, Hayashi K. Outcomes of Alagille syndrome following the Kasai operation: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 34(10) 2018

- PMID: 30073479
- (2) Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Postoperative Small Bowel Obstruction Following Laparoscopic or Open Fundoplication in Children: A Retrospective Analysis Using a Nationwide Database. *World J Surg.* 42(12) 2018. PMID: 30014291
  - (3) Ishimaru T, Deie K, Sakai T, Satoh H, Nakazawa A, Harada K, Takazawa S, Fujishiro J, Sugita N, Mitsuishi M, Iwanaka T. Development of a Skill Evaluation System for the Camera Assistant Using an Infant-Sized Laparoscopic Box Trainer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 28(7) 2018. PMID: 29893626
  - (4) Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Clinical features and practice patterns of gastroschisis: a retrospective analysis using a Japanese national inpatient database. *Pediatr Surg Int.* 34(7) 2018. PMID: 29770842
  - (5) Imagawa K, Hayashi H, Sabu Y, Tanikawa K, Fujishiro J, Kajikawa D, Wada H, Kudo T, Kage M, Kusuhara H, Sumazaki R. Clinical phenotype and molecular analysis of a homozygous ABCB11 mutation responsible for progressive infantile cholestasis. *J Hum Genet.* 63(5) 2018. PMID: 29507376
  - (6) Takazawa S, Ishimaru T, Harada K, Deie K, Hinoki A, Uchida H, Sugita N, Mitsuishi M, Iwanaka T, Fujishiro J. Evaluation of Surgical Devices Using an Artificial Pediatric Thoracic Model: A Comparison Between Robot-Assisted Thoracoscopic Suturing Versus Conventional Video-Assisted Thoracoscopic Suturing. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 28(5) 2018. PMID: 29406817
  - (7) Ishimaru T, Sugiyama M, Arai M, Satoh K, Uotani C, Takahashi M, Takami S, Katoh R, Goshima T, Fujishiro J. A questionnaire-based comparative study of postoperative quality of life between laryngotracheal separation and tracheoesophageal diversion. *Ann Pediatr Surg.* 14(2) 2018.
  - (8) Fujiogi M, Tanaka Y, Amano H, Deie K, Suzuki K, Kawashima H, Murase N, Uchida H. A new laparoscopic triangle fixation technique for gastrostomy: a safe and effective procedure for reduction of the wound infection rate. *Nagoya journal of medical science.* 80 2018.
  - (9) Fujishiro J, Sugiyama M, Ishimaru T, Watanabe M, Satoh K, Hoshino N, Uotani C, Kutsukake M, Hirata Y, Oka A. Direct hyperbilirubinemia in infants with congenital heart disease. *Pediatr Int.* 60(2) 2018. PMID: 29178522
  - (10) Amano H, Tanaka Y, Tainaka T, Hinoki A, Kawashima H, Kakihara T, Morita K, Uchida H. The impact of body weight on stapled anastomosis in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 53(10) 2018. PMID: 29792281
  - (11) Amano H, Uchida H, Tanaka Y, Tainaka T, Mori M, Oguma E, Kishimoto H, Kawashima H, Arakawa Y, Hanada R, Koh K. Excellent prognosis of patients with intermediate-risk neuroblastoma and residual tumor post-chemotherapy. *J Pediatr Surg.* 53(9) 2018. PMID: 29195808
  - (12) Kanamori Y, Watanabe T, Yorifuji T, Masue M, Sasaki H, Nio M. Congenital hyperinsulinism treated by surgical resection of the hyperplastic lesion which had been preoperatively diagnosed by 18F-DOPA PET examination in Japan: a nationwide survey. *Pediatr Surg Int.* 34 2018. PMID: 30076450
  - (13) Tomonaga K, Tahara K, Watanabe T, Ohno M, Ogawa K, Kutsukake M, Fujino A, Hishiki T, Kinjyo K, Horikawa R, Katsumata N, Kanamori Y. A case of congenital hyperthyroidism (autonomous

- thyroid adenoma: AA) with a somatic activating gene mutation in the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR). *J Pediatr Surg Case Reports*. 38 2018.
- (14) Ishimaru T, Kawashima H, Tainaka T, Suzuki K, Takami S, Kakihara T, Katoh R, Aoyama T, Uchida H, Iwanaka T. Laparoscopically Assisted Anorectoplasty for Intermediate-Type Imperforate Anus: Comparison of Surgical Outcomes with the Sacroperineal Approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018. PMID: 30277838
- (15) Suzuki K, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, Gohara T, Komura H, Nakayama Y. Engineering and repair of diaphragm using biosheet, a collagenous connective tissue membrane, in rabbit. *J Pediatr Surg*. 53(2) 2018. PMID: 29241962

# 老年病学／老化制御学

## 教授

秋下雅弘

## 准教授

小川純人

## 講師

山口泰弘、小島太郎、石井正紀

## 助教

亀山祐美、橋詰剛、矢可部満隆

ホームページ <http://geriatrics.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

当教室は昭和 37 年本邦で初の老年病学教室として発足した。医学部附属病院診療科再編成に伴い、当診療科の呼称を、平成 10 年 4 月、老人科より「老年病科」に改めた。当教室は、診療部門としての診療科、および教育部門としての大学院講座の双方を担当している。

診療科としての老年病科は内科診療部門に属している。老年病科は教授 1、准教授 1、講師 3、助教 3、特任臨床医 1、大学院生 10 名より構成されている。

大学院講座としての加齢医学講座は、生殖・発達・加齢医学専攻部門に属している。加齢医学講座は老年病学分野および老化制御学分野の 2 分野に分かれ、各々臨床医学的、基礎医学的アプローチにより加齢医学を究めることを目的としている。

## 診療

老年病科の入院診療は、11 階南フロアを中心におこなわれている。外来診療は、内科外来フロアで 3 つの診療室 (206、207、208) を利用し月曜日から金曜日まで午前、午後行われている。

老年病科は、高齢者を主な対象として、多様な疾患の診療をおこなっている。ADL 低下や食欲低下など、どのような病気がわかりにくく、どこの診療科へ行けばよいか分からない症状を有する場合、臓器別の診療では診療先が決定しない患者さんはまさに老年病科の対象といえる。特に高齢救急患者は、原疾患にかかわらず容易に多臓器の障害に至るので、救急診療において、老年病科の意義は大きい。また、多くの対象疾患のなかでも、認知症は主要な対象疾患であり、心理検査や地域医療連携部との連携をとりいれて、検査、治療から社会資源の活用にまで携わっている。

高齢者の特徴として、一人の患者さんが多くの疾患と症状を抱えていることが多い。当科では、複数の疾患により惹起される老年症候群と呼ばれる高齢者に多い症候・症状にも専門的知識を結集して診療にあたっている。さらには高齢者総合的機能評価 (CGA) を積極的に活用し、高齢者を個人として包括的に診療することで、「病気を治す」だけでなく、ADL や QOL を重視し「病人をよくする」ことを目標としている。

そのほか、平成 15 年からは女性医師による女

性のための女性専用外来（予約制）を開設した。女性特有の悩みから女性の疾患まですべて対応している。

## 教育

卒前教育では当教室は他の内科学教室と分担して M2 の臨床診断学実習と系統講義、症候学、M3 と M4 の臨床統合講義、M3 に対する臨床実習（クリニカルクラークシップ）を担当しており、老年医学に関する教育を行っている。系統講義では老年医学総論、次いで老化の概念、老化に伴う身体諸機能の変化（循環器、神経系、骨運動器、呼吸器）、高齢者薬物療法、病診連携、老年症候群や総合機能評価について行った。症候学は浮腫を担当した。臨床統合講義では、物忘れや低栄養など、個々の疾患の枠を超えた、いわゆる老年症候群について、教育的症例を挙げて講義している。ベッドサイド教育では CGA や老年症候群の評価を踏まえた症例検討を行い、さらに担当症例に関わる最新の知見を学び発表する機会を設けることより、治療方針を検討するための実践的な能力が習得できるよう配慮している。卒後教育では、総合内科研修システムに参加しており、1 ヶ月もしくは2 ヶ月ごとに内科研修医を2-3 名程度受け入れて、内科・老年病臨床医としてのトレーニングを行っているほか、卒後3 年目以降の内科専攻医における研修も積極的に行っている。多彩な疾患の診断から治療に至る全過程を経験できる科として、近年、研修希望者が増えてきている。

## 研究

当教室の主な研究テーマは以下の通りである。

- 1) 心血管組織石灰化の分子機序の解明
- 2) 性ホルモンの血管壁細胞に対する作用の分子生物学的検討
- 3) 老化制御の分子機序の解明—血管・神経老化関連および Sirt1 の役割
- 4) サルコペニアの発症機序と治療法探索のための分子生物学的検討
- 5) 高齢者高血圧や高齢者脂質異常症の至適管理探索のための大規模臨床試験
- 6) 後期高齢者におけるメタボリック・シンドロームの影響を検討する臨床研究
- 7) 認知症、介護ストレスおよび老年症候群のバイオマーカーの探索研究
- 8) 薬物療法を初めとする高齢者に対する適切な医療提供に関する研究
- 9) 骨芽細胞および破骨細胞における核内受容体の発現とその調節
- 10) 骨粗鬆症治療薬の作用メカニズムの研究
- 11) 骨粗鬆症ならびに変形性関節症の遺伝因子の解明
- 12) 前立腺癌と乳癌のホルモン応答に関わる標的ネットワークの探索と機能解析
- 13) 核内受容体の老化とがんにおける役割の研究
- 14) ビタミン K の分子作用機序と老化における役割
- 15) 抗菌ペプチド defensin の新規病態生理学的意義の探索
- 16) アドレノメデュリンと気道過敏性
- 17) klotho 蛋白、ビタミン D 代謝と肺細胞
- 18) 睡眠呼吸障害の臨床研究

## 出版物等

英文原著

1. Hashizume T, Son BK, Kojima T, Nanao-Hamai M, Asari Y, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S, Akishita M. Sex difference in the association of androgens with aortic calcification. *Geriatr Gerontol Int*, 18:1137-1138, 2018
2. Imaeda J, Son BK, Uchiyama E, Tanaka T, Taniguchi S, Unyaporn S, Miyoshi Y, Tanaka T, Iijima K, Otsuki T. The Architectural Factors in Continuity of Living for the Elderly After Falls and Fractures. *The 12th*

- International Symposium on Architectural Interchanges in Asia, 420-424, 2018
3. Inoue H, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Okumura K, Koretsune Y, Shimizu W, Tsutsui H, Toyoda K, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Akishita M, Hasebe N, Kario K, Mizokami Y, Nagata K, Nakamura M, Terauchi Y, Yamamoto T, Teramukai S, Kimura T, Kaburagi J, Takita A. Prospective observational study in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Rationale and design of the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry. *J Cardiol.* 2018;72:300-306.doi:10.1016/j.jcc.2018.02.018.
  4. Nomura K, Kojima T, Ishii S, Yonekawa T, Akishita M, Akazawa M. Identifying drug substances of screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese. *BMC Geriatr.* 2018;18:154.doi:10.1186/s12877-018-0835-y.
  5. Ogawa N, Mori T, Fujishima I, Wakabayashi H, Itoda M, Kunieda K, Shigematsu T, Nishioka S, Tohara H, Yamada M, Ogawa S. Ultrasonography to measure swallowing muscle mass and quality in older patients with sarcopenic dysphagia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 19(6): 516-522, 2018
  6. Peng LN, Chou MY, Liang CK, Lee WJ, Kojima T, Lin MH, Loh CH, Chen LK. Association between serum activin A and metabolic syndrome in older adults: Potential of activin A as a biomarker of cardiometabolic disease. *Exp Gerontol.* 2018 Oct 1;111:197-202.doi:10.1016/j.exger.2018.07.020.
  7. Tanaka T, Takahashi K, Akishita M, Iijima K. Can bioelectrical impedance analysis using a home-use device properly estimate sarcopenia in community-dwelling older adults? *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18:1579-1580. doi: 10.1111/ggi.13538.
  8. Tomita N, Kojima T, Ishiki A, Ueda J, Numasaki M, Okinaga S, Akishita M, Arai H. Could problem lists summarize comprehensive geriatric assessments? A nationwide cross-sectional survey on geriatricians' attitudes towards problem lists. *Geriatr Gerontol Int.* 2019 Feb;19(2):159-164. doi: 10.1111/ggi.13574.
  9. Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Ouchi Y, Akishita M. The role of autonomic nervous activity, as measured by heart rate variability, on the effect of mortality in frail elderly with low blood pressure in long-term care. *Geriatr Gerontol Int.* 18(8): 1153-1158, 2018
  10. Shibasaki K, Asahi T, Mizobuchi K, Akishita M, Ogawa S. Rehabilitation strategy for hip fracture focused on behavioral psychological symptoms of dementia for the elderly with cognitive impairment. *PLOS ONE.* 13: e0200143, 2018
  11. Shibasaki K, Yamada S, Akishita M, Ogawa S. Plasma Leptin Concentration and Sympathetic Nervous Activity in Older Adults with Physical Dysfunction. *J Endocr Soc.* 2:1040-1049,2018
  12. Shimada H, Lee S, Akishita M, Kozaki K, Iijima K, Nagai K, Ishii S, Tanaka M, Koshihara H, Tanaka T, Toba K. Effects of golf training on cognition in older adults: a randomised controlled trial. *J Epidemiol Community Health.* 2018;72(10):944-950.
  13. Tanaka T, Matsumoto H, Son BK, Imaeda S, Uchiyama E, Taniguchi S, Nishino A, Miura T, Tanaka T, Otsuki T, Nishide K, Iijima K, Okata J. Environmental and physical factors predisposing middle-aged and older Japanese adults to falls and fall-related fractures in the home. *Geriatr Gerontol Int* 18:1372-1377, 2018
  14. Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Morimoto S, Ogawa S, Kozaki K, Ebihara S, Hanyu H, Arai H, Kuzuya M, Iijima K, Sakurai T, Suzuki T, Toba K, Arai H, Akishita M, Rakugi H, Yokote K, Ito H, Awata S. Development of

the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr. Gerontol. Int.* 18:1458-1462,2018

15. Yakabe M, Ogawa S, Ota H, Iijima K, Eto M, Ouchi Y, Akishita M. Inhibition of interleukin-6 decreases atrogene expression and ameliorates tail suspension-induced skeletal muscle atrophy. *PLOS ONE.* 19; 13(1): e0191318, 2018

#### 英文短報

1. Nishimoto M, Tanaka T, Hirano H, Kikutani T, Watanabe Y, Ohara Y, Huruya H, Iijima K. Health literacy and oral health behaviors decrease the risk of oral frailty in Japanese elderly. *Innovation in Aging.* 2018; 2 (suppl\_1):719.doi.org/10.1093/geroni/igy023.2660.
2. Tanaka T, Akishita M, Suthutvoravut U, Iijima K. Polypharmacy as a predictor of sarcopenia, Disability, and Mortality among Community-Dwelling Older Adults. *Innovation in Aging.* 2018; 2 (suppl\_1): 988. doi.org/10.1093/geroni/igy031.3653.
3. Tanaka T, Takahashi K, Suthutvoravut U, Nishimoto M, Fujisaki M, Yoshizawa Y, Akishita M, Iijima K. S Frailty as a predictor of 5-year disability and mortality in physically non-frail adults. *Innovation in Aging.* 2018; 2 (suppl\_1): 960-961. doi.org/10.1093/geroni/igy031.3560.
4. Yamanaka T, Hirota Y, Noguchi-Watanabe M, Tamai A, Eto M, Iijima K, Akishita M. Changes in attitude of medical students toward home care during a required 2-week home care clinical clerkship program. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18:655-656. doi: 10.1111/ggi.13268.

#### 英文総説

1. Akishita M, Kozaki K, Iijima K, Tanaka T, Shibasaki K, Ogawa S, Arai H. Chapter 1 Definitions and diagnosis of sarcopenia. *Geriatr. Gerontol. Int.* 18 Suppl 1: 7-12, 2018.
2. Imaeda J, Son BK, Uchiyama E, Tanaka T, Taniguchi S, Unyaporn S, Miyoshi Y, Tanaka T, Iijima K, Otsuki T. The Architectural Factors in Continuity of Living for the Elderly After Falls and Fractures. The 12th International Symposium on Architectural Interchanges in Asia, 420-424, 2018
3. Jeon B, Tamiya N, Yoshie S, Iijima K, Ishizaki T. Potentially avoidable hospitalizations, non-potentially avoidable hospitalizations, and in-hospital deaths among residents of long-term care facilities. *Geriatr Gerontol Int.* 18(8):1272-1279, 2018. doi: 10.1111/ggi.13458.
4. Kojima T. Needs for actions against polypharmacy in older people with frailty. *Ann Geriatr Med Res* 2018; 22(3): 111-116. doi: 10.4235/agmr.2018.22.3.111
5. Shimada H, Lee S, Akishita M, Kozaki K, Iijima K, Nagai K, Ishii S, Tanaka M, Koshihara H, Tanaka T, Toba K. Effects of Golf Training on Cognition in Older Adults: A Randomised Controlled Trial. *Journal Epidemiol Community Health.* 72(10):944-950, 2018. doi: 10.1136/jech-2017-210052.
6. Shimokata H, Shimada H, Satake S, Endo N, Shibasaki K, Ogawa S, Arai H. Chapter 2 Epidemiology of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 May;18 Suppl 1:13-22. doi: 10.1111/ggi.13320.
7. Tanaka T, Matsumoto H, Son BK, Imaeda S, Uchiyama E, Taniguchi S, Nishino A, Miura T, Tanaka T, Otsuki T, Nishide K, Iijima K, Okata J. Environmental and physical factors predisposing middle-aged and older Japanese adults to falls and fall-related fractures in the home. *Geriatr Gerontol Int.* 18(9):1372-1377,

---

2018. doi: 10.1111/ggi.13494.

8. Tanaka T, Takahashi K, Akishita M, Iijima K.  
Can bioelectrical impedance analysis using a home-use device properly estimate sarcopenia in community-dwelling elderly adults? *Geriatr Gerontol Int.* 18(11):1579-1580, 2018. doi: 10.1111/ggi.13538.
9. Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Iritani O, Ogawa S, Kozaki K, Ebihara S, Hanyu H, Arai H, Kuzuya M, Iijima K, Sakurai T, Suzuki T, Toba K, Arai H, Akishita M, Rakugi H, Yokote K, Ito H, Awata S. Development of the Dementia Assessment Sheet for Community - based Integrated Care System 8 - items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community - based Integrated Care System 21 - items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int.* 18(10):1458-1462, 2018. doi: 10.1111/ggi.13512.

# 呼吸器外科学

## 教授

中島 淳

## 講師

佐藤 雅昭

## 助教

長山 和弘、北野 健太郎、唐崎 隆弘、篠原 義和

ホームページ <http://cts.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

1916年に我が国では日本外科学会にて肺臓外科の宿題報告が行われたとあり、日本の呼吸器外科学がこの頃から始まったと考えられる。東京大学における呼吸器外科学は前身の第二外科教室が担当された。都築 正男 教授(1917卒)は肺結核治療を教室の主題とし、1934年から Coryllos 氏変法胸成術を行い、1942年には肺結核に対する肺虚脱療法として胸腔鏡手術をわが国で初めて報告した。

既に欧米では第二次大戦前から気管内麻酔による手術が始められたが、日本では当時「平圧開胸論争」を経て自発呼吸による開胸術が主に行われた。安全な気管内挿管・人工呼吸下全身麻酔が肺切除では必要とされたが、本学では1950年に日本初の気管内麻酔器を作成し臨床に応用した。

肺結核は抗結核薬の出現のために治療法の主体は外科から内科に移り、呼吸器外科は肺癌をはじめとする悪性腫瘍が対象疾患となっていった。我が国における肺癌治療は1920年代には既に報告が散見されたが、戦後10年を経たころから国内の肺癌研究が盛んになってきた。教室では1950年右肺癌に対する肺全摘が行われた。縦隔腫瘍に対する手術治療も同年に始まった。さらに1954

年重症筋無力症(MG)(胸腺腫合併例)に対する胸腺摘除が胸骨正中切開下に行われた。

1964年12月15日胸部外科学教室が第二外科学教室から独立し心臓外科学と呼吸器外科学を担当することとなった。胸部外科学の教授として木本誠二(1964.12.15~1968.3.31)、三枝正裕(1968.4.1~1981.3.31)、浅野献一(1981.4.1~1986.3.31)、古瀬彰(1986.4.1~1997.3.31)、高本眞一(1997.6.1-2009.3.31)が歴任し、2011年4月から中島淳がその任にある。大学院大学への移行に伴い、胸部外科学教室は1997年から心臓外科学と呼吸器外科学に分かれた。呼吸器外科学は胸部臓器のうち肺・胸膜・縦隔・胸壁疾患に対する外科学と位置づけられる。

## 診療

東京大学医学部附属病院呼吸器外科において、呼吸器外科専門医5名{中島・佐藤・長山・北野・唐崎}が中心となって高度な専門的治療をおこなっている。特に肺・縦隔悪性腫瘍の治療ならびに肺移植に最も重点をおいている。

原発性肺癌はわが国における癌死の臓器別第一位を占める疾患である。厚生労働省人口動態統計によると、2016年の死因統計では、死亡総数131

万人のうち悪性新生物による死亡は約 38 万人であるが、気管・気管支及び肺の悪性新生物によって 7.4 万人が死亡している。肺がんによる死亡数は最近 60 年間では年々増加している。非小細胞肺癌に対する外科療法は、当科における最も重要な課題である。EBM に基づき、さらに院内では関連各科の参加する呼吸器 cancer board での討議を経た治療を実践することにより、医学部学生・大学院生に対する臨床呼吸器外科学の基礎修練、ならびに卒後研修医ならびに専門医のための修練医に対する専門教育を行なっている。

近年の社会構造変化に伴う患者年齢の高齢化、心血管疾患や閉塞性肺疾患などを合併した患者に対する安全な肺切除術に対する臨床的研究として、当科は全国に先駆け、1992 年からビデオモニターによる内視鏡下手術(胸腔鏡下手術)を導入した。現在は、臨床病期 I 期非小細胞肺癌に対する当科の標準術式は胸腔鏡下肺葉切除および肺門縦隔リンパ節廓清となった。2015 年からは全肺癌手術の約 90%以上が完全鏡視下に行われている。胸腔鏡における低侵襲性、胸部悪性腫瘍に対する治療手段として用いた場合の術後成績について、従来の開胸手術と胸腔鏡手術の比較検討を行なっている。

切除不可能または術後再発非小細胞肺癌に対する治療は近年進歩をとげ、化学療法・放射線療法に加え免疫療法が保険医療として認められた。しかし現状では非手術療法では根治までには至っていない。我々は本学免疫細胞治療学と共同で T 細胞  $\gamma\delta$  分画による細胞移入免疫療法の安全性を確立するための臨床研究を施行し、2012~2018 年度に第 3 項先進医療技術【先進医療 B】「ゾレドロン酸誘導  $\gamma\delta$  T 細胞を用いた免疫療法」(非小細胞肺癌)患者登録を行い、研究を継続している。

転移性肺腫瘍は他臓器の癌・肉腫の遠隔転移と位置づけられるが、一定の条件において肺切除の適応となりうる。当科では多数の肺転移に対する手術を行ない、生物学的予後、低侵襲手術に関する

検討を行なっている。

胸腺腫・胸腺癌をはじめとする胸腺上皮腫瘍は縦隔腫瘍の中では最も多い疾患である。本疾患は被包された良性腫瘍から、遠隔転移を示す悪性腫瘍までさまざまな悪性を呈することから、様々な分類がなされてきたが、診断・治療方針を確定する上でさらに研究が必要であると考えられる。当科では本疾患に対する 200 例以上の手術経験を有している国内でも有数の施設であり、さらに国内胸腺上皮腫瘍データベースに参加し、全国規模の解析を行い成果を上げてきた。

肺移植は薬物その他の保存療法によっては治療が不可能な、びまん性肺疾患を有する患者に対する最終的な治療法であり、全世界では年間 4000 例あまりに行なわれている。一方日本ではドナー数が少ないこともあり 1999 年脳死法が施行されてから 2017 年末までに 388 例の脳死肺移植が行なわれた。2010 年脳死移植法改正施行後はドナー数が増加し、全国的に肺移植治療の重要性が再認識されつつある。国内では脳死肺移植を行なう施設は認定を受ける必要があるが、2014 年 3 月に脳死肺移植実施施設の認定を受け、肺移植適応患者の登録を開始した。2015 年 4 月には東京都で初めての生体肺移植を肺線維症の患者に行い、成功に導いた。また、2015 年 7 月には脳死ドナー肺による両側肺移植を肺高血圧症の患者に行い、患者は順調に回復し退院した。2018 年度末までに 24 例の肺移植治療(脳死肺移植 21、生体肺移植 3)を行った。

## 教育

6 名の教員および 2 名の非常勤講師によって、医学部医学科学生に対する系統講義 (M2)・統合臨床講義 (M3, M4)・臨床実習 (M3, M4)・フリークォーター (M1, M2) 等の教育を行っている。リサーチマインドを医学生のうちから育てるべく、自主的な研究を積極的に支援し、学術集会での発

表や論文作成を指導している。同様に大学院生に対しては上記の研究分野における研究指導を行っている。卒後臨床教育については、東大病院研修医のうち当科研修を希望して配属されたものは当科チームの一員として、呼吸器外科学における基本的な疾患に対する診断・治療法の基礎知識、術前術後管理・手術手技の習得を通じて、一人前の臨床医となるための修練に貢献している。呼吸器外科専門医資格の習得を希望する者に対しては、研修医修了後をめぐりに専門的修練を開始する。現在全科の専門医制度が改まろうとしているが、日本胸部外科学会・日本呼吸器外科学会合同委員会の定める呼吸器外科専門医資格取得に必要な手術経験・呼吸器外科専門知識の習得については、当科のプログラムにおいて達成することが可能である。

## 研究

肺癌・転移性肺腫瘍・胸腺上皮腫瘍などの胸部悪性腫瘍に対する外科治療学ならびに臨床腫瘍学については当科単施設または、当科と関連の深い病院と共同で多施設研究をおこなうとともに、近年は全国規模の多施設共同研究に参加し、国内における研究成果を海外に発信すべく活動している。臨床研究に加え、肺癌における発癌機序に関する研究、バイオマーカーの基礎的研究、新しい診断法の研究、癌免疫療法の基礎・臨床研究、肺移植・気管移植の慢性拒絶や移植肺保存に関する研究、長期使用可能な人工肺開発など幅広い研究を大学院生とともに研究している。

1. 胸部悪性腫瘍に対する低侵襲手術の研究
2. 肺内微小病変の術中部位同定法に関する研究
3. 肺腺癌の画像所見と悪性度の関連に関する研究
4. 原発性肺癌の発癌機序に関する基礎研究
5. 新しい蛍光物質を用いた肺癌診断法に関する基礎研究
6. 肺癌に対する免疫療法の基礎研究

7. 気管移植、肺移植における慢性拒絶の研究
8. 同種肺の脱細胞と自己細胞を用いた肺再生
9. 肺移植待機のため長期使用を目指した人工肺開発

## 出版物等 (2018)

1. Yanagiya M, Nitadori JI, Nagayama K, Anraku M, Sato M, Nakajima J. Prognostic significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for complete resection of thymoma. *Surg Today*. 2018 Apr;48(4):422-430.
2. Hino H, Karasaki T, Yoshida Y, Fukami T, Sano A, Tanaka M, Furuhashi Y, Ichinose J, Kawashima M, Nakajima J. Risk factors for postoperative complications and long-term survival in lung cancer patients older than 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 May 1; 53(5):980-986.
3. Matsumoto K, Sato S, Okumura M, Niwa H, Hida Y, Kaga K, Date H, Nakajima J, Usuda J, Suzuki M, Souma T, Tsuchida M, Miyata Y, Nagayasu T. Frequency of cerebral infarction after pulmonary resection: a multicenter, retrospective study in Japan. *Surg Today*. 2018 May;48(5):571-572
4. Hiyama N, Ando T, Maemura K, Sakatani T, Amano Y, Watanabe K, Kage H, Yatomi Y, Nagase T, Nakajima J, Takai D. Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit is associated with cisplatin resistance in lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Apr 1;48(4):303-307
5. Ando T, Kage H, Saito M, Amano Y, Goto Y, Nakajima J, Nagase T. Early stage non-small cell lung cancer patients need brain imaging regardless of symptoms. *Int J Clin Oncol*. 2018 Aug;23(4):641-646.
6. Hiyama N, Sasabuchi Y, Jo T, Hirata T, Osuga Y, Nakajima J, Yasunaga H. The

- three peaks in age distribution of females with pneumothorax: a nationwide database study in Japan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Sep 1;54(3):572-578
7. Hino H, Nitadori JI, Ohno K, Kishimoto S, Takahashi M, Kakizaki M, Arai T, Nishimura T, Nakajima J. An Unusual Invasive Ectopic Thymoma in the Thyroid and Anterior Mediastinum. *Ann Thorac Surg*. 2018 Aug;106(2):e65-e67
  8. Sato M, Murayama T, Nakajima J. Thoracoscopic stapler-based "bidirectional" segmentectomy for posterior basal segment (S10) and its variants. *J Thorac Dis*. 2018 Apr;10(Suppl 10):S1179-S1186
  9. Wang L, Anraku M, Sato M, Nitadori JI, Nagayama K, Kitano K, Nakajima J. Impact of the 8th Edition of the UICC-TNM Classification on Clinical Stage 0-IA Lung Adenocarcinoma: Does the New Classification Predict Postoperative Prognosis More Precisely than the Previous One? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Oct 19;24(5):223-229
  10. Kunita A, Morita S, Iriya TU, Goto A, Niki T, Takai D, Nakajima J, Fukayama M. MicroRNA-21 in cancer-associated fibroblasts supports lung adenocarcinoma progression. *Sci Rep*. 2018 Jun 11;8(1):8838
  11. Hino H, Nitadori JI, Kawata M, Murata T, Seki A, Arai T, Nishimura T, Nakajima J. Combined operation for thymoma with myasthenia gravis and coronary artery disease in an octogenarian. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Jun;18(6):975-977
  12. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Spontaneous Transformation from EGFR and ALK Wild-Type Lung Adenocarcinoma to Neuroendocrine Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2018 Jul;13(7):e126-e128
  13. Sato M, Kuwata T, Kitamura A, Misawa K, Imashimizu K, Yamanashi K, Ikeda M, Koike T, Kobayashi M, Kosaka S, Fukai R, Isowa N, Nagayama K, Aoyama A, Date H, Nakajima J. The role of virtual-assisted lung mapping in the resection of ground glass nodules. *J Thorac Dis*. 2018 May;10(5):2638-2647
  14. Maemura K, Watanabe K, Ando T, Hiyama N, Sakatani T, Amano Y, Kage H, Nakajima J, Yatomi Y, Nagase T, Takai D. Altered editing level of microRNAs is a potential biomarker in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2018 Oct;109(10):3326-3335
  15. Nakajima J. Lung cancer surgery for octogenarians: an option for select patients only? *J Thorac Dis*. 2018 Jun;10(Suppl 17):S1920-S1922
  16. Karasaki T, Qiang G, Anraku M, Sun Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato E, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Sato M, Murakawa T, Kakimi K, Fukayama M, Nakajima J. High CCR4 expression in the tumor microenvironment is a poor prognostic indicator in lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(8):4741-4750
  17. Sato M, Kobayashi M, Kojima F, Tanaka F, Yanagiya M, Kosaka S, Fukai R, Nakajima J. Effect of virtual-assisted lung mapping in acquisition of surgical margins in sublobar lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Oct;156(4):1691-1701.
  18. Kawashima M, Sato M, Murakawa T, Anraku M, Konoeda C, Hosoi A, Kakimi K, Nakajima J. Role of Toll-like Receptor 4 Expressed by Fibroblasts in Allograft Fibrosis in Mouse Orthotopic Tracheal Transplantation. *Transplant Proc*. 2018 Dec;50(10):3863-3872.

# 心臓外科学

## 教授

小野 稔

## 准教授

平田康隆

## 特任准教授

縄田 寛

## 講師

山内治雄、木下 修、木村光利

## 特任講師

益澤明広、嶋田正吾

## 助教

安藤政彦、井戸田佳史、小前兵衛、柴田深雪、星野康弘

ホームページ <http://cts.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

心臓外科の沿革は木本誠二先生の時代に遡ることができる。助教授であった木本先生は、昭和26年6月に動脈管閉存症に対する結紮術、7月には弓部大動脈瘤切除、10月には日本で最初のファロー四徴症に対するブラロック手術を行い、心臓血管外科の幕を開いた。教授昇任後の昭和27年には、腹部大動脈瘤に対して同種アルコール保存大動脈移植、昭和29年には僧帽弁狭窄に対する交連切開術を開始された。昭和30年1月には、独自に開発した選択的脳灌流冷却法を用いて、米国に遅れること約2年、最初の開心術（心房中隔欠損閉鎖術）に成功し、以後日本の心臓血管外科の礎を築かれていった。

昭和39年12月15日、国立大学として最初の胸部外科学講座の開設が認められ、木本教授が初代教授となられた。木本教授のもとではペースメーカーや人工心臓に関する研究も盛んに行われ、

日本をリードする多数の人材を輩出した。大学紛争の混乱の中で就任された第2代三枝正裕教授は毅然として医局運営を行い、次々と新たな人工心肺装置の導入を進め、開心術の安全性を高めていかれた。第3代浅野献一教授は、僧帽弁置換における後尖組織温存術式を日本で最初に導入し、ファロー四徴症では手術成績を著しく向上させた。

第4代古瀬彰教授は、多忙極まる胸部外科の病棟運営や診療システムの整備を行い、手術成績のさらなる向上を図られた。当時の東京大学の大学院重点化に伴い、胸部外科学教室は医学系研究科外科学専攻・心臓外科と同・呼吸器外科に再編成された。

平成9年6月より高本眞一教授が第5代教授（心臓外科・呼吸器外科兼任）として着任された。診療グループを成人心疾患、大動脈疾患、先天性心疾患、肺縦隔疾患に分け、急速な心臓・呼吸器外科の進歩を先取りできる体制を導入した。

平成 21 年 11 月に小野稔教授が第 6 代教授に就任した。重症心不全外科治療のニーズの高まりに応えるために、平成 30 年 1 月から入院棟 B5 階に高度心不全治療センターが設置された。心臓外科は、教授 1、准教授 1~2、講師 2~3、特任講師 2、助教 6~7、特任臨床医 2~3、大学院生 3~5 から構成されている。多数の関連病院を有し、約 40 名の教室員が関連病院で臨床の最前線を担っている。

## 診 療

平日は、毎朝 7 時 15 分のカンファランスから始まる。月水金は手術日で、2~3 例並列で手術を行い、火に病棟回診を行っている。成人心臓大血管疾患は A 棟 5 階南病棟、小児心疾患は B 棟 2 階小児医療センター、重症心不全疾患は新設された B 棟 5 階の高度心不全治療センター、術後管理は A 棟 4 階の CCU・ICU（成人）および A 棟 2 階の PICU（小児）と機能の分化が進むと同時に、症例数の増加も伴って活発な臨床実績を蓄積している。外来診療については、専門外来、初診外来ともに月曜から金曜まで毎日行っている。

2018 年度は心臓大血管手術数が約 390 例で、日本でトップクラスの手術症例数を有している。他施設から重症で治療困難な症例が多く紹介されてくる中で手術成績も非常に優れており、名実ともに日本の心臓外科をリードしている。成人心疾患（虚血性心疾患、弁膜症、重症心不全、不整脈）、胸部大動脈疾患、先天性心疾患・小児心不全疾患の 3 チーム体制で診療を行い、心臓血管外科専門医は 13 名おり、それぞれの分野を得意とする専門医を複数有する。得意分野はオフポンプ冠状動脈バイパス、僧帽弁形成術、感染性心内膜炎の手術、経カテーテル大動脈弁置換、重症心不全に対する補助人工心臓植込み（成人および小児）、自己弁温存大動脈基部置換手術、弓部大動脈瘤や広範囲胸部大動脈瘤の治療、ハイリスク症例に対するステントグラフト治療、複雑心奇形に対する手術

（Jatene, Fontan, Norwood 手術）や新生児開心術など多岐にわたっている。僧帽弁形成術・自己弁温存大動脈基部置換手術や植込み型補助人工心臓治療・心臓移植では日本のみならず、世界に誇れる実績を残している。2015 年から経カテーテル大動脈弁置換を開始し、すでに高齢者ハイリスクの大動脈弁狭窄症に対し約 100 例実施した。また、東大病院組織バンクを開設・運営して、ヒト同種心臓弁・血管（ホモグラフト）の採取・保存・供給を積極的に推進して、日本における同種組織治療の普及にも尽力してきている。ホモグラフトを使用した手術治療は 2018 年に健康保険の認定を受けた。ホモグラフトによる重症の感染性心内膜炎・感染性大動脈瘤・人工血管感染の治療において日本をリードしている。心臓移植実施施設として 2019 年 3 月までに小児 12 例を含む心臓移植 118 例（国内第 2 位）を成功裏に施行した。これと平行して、重症心不全の治療に欠かせない人工心臓治療を 2019 年 3 月までに 321 例（国内第 2 位：植込み型 195 例、体外設置型 126 例）に行い、国内トップの優れた遠隔成績を挙げている。

## 教 育

学部教育としては M2 の春に心臓外科学系統講義を行っている。内容は、心臓血管外科学総論および各論（虚血性心疾患、弁膜疾患、先天性心疾患、大血管、心臓移植）である。M2 の夏秋には臨床診断学実習の循環器の分野を担当している。M1・M2 の夏休みと春休みにあるフリークォーターおよび研究室配属では、臨床や実験の現場に積極的に関わってもらっている。

M3・M4 の臨床統合講義では循環器内科や小児科などと合同で行い、一般臨床における心臓・大動脈重要疾患および心臓移植・人工心臓治療の現況とその問題点について多角的にわかりやすく解説している。M3 を中心に行われる必修クリニカルクラークシップでは、学生 1 人が 1~2 名の患

者を担当し、診療チームと行動を共にする。見学ではなく、積極的な参加型の実習を目指し、術前診断・治療計画、手術、術後管理を一貫した流れの中で学べるように配慮している。また3週間のクリニカルクラークシップの間には15単位の实習およびクルズスがあり、心臓解剖・疾患・手術などにおける重要ポイントをわかりやすく解説している。英語による症例プレゼンテーションを行い、医学英語にも親しんでもらうように心がけている。選択型クリニカルクラークシップでは参加型実習を徹底して、チームの一員として診療に参加して、手技実習を含んだ充実した実際的な内容としている。

卒後初期臨床研修では外科研修を担当しており、基本的な外科手技・術後管理に加えて、成人心疾患、胸部大動脈疾患、先天性心疾患各グループで疾患の基本から、手術手技、呼吸・循環管理にいたるまで学ぶことができるプログラムを組んでいる。

新専門医制度が導入されたが、心臓血管外科専門研修を目指す場合は原則的にはまず卒後3~5年目に東京大学医学部附属病院外科系研修プログラム参加関連病院で一般外科を中心に豊富な幅広い経験を蓄積して6年目に外科専門医の資格を取得する。6年目に心臓血管外科専門プログラムを専攻し、卒後9~10年を目途に心臓血管外科専門医を取得できるようにトレーニングプログラムを作成している。学位の取得を目指す場合には、外科専門医取得後に大学院生として臨床におけるニーズを視野においた研究を行う。

## 研究

心臓、大血管に関する基礎的ならびに臨床的研究を行っている。基礎研究は、日常の臨床業務の中で生じた疑問を解決するために着想されることが多く、臨床的応用を常に視野に入れて進められている。日本の心臓外科の歴史を作ってきた当教室には数多くの臨床データがあり、また、現在は

心臓移植、補助人工心臓装着、同種心臓弁・血管移植術、大動脈弁温存基部置換術、経カテーテル弁置換術、ステントグラフト治療などの高度医療を積極的に推進している。これらのデータ解析に基づく臨床研究・学会発表も枚挙に暇がない。研究成果の発表は、国内学会にとどまらず、主要な国際学会でも数多く行われている。また、発表論文も多数あり、そのうちの一部を最後に挙げてある。毎月1回リサーチミーティングが持たれ、研究の進行状況の報告や研究内容についての活発な討論が行われている。

研究テーマの主なものを挙げると、1) 補助人工心臓治療の成績向上と新たな駆動方式の開発、2) 凍結保存同種組織移植の基礎研究と臨床応用、3) 重症心不全の外科治療への再生医療の応用、4) 右心不全に対する薬物治療の研究、5) 新しい縫合デバイスの開発、6) 新しい脊髄保護に関する臨床研究、7) 開心術における人工臓器の有用性に関する研究などがある。

## 発表論文

1. Shibata M, Itatani K, Hayashi T, Honda T, Kitagawa A, Miyaji K, Ono M. Flow Energy Loss as a Predictive Parameter for Right Ventricular Deterioration Caused by Pulmonary Regurgitation After Tetralogy of Fallot Repair. *Pediatr Cardiol.* 2018 Apr; 39(4):731-742.
2. Miyazaki T, Sato S, Kondo T, Kusaka M, Gotoh M, Saiki Y, Ono M, Kokudo N, Enosawa S, Satoh S, Soeda E, Furukawa H, Kobayashi E, Nagayasu T. National survey of de novo malignancy after solid organ transplantation in Japan. *Surg Today* 2018 Jun; 48(6): 618-624.
3. Naito N, Takewa Y, Kishimoto S, Iizuka K, Mizuno T, Tsukiya T, Ono M, Tatsumi E: Preclinical animal study of the NIPRO-ventricular assist device for use in pediatric

- patients. *J Artif Organs* 2018 Jun; 21(2): 156-163.
4. Saito A, Kumamaru H, Ono M, Miyata H, Motomura N.: Propensity-matched analysis of a side-clamp versus an anastomosis assist device in cases of isolated coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018 Nov 1; 54(5): 889-895.
  5. Yoshitake S, Kinoshita O, Nawata K, Hoshino Y, Itoda Y, Kimura M, Yamauchi H, Ono M.: Novel driveline route for prevention from driveline infection: Triple tunnel method. *J Cardiol*. 2018 Oct; 72(4): 363-366.
  6. Tsuji M, Kodera S, Oshima T, Uehara M, Kiyosue A, Ando J, Watanabe M, Yamauchi H, Ono M, Komuro I.: Coronary Artery Perforation During Percutaneous Coronary Intervention in a Patient with a Prior Modified Bentall Procedure. *Int Heart J*. 2018 Jul 31; 59(4): 848-853.
  7. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I.: Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Jun; 11(6): e002058.doi:10.1161/CIRCGEN.117.002058.
  8. Yoshitake S, Kinoshita O, Nawata K, Hoshino Y, Itoda Y, Kimura M, Yamauchi H, Ono M. Single-center experience of the bridge-to-bridge strategy using the Nipro paracorporeal ventricular assist device. *J Artif Organs* 2018 Dec; 21(4): 405-411.
  9. Akiyama D, Nishimura T, Sumikura H, Iizuka K, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Ono M, Tatsumi E.: Accurate Method of Quantification of Aortic Insufficiency During Left Ventricular Assist Device Support by Thermodilution Analysis: Proof of Concept and Validation by a Mock Circulatory System. *Artif Organs*. 2018 Oct; 42(10): 954-960.
  10. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I.: A Useful Scoring System For Predicting Right Ventricular Assist Device Requirement Among Patients with a Paracorporeal Left Ventricular Assist Device. *Int Heart J*. 2018 Sep 26; 59(5): 983-990.
  11. Hasumi E, Fujii K, Kojima T, Kinoshita O, Nawata K, Yamauchi H, Ono M, Komuro I.: Novel extraction technique of retained pacemaker and defibrillator lead during heart transplantation. *PLoS One*. 2018 Sep 6;13(9):e0203172. eCollection 2018.
  12. Komae H, Ono M, Shimizu T: Cell Sheet-Based Vascularized Myocardial Tissue Fabrication. *Eur Surg Res*. 2018 Sep 21; 59(3-4): 276-285.
  13. Lee Y, Ohno T, Uemura Y, Osanai A, Miura S, Taketani T, Fukuda S, Ono M, Takamoto S: Impact of Complete Revascularization on Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circ J*. 2018 Dec 25;83(1):122-129.
  14. Kawashima D, Maeba S, Saito M, Ono M: Postinfarction ventricular septal rupture closure without ventriculotomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018 Oct; 26(8): 628-631.
  15. Tomotaki A, Kumamaru H, Hashimoto H, Takahashi A, Ono M, Iwanaka T, Miyata H.: Evaluating the quality of data from the Japanese National Clinical Database 2011 via a comparison with regional government report data and medical charts. *Surg Today*. 2019 Jan; 49(1): 65-71.
  16. Kinoshita O, Yamauchi H, Motomura N, Ono M.: Lanthanum carbonate, a phosphate

- binder, inhibits calcification of implanted aortic allografts in a rat model. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 May; 67(5): 413-419. PMID: 30374810
17. Ando T, Noguchi S, Enokida T, Yamato A, Kage H, Yamauchi Y, Okazaki A, Wakabayashi Y, Moriya K, Yamauchi H, Ono M, Nagase T: Infectious Aneurysm Caused by *Citrobacter koseri* in an Immunocompetent Patient. *Intern Med.* 2019 Mar 15; 58(6): 813-816.
  18. Nunoda S, Sasaoka T, Sakata Y, Ono M, Sawa Y, Isobe M; Heart Transplantation Committee of the Japanese Circulation Society: Survival of Heart Transplant Candidates in Japan. *Circ J.* 2019 Feb 25; 83(3): 681-683.
  19. Tsuji M, Hatano M, Yamauchi H, Ono M, Komuro I: Multiple arteriovenous fistulas after laser lead extraction in heart transplant patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019 May 1; 20(5): 511.
  20. Yanagie H, Fujihara M, Sakurai Y, Mouri K, Morishita Y, Yanagawa M, Nonaka Y, Ohno Y, Maruyama S, Oyama K, Seguchi K, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Masunaga S, Ono K, Higashi S, Ono M, Nakajima J, Eriguchi M, Takahashi H: Pilot Study of Single Dose Toxicity Evaluation of 10BSH entrapped WOW emulsion on intra-arterial delivery in Pig for Neutron Capture Therapy to Hepatocellular Carcinoma. *KUR Report* 2019; 29: 11-3
  21. Kadowaki H, Amiya E, Hoshino Y, Tamura M, Uehara M, Nakayama A, Nawata K, Domoto Y, Saeki T, Ono M, Komuro I: Enormous Aneurysm in Coronary Artery Fistula With Immunoglobulin G4-Related Disease. *Can J Cardiol.* 2019 Feb; 35(2): 230. e1-230.e3.

# 消化管外科学

## 教授

瀬戸泰之

## 准教授

野村幸世

## 講師

山下裕玄

## 助教

西田正人、八木浩一、若松高太郎、分田貴子  
奥村康弘、竹上正之、飯高さゆり、板本孝太

ホームページ <http://todai3ge.umin.jp/>

## 肥満メタボリックケア(社会連携講座)

### 特任准教授

愛甲 丞

### 組織

消化管外科学教室は分院外科（旧第三外科）を母体としている。旧第三外科は、1997年の大学院部局化以降、消化管外科学と代謝栄養内分泌外科学の二つの分野として活動してきたが、代謝栄養内分泌外科は2017年4月に大学院講座名を乳腺内分泌外科学に改称した。消化管外科学は現在、教授1名、准教授1名、講師1名、助教7名で構成されており、これ以外に大学院生、研究生、留学生が研究に従事している。また、社会医療法人蘇西厚生会、社会医療法人河北医療財団、ライザップ株式会社の賛意のもと、2017年4月より社会連携講座として肥満メタボリックケアが設立され、特任准教授1名で構成されている。

高齢化社会の到来に伴い、癌患者および種々の合併疾患を伴う重篤な患者が増えており、そうした患者に対しては専門的かつ横断的なアプローチによる適切な診断と治療がますます必要となっている。患者治療にあたっての当教室の基本方針は、術前・術中・術後にわたる包括的な疾患管理を行なうと同時に、術後の長期的なケア（終末期におよぶこともまれではない）を提供することにある。生涯に渡るこうした患者ケアによって新たな外科的治療法の開発や、臨床的問題の解決のために必要な基礎研究の新たな展開が生まれ、外科における診断・治療体系が確立されることになる。

以上を通して、臨床的にも学問的にも必要水準を満たしたよき外科医、そしてよき科学者を育成

することが、当教室の常に変わらぬ指導理念である。

### 教育活動

学部学生（M3）に対しては、平成25年より参加型臨床実習が開始されている。より実践的、臨床的な実習を目指したものであり、採血、静脈注射、結紮、理学的所見の診察実習などを取り入れている。また、積極的に手術にも参加し、実際の外科治療を体験できるように心がけている。また、積極的な学生に対しては臨床チームの一員であるとの意識をもって、診療の実際に立ち会ってもらっている。これにより学生は、周術期の疾患管理に限らず、術後、長期経過後の障害に対する治療と終末期医療をも含んだ包括的な患者ケアを学んでいく。当教室の教育制度によって、学生たちは医学的観点からみて実践に役立つ情報を豊富に手に入れると同時に、生と死の意味について深く考察する機会も持つことができる。学生実習における講義は外部の専門医師（非常勤講師）を招聘し、週2、3回程度行われるが、豊富な臨床経験にもとづいた斬新的な内容であり、学生間にも評判上々である。

卒後初期研修については、主な外科的疾患の診断、治療における基礎的な考え方を教育すると同時に、基本的な外科的手技についての修練を行っている。初期研修を終えた後は、本院および学外施設にて外科専門研修を合計3年間積み、その後本院の病棟担当医としてさらなる専門的課題について修練を行う。外科専門医の取得と前後して、より専門的な分野への道、あるいは大学院生としての課程を歩むことになる。このように、学部学生、初期研修医、外科専攻研修医に対する当教室の教育制度は、先に触れた理念を反映している。

### 研究活動

当教室は外科学を担うところであり、「よりよ

い手術で治す」ことを主たるテーマとしている。癌手術においては、根治性が第一であり、術後のQOLは二の次であった。しかしながら、癌手術の特徴は臓器損失であり、患者さんの癌切除と引き換えに余儀なくされる代償は計り知れない。理想的癌手術は、「根治性を維持しつつ術前後でQOLが維持される」であるとの理念のもと、ロボット支援下縦隔アプローチ（非開胸）食道癌根治切除術（NOVEL）という術式の開発を行い、実際に肺炎予防、入院期間短縮、QOL改善と良好な成績を治めている。この術式を確立発展させるべく志を共にする外科医とともに2016年非胸腔アプローチ食道癌根治術研究会（現在は縦隔アプローチ食道癌根治術研究会に改称）を設立し、活動を行っている。学内においては、術後合併症発症率が高い食道癌手術において合併症ゼロ（特に肺炎）を目指し麻酔科、歯科口腔外科、感染症内科と協力し定期的なカンファランスを継続している。胃粘膜下腫瘍に対して開発した新たな術式である腹腔鏡・内視鏡共同下での非穿孔式胃壁内反切除術（NEWS）においては、症例を選択して胃癌への適応拡大も始まっている。

従来からの教室の重要な基礎的テーマは「外科と炎症」である。癌の発生においては、多種多様な原因による「慢性炎症」に対する生体の適応反応からの逸脱がその本態であること、「急性炎症」は、周術期管理において重要な課題であり患者の予後にも影響を与えることを念頭におき、これまで研究を行ってきた。最近では神経（特に迷走神経）と「免疫・炎症」の関係について手術部と協力して研究を行なっている。

当教室は日本消化器癌発生学会を1989年に創立し、消化器癌発生メカニズムの基礎的検討も行っている。愛知県がんセンター研究所との共同研究にてヘリコバクター・ピロリ感染が胃癌発生の強力なプロモーターであることを世界で初めて実験的に証明し、また胃癌におけるエピジェネティ

クスの研究も病理部、東京大学先端科学時術研究センターなどとの共同研究で成果を上げている。さらに免疫細胞治療学講座と連携し食道癌術後補助 DC ワクチン療法、高度進行食道癌に対する化学免疫療法 (DCF+ $\gamma$   $\delta$  T細胞療法) をこれまで行ってきた。生体物理医学専攻/医用生体工学講座と連携し、蛍光プローブを用いて癌を光らせる手法は食道癌において成功し、臨床応用に向けた段階に入っている。アイソトープを用いて微小転移をとらえる研究は放射線部門との共同研究で行っている。このように当教室では学内外の研究機関と連携し最先端の基礎的研究からトランスレーショナルリサーチまで積極的に行っている。

炎症、癌の研究のみならず、社会的な問題となっている肥満・骨格筋減少 (サルコペニア) といった代謝栄養関連の疾患に対しての基礎研究、臨床研究を通して、その機序の解明や新たな治療法・デバイスの開発に関する研究を行うため、社会連携講座肥満メタボリックケアにおいて臨床および研究活動がなされており、今後の研究成果が待たれる。

### 臨床活動

病院における担当診療科は胃・食道外科であり手術症例は、胃癌、食道癌が数多く占めている。食道癌に対しては手術用ロボット da Vinci を用いた縦隔アプローチ (非開胸) 食道癌根治手術を行い、胃癌に対しては腹腔鏡 (補助) 下手術を積極的に導入し患者の QOL 向上を目指した治療を行っている。病的肥満症に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を 2018 年 6 月に開始し、順調に症例集積が進んでいる。

一週間のスケジュールは、月曜日に教授回診、術後、術前の症例検討会が乳腺内分泌外科と合同で水・木・金の朝 8 時に、術後経過検討と手術予定および化学療法予定患者についてのカンファレンスを水曜午後 6 時に、抄読会が月曜日 8 時に行

われている。また隔週で cancer board を消化器内科、放射線科と合同で行っており、食道癌は新患症例全例、胃癌は困難例などが提示され、その場で治療方針について討議検討される。また、不定期ではあるが、若手向けに手術手技ビデオ検討会や腹腔鏡手術手技訓練も行なっている。

手術は原則として火曜日、水曜日、木曜日に行われる。胃癌が約 180 例、食道癌が約 70 例、ほか良性疾患であるヘルニアなどに対しても積極的に手術を行い、年間合計手術症例数は約 400 例となる。教職員は上下を問わず全員、高い意識をもって患者のために全力を尽くすべく努力を傾注している。

### 発表論文

- 1) Sugawara K, Yamashita H, Seto Y. Reply to "Nodal skip metastasis may undermine the predictive power of topographic pN classification in esophageal squamous cell carcinoma". *Surgery*. 2018 Jul 16. pii: S0039-6060(18)30308-8. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.001.
- 2) Mori K, Ino K, Yoshimura S, Aikou S, Yagi K, Nishida M, Mitsui T, Okumura Y, Yamagata Y, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Mediastinoscopic view of the bronchial arteries in a series of surgical cases evaluated with three-dimensional computed tomography. *Esophagus*. 2018 Jul; 15(3):173-9.
- 3) Zhang CD, Yamashita H, Zhang S, Seto Y. Reevaluation of laparoscopic versus open distal gastrectomy for early gastric cancer in Asia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018 May 31;56:31-43. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.05.733. [Epub ahead of print] Review.
- 4) Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, Suzuki Y, Aikou S, Kunisaki C, Tsuchiya T, Fukushima R, Doki Y, Natsugoe S, Nishida

- Y, Morita M, Hirabayashi N, Hatao F, Takahashi I, Choda Y, Iwasaki Y, Seto Y. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today*. 2018 May 2. doi: 10.1007/s00595-018-1665-4. [Epub ahead of print]
- 5) Urabe M, Yamashita H, Nishida M, Seto Y. Giant Brunner's gland adenoma of the duodenum manifested by melena. *ANZ J Surg*. 2018 Apr 25. doi: 10.1111/ans.14491. [Epub ahead of print] No abstract available.
- 6) Mitsui T, Yamashita H, Aikou S, Niimi K, Fujishiro M, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar 16; 3:17. doi: 10.21037/tgh.2018.03.02. eCollection 2018.
- 7) Wakamatsu K, Lo Menzo E, Szomstein S, Seto Y, Chalikonda S, Rosenthal RJ. Feasibility of Laparoscopic Resection of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 May;28(5):569-73.
- 8) Yoshimura S, Mori K, Yamagata Y, Aikou S, Yagi K, Nishida M, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Quality of life after robot-assisted transmediastinal radical surgery for esophageal cancer. *Surg Endosc*. 2018 May; 32(5):2249-54.
- 9) Urabe M, Yamashita H, Uemura Y, Tanabe A, Yagi K, Aikou S, Seto Y. Non-linear association between long-term outcome and preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a retrospective analysis of 1335 cases in a tetrachotomous manner. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Apr 1;48(4):343-9.
- 10) Wakamatsu K, Perez Quirante F, Montorfano L, Lo Menzo E, Seto Y, Rosenthal RJ. Laparoscopic treatment of gastroparesis: a single center experience. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Feb;14(2):200-5.
- 11) Okumura T, Seto Y, Aikou S, Moriyama M, Sekine S, Hashimoto I, Shibuya K, Hojo S, Yoshioka I, Nagata T, Fujii T. Mediastinoscopic salvage esophagectomy for recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy in a previously pneumonectomized patient. *Asian J Endosc Surg*. 2018 Nov 8. doi: 10.1111/ases.12658. [Epub ahead of print]
- 12) Higashizono K, Fukatsu K, Watkins A, Watanabe T, Noguchi M, Ri M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Influences of Short-Term Fasting and Carbohydrate Supplementation on Gut Immunity and Mucosal Morphology in Mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Sep 27. doi: 10.1002/jpen.1446. [Epub ahead of print]
- 13) Urabe M, Ushiku T, Shinozaki-Ushiku A, Iwasaki A, Yamazawa S, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and its background mucosal pathology: A comparative analysis according to Siewert classification in a Japanese cohort. *Cancer Med*. 2018 Oct;7(10):5145-5154. doi: 10.1002/cam4.1763. Epub 2018 Sep 21.
- 14) Yamashita H, Yagi K, Seto Y. How should we define the no. 3b lesser curvature lymph node? *Gastric Cancer*. 2017;20(3):558-9.
- 15) Mori A, Seto Y, Ushijima T. LINC00162 confers sensitivity to 5-Aza-2'-deoxycytidine via modulation of an RNA splicing protein, HNRNPH1. Zong L, Hattori N, Yasukawa Y, Kimura K, *Oncogene*. 2019 doi: 10.1038/s41388-019-0792-8. [Epub ahead of print]

# 肝胆膵外科、人工臓器・移植外科学

教授、診療科長

長谷川 潔

准教授

有田 淳一

講師

金子 順一、赤松 延久、石沢 武彰

ホームページ [http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/hbps\\_md/index.html](http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/hbps_md/index.html)

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/1512ishokugeka/index.html>

## 1. 沿革と組織の概要

肝胆膵外科、人工臓器移植外科学の前身である第二外科学講座は1893年に開設されて以来、125年を超える歴史があり、日本外科学会の創立をはじめとして、日本の外科学の発展に多大な貢献をしてきた。東京大学の大学院大学への移行と臓器別診療体制を目指す診療科再編成が進み、1998年6月1日より旧第二外科学講座は肝胆膵外科および人工臓器移植外科に名称を変えて今日に至る。

現在肝胆膵領域疾患の診療および研究、生体部分肝移植の臨床、移植免疫や人工臓器に関する研究などに努力している。以下に当教室の教育、研究、診療の特徴について述べる。

## 2. 診療

臨床チームは4-5チームに分かれており、チーム単位で術前検査、手術、術後管理を行う。定時手術は月、水、金に週9枠で行われ、年間の総手術件数は約500件である。症例検討会は月・火・木曜日の朝に行われ、診断、治療方針が討議される。

主な治療対象疾患は肝胆膵領域の悪性腫瘍や良性腫瘍、胆石症、末期肝硬変患者などである。主

な外科手術として、肝切除、胆道再建を伴った拡大半肝切除、膵頭十二指腸切除、膵体尾部切除、腹腔鏡下胆嚢摘出術、生体および脳死肝移植などが挙げられる。術前・術後管理を徹底させ、手術死亡率を常に非常に低率に抑えていることや、術後補助療法を積極的に取り入れ生存率を向上させる努力を続けていることが当科の特色である。

## 3. 教育

卒前教育は、他の外科学講座および内科学講座と協力してM2の外科学系統講座、M3とM4の臨床総合講義とベッドサイド教育を担当している。本年からM3の臨床教育はClinical Clerkshipとしてより実践的な形態に発展した。当科はClinical Clerkshipの有り方を示す先進的立場で、学生にも積極的な外科診療への参加を促している。今年度の系統講義は、肝疾患、胆道疾患、膵疾患、肝を含む臓器移植、門脈圧亢進症・脾疾患について担当している。また臨床総合講義では、肝移植の実際、肝門部胆管癌の外科治療、膵腫瘍の診断と治療、胆嚢胆道癌の外科治療、肝細胞癌の外科治療を取り上げることになっている。

Clinical Clerkshipでは、病棟で症例を担当す

ることにより、診療の実際を学びチーム医療に参加することに主眼を置いている。実際の患者の診察、検査、採血などの侵襲的処置を通じて、外科診断学に基づいた治療（手術）方針決定の実際、手術、術前術後の管理を体験することが目的である。主に肝胆膵領域の固形悪性腫瘍を有する患者の診断、検査、病状の把握、併存合併症への対策、治療方針の立て方、実際の手術手技、術後管理、術後補助療法の考え方、外来での経過観察計画などをチームに参加することで自然に学べるような教育方針を取っている。その他に、関連病院で先進的治療を行っている医師によるクルズス、チームで与えるテーマに従ったレポート作成、諮問などを行っている。Clinical Clerkshipの3週間のうち1週間は関連病院での実習を組み込んでおり、より実践的な診療形態を学ぶことができるようなプログラムとなっている。

#### 4. 研究

当教室では、肝・胆・膵、人工臓器・移植に関する臨床的研究を積極的に進めている。特に小型肝癌に対して切除がラジオ波に優れていることを検証する多施設ランダム化比較試験や手術デバイスの有用性を検証するランダム化比較試験などの前向き検証試験に力を注いでいる。また、ICG蛍光法を用いた胆道、肝腫瘍、肝血流動態の把握、転移性肝癌や肝細胞癌に対する補助化学療法 of 多施設共同の臨床試験の推進、コンピューターを用いた肝切除前シミュレーションの導入など、独創性の高い研究で世界をリードしている。

#### 出版物等 (2017-2018)

1. Yang PC, Akamatsu N, Hasegawa K, et al. Twenty years of Milan criteria: how far do we go. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(6):488.
2. Aoki T, Matsushita H, Hoshikawa M, et al. Adjuvant combination therapy with gemcitabine and autologous gammadelta T cell transfer in patients with curatively resected pancreatic cancer. *Cytotherapy.* 2017;19(4):473.
3. Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Assessment of preoperative liver function based on indocyanine green clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;66(2):675.
4. Gupta R, Togashi J, Akamatsu N, et al. Impact of incidental/misdiagnosed intrahepatic cholangiocarcinoma and combined hepatocellular cholangiocarcinoma on the outcomes of liver transplantation: an institutional case series and literature review. *Surg Today.* 2017;47(8):908.
5. Hasegawa K, Yamamoto S, Inoue Y, et al. Hepatocellular Carcinoma With Bile Duct Tumor Thrombus: Extrahepatic Bile Duct Preserving or Not? Reply. *Ann Surg.* 2017;266(6):e63.
6. Ikegami T, Ueda Y, Akamatsu N, et al. Asunaprevir and daclatasvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation: A Japanese multicenter experience. *Clin Transplant.* 2017;31(11).
7. Ishizawa T, Lim C, Kokudo N. Reply to "Liver Malignancies in Segment VII: The Role of Robot-assisted Surgery". *Ann Surg.* 2017;265(6):E81.
8. Ito K, Akamatsu N, Kokudo N. Reply. *Liver Transpl.* 2017;23(4):563.
9. Kaibori M, Kon M, Kitawaki T, et al. Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(11):616.
10. Kaibori M, Yoshii K, Yokota I, et al. Impact of Advanced Age on Survival in Patients Undergoing Resection of Hepatocellular Carcinoma: Report of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Surg.* 2017.
11. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Okura N, et al. Influence of outflow-obstructed liver volume

- and venous communication development: A three-dimensional volume study in living donors. *Liver Transpl.* 2017;23(12):1531.
12. Kawaguchi Y, Nomura Y, Nagai M, et al. Liver transection using indocyanine green fluorescence imaging and hepatic vein clamping. *Br J Surg.* 2017;104(7):898.
  13. Kawaguchi Y, Sakamoto Y, Ito D, et al. Statin use is associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma recurrence after initial liver resection. *Biosci Trends.* 2017; 11(5):574.
  14. Kiryu S, Akai H, Nojima M, et al. Impact of hepatocellular carcinoma heterogeneity on computed tomography as a prognostic indicator. 2017;7(1):12689.
  15. Kobayashi K, Hasegawa K, Kokudo T, et al. Extended Segmentectomy II to Left Hepatic Vein: Importance of Preserving Umbilical Fissure Vein to Avoid Congestion of Segment III. *J Am Coll Surg.* 2017;225(3):e5.
  16. Kobayashi K, Mori K, Arita J, et al. Safety and efficacy of venous reconstruction in liver resection using cryopreserved homologous veins. *J Surg Oncol.* 2017;24(9):511.
  17. Kobayashi Y, Kawaguchi Y. Portal vein territory identification using indocyanine green fluorescence imaging: Technical details and short-term outcomes. 2017;116(7):921.
  18. Kobayashi Y, Sakamoto Y. Vascular anatomy of the jejunal mesentery and complications associated with division of the first jejunal venous trunk during pancreaticoduodenectomy. 2017.
  19. Kokudo T, Hasegawa K, Kokudo N. Reply. *Hepatology.* 2017.
  20. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology.* 2017;66(2):510.
  21. Lim C, Shinkawa H, Hasegawa K, et al. Salvage liver transplantation or repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Liver Transpl.* 2017;23(12):1553.
  22. Maki H, Aoki T, Ishizawa T, et al. Intraductal papillary neoplasm originating from an anomalous bile duct. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(2):174.
  23. Masuda K, Kaneko J, Kawaguchi Y, et al. Diagnostic accuracy of indocyanine green fluorescence imaging and multidetector row computed tomography for identifying hepatocellular carcinoma with liver explant correlation. *Hepatol Res.* 2017;47(12):1299.
  24. Mihara Y, Matsuura K, Sakamoto Y, et al. Production of pancreatic progenitor cells from human induced pluripotent stem cells using a three-dimensional suspension bioreactor system. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017; 11(11):3193.
  25. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, et al. How Has Virtual Hepatectomy Changed the Practice of Liver Surgery?: Experience of 1194 Virtual Hepatectomy Before Liver Resection and Living Donor Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2017.
  26. Miyata Y, Ishizawa T, Kamiya M, et al. Intraoperative imaging of hepatic cancers using gamma-glutamyltranspeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence. *Sci Rep.* 2017;7(1):3542.
  27. Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma in a living donor liver transplant recipient. *Ann Hematol.* 2017;96(6):1051.
  28. Nakagawa H, Suzuki N, Hirata Y, et al. Biliary epithelial injury-induced regenerative response by IL-33 promotes cholangiocarcinogenesis from peribiliary glands. 2017;114(19): E3806.
  29. Nishioka Y, Shindoh J, Yoshioka R, et al.

- Clinical Impact of Preoperative Chemotherapy on Microscopic Cancer Spread Surrounding Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2326.
30. Notake T, Kobayashi A, Shinkawa H, et al. Nomogram predicting long-term survival after the diagnosis of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following an initial liver resection. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(4):715.
31. Ohtomo K, Xia J, Inagaki Y, et al. Combination of Cinobufacini and Doxorubicin Increases Apoptosis of Hepatocellular Carcinoma Cells through the Fas- and Mitochondria-Mediated Pathways. *Sci Rep.* 2017;45(7):1537.
32. Sakamoto Y, Kokudo N, Kawaguchi Y, et al. Clinical Anatomy of the Liver: Review of the 19th Meeting of the Japanese Research Society of Clinical Anatomy. *Liver Cancer.* 2017;6(2):146.
33. Sakamoto Y, Kokudo N, Watadani T, et al. Proposal of size-based surgical indication criteria for liver hemangioma based on a nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(7):417.
34. Shinkawa H, Hasegawa K, Arita J, et al. Impact of Sustained Virological Response to Interferon Therapy on Recurrence of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(11):3196.
35. Shirata C, Kaneko J, Inagaki Y, et al. Near-infrared photothermal/photodynamic therapy with indocyanine green induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through oxidative stress. *Sci Rep.* 2017;7(1):13958.
36. Tanaka M, Ishikawa S, Ushiku T, et al. EVI1 modulates oncogenic role of GPC1 in pancreatic carcinogenesis. *Oncotarget.* 2017;8(59):99552.
37. Tani K, Ishizawa T, Sakamoto Y, et al. Surgical Approach to "Right Hepatic Core": Deepest Region Surrounded by Major Portal Pedicles and Right Hepatic Vein. *Dig Surg.* 2017.
38. Tani K, Shindoh J, Takamoto T, et al. Kinetic Changes in Liver Parenchyma After Preoperative Chemotherapy for Patients with Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(5):813.
39. Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol.* 2017;52(8):986.
40. Yamashita S, Sakamoto Y, Yamamoto S, et al. Efficacy of Preoperative Portal Vein Embolization Among Patients with Hepatocellular Carcinoma, Biliary Tract Cancer, and Colorectal Liver Metastases: A Comparative Study Based on Single-Center Experience of 319 Cases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1557.
41. Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Proximal total splenic artery embolization for refractory hepatic encephalopathy. *J Surg Oncol.* 2018;11(2):156.
42. Hoshikawa M, Aoki T, Matsushita H, et al. NK cell and IFN signatures are positive prognostic biomarkers for resectable pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;495(2):2058.
43. Igaki H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2018;23(3):423.
44. Ito K, Kawaguchi Y, Sakamoto Y, et al. Predictors of Postoperative Non-Chylous Massive Discharge after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dig Surg.* 2018;35(3):252.
45. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, et al. Treatment Optimization for Hepatocellular

- Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. *Ann Surg.* 2018.
46. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, et al. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. *Ann Surg.* 2018;267(1):13.
47. Kobayashi Y, Omichi K, Kawaguchi Y, et al. Intraoperative real-time tissue elastography during laparoscopic hepatectomy. *HPB (Oxford).* 2018;20(1):93.
48. Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K. Negative phase 3 study of (90)Y microspheres versus sorafenib in HCC. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):e68.
49. Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, et al. Partial TIPE ALPPS for Perihilar Cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;267(2):e18.
50. Okinaga H, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Short-Term Outcomes following Hepatectomy in Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 10, 805 Septuagenarians and 2,381 Octo- and Nonagenarians in Japan. *Liver Cancer.* 2018; 7(1):55.
51. Shimizu A, Hasegawa K, Masuda K, et al. Efficacy of Hyaluronic Acid/Carboxymethyl Cellulose-Based Bioresorbable Membranes in Reducing Perihepatic Adhesion Formation: A Prospective Cohort Study. *Dig Surg.* 2018; 35(2):95.
52. Shinkawa H, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Mortality and morbidity after hepatic resection in patients undergoing hemodialysis: analysis of a national inpatient database in Japan. *Surgery.* 2018.
53. Shirata C, Hasegawa K, Kokudo T, et al. Surgical Site Infection after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Surg.* 2018; 35(3):204.
54. Takamoto T, Mise Y, Satou S, et al. Feasibility of Intraoperative Navigation for Liver Resection Using Real-time Virtual Sonography With Novel Automatic Registration System. *World J Surg.* 2018; 42(3):841.
55. Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, et al. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors. *J Surg Oncol* 2018;117(2): 191.
56. Shirata C, Hasegawa K, Kokudo T, et al. Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Renal Dysfunction. *World J Surg.* 2018;42(12):4054-4062.
57. Yamaguchi T, Kokudo T, Akamatsu N, et al. Liver Regeneration is Preserved After At Least Four Repeated Liver Resections for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg.* 2018;42(12):4070-4080.
58. Kobayashi K, Kawaguchi Y, Arita J, et al. Parenchyma-sparing liver resection for hepatocellular carcinoma in left lateral section is associated with better liver volume recovery. *HPB (Oxford).* 2018; 20(10): 949-955
59. Takemura N, Aoki T, Hasegawa K, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma after perioperative management of portal hypertension. *Br J Surg* 2019 (in press)
60. Matsumura M, Yamashita S, Ishizawa T, et al. Oncological benefit of complete metastasectomy for simultaneous colorectal liver and lung metastases. *Am J Surg* 2019 (in press)

# 泌尿器外科学

## 教授

久米春喜

## 准教授

鈴木基文

## 講師

山田大介、川合剛人、中村真樹、佐藤悠佑、山田雄太

## 助教

秋山佳之、野崎圭夏、竹村光太郎、吉村巖、大科貴宏  
平井葉子、杉原由利子、森重健、津留息吹、高浩林

ホームページ [http:// www.h.u-tokyo.ac.jp/urology/](http://www.h.u-tokyo.ac.jp/urology/)

## 沿革と組織の概要

泌尿器科学は外科的、内科的手法を用いて副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、前立腺をはじめとする男性生殖器の疾患を取り扱う臨床医学の一分野である。更に泌尿器科学に包括される分野には、小児泌尿器科学、神経泌尿器科学、女性泌尿器科学、腎移植、腎血管外科学、内分泌外科学、老年泌尿器科学が存在する。そのため、泌尿器科医は腫瘍学、腎臓病学、内分泌学、男性学、免疫学、小児科学、解剖学、微生物学、神経学、老年学などの幅広い科学的知識を持つことを要求される。現在では泌尿器科学の研究には細胞生物学、分子生物学の知識、手法が広く用いられる。当教室は泌尿器科学の科学的進歩に大きく寄与することを目的としている。

近年においても当教室は最新かつ低侵襲性治療の導入において、国際的にも指導的立場を取り続けてきた。例としては上部尿路内視鏡手術、尿路結石に対するESWL・レーザー碎石術、前立腺肥大症に対するレーザー療法、従来の開放性手術に代わる小切開鏡視下手術や腹腔鏡手術による副腎

摘除術・腎摘除術、さらにはロボット支援下の前立腺全摘術・腎部分切除術・膀胱全摘術が挙げられる。

## 診療

泌尿器外科はA棟8階北病棟に44床を所有している。泌尿器科の教授、講師、助教、大学院生らは日々外来診療、入院診療に従事し、また学生教育、臨床研究、基礎研究にも精力的に取り組んでいる。関連病院からの非常勤講師は主に学生教育に従事している。後期研修医は常時入院患者の診療に当たっている。指導医師は後期研修医とチームを組み、一对一の指導のもとに診療を行う。2018年1月から12月までの入院患者数は約14,437人であった。

待機手術は火曜日、水曜日、木曜日、金曜日に施行されている。2018年の手術件数は1,519例であった。2018年における主な手術症例数は、副腎摘除術16件、腎摘出術25件、腎部分切除術36件、腎尿管摘出術28件、膀胱全摘術18件、前立腺全摘術13件、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-

Bt) 168 件、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 11 件、腹腔鏡視下手術 52 件、ロボット支援下手術 168 件 (前立腺全摘術 130 件、腎部分切除術 29 件、膀胱全摘術 9 件) であった。

毎週水曜日の午前中には病棟にて教授回診が行われる。その場では個々の入院患者のデータが詳細に提示され、適切な治療方針が決定される。

同じく水曜日の夕方には外来カンファランスを開き、様々な症例の治療方針について詳細に議論・検討している。

外来診療は毎週月曜日から金曜日まで行われている。専門外来としてはセカンドオピニオン外来、腎腫瘍外来、副腎外科外来、膀胱腫瘍外来、前立腺外来、腎移植外来、腹膜透析外来、シャント外来、小児泌尿器科外来、尿路結石外来、排尿障害・夜間頻尿外来、女性泌尿器科外来、男性不妊外来、排尿障害外来、前立腺肥大症外来、女性泌尿器科外来、間質性膀胱炎外来、男性不妊外来が設けられ、専門的な立場から診療が行われている。

2018 年 1 月から 12 月までの 1 年間における、延べ外来患者数は 23,592 人であった。

## 教育

教授、准教授、講師によりそれぞれの専門分野に関する 13 回の泌尿器科系統講義が医学部 2 年生に対して行われる。臨床講義、ベッドサイド実習は医学部 3・4 年生に対して行われる。

ベッドサイド実習は患者に対する診療に集約される。主に泌尿器科患者の術前・術後管理、解剖学、手術技術に関する解説が教官によって行われる。

## 研究

研究全体の主題は手術技術の向上および難治性疾患の治療である。手術技術としては、腹腔鏡下手術、ロボット支援下手術などがある。難治性疾患には各種泌尿器科癌、腎不全、性機能障害、間質性膀胱炎などがある。研究成果として毎年約 50 編の英語論文を発表している。

## 出版物

1. Yamada D, Kume H, Miyazaki H, Tanaka M, Takata M, Uemura Y, Morikawa T, Enomoto Y, Suzuki M, Nishimatsu H, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Igawa Y and Homma Y. A prospective randomized controlled study on the Suppression of Prostate Cancer by Naftopidil (SNAP). *Preventive Medicine and Community Health*, 1(1), 1-6, 2018.
2. Takizawa A, Kawai K, Kawahara T, Kojima T, Maruyama S, Shinohara N, Akamatsu S, Kamba T, Nakamura T, Ukimura O, Jikuya R, Kishida T, Kakimoto K, Nishimura K, Harabayashi T, Nagamori S, Yamashita S, Arai Y, Sawada Y, Sekido N, Kinoshita H, Matsuda T, Nakagawa T, Homma Y, Nishiyama H. The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor. *J Cancer Res Clin Oncol*, 144, 109-115, 2018.
3. Azuma T, Matayoshi Y, Sato Y, Nagase Y. Effect of dutasteride on castration-resistant prostate cancer. *Mol Clin Oncol*, 8, 133-136, 2018.
4. Takizawa A, Kawai K, Kawahara T, Kojima T, Maruyama S, Shinohara N, Akamatsu S, Kamba T, Nakamura T, Ukimura O, Jikuya R, Kishida T, Kakimoto K, Nishimura K, Harabayashi T, Nagamori S, Yamashita S, Arai Y, Sawada Y, Sekido N, Kinoshita H, Matsuda T, Nakagawa T, Homma Y, Nishiyama H. The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor. *J Cancer Res Clin Oncol*, 144, 109-115, 2018.

5. Kamei J, Ito H, Aizawa N, Hotta H, Kojima T, Fujita Y, Ito M, Homma Y and Igawa Y. Age-related changes in function and gene expression of the male and female mouse bladder. *Scientific Reports*, 8, 2089, 2018.
6. Ikebe T, Okuno R, Sasaki M, Kanda Y, Otsuka H, Kawahara R, Ohya H, Suzuki M, Uchida K, Nihonmatsu H, Ohnishi M. Molecular characterization and antibiotic resistance of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome. *J Infect Chemother*, 24, 117-122, 2018.
7. Urakami S, Inoshita N, Oka S, Miyama Y, Nomura S, Arai M, Sakaguchi K, Kurosawa K, Okaneya T. Clinicopathological characteristics of patients with upper urinary tract urothelial cancer with loss of immunohistochemical expression of the DNA mismatch repair proteins in universal screening. *Int J Urol*, 25, 151-156, 2018.
8. Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Igawa Y, Goto A, Fukayama M, Homma Y. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*, 37, 650-7, 2018.
9. Matsumoto A, Nakagawa T, Kanatani A, Ikeda M, Kawai T, Miyakawa J, Taguchi, S, Naito A, Otsuka M, Nakanishi Y, Suzuki M, Koga F, Nagase Y, Kondo Y, Okaneya T, Tanaka Y, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Preoperative chronic kidney disease is predictive of oncological outcome of radical cystectomy for bladder cancer. *World J Urol*, 36, 249-56, 2018.
10. Aruga S, Kuwana N, Shiroki Y, Takahashi S, Samejima N, Watanabe A, Seki Y, Igawa Y and Homma Y. Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*, 37, 1053-1059, 2018.
11. Kamei J, Yazawa S, Yamamoto S, Kaburaki N, Takahashi S, Takeyama M, Koyama M, Homma Y, Arakawa S, Kiyota H. Risk factors for surgical site infection after transvaginal mesh placement in a nationwide Japanese cohort. *Neurourol Urodyn*, 37, 1074-1081, 2018.
12. Niimi A, Igawa Y, Aizawa N, Honma T, Nomiya A, Akiyama Y, Kamei J, Fujimura T, Fukuhara H and Homma Y. Diagnostic value of urinary CXCL10 as a biomarker for predicting Hunner type interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*, 37, 1113-1119, 2018.
13. Chen L, Azuma T (equally first author), Yu W, Zheng X, Luo L, Chen L. B7-H1 Maintains the Polyclonal T-Cell Response by Protecting Dendritic Cells from Cytotoxic T Lymphocyte Destruction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115, 3126-3131, 2018.
14. Takada I, Tsuchiya M, Yanaka K, Hidano S, Takahashi S, Kobayashi T, Ogawa H, Nakagawa S, Makishima M. Ess2 bridges transcriptional regulators and spliceosomal complexes via distinct interacting domains. *Biochem Biophys Res Commun*, 2, 597-604, 2018.
15. Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Extent of Hunner lesions: The relationships with symptom severity and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients. *Neurourol Urodyn*, 37, 1441-1447, 2018.
16. Fujisaki A, Shigeta M, Shimoinaba M, Yoshimura Y. Influence of adequate pelvic floor muscle contraction on the movement of the coccyx during pelvic floor muscle training. *J Phys Ther Sci*, 30, 544-548, 2018.

17. Kitamura T, Suzuki M, Koyama Y, Shigehara K. Long-term persistence of human papillomavirus in the skin of the glans penis of elderly men above 80 years of age. *Int J STD AIDS*, 29, 552-556, 2018.
18. Sugihara T, Yasunaga H, Matsui H, Ishikawa A, Fujimura T, Fukuhara H, Fushimi K, Homma Y, Kume H. A skill degradation in laparoscopic surgery after a long absence: assessment based on nephrectomy case. *Mini-invasive surgery*, 2, 11, 2018.
19. Kinjo M, Sekiguchi Y, Yoshimura Y, Nutahara K. Long-term Persistence with Mirabegron versus Solifenacin in Women with Overactive Bladder: Prospective, Randomized Trial. *Low Urin Tract Symptoms*, 10, 148-152, 2018.
20. Urakami S, Ogawa K, Oka S, Hagiwara K, Nagamoto S, Anjiki H, Hayashida M, Yano A, Sakaguchi K, Kurosawa K, Okaneya T. Effect of tadalafil add-on therapy in patients with persistent storage symptoms refractory to  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist monotherapy for benign prostatic hyperplasia: A randomized pilot trial comparing tadalafil and solifenacin. *Low Urin Tract Symptoms*, 2018.
21. Otsuka M, Taguchi S, Nakagawa T, Morikawa T, Maekawa S, Miyakawa J, Matsumoto A, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Clinical significance of random bladder biopsy in primary T1 bladder cancer. *Mol Clin Oncol*, 8, 665-70, 2018.
22. Makino K, Nakagawa T, Ito E, Kasahara I, Murata T, Fujimura T, Fukuhara H, Homma Y. Oncological and peri-surgical outcomes of radical prostatectomy for non-metastatic prostate cancer with prostate-specific antigen level of 50 ng/mL or greater. *Jpn J Clin Oncol*, 48, 485-90, 2018.
23. Aizawa N, Fujimori Y, Kobayashi J, Nakanishi O, Hirasawa H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. KPR-2579, a novel TRPM8 antagonist, inhibits hyperactivity of the primary bladder afferent nerves induced by acetic acid in rats. *Neurourol Urodyn*, 37, 1633-1640, 2018.
24. Sato M, Taguchi A, Fukui Y, Kawata A, Taguchi S, Kashiya T, Eguchi S, Inoue T, Tomio K, Tanikawa M, Sone K, Mori M, Nagasaka K, Adachi K, Ikemura M, Domoto Y, Arimoto T, Oda K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Blood vessel invasion is a strong predictor of postoperative recurrence in endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28(5), 875-881, 2018.
25. Obinata D, Sugihara T, Yasunaga H, Mochida J, Yamaguchi K, Murata Y, Yoshizawa T, Matsui T, Matsui H, Sasabuchi Y, Fujimura T, Homma Y, Takahashi S. Tension-free vaginal mesh surgery versus laparoscopic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse: Analysis of perioperative outcomes using a Japanese national inpatient 2018 database. *Int J Urol*, 25(7), 655-659, 2018.
26. Taguchi S, Fukuhara H, Miyakawa J, Morikawa T, Naito A, Kawai T, Fujimura T, Kume H. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in collecting duct carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 48, 692-694, 2018.
27. Azuma T, Sato Y, Ohno T, Azuma M, Kume H. Serum soluble B7-H4 is a prognostic marker for patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One*, 25:13(7), e0199719, 2018.
28. Kinjo M, Yoshimura Y, Kitagawa Y, Okegawa T, Nutahara K. Sexual activity and quality of life in Japanese pelvic organ prolapse patients after transvaginal mesh

- surgery. *J Obstet Gynaecol Res*, 44, 1302-1307, 2018.
29. Hakozaiki Y, Murata T, Yokoyama M, Matsushima H, Ogawa M, Masuda T, Hirai Y, Kume H. Gastric neuroendocrine carcinoma with positive staining for prostate cancer markers including prostate-specific antigen and alpha-methylacyl-CoA racemase. *Urol Case Rep*, 20, 67-69, 2018.
30. Aizawa N, Watanabe D, Fukuhara H, Fujimura T, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Inhibitory effects of silodosin on the bladder mechanosensitive afferent activities and their relation with bladder myogenic contractions in male rats with bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn*, 37(6), 1897-1903, 2018.
31. Otsuka M, Kamasako T, Uemura T, Takeshita N, Shinozaki T, Kobayashi M, Komaru A, Fukasawa A. Factors predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy among patients with clinical T3 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 48, 760-764, 2018.
32. Kotabe K, Kume H et al. Relationship between rectal bleeding and the absolute dose volume of the rectum after image-guided radiotherapy for patients with prostate cancer. *Oncol Lett*, 16(2), 2741-49, 2018.
33. Oka S, Inoshita N, Miura Y, Oki R, Miyama Y, Nagamoto S, Ogawa K, Sakaguchi K, Kondoh C, Kurosawa K, Urakami S, Takano T, Okaneya T. The loss of BAP1 protein expression predicts poor prognosis in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombosis. *Urol Oncol*, 36, 365.e9-365.e14, 2018.
34. Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H, Sugihara T, Nakagawa T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Predictors of Early Continence after Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Low Urin Tract Symptoms*, 3, 287-291, 2018.
35. Miyama Y, Morikawa T, Miyakawa J, Koyama Y, Kawai T, Kume H, Fukayama M. The prognostic value of PD-L1 expression in upper tract urothelial carcinoma varies according to platelet count. *Cancer Med*, 7, 4330-4338, 2018.
36. Otsuka M, Kamasako T, Uemura T, Takeshita N, Shinozaki T, Kobayashi M, Komaru A, Fukasawa S. The prognostic role of the preoperative serum albumin/globulin ratio after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Int J Urol*, 25, 871-878, 2018.
37. Miyamoto Y, Hamasaki Y, Matsumoto A, Doi K, Noiri E, Nangaku M. Prediction of immunoglobulin M reduction via therapeutic dose of simple plasma exchange and double filtration plasmapheresis using membrane separation in patients with hyperviscosity syndrome caused by Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Apher*, 33, 611-615, 2018.
38. Kamei J, Aizawa N, Nakagawa T, Kaneko S, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Attenuated lipopolysaccharide-induced inflammatory bladder hypersensitivity in mice deficient of transient receptor potential ankinin1. *Sci Rep*, 8, 15622, 2018.
39. Krassioukov A, Igawa Y, Averbeck MA, Madersbacher H, Lloyd AJ, Bøgelund M, Thiruchelvam N. Gains in health utility associated with urinary catheter innovations. *Med Devices (Auckl)*, 11, 345-351, 2018.
40. Averbeck MA, Krassioukov A, Thiruchelvam N, Madersbacher H, Bøgelund M, Igawa Y. The impact of different scenarios for intermittent bladder catheterization on health state utilities:

- results from an internet-based time trade-off survey. *J Med Econ*, 21, 345-952, 2018.
41. Yamaguchi T, Higashihara E, Okegawa T, Miyazaki I, Nutahara K. Optimal equation for estimation of glomerular filtration rate in autosomal dominant polycystic kidney disease: influence of tolvaptan. *Clin Exp Nephrol*, 22, 1213-1223, 2018.
42. Kinoshita Y, Sugihara T, Yasuanga H, Matsui H, Ishikawa A, Fujimura T, Fukuhara H, Ishibashi Y, Fushimi K, Homma Y. Hospital-volume effects on perioperative outcomes in peritoneal dialysis catheter implantation: analysis of 2505 cases. *Perit Dial Int*, 38, 419-423, 2018.
43. Fujimura T, Fukuhara H, Yamada Y, Taguchi S, Sugihara T, Niimi A, Nakamura M, Nakagawa T, Igawa Y, Homma Y, Kume H. Aggressive cancer behavior of latent Gleason pattern 5 in prostatectomy specimen. *Anticancer Research*, 38(11), 6529-35, 2018.
44. Mizuno T, Nakamura M, Satoh N, Tsukada H, Matsumoto A, Hamasaki Y, Kume H, Nangaku M. Patency with antiplatelet treatment after vascular access intervention therapy: a retrospective observational study. *Renal Replacement Therapy*, 4, 43, 2018.
45. Matsushima H. [Bone and calcium metabolism associated with malignancy. Bone management of prostate cancer in the novel anti-androgen era.] *Clin Calcium*, 28(11), 1535-1544, 2018.
46. Kimura N, Yamada Y, Takayama K, Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Inoue S. Androgen-responsive TRIM36 enhances tumor-suppressive effect by regulating apoptosis-related pathway in prostate cancer. *Cancer Science*, 109(12), 3840-52, 2018.
47. Kojima T, Nishiyama H, Ozono S, Hinotsu S, Keino N, Yamaguchi A, Sakai H, Enomoto Y, Horie S, Fujimoto K, Matsuyama H, Okamura T, Kanimoto Y, Oya M, Nonomura N, Naito S, Akaza H. Clinical evaluation of two consecutive Uro Vysion fluorescence in situ hybridization tests to detect intravesical recurrence of bladder cancer: a prospective blinded comparative study in Japan. *Int J Clin Oncol*, 23, 1140, 2018.

# 腫瘍外科学

## 教授

石原聡一郎

## 准教授

野澤宏彰

## 講師

川合一茂、田中敏明

## 助教

畑啓介、西川武司、秀野泰隆、佐々木和人、金子学、日吉雅也、江本成伸、室野浩司、園田洋史、山本陽子

ホームページ <http://all-1su.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は腫瘍外科学、血管外科学を担当することになりました。本教室は、現在もなお旧外科学第一講座の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては血管外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、教授1、准教授1、講師2、非常勤講師7、助教10、医員3、大学院生22、研修医4です（平成31年3月現在）。外来は外来棟3階、固有病床は入院棟Aの8階南、医局と研究室は管理研究棟の1階と地下1階にあります。

腹腔鏡手術・ロボット手術（da Vinci）による低侵襲手術や直腸癌に対する術前化学放射線療法など、個々の患者さんにとって、最も負担の少なくかつ最善の治療法を探求しています。

## 診療

外来診療は月曜日から金曜日まで、一般外来と専門外来を行っています。大腸肛門疾患を主な診療としています。2018年の腫瘍外科の手術件数は、482件でした。毎週、月、水、金曜日午前に、術

前、術後のカンファレンスがあり、毎週水曜日に教授回診が行われています。手術日は、月、火、木曜日です。月曜日に教室全体の研究カンファレンス、金曜日に英文論文の抄読会が開かれているほか、各グループでの臨床検討会が週一度の割合で行われています。また、週三回、年間約1200例の大腸内視鏡検査を施行しています。大腸癌の診断、治療に最新の技術を導入しているほか、炎症性腸疾患の診断、長期にわたるサーベイランスを数多く実施しています。

## 教育

卒前教育は他の外科教室と分担でM2の系統講義、M3 M4の臨床統合講義を担当しています。系統講義では、腫瘍学、外科免疫、大腸肛門病学、急性腹症、ヘルニアなどを担当し講義を行っております。また臨床統合講義では、主に大腸癌、炎症性腸疾患を対象とした講義を行っています。M2 M3を中心とする臨床実習（クリニカル・クラークシップ、エレクティブ・クラークシップ）では、各学生は各チームに配属され、実際の診療

の流れを体験できるような診療参加型の実習を行っています。このような実習を通じて、基礎となる医学知識のみならず、医師としての態度（マナー）、疾患について自ら勉強する姿勢について習得してもらうことを主眼にしています。また医学部進学に興味をもつ教養学部の学生に全学ゼミナール「医学に接する」の1コマとして当科の診療の一端を見学する機会を提供しています。卒後臨床研修では、希望に応じ6週間から4か月のタームで3~6名の研修医を受け入れ外科医としての基礎的トレーニングを行っています。研修医には、外科集談会などにおいて発表する機会を与えています。また、日々の診療を通じて外科の各種検査法、術前、術後の患者管理について理解を深め、個々の患者に必要なかつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。

## 研究

癌の発生・進展の機構解明から治療に至る広範囲な領域を、臨床試験をはじめ、分子細胞生物学、遺伝子工学の手法も含めた様々な解析方法を用いて、多角的な研究を行っています。本教室では、臨床医としての研究は、学位取得や英文誌への論文掲載を最終目標とするのではなく、個々の研究成果をどのように日々の診療に生かすことができるのかということを最も重要な観点と考えています。この観点からの研究課題の設定、討論、評価を行うことを基本的姿勢としています。

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

- 1) 下部直腸癌に対する術前照射療法
- 2) 潰瘍性大腸炎に対する大腸癌サーベイランス
- 3) 潰瘍性大腸炎の発癌機構
- 4) 腹腔鏡補助下大腸切除術
- 5) 大腸癌における局所免疫
- 6) 大腸癌と大腸腺腫の遺伝子解析
- 7) 早期大腸癌の予後因子
- 8) 大腸癌術後のサーベイランスプログラム
- 9) 大腸癌 conversion surgery と関連する因子の解析
- 10) 腫瘍血管を標的とした癌免疫療法
- 11) がんオートファジー
- 12) 癌の発生、進展と脂質代謝
- 13) 閉塞性大腸癌における病理学的研究
- 14) 抗癌剤感受性と関連する遺伝子解析
- 15) 癌と血液凝固、線溶系
- 16) 腹膜播種における腹腔内抗癌剤治療
- 17) 腹腔内化学療法後の薬物動態の検索
- 18) 切除不能大腸癌における抗癌剤の単施設および多施設臨床試験
- 19) 炎症性腸疾患における SNP の役割
- 20) 腹腔内血管解剖に関する研究
- 21) 固形癌に対する集束超音波治療
- 22) 腹膜播種における腹腔細胞の定量的検討
- 23) 直腸癌に対する放射線化学療法における免疫能の関与とその増強による治療効果の変化
- 24) ロボット支援腹腔鏡補助下大腸切除術
- 25) 直腸癌術後の排便機能、性機能および排尿機能の評価
- 26) 3D image および 3D プリンターの大腸手術への応用

## 出版物等

1. Arakawa K, Hata K, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Shuno Y, Kaneko M, Hiyoshi M, Emoto S, Murono K, Nozawa H. Predictors for High Microsatellite Instability in Patients with Colorectal Cancer Fulfilling the Revised Bethesda Guidelines. *Anticancer Res.* 38(8):4871-4876, 2018
2. Arakawa K, Hata K, Nozawa H, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Shuno Y, Kaneko M, Hiyoshi M, Emoto S, Murono K, Ishihara S. Prognostic Significance and Clinicopathological Features of Synchrono-

- nous Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 38(10):5889-5895, 2018
3. Arakawa K, Kawai K, Tanaka T, Hata K, Sugihara K, Nozawa H. Prognostic impact of inter-hospital variation in adjuvant chemotherapy for stage II/III colorectal cancer patients : A nationwide study. *Colorectal Dis.* 20:162-172, 2018
  4. Emoto S, Kaneko M, Murono K, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Imai H, Saito N, Kobayashi H, Tanaka S, Ikemura M, Ushiku T, Nozawa H. Surgical management for a huge presacral teratoma and a meningocele in an adult with Currarino triad : a case report. *Surg Case Rep.* 4(1):9, 2018
  5. Harada Y, Kazama S, Morikawa T, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Ishihara S, Watanabe T. Prognostic impact of doublecortin-like kinase 1 expression in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *APMIS.* 126(6):486-493, 2018
  6. Hata K, Anzai H, Ikeuchi H, Futami K, Fukushima K, Sugita A, Uchino M, Higashi D, Itabashi M, Watanabe K, Koganei K, Araki T, Kimura H, Mizushima T, Ueda T, Ishihara S, Suzuki Y. Surveillance colonoscopy for ulcerative colitis-associated colorectal cancer offers better overall survival in real-world surgically resected cases. *Am J Gastroenterol.* 114(3):483-489, 2019
  7. Hata K, Shinagawa T, Watanabe T. Efficacy of a Surveillance Endoscopy After an Ileorectal Anastomosis in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 16(1):150-151, 2018
  8. Hirata Y, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S. The influence of neoadjuvant chemoradiation for lower rectal cancer on urinary function. *Asian J Surg.* 42(7):731-739, 2019
  9. Hirata Y, Nozawa H, Murono K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M. Over-diagnosis for preoperative T staging of colorectal cancer - A case series. *Ann Med Surg.* 32:10-13, 2018
  10. Hojo D, Tanaka T, Takahashi M, Murono K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Hata K, Kawai K, Momose T, Nozawa H. Efficacy of FDG-PET CT for the detection of colonic neoplasia proximal to obstructing colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 97(31):e11655, 2018
  11. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Hata K, Nozawa H. Correlations between the sizes of lateral pelvic lymph nodes and metastases in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *ANZ J Surg.* 88 (12) :1306-1310. 2018
  12. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Morikawa T, Watanabe T. Diagnostic value of FDG-PET/CT for lateral pelvic lymph node metastasis in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Tech Coloproctol.* 22(5): 347-354, 2018
  13. Ishihara S, Kiyomatsu T, Kawai K, Tanaka T, Hata K, Kazama S, Sunami E, Nozawa H, Watanabe T. The short-term outcomes of robotic sphincter-preserving surgery for rectal cancer: comparison with open and laparoscopic surgery using a propensity score analysis. *Int J Colorectal Dis.* 33(8): 1047-1055, 2018
  14. Ishihara S, Murono K, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Sugihara K, Watanabe T. Impact of Primary Tumor Location on Postoperative

- Recurrence and Subsequent Prognosis in Nonmetastatic Colon Cancers: A Multi-center Retrospective Study Using a Propensity Score Analysis. *Ann Surg.* 267(5):917-921, 2018
15. Kaneko M, Emoto S, Murono K, Sonoda H, Hiyoshi M, Sasaki K, Shuno Y, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Nozawa H. Neoadjuvant imatinib therapy in rectal gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today.* 49(6):460-466, 2019
  16. Kaneko M, Nozawa H, Tsuji Y, Emoto S, Murono K, Nishikawa T, Sasaki K, Otani K, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Koike K, Fukayama M, Watanabe T. Multidetector-Row Computed Tomography and Colonoscopy for Detecting a Rectal Dieulafoy Lesion as a Source of Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Case Rep Gastroenterol.* 12(1):202-206, 2018
  17. Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Murono K, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Nozawa H. Learning Curve of Robotic Rectal Surgery With Lateral Lymph Node Dissection: Cumulative Sum and Multiple Regression Analyses. *J Surg Educ.* 75(6):1598-1605, 2018
  18. Kawai K, Morikawa T. The effect of formalin fixation on the size of pelvic sidewall lymph nodes. *Int J Colorectal Dis.* 33(10):1493-1495, 2018
  19. Kawai K, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Sugihara K, Watanabe T. Nomogram Predicting Survival After Recurrence in Patients With Stage I to III Colon Cancer : A Nationwide Multicenter Study. *Dis Colon Rectum.* 61(9):1053-1062, 2018
  20. Kawai K, Nozawa H, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Oba K, Watanabe T. Optimal Interval for 18F-FDG-PET After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 17(2):e163-e170, 2018
  21. Kawai K, Sunami E, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Nozawa H. Phase I/II Study of Preoperative Chemoradiotherapy With TEGAFIRI for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 17(3):240-246, 2018
  22. Kishikawa J, Hata K, Kazama S, Anzai H, Shinagawa T, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Results of a 36-year surveillance program for ulcerative colitis-associated neoplasia in the Japanese population. *Digestive Endoscopy.* 30(2):236-244, 2018
  23. Miyake H, Murono K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Nozawa H. Evaluation of the vascular anatomy of the left-sided colon focused on the accessory middle colic artery: a single-centre study of 734 patients. *Colorectal Dis.* 20(11):1041-1046, 2018
  24. Murono K, Kawai K, Hata K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Otani K, Tanaka T, Ikemura M, Nozawa H. A case of anastomotic stenosis of the small intestine caused by cholesterol crystal embolism. *Surg Case Rep.* 4(1):29, 2018
  25. Murono K, Kawai K, Hata K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Otani K, Tanaka T, Nozawa H. Regimens of Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 38(1):15-22, 2018
  26. Murono K, Nagata H, Ishimaru K, Emoto S, Kaneko M, Hiyoshi M, Sasaki K, Otani K, Shuno Y, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Muro K, Ishihara S. Safety of intraperitoneal paclitaxel combined with conventional chemotherapy

- for colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis: a phase I trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 83(1):145-150, 2019
27. Nagata H, Ishihara S, Kishikawa J, Sonoda H, Murono K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H. CD133 expression predicts post-operative recurrence in patients with colon cancer with peritoneal metastasis. *International Journal of Oncology.* 52(3):721-732, 2018
28. Nagata H, Ishihara S, Oba K, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Nozawa H. Development and Validation of a Prediction Model for Postoperative Peritoneal Metastasis After Curative Resection of Colon Cancer. *Ann Surg Oncol.* 25(5):1366-1373, 2018
29. Nishikawa T, Ishihara S, Kaneko M, Murono K, Sasaki K, Yasuda K, Otani K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Watanabe T. Multivisceral resections for locally advanced colorectal cancer after preoperative treatment. *Mol Clin Oncol.* 8:493-498, 2018
30. Nishikawa T, Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, Otani K, Tanaka T, Hata K, Watanabe T. Short- and long-term outcomes of minimally invasive versus open multivisceral resection for locally advanced colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 62(1):40-46, 2019
31. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Sasaki K, Kaneko M, Murono K. Conversion to resection in patients receiving systemic chemotherapy for unresectable and/or metastatic colorectal cancer - predictive factors and prognosis-. *Clin Colorectal Cancer.* 17(1):e91-e97, 2018
32. Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Murono K. High-risk Stage II Colorectal Cancers Carry an Equivalent Risk of Peritoneal Recurrence to Stage III. *In Vivo.* 32(5):1235-1240, 2018
33. Nozawa H, Shinagawa T, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Murono K. Laparoscopic surgery in colon cancer patients treated with chronic anti-thrombotic therapy. *Surg Endosc.* 32(8):3509-3516, 2018
34. Okada M, Emoto S, Kaneko M, Yamada D, Nozawa H. Laparoscopic resection of a urachal abscess caused by migration of a fish bone : case report. *ANZ J Surg.* doi: 10.1111/ans.14866. 2018
35. Okada S, Hata K, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kawai K, Nozawa H. Elevated risk of stoma outlet obstruction following colorectal surgery in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis: A retrospective cohort study. *Surgery Today.* 48(12):1060-1067, 2018
36. Okada S, Hata K, Yokoyama T, Sasaki K, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Nozawa H. Postoperative bleeding after subtotal colectomy in two patients with severe ulcerative colitis. *J Dig Dis.* 19(10):641-645, 2018
37. Okuno T, Kawai K, Hata K, Murono K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Tanaka T, Nozawa H. SN-38 Acts as a Radiosensitizer for Colorectal Cancer by Inhibiting the Radiation-induced Up-regulation of HIF-1 $\alpha$ . *Anticancer Res.* 38(6):3323-3331, 2018
38. Okuno T, Kawai K, Koyama K, Takahashi M, Ishihara S, Momose T, Morikawa T, Fukayama M, Watanabe T. Value of FDG-PET/CT Volumetry After Chemoradio-

- therapy in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 61(3):320-327, 2018
39. Otani K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Muro K, Emoto S, Nozawa H. Colon cancer with perforation. *Surg Today*. 49(1):15-20, 2019.
40. Sasaki K, Kawai K, Nozawa H. Gastric Dilation and Perforation Accompanied by Mitochondrial Disease. *Internal Medicine*. 58(9):1367-1368, 2019
41. Shinagawa T, Hata K, Morikawa T, Takiyama H, Emoto S, Muro K, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Tanaka T, Kawai K, Fukayama M, Nozawa H. Pinecone and villi patterns are endoscopic signs suggestive of ulcerative colitis-associated colorectal cancer and dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 89(3):565-575.e3, 2019
42. Shinagawa T, Hata K, Morikawa T, Takiyama H, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Nakamura H, Fukayama M, Watanabe T. Protrusion on the Depressed Surface of Non-polypoid T1 Colorectal Cancer Is Associated with Venous Invasion. *Anticancer Res*. 38(2):993-1002, 2018
43. Shiratori H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Muro K, Emoto S, Morikawa T, Fukayama M, Nozawa H. Correlations between the Recurrence Patterns and Sizes of Lateral Pelvic Lymph Nodes before and after Chemoradiotherapy in Patients with Lower Rectal Cancer. *Oncology*. 13:001-011, 2018
44. Tachikawa Y, Yazawa K, Kawai K, Shibata J, Nozawa H. Improvement of anaphylactoid purpura in a patient with ascending colon cancer after colectomy. *ANZ J Surg*. doi:10.1111/ans.14735. 2018
45. Takiyama A, Tanaka T, Kazama S, Nagata H, Kawai K, Hata K, Otani K, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Muro K, Takiyama H, Nozawa. DCLK1 expression in colorectal polyps increases with the severity of dysplasia. *In Vivo*. 32(2):365-371, 2018
46. Takiyama H, Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Shichijo S, Nomura S, Miura M, Tada T. Automatic anatomical classification of esophagogastroduodenoscopy images using deep convolutional neural networks. *Sci Rep*. 8(1):7497, 2018
47. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 23(1):1-34, 2018
48. Yoshino T, Oki E, Nozawa H, Eguchi-Nakajima T, Taniguchi H, Morita S, Takenaka N, Ozawa D, Shirao K. Rationale and design of the TRUSTY study: a randomised, multicentre, open-label phase II/III study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab versus irinotecan, fluoropyrimidine plus bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer progressive during or following first-line oxaliplatin-based chemotherapy. *ESMO Open*. 3: e000411, 2018

# 血管外科学

## チーフ

保科克行

## 講師

保科克行、高山利夫

## 助教

伊佐治寿彦、赤井隆文、白須拓郎

ホームページ <https://vascular-1su.jp/>

## 沿革と組織の概要

大学院講座制に伴い、旧第一外科は血管外科学、腫瘍外科学を担当することになりました。本教室は、現在もなお旧外科学講座第一の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては腫瘍外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、講師2、助教3、大学院生9、（平成31年4月現在）です。外来は外来棟3階、固有病床は入院棟Aの8階南、医局と研究室は管理研究棟1階にあります。

高齢化社会の到来に伴い動脈硬化性疾患は増加の一途をたどっており、今後もますます手術治療を要する症例は増えるものと予測されます。また、下肢静脈瘤や深部静脈血栓症などの静脈系疾患も年々増加しており、血管疾患に対するさらにきめの細かい教育、診療、研究が求められるものと考えています。

## 診療

外来診療として月～金曜日の毎日、専門外来を開いています。水、金曜日にはDSAを中心とした血管撮影検査を行い、血管超音波検査や近赤外線分光法・皮膚灌流圧などの無侵襲検査は2007年より活動を開始したVascular Boardと連携し

て行っています。Vascular Boardは中央検査部、放射線部及び脈管疾患を扱う診療科が協力して病院に設置した脈管疾患評価組織です。手術日は月、火、木曜日であり、大動脈瘤やバイパス手術などを中心に、木曜日にはハイブリッド手術室枠での血管内治療が多く行われています。その他内シャント造設術や静脈瘤レーザー治療などの手術も適宜行っています。毎週、月、水、金曜日午前には術前術後カンファランスが行われています。月曜日午前に腫瘍外科と合同で主に大学院生による研究カンファランス、火曜日午後に血管疾患症例検討会が行われており、金曜日午前には英文論文抄読会が開かれています。

## 教育

外科の基本は手術手技です。2017年よりOff the Job Training (Off JT) が心臓血管外科専門医受験のクレジットとなり、各施設でのOff JTの施行がほぼ義務化されました。それに一早く呼応して当科ではOff JTシステムを作り、そのトレーニングに若手医師・医学生らをリクルートするスタディを始めました（倫理委員会承認：11567）。日本血管外科学会のhome pageでも動画が紹介されており、また施術者の評判もよく実際の手技

に直結する成果がでています。縫合の時間やできばえを評価していますが、learning curve が有意に示されています。今後の外科医師の手技をボトムアップする有効な教育方法の一つと位置づけています。卒前教育は他の外科教室と分担で M2 の系統講義・臨床導入実習、M3 M4 の臨床統合講義を担当しています。血管外科の対象疾患は、腹部大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、下肢静脈瘤、深部静脈血栓症、リンパ浮腫など血管疾患の多岐にわたっていますが、学生に対しては各々の疾患について十分な基礎的知識が得られるよう教育を行っています。M2、M3 の臨床実習では、学生が血管チームの一員として配属され、実際の診療の流れを体験できるような診療参加型実習を行っています。このような実習を通じて、基礎となる医学知識のみならず、医師としての態度（マナー）、疾患について自ら勉強する姿勢について習得してもらうことを主眼にしています。卒後臨床研修では、三外科に胸部外科を含めた各科で、常時 5~7 名の研修医を受け入れ外科の基礎的トレーニングを行っています。また月一回臨床研修医を含めた外科系医師を対象として開催される教育セミナー（外科 ground round）にて血管外科領域の担当をしています。研修医には外科の各種検査法、術前、術後の患者管理について理解を深めてもらい、個々の患者に必要なかつ十分な検査・処置・治療を実施できるようになることを目標としています。術前、術後のカンファレンス以外にも、教室全体の抄読会、外科集談会、日本血管外科学会関東甲信越地方会などにおいて症例を発表する機会を与えるようにしています。

## 研究

毎年 1~4 人の血管外科分野の大学院生を受け入れており、臨床研究では腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後血行力学的変化の解明や閉塞性動脈硬化症の遺伝子解析を、また基礎研

究としては小口径人工血管の開発、血管新生などについて遺伝子工学的ならびに分子生物学的な手法を用いて研究を行っています。月に一回土曜日午前には血管外科のリサーチカンファレンスを行っています。

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

- 1) 低侵襲血管外科手術をめざしたナビゲーションシステムの確立
- 2) 動脈瘤発育の病態生理学的研究
- 3) スtent再狭窄の病態生理学的研究
- 4) 血管平滑筋細胞における細胞間伝達機構
- 5) 近赤外線分光法を用いた組織酸素動態
- 6) 動脈硬化症関連遺伝子の探索
- 7) 動物モデルを用いた微小循環の薬学的解析
- 8) 血管新生メカニズムの解明
- 9) 血管新生を目指した新しいドラッグデリバリーシステムの開発
- 10) スtentグラフト挿入後の血行力学的検討
- 11) ナノテクノロジーを応用した血管壁細胞への遺伝子導入法の開発
- 12) 血管形成を伴った人工臓器開発のための基礎研究
- 13) 下肢虚血評価のための新しい診断法の開発
- 14) 生体内皮機能自動測定装置の開発
- 15) 間欠性跛行患者の歩行様式に関する研究
- 16) 嚢状瘤モデルの作成とシミュレーション

## 出版物等（英文）

1. Akagi D, Hoshina K, Watanabe T, Conte MS. Drug therapy for abdominal aortic aneurysms utilizing omega-3 unsaturated fatty acids and their derivatives. *Curr Drug Targets*. In press
2. Haga M, Yamamoto S, Okamoto H, Hoshina K, Asakura T, Watanabe T. Histological Reactions and the In Vivo Patency Rates of Small Silk Vascular Grafts in a Canine Model. *Ann Vasc Dis*. 10: 132-138. 2017

3. Hoshina K, Akai T, Ohshima M, Watanabe T, Yamamoto S. Theoretical mechanism of temporary renal function improvement after abdominal aortic aneurysm surgery: Applications for clinical imaging and laboratory data. *Medicine (Baltimore)*. 96: e7428. 2017
4. Hoshina K, Ishimaru S, Sasabuchi Y, Yasunaga H, Komori K; Japan Committee for Stentgraft Management (JACSM). Outcomes of Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysms: A Nationwide Survey in Japan. *Ann Surg*. In press
5. Isaji T, Hashimoto T, Yamamoto K, Santana JM, Yatsula B, Hu H, Bai H, Jianming G, Kudze T, Nishibe T, Dardik A. Improving the Outcome of Vein Grafts: Should Vascular Surgeons Turn Veins into Arteries?. *Ann Vasc Dis*. 10(1): 8-16. 2017
6. Li J, Zhao L, Urabe G, Fu Y, Guo LW. Epigenetic intervention with a BET inhibitor ameliorates acute retinal ganglion cell death in mice. *Mol Vis*. 23: 149-159. 2017
7. Nemoto Y, Hoshina K, Kobayashi M, Kimura M, Yamamoto S, Watanabe T, Ohshima M. Morphological Changes and Device Migration After Stent Graft Insertion - Clinical Application of an Image-Based Modeling System and Analysis With Geometric Parameters. *Circ J*. In press
8. Nemoto Y, Hosoi Y, Hoshina K, Nunokawa M, Kubota H, Watanabe T. In Situ Reconstruction with Extended Debridement in Patients with Mycotic Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Dis*. 10: 159-163. 2017
9. Protack CD, Foster TR, Hashimoto T, Yamamoto K, Lee MY, Kraehling JR, Bai H, Hu H, Isaji T, Santana JM, Wang M, Sessa WC, Dardik A. Eph-B4 regulates adaptive venous remodeling to improve arteriovenous fistula patency. *Scientific Rep*. 7(1): 15386. 2017
10. Suhara M, Hoshina K, Akai A, Isaji T, Akagi D, Yamamoto K, Miyahara T, Watanabe T. Stenotic lesion level did not affect outcomes of carotid endarterectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 25: 271-275. 2017
11. Yamamoto K, Hoshina K, Akai A, Isaji T, Akagi D, Miyahara T, Watanabe T. Results of surgical interventions for critical limb ischemia due to vasculitis or collagen-tissue related disease. *Int Angiol*. 36(4): 332-339. 2017
12. Yamamoto K, Hoshina K, Akai A, Isaji T, Akagi D, Miyahara T, Watanabe T. Results of surgical interventions for critical limb ischemia due to vasculitis or collagen-tissue related disease. *Int Angiol*. 36: 332-339. 2017
13. Yu Q, Wang B, Chen Z, Urabe G, Glover MS, Shi X, Guo LW, Kent KC, Li L. Electron-Transfer/Higher-Energy Collision Dissociation (EThcD)-Enabled Intact Glycopeptide/Glycoproteome Characterization. *J Am Soc Mass Spectrom*. 28(9): 1751-1764. 2017

# 乳腺・内分泌外科学

## 教授

瀬戸泰之

## 講師

田辺真彦 西岡琴江

## 助教

丹羽隆善 分田貴子 佐藤綾花 尾辻和尊 原田真悠水 林香菜子

## 組織

乳腺・内分泌外科学は現在、教授 1 名、講師 2 名、助教 6 名で構成されており、これ以外に臨床登録医、大学院生、が研究に従事している。臨床科は乳腺内分泌外科である。当教室の理念と教育活動、職務スケジュールは消化管外科学教室とほぼ同様である。

## 教育活動

学部学生に対して、その制度が始まる以前よりクリニカルクラークシップを取り入れ、広く外科的疾患の基礎を教育するとともに、専門的な疾患についてはその診断・治療の過程における考え方を中心に教育している。とくに臨床実習では、学生である以上に臨床チームの一員であるとの自覚を持たせ指導している。そして学生は、周術期の疾患管理に限らず、術後、長期経過後の障害に対する治療と終末期医療をも含んだ包括的な患者ケアを学んでいく。当教室の教育制度によって、学生たちは医学的観点からみて実践に役立つ情報を豊富に手に入れると同時に、生と死の意味について深く考察する機会も持つことができる。当教室の BSL は与えられる課題が多いが、大変役立ちやりのある実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主に乳腺、甲状腺・副甲状腺疾患の診断、治療の基礎を教育すると同

時に、基本的な外科的手技についての修練を行っている。初期研修を終えた後は、学外施設にて一般外科修練を数年間積み、その後、本院の病棟担当医としてさらなる専門的課題について修練をし、外科専門医（認定医）取得後、より専門的な臨床医への道、あるいは大学院生としての課程を歩む。とくに乳癌の病理、乳癌の全身治療（抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬）、マンモグラフィ読影勉強会を行っており、研修医と学部学生に対する当教室の教育制度は、先に触れた理念を反映している。

## 臨床活動

病院においては乳腺・内分泌外科を担当している。これまで東大病院においては、乳腺疾患、甲状腺・副甲状腺疾患に対する外科診断、外科治療体制が十分整備されておらず、その確立が急務であったため、診療科再編に伴い当教室が乳腺内分泌外科の診療を行なうことになった。乳腺、甲状腺・副甲状腺の疾患を対象としており、乳腺・甲状腺の診断・治療に習熟した乳腺外科・内分泌外科医の育成を目指している。2018 年における症例は、乳腺外科としては乳癌が 147 例であり、内分泌外科としては甲状腺癌、副甲状腺機能亢進症を中心に 38 例である。

一週間の勤務スケジュールとしては、胃食道・

乳腺内分泌外科合同で、月曜日に教授の総回診が行われ、術前・術後の症例検討会が水・木・金曜日の朝に、抄読会が月曜日朝に行われている。乳腺内分泌外科の術後経過検討と手術予定患者についてのカンファランスは、火曜夕方に、科長病棟カンファ+回診は火曜午前に、初診症例や相談症例の提示・検討を木曜夕方に行っている。他科との連携として、病理・放射線科との合同カンファランスを各々月1回、放射線技師を交えたマンモグラフィ読影勉強会、さらに内外の乳癌専門家による研究会も月に2-3回開催している。教室員は上下を問わず全員、高い意識をもって患者のために全力を尽くすべく努力を傾注している。

## 研究活動

乳癌・甲状腺・副甲状腺の症例を蓄積して、新しい臨床的な視点を発見し、積極的に公表している。

- 1) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群の臨床と研究
- 2) 東大オンコパネルへの積極的貢献
- 3) Dose dense 化学療法 of 臨床と研究
- 4) 乳癌での Ki-67 の臨床的な意義
- 5) 新しい乳癌補助化学療法の適切・合理的な運用とその広報活動
- 6) 新規乳癌化学療法薬の使用実績の調査とその広報活動
- 7) センチネルリンパ節生検術を含めた、乳癌腋窩治療の適切・合理的な運用とその広報活動
- 8) 新しい甲状腺薬の使用実績の調査
- 9) 抗がん剤副作用に対する副作用対策の研究
- 10) 癌治療にともなう体表変化を最小限にするカバーメイクの研究

また、多くの業績のある研究室と協同して、基礎的な研究の発展にも貢献している。

- 1) 乳癌発生の基盤となるエピゲノム変化

- 2) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群における乳癌発生分子機構の解明
- 3) 甲状腺腫瘍におけるエピジェネティック解析
- 4) 乳癌組織からの癌幹細胞株の樹立とそれを用いた分子標的治療薬の開発
- 5) 乳腺腫瘍および甲状腺腫瘍のゲノム・遺伝子解析および腫瘍由来の無細胞 DNA の研究
- 6) Digital PCR を用いた乳癌 HER2 タンパク定量法の開発
- 7) TGF $\beta$  細胞内情報伝達物質をターゲットにした分子標的治療薬の開発
- 8) Droplet digital PCR による乳腺線維腺腫・葉状腫瘍における TERT プロモータ領域変異の検出

## 出版物等

1. Masahiko Tanabe, Takayo Fukuda, Yoshinori Ito. The Position of Combination Chemotherapy with Mitomycin C and Methotrexate in the Treatment of Metastatic Breast Cancer - Especially Triple Negative Breast Cancer. *Oncomedicine* 2017; 2: 126-131.
2. Otsuji K, Sasaki T, Tanaka A, Kunita A, Ikemura M, Matsusaka K, Tada K, Fukayama M, Seto Y. Use of droplet digital PCR for quantitative and automatic analysis of the HER2 status in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Feb;162(1):11-18.
3. Sasahara A, Tominaga K, Nishimura T, Yano M, Kiyokawa E, Noguchi M, Noguchi M, Kanauchi H, Ogawa T, Minato H, Tada K, Seto Y, Tojo A, Gotoh N. An autocrine/paracrine circuit of growth differentiation factor (GDF) 15 has a role for maintenance of breast cancer stem-like cells. *Oncotarget.* 2017 Apr 11;8(15):24869-24881.
4. Tada K, Nishioka K, Kikuchi Y, Niwa T,

- Seto Y. Post-mastectomy radiation therapy in breast cancer with 1-3 involved lymph nodes: the Pros. *Breast Cancer*. 2017 Jul; 24(4):502-504.
5. Ishibashi Y, Ohtsu H, Ikemura M, Kikuchi Y, Niwa T, Nishioka K, Uchida Y, Miura H, Aikou S, Gunji T, Matsushashi N, Ohmoto Y, Sasaki T, Seto Y, Ogawa T, Tada K, Nomura S. Serum TFF1 and TFF3 but not TFF2 are higher in women with breast cancer than in women without breast cancer. *Sci Rep*. 2017 Jul 7;7(1):4846.
  6. Kikuchi Y1, Uchida Y2, Shirakawa K3, Kanauchi H4, Niwa T1, Nishioka K1, Tada K1, Hashimoto M5, Yasuda H5, Sugiura R5, Kawabata H6, Seto Y1, Ogawa T. A multi-center, observational study of metastatic breast cancer patients who were treated with eribulin mesylate or taxane-based regimens. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Mar 1.
  7. Ayaka Sato, Masahiko Tanabe, Yumi Tsuboi, Masako Ikemura, Keiichiro Tada, Yasuyuki Seto, Yoshinori Murakami. Detection of the PIK3CA Mutation in Circulating Tumor DNA as a Possible Predictive Indicator for Poor Prognosis of Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Cancer Therapy*. Vol.09 No.01(2018)
  8. Shien T, Tanaka T, Tanabe M, Okumura Y, Masuda N, Yoshida A, Arima N, Komoike Y, Tanaka S, Iwase T, Taguchi T, Nakatsukasa K, Inaji H, Ishitobi M; Collaborative Study Group of Scientific Research of the Japanese Breast Cancer Society. Evaluation of ALDH1 expression in ipsilateral breast cancer recurrence. *Oncol Lett*. 2017 Mar;13(3):1071-1077.
  9. Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji EI, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada KI, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Gotoh N. Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene*. 2017 Mar 2;36(9):1276-1286.
  10. Yamamoto M, Sakane K, Tominaga K, Gotoh N, Niwa T, Kikuchi Y, Tada K, Goshima N, Semba K, Inoue JI. Intratumoral bidirectional transitions between epithelial and mesenchymal cells in triple-negative breast cancer. *Cancer Sci*. 2017 Jun;108(6):1210-1222.
  11. Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Totoki Y, Nakamura H, Kunita A, Qu W, Yoshimura J, Soda M, Yasuda T, Hama N, Saito-Adachi M, Sato K, Kohsaka S, Sai E, Ikemura M, Yamamoto S, Ogawa T, Fukayama M, Tada K, Seto Y, Morishita S, Hazama S, Shibata T, Yamashita Y, Mano H. Integrative analysis of genomic alterations in triple-negative breast cancer in association with homologous recombination deficiency. *PLoS Genet*. 2017 Jun 21;13(6):e1006853.
  12. 佐藤 綾花, 宮城 由美, 坂井 威彦, 五味 直哉, 堀井 理絵, 秋山 太, 岩瀬 拓士, 大野 真司 「多量のヘモジデリン沈着がマンモグラフィで石灰化様に描出されたと推測される一側多発乳癌の1例」 乳癌の臨床 (0911-2251)32 巻1号 Page51-57(2017.02)
  13. 笹原 麻子 「GDF15による乳がん幹細胞の制御」 月刊「細胞」第49巻第3号 Page112-115 (2017.03)
  14. 尾辻 和尊, 多田 敬一郎 【知っておきたい乳がん診療のエッセンス】治療編 術後フォローアップ(解説/特集) 臨床外科 (0386-9857) 72巻9号 Page1086-1090(2017.09)
  15. 森園 亜里紗, 多田 敬一郎 【手術ステップごとに理解する・標準術式アトラス】乳腺腋窩の手術(図説/特集) 臨床外科 (0386-9857) 72巻11号 Page338-343 (2017.10)
  16. 多田 敬一郎 【外科における controversy-誌上ディベート】リンパ節転移1~3個の場合

---

の乳房切除後放射線治療 施行すべきか?  
施行する 外科(0016-593X) 79巻5号 Page  
402-404(2017.05)

# 皮膚科学

## 教授

佐藤伸一

## 准教授

浅野善英

## 講師

宮垣朝光、住田隼一、吉崎歩、管析

## 特任講師

山田大資

## 助教

宮寄美幾、吉崎麻子、遠山哲夫、河合徹、三浦俊介、岡知徳、小林真麻、  
林剛生

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/der/>

## 沿革と組織の概要

1990年に開講100周年を迎えている。現在のスタッフは教授1、准教授1、講師4、特任講師1、助教8である。外来は、新外来棟4階、病棟は主として6階北、医局及び研究室は管理研究棟2階にある。以下に、当教室の診療・研究・教育の現状について述べる。

## 診療

月曜日から金曜日まで一般外来（午前）と専門外来（午後）を行っている。専門外来は、アトピー性皮膚炎・乾癬・膠原病・皮膚外科・リンフォーマ・水疱症などに加えて、レーザー外来を行っている。皮膚科の治療の特徴のひとつは、各種紫外線（UVA, narrow band UVB など）による治療を行っていることもある。また、乾癬や悪性腫瘍に生物学的製剤による治療を行っている。生検・小手術は通常外来手術室で行っている。教室全体として病理組織検討会・外来症例検討会を毎週火曜

日午後5:30から行っている。教授廻診は、毎週水曜日午前中に病棟勤務医全員で行っている。また対象疾患では、アトピー性皮膚炎や乾癬など外用療法が基本の疾患、SLEや汎発性強皮症など内臓疾患を伴う膠原病、悪性黒色腫や有棘細胞癌など皮膚外科手技を要する疾患、壊死性筋膜炎や真菌症などの感染症など広範な領域にわたっており常時30名以上の入院患者がいる。皮膚症状は、それを理解できる『眼』ができていない場合に意味をもつものであるので病理組織検査や臨床検査と相俟って『皮疹を正確に把握できる眼』をもつ皮膚科医を育てるべく力を注いでいる。

## 教育

卒前教育では、皮膚科学の総論・各論について系統的な講義を行う一方、診断学の中で皮膚症状の見方についての教育を行っている。また、学内外の講師による皮膚疾患についての系統立った臨床的な講義を行い、皮膚科学の研究と臨床がどのよ

うに結びついているかの理解を助けるようにしている。学生実習では、様々な患者の診察を通じて、皮膚科の診療の仕方について理解してもらえるように配慮している。卒後教育では、医療全般についての訓練を充分に行うとともに皮膚科医としての診療の仕方についてのトレーニングを行っている。更に、日本皮膚科学会その他の学会で数多くの発表の機会がもてるように配慮している。

## 研究

当教室においては、専門外来を中心として臨床研究及び基礎的研究を行っている。研究室としての枠組みはとっていないが、大きく 1)免疫・アレルギー、2)膠原病、3)悪性腫瘍、4)リンパ腫のグループができています。大学院生は、講師レベル以上で留学経験のある指導者と共に研究を始めるようになっている。以下に主な研究内容を挙げる。

- (1) アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患についての臨床的・基礎的研究
- (2) 乾癬についての臨床的・基礎的研究
- (3) 膠原病（強皮症、SLE、皮膚節炎）の臨床的研究
- (4) 皮膚悪性腫瘍に関する臨床的・基礎的研究
- (5) 樹状細胞の研究
- (6) 細胞接着分子・ケモカインによる炎症制御機構に関する研究
- (7) 線維芽細胞からのコラーゲン産生制御に関する分子生物学的検討
- (8) 皮膚リンパ腫の臨床的・基礎的研究

## 出版物等

1. Miyagawa T, Kadono T, Saigusa R, Yamada D, Masui Y, Fujita H, Asano Y, Sato S. Lymphangiosarcoma of the hip arising in a congenital non-irradiated lymphangioma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017; 15(12):1235-7.
2. Taniguchi T, Miyagawa T, Tamaki Z, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Yoshizaki A, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S, Asano Y. A possible implication of reduced levels of LIF, LIFR, and gp130 in vasculopathy related to systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309(10):833-42.
3. Sakamoto M, Miyagaki T, Kamijo H, Oka T, Takahashi N, Suga H, Yoshizaki A, Asano Y, Sugaya M, Sato S. Serum vascular endothelial growth factor A levels reflect itch severity in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dermatol.* 2018; 45(1): 95-9.
4. Miyagawa T, Kadono T, Masui Y, Yamada D, Saigusa R, Numajiri H, Omatsu J, Asano Y, Sato S. Nivolumab-induced vitiligo successfully treated with narrowband UVB phototherapy. *Eur J Dermatol.* 2017; 27(6):656-8.
5. Suzuki H, Miyagaki T, Otobe S, Nakajima R, Oka T, Takahashi N, Kabasawa M, Suga H, Yoshizaki A, Asano Y, Sato S, Sugaya M. Increased endocan expression in lesional skin and decreased endocan expression in sera in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2017; 44(12):1392-5.
6. Marangoni RG, Masui Y, Fang F, Korman B, Lord G, Lee J, Lakota K, Wei J, Scherer PE, Otvos L, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Asano Y, Sato S, Tourtellotte WG, Varga J. Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target. *Sci Rep.* 2017; 7(1):4397.
7. Miyagawa T, Kadono T, Saigusa R, Numajiri H, Omatsu J, Funamizu K, Yamada D, Masui Y, Asano Y, Sato S. Multiple-opposing rotation flaps for the scalp defect including hair whorl. *J Dermatol.* 2017; 44(11):e302-3.
8. Oka T, Sugaya M, Takahashi N, Nakajima R, Otobe S, Kabasawa M, Suga H, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. Increased Interleukin-19 Expression in Cutaneous

- T-cell Lymphoma and Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(10):1172-7.
9. Kamijo H, Sugaya M, Takahashi N, Oka T, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. BET bromodomain inhibitor JQ1 decreases CD30 and CCR4 expression and proliferation of cutaneous T-cell lymphoma cell lines. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309(6):491-7.
  10. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Hirabayashi M, Miura S, Yamashita T, Taniguchi T, Ichimura Y, Takahashi T, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S. Systemic Sclerosis Dermal Fibroblasts Suppress Th1 Cytokine Production via Galectin-9 Overproduction due to Fli1 Deficiency. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(9):1850-9.
  11. Taniguchi T, Asano Y, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Yoshizaki A, Sato S. Fli1 Deficiency Induces CXCL6 Expression in Dermal Fibroblasts and Endothelial Cells, Contributing to the Development of Fibrosis and Vasculopathy in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2017; 44(8):1198-205.
  12. Takahashi T, Asano Y, Shibata S, Tada Y, Sato S. Serum angiopoietin-2 level as a potential biomarker in psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2017; 44(2):205-6.
  13. Miyagawa T, Asano Y, de Mestier Y, Saigusa R, Taniguchi T, Yamashita T, Nakamura K, Hirabayashi M, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S. Serum H-ficolin levels: Clinical association with interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2017; 44(10):1168-71.
  14. Otake S, Sugaya M, Taniguchi T, Miyagaki T, Iozumi K, Sato S. Adult T-cell leukemia/lymphoma with subungual hematomas in all fingers and toes as the first manifestation. *J Dermatol.* 2018; 45(3):378-9.
  15. Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Inozume T, Sato S. Increased Soluble CD226 in Sera of Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma Mediates Cytotoxic Activity against Tumor Cells via CD155. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(8):1766-73.
  16. Oka T, Sugaya M, Takahashi N, Takahashi T, Shibata S, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. CXCL17 Attenuates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Skin Inflammation by Recruiting Myeloid-Derived Suppressor Cells and Regulatory T Cells. *J Immunol.* 2017; 198(10):3897-908.
  17. Takahashi T, Asano Y, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S. Serum LL-37 levels correlate with the efficacy of i.v. cyclophosphamide pulse for skin sclerosis and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2017;44(4):468-9.
  18. Toyama T, Asano Y, Miyagawa T, Nakamura K, Hirabayashi M, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Taniguchi T, Yoshizaki A, Sato S. The impact of transcription factor Fli1 deficiency on the regulation of angiogenesis. *Exp Dermatol.* 2017;26(10):912-8.
  19. Taniguchi T, Asano Y, Fukasawa T, Yoshizaki A, Sato S. Critical contribution of the interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 axis to vasculopathy associated with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2017;44(8):967-71.
  20. Senda N, Miyagaki T, Oka T, Ito Y, Katayama K, Kamiyama T, Sugaya M, Sato S. Case of mycosis fungoides with gastric and central nervous system involvement. *J Dermatol.* 2017;44(7):e166-7.

21. Saigusa R, Asano Y, Yamashita T, Sumida H, Miyazaki M, Sato S. A case of systemic sclerosis with linear scleroderma developing after fracture surgery. *Eur J Dermatol.* 2017;27(2):200-1.
22. Miyagawa T, Kadono T, Miyazaki M, Sato S. Multiple molluscum contagiosum lesions in adults suggesting compromised immune system. *Infection.* 2017;45(4):573-4.
23. Takahashi T, Asano Y, Sugawara K, Yamashita T, Nakamura K, Saigusa R, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Akamata K, Noda S, Yoshizaki A, Tsuruta D, Trojanowska M, Sato S. Epithelial Fli1 deficiency drives systemic autoimmunity and fibrosis: Possible roles in scleroderma. *J Exp Med.* 2017;214(4):1129-51.
24. Miyagaki T, Sugaya M, Oka T, Takahashi N, Kawaguchi M, Suga H, Fujita H, Yoshizaki A, Asano Y, Sato S. Placental Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Together Regulate Tumour Progression via Increased Vasculature in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(5):586-92.
25. Toyama T, Asano Y, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Tamaki Z, Kagami S, Mitsui H, Sato S. Ethosuximide-induced lupus-scleroderma syndrome with disease-specific autoantibodies. *Eur J Dermatol.* 2017; 27(2):196-7.
26. Miyagawa T, Kadono T, Kimura T, Saigusa R, Yoshizaki A, Miyagaki T, Yamada D, Masui Y, Fujita H, Sato S. Pazopanib induced a partial response in a patient with metastatic fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans without genetic translocations resistant to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy. *J Dermatol.* 2017; 44(3): e21-2.
27. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Nakamura K, Yamashita T, Miura S, Saigusa R, Ichimura Y, Takahashi T, Hirabayashi M, Taniguchi T, Akamata K, Asano Y, Sato S. Unprecedented success of rituximab therapy for prednisolone- and immunosuppressant-resistant systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol.* 2017; 46(3): 247-52.
28. Yamashita T, Asano Y, Taniguchi T, Nakamura K, Saigusa R, Miura S, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S. Glycyrrhizin Ameliorates Fibrosis, Vasculopathy, and Inflammation in Animal Models of Systemic Sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(3):631-40.
29. Takahashi N, Sugaya M, Oka T, Miyagaki T, Sato S. Alopecia areata, thyroiditis and vitiligo vulgaris in a Japanese patient with smoldering type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Dermatol.* 2017; 44(4):e79-80.

# 形成外科学

## 教授

岡崎 睦

## 准教授

飯田拓也

## 講師

宮本慎平

## 特任講師

山下修二、栗田昌和

## 助教

富岡容子、金山幸司、沼畑岳央、御任大輔、今井和也

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/plastic/english/index.html>

## 沿革と組織の概要

形成外科学教室の現在の構成は、教授 1 名、准教授 1 名、講師 1 名、特任講師 2 名、助教 5 名、特任臨床医（医員）と専門研修医合わせて、全体で 20 名である。

教室員の多くは関連病院に出張しているが、現有教室員の総数は約 100 名である。外来は外来診療棟 3 階にあり、病棟は新病棟 10 階南に、研究室は東研究棟に、教授室、講師室、医員室、医局およびカンファランス室は CRC-A 棟にある。

以下に当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

## 診療

月曜日から金曜日までの午前中、外来診療を行っている。顔面神経麻痺、乳房再建、耳介変形、再建外科、リンパ浮腫、血管腫、難治性潰瘍、ケロイド・肥厚性瘢痕、腹壁ヘルニア、美容皮膚、美容外科の各専門外来がある。2017 年の実績では初診 1088 名、入院手術数 1164 件、外来手術数

297 件、救急受入れ 808 件であった。

現在利用病床数は約 20 床で、毎週金曜朝に教授回診が行われる。毎週火曜日夜に科全体で術前検討会を行っており、全ての手術について適切な治療法が選択されるようにしている。また毎週水曜日夜には、術後並びに外来診療症例の検討会を行い、手術症例の適切なフィードバックができるシステムを構築している。

## 教育

卒前教育では、M2、M4 の講義と M4 の BSL を担当している。講義の内容としては、形成外科学総論（先天性、後天性疾患）、創傷治癒、外傷、植皮、頭蓋顎顔面外科、マイクロサージャリー、組織移植、頭頸部再建外科、美容外科などを取り上げている。BSL では、手術見学、病棟回診に加え、非常勤講師によるクルーズおよび助教による実技経験型学習を行い、教授、講師、助手の指導のもとに、形成外科が対象とする多様な疾患に多く触れられるように配慮している。

卒業教育では、初期研修2年間の後、後期研修として形成外科全般のトレーニングを行い、卒業6年間で形成外科認定医の資格が取得できるよう指導を行っている。

## 研究

研究室は東研究棟地下1階にあり2019年7月現在、大学院生1名が籍を置き、教官とともに研究活動を行っている。

代表的な研究テーマを下記に列挙する。

- 1) 顔面神経麻痺患者における瞬目の分析による閉瞼機能再建の研究
- 2) フレキシブル電子デバイスによる局所血流の可視化
- 3) ICG検査による、リンパ・皮弁血流評価と適応術式に関する研究
- 4) 遺伝子編集による線維芽細胞からケラチノサイトへの直接転換に関する研究
- 4) 毛乳頭細胞、真皮毛根鞘細胞、表皮角化細胞を用いた毛髪再生に関する研究
- 5) 脂肪由来幹細胞の血管新生治療、創傷治癒治療、組織増大治療への応用に関する研究
- 6) 微小血管吻合を用いた各種組織移植の基礎研究

## 出版物等(2018)

1. Mashiko T, Wu SH, Kanayama K, Asahi R, Shirado T, Mori M, Sunaga A, Sarukawa S, Uda H, Yoshimura K.  
Biological Properties and Therapeutic Value of Cryopreserved Fat Tissue.  
*Plast Reconstr Surg* 141:104-115, 2018. (2018.1)
2. Mori H, Uemura N, Koga H, Okazaki M.  
Objective assessment of reconstructed breast hardness using a durometer.  
*Breast Cancer*. 25: 81-85, 2018. (2018.1)
3. Satoh T, Kurita M, Suga H, Eto H, Ozaki M, Takushima A, Harii K.  
Efficient isolation and culture of endothelial cells from venous malformation using the Rho-associated protein kinase inhibitor Y27632.  
*J Plast Surg Hand Surg*. 52(1):60-66, 2018. (2018.1)
4. Miyamoto S.  
Self-citation rate and impact factor in the field of plastic and reconstructive surgery.  
*J Plast Surg Hand Surg* 52:40-46, 2018. (2018.2)
5. Kagaya Y, Miyamoto S.  
A systematic review of near-infrared spectroscopy in flap monitoring: Current basic and clinical evidence and prospects.  
*J Plast Reconstr Aesthet Surg* 71:246-257, 2018. (2018.2)
6. Mashiko T, Takada H, Wu SH, Kanayama K, Feng J, Tashiro K, Asahi R, Sunaga A, Hoshi K, Kurisaki A, Takato T, Yoshimura K.  
Therapeutic effects of a recombinant human collagen peptide bioscaffold with human adipose-derived stem cells on impaired wound healing after radiotherapy.  
*J Tissue Eng Regen Med*. 12:1186-1194, 2018. (2018.5)
7. Miyamoto S, Higashino T, Sakuraba M.  
Mandibular reconstruction in elderly patients.  
*J Surg Oncol* 117:1744-1751, 2018.(2018.6)
8. Kagaya Y, Arikawa M, Kobayashi E, Kawai A, Miyamoto S.  
Successful Pregnancy and Delivery after Autologous Abdominal Wall Reconstruction using Anterolateral-Thigh and Iliotibial-Tract Flap.  
*Plast Reconstr Surg Glob Open* 6:e1819, 2018. (2018.7)
9. Miura K, Namiki T, Akashi T, Uemura N, Mori H, Yokozeki H, Okazaki M.  
Desmoplastic transformation of a nodular

- melanoma arising from a speckled lentiginous nevus.  
J Dermatol. 45:e230-e231, 2018. (2018.8)
10. Higashino T, Okazaki M, Mori H, Yamaguchi K, Akita K.  
Microanatomy of Sensory Nerves in the Upper Eyelid: A Cadaveric Anatomical Study.  
Plast Reconstr Surg. 142:345-353, 2018. (2018.8)
11. Wu SH, Shirado T, Mashiko T, Feng J, Asahi R, Kanayama K, Mori M, Chi D, Sunaga A, Sarukawa S, Yoshimura K.  
Therapeutic Effects of Human Adipose-Derived Products on Impaired Wound Healing in Irradiated Tissue.  
Plast Reconstr Surg. 142(2):383-391, 2018. (2018.8)
12. Kurita M, Araoka T, Hishida T, O'Keefe DD, Takahashi Y, Sakamoto A, Sakurai M, Suzuki K, Wu J, Yamamoto M, Hernandez-Benitez R, Ocampo A, Reddy P, Shokhirev MN, Magistretti P, Núñez Delicado E, Eto H, Harii K, Izpisua Belmonte JC.  
In vivo reprogramming of wound-resident cells generates skin epithelial tissue.  
Nature. 561(7722):243-247, 2018. (2018.9)
13. Narushima M, Yamasoba T, Iida T, Matsumoto Y, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Timothy S, Pafitanis G, Yamashita S, Koshima I.  
Pure Skin Perforator Flaps: The Anatomical Vascularity of the Superthin Flap.  
Plast Reconstr Surg. 142(3):351e-360e, 2018. (2018.9)
14. Tanaka K, Yano T, Homma T, Tsunoda A, Aoyagi M, Kishimoto S, Okazaki M.  
A new method for selecting auricle positions in skull base reconstruction for temporal bone cancer.  
Laryngoscope. 128 :2605-2610, 2018. (2018.11)
15. 荻島信也, 山下修二, 森下悠也, 辛川領, 播摩光宣, 飯田拓也.  
Missing Rectusを認めた左眼窩底線状骨折に対する即時手術例.  
日形会誌 38(3):159-162, 2018.(2018.3)
16. 坪井 憲司, 森 弘樹, 植村 法子, 岡崎 睦  
工夫! 埋没引き込み縫合法の一工夫  
形成外科 61(4):476-480, 2018. (2018.4)
17. 宮本 慎平  
【機能に配慮した頭頸部再建】舌(垂)全摘症例における機能的再建. PEPARS 136:52-55, 2018. (2018.4)
18. 宮本 慎平  
【外陰部の形成外科】外陰部再建手術 遊離皮弁.  
PEPARS 137:43-47, 2018. (2018.5)
19. 櫻庭 実, 東野 琢也, 宮本 慎平.  
【外陰部の形成外科】外陰部再建手術 薄筋皮弁  
PEPARS 137:27-33, 2018. (2018.5)
20. 岡崎 睦  
【形成外科 珠玉のオベ[2]応用編・次世代に継承したい秘伝のテクニック-】マイクロサージャリー 動脈側端吻合 頭頸部での遊離組織移植における動脈側端吻合 特に外頸動脈への側端吻合の有用性  
形成外科 61S:S29-S35, 2018. (2018.7)
21. 宮本 慎平  
【形成外科 珠玉のオベ[2]応用編・次世代に継承したい秘伝のテクニック-】マイクロサージャリー 血管剥離 血管剥離(穿通枝皮弁) .  
形成外科 61S:S2-S5, 2018. (2018.7)
22. 植村 法子, 岡崎 睦  
【知っておきたい顎顔面形成外科の知識】顔面 眼瞼下垂に対する外科的アプローチ  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 90(9):751-757, 2018. (2018.8)
23. 金山幸司, 齋藤夏美, 吉村浩太郎.  
【毛髪医療の最前線】毛髪研究の現状.  
形成外科 61(9):1079-1089,2018. (2018.9)
24. 岡崎 睦(東京大学 医学部形成外科), 田中 顕太郎, 植村 法子, 本間 勉, 今井 和也

---

【顔面神経麻痺治療のコツ】神経・血管柄付き遊離広背筋移植術を用いた動的再建術のupdate  
PEPARS 143:47-56, 2018. (2018.11)

# 口腔外科学

## 教授

星和人

## 准教授

西條英人

## 講師

小笠原徹、大久保和美、末永英之、安部貴大、阿部雅修

## 助教

藤原夕子、杉山円、井口隆人（9月まで）、菅家康介、岡安麻里、  
久保田恵吾、谷口明紗子、成田理香（11月から）

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/%7Eoralsurg/>

## 沿革と組織の概要

口腔外科学教室は、本邦における最初の歯科学講座として、明治35年に創設され、これまで日本の口腔外科の進歩に大きな役割を果たしてきました。現在、講座名は東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座（口腔外科学分野）、病院の診療科名は顎口腔外科・歯科矯正歯科と称しています。顎口腔外科・歯科矯正歯科は、医学部附属病院唯一の歯科関連の診療科として、顎顔面変形症（口唇口蓋裂をはじめとした先天性疾患や“受け口”のような疾患）や、顎顔面外傷、口腔内炎症、口腔腫瘍など歯や顎に先天性または後天性異常のある方を対象としています。医師、歯科医師、言語聴覚士、歯科衛生士などがチームを組んで集学的治療を行っているのが、当科の特徴です。

また、研究分野では、多くのスタッフが臨床および基礎的研究にあたっており、特に骨、骨膜、軟骨、軟骨膜、神経、皮膚などの再生医療について重点を置いています。東京大学医学部附属病院にはティッシュ・エンジニアリング部が平成13

年10月に設立され当教室の高戸毅教授が部長を兼任しておりますが、近い将来の臨床応用を目標とし、トランスレーショナル・リサーチセンターとして機能すべく研究を行っています。口腔外科学教室は軟骨・骨再生医療寄付講座をティッシュ・エンジニアリング部に有しており、ここで助教や大学院生が顎顔面領域における再生医療に関する基礎的研究を日々行っています。

## 診療

口腔顎顔面外科・矯正歯科においては主に、口唇口蓋裂を始めとする先天性疾患、顎顔面変形症、外傷、腫瘍などの疾患を持つものを対象として専門外来を開設して診療にあたっています。また重い全身疾患のある方の歯科診療も対象としています。外来には、12の歯科治療ブースと外来手術室1室、および言語治療室を備えており、1日の再来患者数は現在約100名となっています。

実際の診療では、大きく2つの部門に分かれて治療にあたっています。

口腔顎顔面外科部門は、智歯（親知らず）抜歯

を始め、口、歯、顎に関連した外科手術を中心に、口腔関連の炎症や腫瘍の管理をはじめ、腫瘍や外傷による歯・顎骨欠損部を、入れ歯やデンタルインプラント（人工歯根）を用いて補う治療を行っております（補綴歯科）。矯正歯科部門では、著しい顎骨変形を持つ患者の咬合改善、顎の成長のコントロールをおこなっております。

また月曜日午後の専門外来では、口腔外科医、矯正歯科医による臨床カンファレンスを行っており、その他顎関節症の方を対象にした顎関節外来も設けています。

入院患者は年間400人ほどで、全身麻酔による手術件数は年間300例となっています。口唇口蓋裂、顎変形症における外科的咬合改善術や骨移植、顎骨骨折の整復固定、腫瘍切除等が主な手術内容となっています。最近では、骨延長を顎顔面領域に併用して、顎顔面変形に対する咬合改善を行ったり、カスタムメイド人工骨を移植して、顎顔面骨形態の改善を図るようなことも行っています。

## 教育

当教室では、教授、准教授、講師および他大学のエキスパートを含めた非常勤講師がそれぞれの専門分野について、M2、M4の学生に対して講義・実習を行っております。M2の学生には口腔外科総論、歯科概論、口唇口蓋裂、嚢胞、腫瘍、外傷、口腔粘膜疾患、感染症、顎顔面補綴について、M4の学生への臨床実習（BSL）では、歯および口腔顎顔面の構造、う蝕・歯周病・不正咬合などの歯科疾患、先天異常・腫瘍・嚢胞、感染症、外傷などの口腔顎顔面疾患についての症例呈示をおこなって歯科治療、口腔顎顔面外科治療についての理解をしていただき、病棟見学、手術見学などで、医師として最小限必要な口腔に関する知識を深めています。卒後研修としては、現在は主に歯学部卒業生に対し、歯科臨床研修医として口腔外科、矯正歯科各指導医の下、歯科治療全般にわた

る知識・技術の向上を目的とした研修が行えるよう、指導を行っております。研修期間中に総合的な歯科臨床知識を習得した上で、積極的に大学院進学も勧めており、臨床・研究のバランスのとれた各分野の専門医の育成を目指しております。

## 研究

当教室での研究は当科で扱われる臨床症例と密接に関連しています。すなわち口唇口蓋裂等の先天奇形、顎顔面変形症、さらには再生医療の分野においては、骨・軟骨の再生医療に関して臨床および基礎の研究が行われています。

## 臨床研究

1. 口唇口蓋裂その他の先天異常に伴う顔面変形に対する集学的治療
2. 顎変形症・外傷および顎関節症に対する集学的治療
3. 頭頸部領域における悪性腫瘍に対する集学的治療
4. 骨延長法を用いた顎骨延長
5. 口唇口蓋裂患者の顔面変形に対する治療
6. 口唇口蓋裂患者に対するインプラント型自己細胞再生軟骨の安全性及び有効性を確認する臨床試験
7. 口唇口蓋裂患者の言語障害
8. 頭蓋顎顔面部の先天異常における成長発育
9. 口唇口蓋裂に対する治療評価
10. 悪性腫瘍に対する外科・化学・放射線治療について
11. 顎変形症に対する外科的矯正治療
12. コンピュータビジョンと拡張現実を用いたコンピュータ支援手術
13. 顎関節症に対する治療効果
14. 顎顔面領域への再生骨による修復・咬合再建

**基礎研究**

1. 再生医療による顎顔面領域の骨・軟骨再生
2. インプラント型再生軟骨作製のためのヒト細胞を用いた基礎研究
3. iPS細胞を用いた軟骨再生の研究
4. 骨軟骨細胞分化制御機構における細胞周期関連分子の役割
5. 間葉系細胞の多分化能維持機構における転写因子の役割
6. 骨髄間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨再生研究
7. 口腔がん・口腔前がん病変におけるエピジェネティクス異常
8. 口腔扁平上皮癌における腫瘍会合性マクロファージの宿主免疫抑制機構と癌増殖転移機構の解明

**出版物等****「著書・分担執筆」**

1. 阿部雅修：DNAメチル化異常と口腔白板症別冊 BIO Clinica 口腔疾患と慢性炎症 通巻20号 第3巻 第7号,北隆館,東京,2018
2. 藤原夕子, 高戸毅：第1部 再生医療等の基盤 第1章：再生医療とは 「テキストブック再生医療～創る、行う、支える～」 12-20, 澤 芳樹 編集統括, 日本再生医療学会, 東京, 2019

**「原著・症例報告」****原著英文 (症例報告含む)**

1. Fujihara Y, Hikita A, Takato T, Hoshi K. Roles of macrophage migration inhibitory factor in cartilage tissue engineering. *J Cell Physiol.* 2018 Feb;233(2):1490-1499.
2. Hoshi K, Fujihara Y, Yamawaki T, Harai M, Asawa Y, Hikita A: Biological aspects of tissue-engineered cartilage, *Histochem Cell Biol.* 2018 Apr,149(4):375-381.
3. Sugiyama M, Nakatsuka T, Saijo H, Fujihara Y, Kanno Y, Hikita A, Takato T,

- Hoshi K: Clinical findings of a cantilever iliac bone graft for secondary correction of cleft lip-nose deformities, *J Craniofac Surg.* 2018 May, 29(3):741-746.
4. Mashiko T, Takada H, Wu SH, Kanayama K, Feng J, Tashiro K, Asahi R, Sunaga A, Hoshi K, Kurisaki A, Takato T, Yoshimura K: Therapeutic effects of a recombinant human collagen peptide bioscaffold with human adipose-derived stem cells on impaired wound healing after radiotherapy. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018 May, 12(5):1186-1194.
5. Ohsato A, Abe M, Ohkubo K, Yoshimasu H, Zong L, Hoshi K, Takato T, Yanagimoto S, Yamamoto K: A comparative study of oral health status between international and Japanese University student patients in Japan. *Healthcare (Basel).* 2018 May 22, 6(2), pii:E52.
6. Sato T, Abe T, Ichioka S. Factors impairing cell proliferation in the granulation tissue of pressure ulcers: Impact of bacterial burden. *Wound Repair Regen.* 2018 May, 26(3):284-292.
7. Okayasu M, Susami T, Asahito T, Sakamoto T, Kurata K, Ishiwata Y, Nagahama K, Takato T, Saito I. Questionnaire investigation after orthodontic treatment in patients with unilateral cleft lip and palate: an inter-clinic collaborative study. *Orthodontic Waves* 2018 June, 77(2):90-100.
8. Inaki R, Fujihara Y, Kudo A, Misawa M, Hikita A, Takato T, Hoshi K: Periostin contributes to the maturation and shape retention of tissue-engineered cartilage. *Sci Rep.* 2018 Jul 25, 8(1):11210.
9. Uto S, Nishizawa S, Hikita A, Takato T, Hoshi K: Application of induced pluripotent stem cells for cartilage regeneration in CLAWN miniaturer pig osteochondral replacement model. *Regen Ther.* 2018 Aug 22, 9:58-70.

10. Tan S, Chen P, Ji J, Guo S, Yu D, Asakawa T, Zhou Y, Abe M, Zong L: Genomic subtypes of GISTs for stratifying patient response to sunitinib following imatinib-resistance: a pooled-analysis and systematic review. *Disease Markers*, 2018 Aug 26; 2018: 1368617
11. Fujihara Y, Kikuta S, Sugiyama M, Kubota K, Ishibashi M, Igarashi M, Saijo H, Hoshi K: A case of cleft lip and palate associated with unilateral choanal atresia. *J Oral Maxillofac Surg Med Path*. 2018 Nov, 30: 538-541.
12. Susami T, Mori Y, Ohkubo K, Takahashi M, Hirano Y, Saijo H, Takato T. Changes in maxillofacial morphology and velopharyngeal function with two-stage maxillary distraction-mandibular setback surgery in patients with cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Mar;47(3): 357-365.
13. Komura M, Komura H, Komuro H, Konishi K, Obana K, Ikebukuro K, Hikita A, Hoshi K, Takato T: Long-term follow-up of tracheal cartilage growth promotion by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. *J Pediatr Surg*. 2018 Dec, 53(12):2394-2398.

#### 原著和文 (症例報告含む)

1. 柏木 美樹, 安部 貴大, 藤原 夕子, 小笠原 徹, 西條 英人, 星 和人: 成人 Still 病に併発した顎関節症状に対する治療経験, *日本顎関節学会雑誌* 30 巻 2 号, 2018, 202-207.
2. 平野 友紀子, 高橋 路子, 須佐美 隆史, 大久保 和美, 岡安 麻里, 井口 隆人, 杉山 円, 内野 夏子, 西條 英人, 星 和人: 鼻咽腔構音を示す患者の特徴 -口唇口蓋裂と Hemifacial microsomia における検討-, *日本口蓋裂学会雑誌* 第 43 巻 3 号, 2018, 202-208.
3. 上床 喜和子, 須佐美 隆史, 市ノ川 義美, 兼古 晃輔, 大久保 和美, 井口 隆人, 岡安 麻里, 星 和人: 矯正歯科治療・顎矯正手術・舌

縮小術を行った Opitz 症候群の 1 例 *日本顎変形症学会雑誌* 第 28 巻 3 号, 2018, 235-244.

#### 「総説・その他」

##### 総説・単行本

1. Abe M, Zong L, Abe T, Hoshi K: A turning point in therapy for ameloblastomas. *Oral Oncol*, 2018 May, 80:95-96.
2. Xiao H, Fu J, Abe M, Ji J, Zong L. Prognostic value of CpG island methylator phenotype in gastric cancer. *Cancer Sci*. 2018 Aug 28, 109(8):2623-2625.
3. Abe M, Zong L, Abe T, Takeshima H, Ji J, Ushijima T, Hoshi K: BRAF inhibitor: a novel therapy for ameloblastoma in mandible. *Clin J Cancer Res*. 2018 Dec, 30(6):677-678.
4. 小笠原 徹, 星 和人: 高齢者における感染症 up date Seminar 9. 高齢者口腔ケアの重要性, *Geriatric Medicine (老年医学)* Vol.56, No.11, 2018, 1095-1097

##### 特許

1. Wang J, Suenaga H, Sakuma I, Kobayashi E, Hoshi K: Surgical navigation system, surgical navigation method, and program. (U.S. Patent Application No. US 15/765, 303) (U.S. Patent Application No. US-2018-0280091-A1)

##### 新聞・雑誌掲載

なし

# 整形外科学

## 教授

田中 栄

## 准教授

齋藤 琢

## 講座専任講師

松原 全宏、廣瀬 旬

## 講師

大島 寧、武富 修治、乾 洋

## 特任講師（病院）

松本 卓巳

## 助教

谷口 優樹、小林 寛、田中 健之、岡田 慶太、松林 嘉孝、  
上原 浩介、加藤 壯、張 成虎、小口 史彦、高木 健太郎、  
中嶋 香児、橋倉 一彰、石橋 祐貴

ホームページ <http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

## 沿革と組織の概要

本講座は 1906 年に日本で初めての整形外科学講座として開講された。初代教授はドイツとオーストリアに留学した田代義徳であり、「整形外科」の名称は田代教授が提案し、採用されたものである。

開講当初、主な対象疾患はポリオや脊椎カリエスなどの感染症と、内反足や先天性股関節脱臼などの先天性疾患であった。田代教授は外傷を整形外科の治療対象と認識し、門下を教育した。また田代教授と高木憲次教授（第 2 代）は肢体不自由児の療育事業を推進し、それは本邦におけるリハビリテーション医学の源流へと発展した。また、高木教授による関節鏡の発明は、現在の小侵襲手術の基礎となった歴史的な業績である。近年では、骨粗鬆症や変形性関節症などの研究、脊柱靭帯骨

化症や関節リウマチの研究、骨・関節のバイオメカニクスの研究など運動器を対象とする学科となっている。本講座は、平成 7 年に始まった医学部の大学院重点化に伴って大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能講座の中の整形外科学専門分野となった。

平成 31 年 4 月現在の教職員は、教授 1 名、准教授 1 名、講座専任講師 2 名、講師 3 名、特任講師 1 名、助教 13 名、特任臨床医 7 名、専攻研修医 10 名、学外非常勤講師 11 名である。

## 教育

卒前教育としては医学部医学科学生、同保健学科学生に対し、卒後教育としては医学系大学院学生、初期臨床研修医（スーパーローテーター）、後期臨床研修医、学会認定医資格取得前の医師、同

取得後の医師、および他院の理学療法士の教育を行った。

医学科学生の教育は、学部2年生に対して、系統講義、診断学実習、症候学講義、チュートリアルを行った。系統講義は12コマの講義で、基礎研究、小児疾患、リウマチ性疾患、代謝性骨疾患、骨軟部腫瘍、外傷、各関節における疾患が含まれている。診断学実習は、四肢の疾患、脊椎疾患の診断手技、画像診断の実習を行った。学部3年生に対しては、学生が3週間に渡って各診療グループの一員として活動する参加型の臨床実習を導入した。整形外科実習の手引を作成配布し、学生のためのカンファランスを行って重要な疾患の診断学、治療学の習得を促している。学部4年生に対するエレクトティブクリニカルクラークシップでは学生を病棟のチームに配属し、手術を含めた入院患者診療、救急外傷医療に参加させ、より実践的な実習体制とした。また、学部4年生に対して形成外科、リハビリテーション科と合同で臨床統合講義を行った。大学院学生は、講座内、学内の寄付講座や関連講座、学外に国内外留学生がおり、研究に従事している。

平成30年度は8名のスーパーローテーターが当科で初期研修を行った。プライマリーケアとしての運動器診療の修得を目標とし、一般的な疾病の担当をする体制とした。専門研修医の研修は関係病院との1年間の研修プログラムの下、医学部附属病院において整形外科の初期研修を行うとともに、救急医学講座との連携により救急医療の研修も行った。系統的に重要な運動器疾患についての参加型講義を、年間を通して週1回行った。

学会認定医資格取得前の医師の教育は、専門外来診療カンファランスおよびリサーチカンファランスへの参加によって行い、認定医資格取得者の教育は、個別指導のほか、専門的なテーマを取り上げている教室の研究会および研修会によって行った。

保健学科学生の教育は、看護コースの臨床実習の一部を担当した。主として病棟で行っており、看護師長はじめ看護職員が直接の指導にあたった。

## 診 療

平成30年度の外来患者は延35,916人、初診患者2,306人であった。

専門外来は脊椎脊椎、股関節、リウマチ、腰痛、腫瘍、脊柱側弯、四肢再建・脚延長、膝関節、先天股脱、手の外科、肘関節、肩関節、スポーツ外傷、末梢神経、骨系統疾患、足の外科の各外来のほか、新たに骨粗鬆症外来を開設した。

病棟入院患者数は概ね60-70床の間で推移している。全入院患者に関して週3回の病棟カンファランスを開催し、診断・治療計画・経過について検討・討議を行っている。平成30年度の入院手術件数は1,397件で、脊椎手術332件（うち内視鏡視などの低侵襲手術69件）、膝関節手術291件（うちナビゲーション使用前十字靭帯再建53件、ナビゲーション使用人工関節手術165件（人工膝関節全置換術130件、人工膝関節単顆置換術25件）、手の外科232件、外傷164件、股関節手術125件（うち人工股関節全置換術108件）、骨・軟部腫瘍111件、関節リウマチ手術49件、足外科51件、小児46件であった。

特色ある治療法としては、三次元画像表示によるナビゲーションシステムを用いた脊椎・関節手術、棘突起縦割法脊柱管拡大術、棘突起還納型腰椎椎弓形成術、脊椎内視鏡手術、変形性股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術、膝十字靭帯損傷の3次元画像ナビゲーションを使用した解剖学的再建術、骨軟部悪性腫瘍に対する集学的治療、高度な関節破壊をきたした関節リウマチ患者に対する人工関節置換術などを行なっている。また、研究から発展した臨床応用として新しい人工股関節の治験を行い、現在販売されている。一方、検査法としては、3次元CTおよび3次元造型モデルを

用いた術前手術計画、有限要素法を用いた骨強度予測を行っている。

## 研究

最先端の生物学的および工学的手法を駆使して、各種運動器疾患の病態解明および治療における世界的な業績をあげている。特に、骨・軟骨の分子生物学的研究では、世界をリードする存在となっている。本講座を中心に5つの寄付講座が設置され、緊密な協力のもとに研究を推進している。整形外科学本講座と骨軟骨再生医療講座（ティッシュエンジニアリング部）は分子生物学、再生医療学などを、関節疾患総合研究講座、臨床運動器医学講座（22世紀医療センター）は観察疫学、医用情報工学、臨床介入研究、ヒトゲノム疫学を、運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座（22世紀医療センター）は腰痛などの計量心理学的研究、診断・治療・予防ツールの開発、関節機能再建学講座はバイオマテリアル工学を担当している。

当教室では以前より骨代謝学に対する研究を積極的に行っており、特に破骨細胞の分化・活性化・アポトーシス研究に関しては今までも重要な報告を行ってきた。近年は、骨代謝学と免疫学のシグナル伝達のクロストークが明らかになることで新しい研究分野として確立された骨免疫学 osteoimmunology 分野における研究や、網羅的解析法の発達で注目を集めている epigenetic な研究を行い、成果を上げている。

運動器疾患の基礎的研究のうち、軟骨研究については当教室を協力講座とする骨軟骨再生医療講座と共同で行っており、軟骨細胞の発生・分化から、関節軟骨の形成・成熟、さらに関節軟骨の変性に至るまでの分子メカニズムと、これらを治療するための研究を系統的に行っている。現在は力学的負荷に対する軟骨細胞の応答研究や、組織幹細胞の役割について研究を続けている。脂肪幹細胞

を用いた変形性関節症治療研究のほか、iPS細胞を用いた軟骨再生医療研究も行っている。

学外の施設においても、国内外の複数の一流研究施設に大学院生を研究生として派遣しており、頻繁に学術的交流を行っている。国立病院機構などとともに関節リウマチに関するコホート研究（Ninja）に参加しているほか、各診療グループが骨軟部肉腫治療研究会（JMOG）などの多施設共同研究体制における臨床研究を遂行している。

## 出版物等

1. Shibayama K, Sugaya H, Matsuki K, Takahashi N, Tokai M, Onishi K, Tanaka S: Repair Integrity and Functional Outcomes After Arthroscopic Suture Bridge Subscapularis Tendon Repair. *Arthroscopy* 2018,34: 2541-2548
2. Tanaka T, Takao M, Sakai T, Hamada H, Tanaka S, Sugano N: Variations in sagittal and coronal stem tilt and their impact on prosthetic impingement in total hip arthroplasty. *Artif Organs* 2018, Epub
3. Kawaguchi K, Michishita K, Manabe T, Akasaka Y, Arakawa T, Higuchi J: Mucoïd degeneration of the cruciate ligaments in osteoarthritis under primary total knee arthroplasty. *Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology* 2018,12: 1-4
4. Ono K, Hirose J, Chang SH, Kubota M, Kinkawa J, Noguchi M, Takedani H: Orthotropic live transplantation for cirrhosis from hepatitis C virus leads to correction of factor IX deficiency allowing for ankle arthroplasty without factor replacement in a patient with moderate haemophilia B. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018,29(1): 131-134
5. Tsuda Y, Ogura K, Shinoda Y, Kobayashi H, Tanaka S, Kawai A: The outcomes and

- prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences. *BMC Cancer* 2018, 18(1): 614
6. Oka H, Matsudaira K, Takano Y, Kasuya D, Niiya M, Tonosu J, Fukushima M, Oshima Y, Fujii T, Tanaka S, Inanami H: A comparative study of three conservative treatments in patients with lumbar spinal stenosis: lumbar spinal stenosis with acupuncture and physical therapy study (LAP study). *BMC Complement Altern Med* 2018, Jan 19:18(1)
  7. Yamada K, Muranaga S, Shinozaki T, Nakamura K, Tanaka S, Ogata T: *BMC Geriatr* 2018, Jan 26:18(1):28
  8. Doi T, Inoue H, Arai Y, Shirado O, Doi T, Yamazaki K, Uno K, Yanagida H, Takeshita K: Reliability and validity of a novel quality of life questionnaire for female patients with adolescent idiopathic scoliosis: Scoliosis Japanese Questionnaire-27: a multicenter, cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2018, 19(1): 99
  9. Fujii T, Oka H, Katsuhira J, Tonosu J, Kasahara S, Tanaka S, Matsudaira K: Disability due to knee pain and somatising tendency in Japanese adults. *BMC Musculoskelet Disord* 2018, Jan 19:19(1):23
  10. Tonosu J, Inanami H, Oka H, Takano Y, Koga H, Yuzawa Y, Shioi R, Oshima Y, Baba S, Tanaka S, Matsudaira K: Factors related to subjective satisfaction following microendoscopic foraminotomy for cervical radiculopathy. *BMC Musculoskelet Disord* 2018, Jan 24:19(1):30
  11. Oshina M, Oshima Y, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Chikuda H, Riew KD, Tanaka S: Nutrient foramen location on the laminae provides a landmark for pedicle screw entry: a cadaveric study. *BMC Musculoskelet Disord* 2018, 19(1): 293
  12. Omiya T, Hirose J, Hasegawa T, Amizuka N, Omata Y, Izawa N, Yasuda H, Kadono Y, Matsumoto M, Nakamura M, Miyamoto T, Tanaka S: The effect of switching from teriparatide to anti-RANKL antibody on cancellous and cortical bone in ovariectomized mice. *Bone* 2018, 107: 18-26
  13. Chang SH, Matsumoto T, Okajima K, Naito M, Hirose J, Tanaka S: Heterotopic Ossification of the Peroneus Longus Tendon in the Retromalleolar Portion with the Peroneus Quartus Muscle: A Case Report. *Case Rep Orthop* 2018, Jul 29
  14. Kobayashi H, Ikegami M, Ushiku T, Anraku M, Ohki T, Shinoda Y, Tanaka S, Kawano H: Secondary Chondrosarcoma Presenting with Symptoms Similar to Thoracic Outlet Syndrome. *Case Rep Orthop* 2018, Mar 12
  15. Matsumoto T, Chang SH, Takeda R, Tanaka S, Juji T: Bilateral Stress Fractures of the Talus Associated with Adult-Acquired Flatfoot Deformities. *Case Rep Orthop* 2018, Sep 9
  16. Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total Hip Arthroplasty in a Patient with Oto-Spondylo-Megaepiphyseal Dysplasia Planned by Three-Dimensional Motion Analyses and Full-Scale Three-Dimensional Plaster Model of Bones. *Case Rep Orthop* 2018, Jan 23
  17. Omata Y, Frech M, Primbs T, Lucas S, Andreev D, Scholtyssek C, Sarter K, Kindermann M, Yeremenko N, Baeten DL, Andreas N, Kamradt T: Group 2 Innate Lymphoid Cells Attenuate Inflammatory Arthritis and Protect from Bone Destruction in Mice 2018, 24: 169-180
  18. Ogata T, Ideno Y, Akai M, Seichi A, Hagino H, Iwaya T, Doi T, Yamada K, Chen AZ, Li Y, Hayashi K: Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a

- systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2018,37(9): 2479-2487
19. Oshina M, Horii C, Hirai S, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Hayashi N, Tanaka S, Oshima Y: Comparison of Freehand Sagittal Trajectories for Inserting Pedicle Screws Between C7 )and T5. *Clin Spine Surg* 2018, 31(7): E357-E362
  20. Ganau M, Kato S, Oshima Y: Letter to the Editor concerning "Osteoporotic thoracolumbar compression fractures: long-term retrospective comparison between vertebraloplasty and conservative treatment" by K. Martikos et al. *Eur Spine J* 2018, J 27(7): 1662-1663
  21. Lewis SJ, Mohanty C, Gazendam AM, Kato S, Keshen SG, Lewis ND, Magana SP, Perlmutter D, Cape J: Posterior column reconstruction improves fusion rates at the level of osteotomy in three-column posterior-based osteotomies. *Eur Spine J* 2018, 27(3): 636-643
  22. Oshina M, Tanaka M, Oshima Y, Tanaka S, Riew KD: Correlation and differences in cervical sagittal alignment parameters between cervical radiographs and magnetic resonance images. *Eur Spine J* 2018,27(6): 1408-1415
  23. Maenohara Y, Taniguchi A, Tomiwa K, Tsuboyama D, Kurokawa H, Kumai T, Tanaka S, Tanaka Y: Outcomes of Bilateral vs Unilateral Ankle Arthrodesis. *Foot Ankle Int* 2018,39: 530-534
  24. Matsumoto T, Gross CE, Parekh SG: Short-Term Radiographic Outcome After Distal Chevron Osteotomy for Hallux Valgus Using Intramedullary Plates With an Amended Algorithm for the Surgical Management of Hallux Valgus. *Foot Ankle Spec* 2018, Epub
  25. Oshina M, Oshima Y, Tanaka S, Riew KD: Radiological Fusion Criteria of Postoperative Anterior Cervical Discectomy and Fusion: A Systematic Review. *Global Spine J* 2018, 8(7): 739-750
  26. Lewis SJ, Keshen SG, Kato S, Dear TE, Gazendam AM: Risk Factors for Postoperative Coronal Balance in Adult Spinal Deformity Surgery. *Global Spine J* 2018, 8(7): 690-697
  27. Kobayashi H, Okuma T, Oka H, Okajima K, Ishibashi Y, Zhang L, Hirai T, Ohki T, Tsuda Y, Ikegami M, Sawada R, Shinoda Y, Akiyama T, Kawano H, Goto T, Tanaka S: Body composition as a predictor of toxicity after treatment with eribulin for advanced soft tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2018, Epub
  28. Kobayashi H, Okuma T, Oka H, Hirai T, Ohki T, Ikegami M, Sawada R, Shinoda Y, Akiyama T, Sato K, Abe S, Kawano H, Goto T, Tanaka S: Neutrophil-to-lymphocyte ratio after pazopanib treatment predicts response in patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2018, 23(2): 368-374
  29. Hosoi I, Kobayashi E, Chang SH, Matsumoto T, An Q, Anzai E, Ohta Y, Sakuma I: Development of intraoperative planter pressure measuring system considering weight bearing axis. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018
  30. Hosoi I, Kobayashi E, Chang SH, Matsumoto T, An Q, Anzai E, Ohta Y, Sakuma I: Development of intraoperative plantar pressure measuring system considering weight bearing axis. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018 Epub
  31. Taii T, Matsumoto T, Tanaka S, Nakamura I, Ito K, Juji T: Wrist Arthrodesis in Rheumatoid Arthritis Using an LCP Metaphyseal Locking Plate versus an AO Wrist Fusion Plate. *Int J Rheumatol* 2018, Jul 10

32. Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K, Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Target setting for lower limb joint surgery using the Timed Up and Go test in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Int J Rheum Dis* 2018,21: 1801-1808
33. Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K, Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Validation and reliability of the Timed Up and Go test for measuring objective functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis* 2018, 21: 1793-1800
34. Tanaka T, Moro T, Takatori Y, Oshima H, Ito H, Sugita N, Mitsuishi M, Tanaka S: Evaluation of the three-dimensional bony coverage before and after rotational acetabular osteotomy. *Int Orthop* 2018, 42(11): 2527-2534
35. Kyomoto M, Shoyama Y, Saiga K, Moro T, Ishihara K: Reducing fretting-initiated crevice corrosion in hip simulator tests using a zirconia-toughened alumina femoral head. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2018, Nov 106(8)
36. Yamane S, Kyomoto M, Moro T, Hashimoto M, Takatori Y, Tanaka S, Ishihara K: Wear resistance of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted carbon fiber reinforced poly(ether ether ketone) liners against metal and ceramic femoral heads. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2018, 106(3): 1028-1037
37. Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, and Yoshimura N: Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with Osteoporosis and Osteoarthritis: The ROAD Study 2018,36: 246-253
38. Miura T, Ando M, Tanaka S, Uehara K: Assessment of Dorsal Subluxation in Thumb Carpometacarpal Osteoarthritis. *J Hand Microsurg* 2018,10: 125-129
39. Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Shirakawa N, Kawaguchi K, Tanaka S: The Relationship between Soft-Tissue Balance and Intraoperative Kinematics of Guided Motion Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg* 2018,32: 91-96
40. Taketomi S, Inui H, Yamagami R, Shirakawa N, Kawaguchi K, Nakagawa T, Tanaka S: Bone-Patellar Tendon-Bone Autograft versus Hamstring Tendon Autograft for Anatomical Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Three-Dimensional Validation of Femoral and Tibial Tunnel Positions. *J Knee Surg* 2018, 31: 866-874
41. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Tanaka S, Ishihara K: A phospholipid polymer graft layer affords high resistance for wear and oxidation under load bearing conditions. *J Mechan Behav Biomed Mater* 2018,79: 203-212
42. Hirose J, Takedani H, Nojima M, Koibuchi T: Risk factors for postoperative complications of orthopedic surgery in patients with hemophilia: Second report. *J Orthop* 2018, 15(2): 558-562
43. Fukushima M, Oshima Y, Oka H, Chang C, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Matsudaira K, Tanaka S: Potential pathological mechanisms of L3 degenerative

- spondylolisthesis in lumbar spinal stenosis patients: A case-control study. *J Orthop Sci* 2018, Dec 27
44. Nagata K, Ando T, Nakamoto H, Kato S, Sasaki K, Oshima Y: Adaptation and limitation of anterior column reconstruction for pyogenic spondylitis in lower thoracic and lumbar spine. *J Orthop Sci* 2018, Epub
45. Taketomi S, Inui H, Yamagami R, Kawaguchi K, Nakazato K, Kono K, Kawata M, Nakagawa T, Tanaka S: Surgical timing of anterior cruciate ligament reconstruction to prevent associated meniscal and cartilage lesions. *J Orthop Sci* 2018,23:546-551
46. Tanaka S: Emerging anti-osteoclast therapy for rheumatoid arthritis. *J Orthop Sci* 2018,23:717-721
47. Makii Y, Asaka M, Setogawa S, Fujiki S, Hosaka Y, Yano F, Oka H, Tanaka S, Fukui N, Yanagihara D, Saito T: Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically induced knee osteoarthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2018, May-Aug;26(2)
48. Inanami H, Saiki F, Oshima Y: Microendoscope-assisted posterior lumbar interbody fusion: a technical note. *Journal of Spine Surgery* 2018,4: 408-413
49. Inomata Y, Oshima Y, Inoue H, Takano Y, Inanami H, Koga H: Percutaneous endoscopic lumbar discectomy via adjacent interlaminar space for highly down-migrated lumbar disc herniation: a technical report. *Journal of Spine Surgery* 2018, 4: 483-489
50. Ishibashi K, Oshima Y, Inoue H, Takano Y, Iwai H, Inanami H, Koga H: A less invasive surgery using a full-endoscopic system for L5 nerve root compression caused by lumbar foraminal stenosis. *Journal of Spine Surgery* 2018,4: 594-601
51. Kaneko T, Oshima Y, Inoue H, Iwai H, Takano Y, Inanami H, Koga H: Successful treatment of lumbar ligamentum flavum hematoma using a spinal full-endoscopic system. *Journal of Spine Surgery* 2018,4
52. Tonosu J, Oka H, Watanabe K, Abe H, Higashikawa A, Yamada K, Kuniya T, Nakajima K, Tanaka Matsudaira K: Validation study of a diagnostic scoring system for sacroiliac joint-related pain. *J Pain Res* 2018,11: 1659-1663
53. Kondo M, Oshima Y, Inoue H, Takano Y, Inanami H, Koga H: Significance and pitfalls of percutaneous endoscopic lumbar discectomy for large central lumbar disc herniation. *J Spine Surg* 2018,4: 79-85
54. Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kawaguchi K, Nakazato K, Tanaka S: The relationship between anteroposterior stability and medial-lateral stability of the bi-cruciate stabilized total knee arthroplasty. *Knee* 2018,25: 1247-1253
55. Kawaguchi K, Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Nakazato K, Shirakawa N, Tanaka S: Intraoperative mobile-bearing movement in Oxford unicompartmental knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018, Jul 21
56. Kawata M, Sasabuchi Y, Taketomi S, Inui H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Tanaka S: Atopic dermatitis is a novel demographic risk factor for surgical site infection after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018,26: 3699-3705
57. Taniguchi Y, Oichi T, Ohya J, Chikuda H, Oshima Y, Matsubayashi Y, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H: In-hospital mortality and morbidity of pediatric scoliosis surgery in Japan: Analysis using a national inpatient database. *Medicine (Baltimore)* 2018,

- 97(14): e0277
58. Fujimoto Y, Fujii T, Oshima Y, Oka H, Tanaka S, Matsudaira K: The association between neck and shoulder discomfort-Katakori-and high somatizing tendency. *Mod Rheumatol* 2018, Nov 28:1-14
59. Izawa N, Hirose J, Fujii T, Oka H, Uehara K, Naito M, Matsumoto T, Tanaka S, Tohma S: The utility of 25-question Geriatric Locomotive Function Scale for evaluating functional ability and disease activity in Japanese rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study using NinJa database. *Mod Rheumatol* 2018, Apr 18:1-7
60. Matsumoto T, Maenohara Y, Chang SH, Hirose J, Juji T, Ito K, Tanaka S: Lateral collapse of the tarsal navicular in patients with rheumatoid arthritis: Implications for pes planovarus deformity. *Mod Rheumatol* 2018, 28(5): 800-807
61. Oka H, Kadono Y, Ohashi S, Yasui T, Ono K, Matsudaira K, Nishino J, Tanaka S: Assessing joint destruction in the knees of patients with rheumatoid arthritis by using a semi-automated software for magnetic resonance imaging: therapeutic effect of methotrexate plus etanercept compared with methotrexate monotherapy. *Mod Rheumatol* 2018,28: 235-241
62. Oka H, Nomura T, Asada F, Takano K, Nitta Y, Uchima Y, Sato T, Kawase M, Sawada S, Sakamoto K, Yasue M, Arima S, Katsuhira J, Kawamata K, Fujii T, Tanaka S, Konishi H, Okazaki H, Miyoshi K, Watanabe J, Matsudaira K: The effect of the "One Stretch" exercise on the improvement of low back pain in Japanese nurses: a large-scale, randomized, controlled trial. *Mod Rheumatol* 2018, Aug 22:1-17
63. Tanaka S, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Takeuchi T: RANKL: A therapeutic target for bone destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2018,28:9-16
64. Ogura K, Hosoda F, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Totoki Y, Yoshida A, Nagai M, Kato M, Arakawa E, Mukai W, Rokutan H, Kawai A, Tanaka S, Shibata T: Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun* 2018, Jul 17:9(1):2765
65. Lucas S, Omata Y, Hofmann J, Bottcher M, Iljazovic A, Sarter K, Albrecht O, Schulz O, Krishnacoumar B, Kronke G, Herrmann M, Mougiakakos D, Strowig T, Schett G, Zaiss MM: Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. *Nat Commun* 2018,9:55
66. Inoue M, Okamoto K, Terashima A, Nitta T, Muro R, Negishi-Koga T, Kitamura T, Nakashima T, Takayanagi H: Arginine methylation controls the strength of  $\gamma$ c-family cytokine signaling in T cell maintenance. *Nature Immunology* 2018,19: 1265-1276
67. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S: Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos International* 2018
68. Fujii T, Oka H, Katsuhira J, Tonosu J, Kasahara S, Tanaka S, Matsudaira K: Association between somatic symptom burden and health-related quality of life in people with chronic low back pain. *PLoS One* 2018, Feb 20;13(2):e0193208
69. Kawata M, Sasabuchi Y, Taketomi S, Inui H, Matsui H, Fushimi K, Chikuda H, Yasunaga H, Tanaka S: Annual trends in arthroscopic meniscus surgery: Analysis of a national database in Japan. *PLoS One*

- 2018; Apr 3;13(4):e0194854
70. Maeda T, Hashizume H, Yoshimura N, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Takami M, Tsutsui S, Iwasaki H, Minamide A, Nakagawa Y, Yukawa Y, Muraki S, Tanaka S, Yamada H, Yoshida M: Factors associated with lumbar spinal stenosis in a large-scale, population-based cohort: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 2018, Jul 18;13(7):e0200208
71. Ogihara S, Yamazaki T, Inanami H, Oka H, Maruyama T, Miyoshi K, Takano Y, Chikuda H, Azuma S, Kawamura N, Yamakawa K, Hara N, Oshima Y, Morii J, Okazaki R, Takeshita Y, Tanaka S, Saita K: Risk factors for surgical site infection after lumbar laminectomy and/or discectomy for degenerative diseases in adults: A prospective multicenter surveillance study with registry of 4027 cases. *PLoS One* 2018, Oct 16;13(10):e0205539
72. Sasaki T, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Matsudaira K, Iwahashi H, Shinto K, Ishimoto Y, Nagata K, Teraguchi M, Kagotani R, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Minamide A, Nakagawa Y, Yoshida M: MRI-defined paraspinal muscle morphology in Japanese population: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 2018,12: e0187765
73. Murahashi Y, Yano F, Kobayashi H, Makii Y, Iba K, Yamashita T, Tanaka S, Saito T: Intra-articular administration of I 和 B 和 kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF-kB/HIF-2 $\alpha$  axis. *Sci Rep* 2018,8: 16475
74. Oshina M, Oshima Y, Tanaka S, Tan LA, Li XJ, Tuchman A, Riew KD: Utility of Oblique Sagittal Reformatted and Three-dimensional Surface Reconstruction Computed Tomography in Foraminal Stenosis Decompression. *Sci Rep* 2018, 8(1): 16011
75. Yamada K, Abe H, Higashikawa A, Tonosu J, Kuniya T, Nakajima K, Fujii H, Niwa K, Shinozaki T, Watanabe K, Sakae T, Okazaki H: Evidence-based Care Bundles for Preventing Surgical Site Infections in Spinal Instrumentation Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018, 43: 1765-1773
76. Anno M, Oshima Y, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kato S, Soma K, Oka H, Hayashi N, Tanaka S: Prevalence and Natural Course of Transverse Ligament of the Atlas Calcification in Asymptomatic Healthy Individuals. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018,43(24): E1469-E1473
77. Kato S, Fehlings MG, Lewis SJ, Lenke LG, Shaffrey CI, Cheung KMC, Carreon LY, Dekutoski MB, Schwab FJ, Boachie-Adjei O, Kebaish KM, Ames CP, Qiu Y, Matsuyama Y, Dahl BT, Mehdian H, Pellis F, Berven SH: An Analysis of the Incidence and Outcomes of Major Versus Minor Neurological Decline After Complex Adult Spinal Deformity Surgery: A Subanalysis of Scolio-RISK-1 Study. *Spine (Phila Pa 1977)* 2018, 43(13): 905-912
78. Kato S, Fok KL, Lee JW, Masani K: Dynamic Fluctuation of Truncal Shift Parameters During Quiet Standing in Healthy Young Individuals. *Spine (Phila Pa 1978)* 2018, 43(13): E746-E751
79. Kato S, Nouri A, Reihani-Kermani H, Oshima Y, Cheng J, Fehlings MG: Postoperative Resolution of Magnetic Resonance Imaging Signal Intensity Changes and the Associated Impact on Outcomes in Degenerative Cervical Myelopathy: Analysis of a Global Cohort of Patients. *Spine (Phila Pa 1979)* 2018, 43(12): 824-831
80. Kato S, Nouri A, Wu D, Nori S, Tetreault L,

- Fehlings MG: Impact of Cervical Spine Deformity on Preoperative Disease Severity and Postoperative Outcomes Following Fusion Surgery for Degenerative Cervical Myelopathy: Sub-analysis of AOSpine North America and International Studies. *Spine (Phila Pa 1980)* 2018, 43(4): 248-254
81. Kato S, Oshima Y, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Tanaka S, Takeshita K: Minimum Clinically Important Difference and Patient Acceptable Symptom State of Japanese Orthopaedic Association Score in Degenerative Cervical Myelopathy Patients. *Spine (Phila Pa 1981)* 2018, Epub
82. Oichi T, Oshima Y, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H: Can Elective Spine Surgery be Performed Safely Among Nonagenarians? Analysis of a National Inpatient Database in Japan. *Spine (Phila Pa 1982)* 2018, Epub
83. Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, Chang SH, Yano F, Tanaka S, Saito T: A Mouse Intervertebral Disc Degeneration Model by Surgically Induced Instability. *Spine (Phila Pa 1983)* 2018, 43(10): E557-E564
84. Fehlings MG, Kato S, Lenke LG, Nakashima H, Nagoshi N, Shaffrey CI, Cheung KMC, Carreon L, Dekutoski MB, Schwab FJ, Boachie-Adjei O, Kebaish KM, Ames CP, Qiu Y, Matsuyama Y, Dahl BT, Mehdian H, Pellise-Urquiza F, Lewis SJ, Berven SH: Incidence and risk factors of postoperative neurologic decline after complex adult spinal deformity surgery: results of the Scolio-RISK-1 study. *Spine J* 2018, 18(10): 1733-1740
85. Horii C, Yamazaki T, Oka H, Azuma S, Ogihara S, Okazaki R, Kawamura N, Takano Y, Morii J, Takeshita Y, Maruyama T, Yamakawa K, Murakami M, Oshima Y, Tanaka S: Does intrawound vancomycin powder reduce surgical site infection after posterior instrumented spinal surgery? A propensity score-matched. *Spine J* 2018, 18(12): 2205-2212
86. Kato S, Hozumi T, Yamakawa K, Saiki H, Sugita S, Oshima Y, Tanaka S: Letter to the Editor concerning "The META score for differentiating metastatic from osteoporotic vertebral fractures: an independent agreement assessment" by Besa et al.. *Spine J* 2018,18(11): 2167-2168
87. Oichi T, Oshima Y, Chikuda H, Ohya J, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H: In-hospital complication rate following microendoscopic versus open lumbar laminectomy: a propensity score-matched analysis. *Spine J* 2018, 18(10)
88. Emoto S, Kaneko M, Muroto K, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Imai H, Saito N, Kobayashi H, Tanaka S, Ikemura M, Ushiku T, Nozawa H: Surgical management for a huge presacral teratoma and a meningocele in an adult with Currarino triad: a case report. *Surg Case Rep* 2018, Jan 19;4(1):9
89. Uehara K, Zhao C, Amadio PC: Fibrin glue as an alternative to peripheral sutures does not increase tendon repair strength in an in vitro model. *J Hand Surg Eur Vol* 2018,43: 995-997
90. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, Kawai A: Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients. *J Orthop Sci* 2018,Nov 13. pii: S0949-2658(18)30317-8
91. Izawa N, Hirose J, Fujii T, Oka H, Uehara K, Naito M, Matsumoto T, Tanaka S, Tohma S: The utility of 25-question Geriatric Locomotive Function Scale for

---

evaluating functional ability and disease activity in Japanese rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study using NinJa database. *Mod Rheumatol* 2018,18

92. Saita K, Monobe Y, Ogihara S, Kobayashi Y, Sato K, Nishimura K, Tanabe M: A case of vertebral fracture associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis treated by successful conservative treatment. *Spine Surgery and Related Research* 2018, Epub

# 眼科学

## 教授

相原一

## 准教授

加藤 聡、蕪城俊克

## 講師

本庄 恵、小畑 亮、澤村裕正、宮井尊史

## 助教

高尾宗之、朝岡 亮、白矢智靖、村田博史、藤代貴志、井上達也、坂田 礼、豊野哲也、荒木章之、田中理恵、外山 琢、東 恵子、吉田絢子、杉本宏一郎

ホームページ <http://www.todaiganka.jp/>

## 沿革と組織の概要

1871年（明治4年）8月、プロシアよりレオポルド・ミュルレル（外科）、テオドール・ホフマン（内科）が着任。ミュルレルが眼科学を兼任したことにより東大眼科開講となる。以来、梅錦之丞、河本重次郎、石原忍、庄司義治、中島實、萩原朗、鹿野信一、三島濟一、増田寛次郎、新家眞、天野史郎らが東京大学眼科学教室の教授を歴任してきた。東京大学眼科学教室は臨床科として眼科学講座、附属病院角膜移植部からなり、その構成は教授1、准教授2、講師4、助教14、特任臨床医7、専門研修医12、大学院生19、留学生2、非常勤講師9である。外来は外来診療棟3階、病棟は入院棟A7階、医局は第一研究棟2階にある。

## 診療

2015年9月より一般外来制から専門外来制へと外来診療体制の移行が行われた。これまでの一般外来の担当医制が廃止され、専門外来制では各グループで患者さんの診療に取り組むようになった。以前の担当医制は専門外来医へのコンサルト

形式で、患者さんを待合に待たせることも多かったが、専門外来制では専門外来の中で完結するか、専門外来同士でのコンサルトとなったため、患者さんが受診して、診察を終えるまでの待ち時間を大幅に減らすことができ、病院や患者さんへ大きく貢献した。

専門外来は、角膜、緑内障、ぶどう膜、網膜、黄斑、網膜硝子体外科、糖尿病、神経眼科、斜視、ロービジョン、腫瘍、涙道、ドライアイが特定の曜日に行われている。外来手術は外眼部疾患を中心に行われた。平成30年の新来患者数は2,748名、再来患者数延べ48,294名であった。

病床数は32床で平成30年入院患者数は延べ10,217名、中央手術室における手術件数は1,548件であった。病棟は水曜朝教授回診、火、金（全日）が定時手術日となっている。手術症例としては白内障が最も多く、次いで緑内障、網膜剥離、重症糖尿病網膜症を中心とする眼底疾患、角膜移植手術となっている。症例数及び緊急を要する症例が多く定時手術枠内での手術は不可能で慢性的に臨時、救急手術を中央手術室や外来手術室に依

頼せざるを得ない状態となっている。

## 教育

卒前教育としてはM2の系統講義(14単位)、臨床診断学実習(16回)、PBL(12回)、M3のクリニカルクラークシップ、M4の統合講義(2単位)、臨床実習(16週)等を担当している。ベッドサイド教育の骨子は眼科の特殊性と他科領域との関連、高齢化社会に向かった眼科の役割について理解を深めることとし、講師にはシニアレジデント～スタッフが幅広く担当することとした。系統講義においては眼科の基礎知識を、臨床講義にあっては他科領域との問題も含めた代表的な眼科的疾患をスライド、ビデオを用いて行っている。卒業教育として、初期研修医は指導医のもと眼科の基本診察方法、進路に関わらず役立つ代表的な眼科的疾患について研修する。後期研修医は専門外来制に準じて各グループを4ヶ月毎にローテーションし、その間集中して疾患病態像の理解を深めることを研修の基礎としている。その他白内障手術の技術習得のための豚眼実習や眼科各疾患についてのクルズスを実施する。

毎週水曜日、午後1時から症例、研究報告会を行っている。教室外から講師を依頼し例年行うTokyo Ophthalmology Club (TOC, 日本眼科学会専門医制講習会認定)も2018年度は4回主催した。卒業教育の充実、教室内外との交流をはかった。研修期間内における研修の補足、充実をはかっている。

## 研究

研究は専門外来を基盤として研究内容(角膜、緑内障、ぶどう膜、神経眼科、網膜等)の他、形態、薬理、生理、分子生物学、免疫学的方法による研究、また非侵襲的検査、研究方法の開発がなされている。その主なものは

1) 眼疾患(緑内障、黄斑変性、ドライアイなど)

における脂質メディエーター研究

- 2) 緑内障の病態研究
- 3) 緑内障に対する薬物効果の検討
- 4) 緑内障(特に正常眼圧緑内障)早期診断法、臨床病態像の解明
- 5) 糖尿病網膜症の臨床病態像および分子生物学的アプローチによる検討
- 6) 視覚障害者における視機能と生活不自由度との関連
- 7) 網膜動脈炎の分子生物学的機序の解明
- 8) 眼内悪性リンパ腫の遺伝子変異の解析と新規治療法の開発
- 9) ベーチェット病における疾患特異的HLAが病態に関わる機序の研究
- 10) 黄斑疾患における構造機能関連解析
- 11) 角膜血管新生、瘢痕に対するメカニズム解明と新しい治療法開発
- 12) 角膜ジストロフィーに対する遺伝子治療
- 13) マイボグラフィを用いたマイボーム腺関連疾患の解析
- 14) 培養角膜上皮シートを用いた点眼薬の安全性の検討
- 15) 円錐角膜及び角膜拡張症に対する角膜クロスリンキングの臨床試験
- 16) 無痛無汗症の眼科検診
- 17) 高次視機能のfMRIによる評価
- 18) 眼科疾患と中枢機能との関連
- 19) 糖尿病網膜症に対する低侵襲治療法の開発

## 出版物等

1. Adachi S, Yuki K, Awano-Tanabe S, Ono T, Shiba D, Murata H, Asaoka R, Tsubota K. Factors associated with developing a fear of falling in subjects with primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:39.
2. Aihara M. Response to Novack re: "Pharmacokinetic analysis of intraocular penetration of latanoprost solutions with

- different preservatives in human eyes". *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34:431.
3. Aoyama-Araki Y, Araki F, Shiraya T, Kato S. Thorough perioperative laser photocoagulation in prevention of neovascular glaucoma after vitrectomy for diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2018;5:1-3.
  4. Arai T, Tanaka R, Kaburaki T. Ocular inflammation associated with polymyalgia rheumatica without concomitant giant-cell arteritis: A report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26:779-82.
  5. Azuma K, Asaoka R, Matsuda A, Lee J, Shimizu K, Inui H, Murata H, Ogawa A, Yamamoto M, Inoue T, Obata R. Two-year outcome of treat-and-extend aflibercept after ranibizumab in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy patients. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1589-97.
  6. Hashimoto Y, Yokoo S, Usui T, Tsubota Y, Yamagami S. High permeability and intercellular space widening with brimonidine tartrate eye drops in cultured stratified human corneal epithelial sheets. *Cornea.* 2018;37:242-7.
  7. Honjo M, Igarashi N, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Kano K, Aoki J, Weinreb RN, Aihara M. Autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in intraocular pressure regulation and glaucoma subtypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:693-701.
  8. Honjo M, Igarashi N, Nishida J, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Kano K, Aoki J, Aihara M. Role of the autotaxin-LPA pathway in dexamethasone-induced fibrotic responses and extracellular matrix production in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:21-30.
  9. Honjo M, Tanihara H. Impact of the clinical use of ROCK inhibitor on the pathogenesis and treatment of glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:109-26.
  10. Igarashi N, Honjo M, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Kano K, Aoki J, Aihara M. Increased aqueous autotaxin and lysophosphatidic acid levels are potential prognostic factors after trabeculectomy in different types of glaucoma. *Sci Rep.* 2018;8:11304.
  11. Igarashi N, Sawamura H, Kaburaki T, Aihara M. Cancer-associated retinopathy developing after 10 years of complete breast cancer remission. *Neuro-ophthalmol.* 2018;55:261-5.
  12. Karakawa A, Taoka K, Kaburaki T, Tanaka R, Shinozaki-Ushiku A, Hayashi H, Miyagi-Maeshima A, Nishimura Y, Uekusa T, Kojima Y, Fukayama M, Kurokawa M, Aihara M. Clinical features and outcomes of secondary intraocular lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;183:668-71.
  13. Matsuura M, Fujino Y, Kanamoto T, Murata H, Yanagisawa M, Hirasawa K, Inoue T, Shoji N, Inoue K, Yamagami J, Asaoka R. Improving the structure-function relationship in glaucomatous and normative eyes by incorporating photoreceptor layer thickness. *Sci Rep.* 2018;8:10450.
  14. Matsuura M, Murata H, Fujino Y, Hirasawa K, Yanagisawa M, Asaoka R. Evaluating the usefulness of MP-3 microperimetry in glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* 2018;187:1-9.
  15. Matsuura M, Murata H, Fujino Y, Hirasawa K, Yanagisawa M, Asaoka R. Reply. *Am J Ophthalmol.* 2018;190:201-2.
  16. Miyai T. Fuchs endothelial corneal dystrophy and mitochondria. *Cornea.* 2018;37 Suppl 1:S74-s7.
  17. Murata H, Zangwill LM, Fujino Y, Matsuura M, Miki A, Hirasawa K, Tanito M, Mizoue S, Mori K, Suzuki K, Yamashita

- T, Kashiwagi K, Shoji N, Asaoka R. Validating variational Bayes linear regression method with multi-central datasets. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59:1897-904.
18. Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Matsuda J, Takamoto M, Ohtomo K, Okinaga K, Komae K, Numaga J, Fujino Y, Aihara M. Monoclonal immunoglobulin heavy chain gene rearrangement in Fuchs' uveitis. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:74.
19. Obata R, Yanagi Y, Inoue T, Yasuda M, Oshima Y, Sawaguchi S, Iwase A, Araie M. Prevalence and factors associated with age-related macular degeneration in a southwestern island population of Japan: the Kumejima Study. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:1047-53.
20. Omoto T, Sakisaka T, Toyono T, Yoshida J, Shirakawa R, Miyai T, Yamagami S, Usui T. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty for failed penetrating keratoplasty: Influence of the graft-host junction on the graft survival rate. *Cornea.* 2018;37:462-5.
21. Ono T, Iida M, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Amano S, Miyata K. Outcomes of bee sting injury: comparison of hornet and paper wasp. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:221-5.
22. Ono T, Iida M, Sakisaka T, Minami K, Miyata K. Effect of laser peripheral iridotomy using argon and neodymium-YAG lasers on corneal endothelial cell density: 7-year longitudinal evaluation. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:216-20.
23. Ono T, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Amano S, Miyata K. Optical coherence tomography examination of the anterior segment in a case of corneal perforation and lens trauma by chestnut burr. *Case Rep Ophthalmol.* 2018;9:154-9.
24. Ono T, Mori Y, Nejima R, Ogata M, Minami K, Miyata K. Sustainability of pain relief after corneal collagen cross-linking in eyes with bullous keratopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7:291-5.
25. Sawamura H, Gillebert CR, Todd JT, Orban GA. Binocular stereo acuity affects monocular three-dimensional shape perception in patients with strabismus. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:1413-8.
26. Shirahama S, Kaburaki T, Nakahara H, Tanaka R, Takamoto M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Epidemiology of uveitis (2013-2015) and changes in the patterns of uveitis (2004-2015) in the central Tokyo area: a retrospective study. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:189.
27. Shiraya T, Kato S, Araki F. Therapeutic efficacy of subthreshold laser photocoagulation using a conventional pattern scan laser for macular edema in a retrospective study. *Int J Ophthalmol Clin Res.* 2018;5:1-8.
28. Tanaka R, Kaburaki T, Ohtomo K, Takamoto M, Komae K, Numaga J, Fujino Y, Aihara M. Clinical characteristics and ocular complications of patients with scleritis in Japanese. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:517-24.
29. Tanaka R, Sakurai K, Kaburaki T. Scleritis associated with SAPHO syndrome: A case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26: 767-9.
30. Terao R, Honjo M, Aihara M. Apolipoprotein M inhibits angiogenic and inflammatory response by Sphingosine 1-phosphate on retinal pigment epithelium cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19:112.
31. the aqueous-outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:1844-54.
32. Yanagisawa M, Kato S, Ochiai M. Comparison of Esterman disability scores obtained using Goldmann perimetry and

- 
- the Humphrey field analyzer in Japanese low-vision patients. *PLoS One*. 2018;13:e0203258.
33. Yanagisawa M, Yamashita T, Matsuura M, Fujino Y, Murata H, Asaoka R. Changes in axial length and progression of visual field damage in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:407-17.
34. Yoshida J, Murata H, Miyai T, Shirakawa R, Toyono T, Yamagami S, Usui T. Characteristics and risk factors of recurrent keratoconus over the long term after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:2377-83.

# 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 (付・感覚運動神経科学)

## 教授

山嵜達也

## 准教授

岩崎真一、近藤健二

## 講師

二藤隆春、安藤瑞生、吉田昌史、樫尾明憲

## 助教

松本有、齊藤祐毅、上羽瑠美、菊田周、西嶋大宣、福岡修、籠谷領二、  
後藤多嘉緒、清水裕也、吉川弥生

ホームページ <http://utokyo-ent.org/>

## 沿革と組織の概要

耳鼻咽喉科学教室の現在の構成員数は教授 1、准教授 2、講師 4、助教 10、特任臨床医 7、臨床支援医 2、専攻研修医 9、大学院生 10 である（留学や昇任、異動のため、上記リストの数と矛盾する）。外来は新外来棟 3 階、病室は新病棟 10 階北ウィング、医局と研究室は CRC 棟 2 階と旧外科病棟 5 階にある（南研究棟から CRC 棟に 2016 年 5 月に移転した）。脳神経医学専攻の認知言語学講座の第 4 部門として協力講座の感覚運動神経科学分野を持ち、3 号館に無響室を持つ。

## 診療

月曜日から金曜日まで一般および専門外来を行っている。専門外来には、腫瘍、難聴、中耳炎、小児難聴、人工内耳、めまい、顔面神経、鼻、音声言語、気管食道、ABR、補聴器の外来がある。

病棟は A 棟 10 階北ウィングに 33 床と新病棟 2 階の小児病棟に病床を有し、手術は毎週月曜日 2

列、水曜日 3 列、金曜日 2 列で行われる。耳手術は月・金、腫瘍は月・水、鼻副鼻腔は水、音声、気管食道は金曜日である。

入院患者の診療は、手術は各専門コースの責任者のもとに研修医と医員が受け持ち、シニアの助教が担当している。毎週火曜日早朝に術前検討会、木曜日早朝に手術報告会、火曜日午前に准教授回診、木曜日午前に教授回診が行われている。入院患者の内訳は、中耳疾患、人工内耳、頭頸部悪性腫瘍、鼻副鼻腔疾患、咽頭、扁桃疾患、音声・障害、喉頭疾患、気管・食道などの手術症例が大部分を占めるが、悪性腫瘍の放射線・化学療法や急性の難聴・めまいの保存的治療例も含まれる。当領域の患者の特色は、生命的予後と機能的予後の両面の配慮を要することであり、診療に当たっては特にヒューマンなコミュニケーションを重視している。人工内耳手術は成人よりも小児が圧倒的に多く、400 例を越えた。

## 教育

卒前教育では、M2の系統講義、M2~4の基礎統合講義、M4の臨床統合講義、M3~4のClinical clerkshipを担当している。現在、系統講義は11コマで、耳科学、聴覚医学、平衡神経科学、鼻科学、口腔・咽頭科学、喉頭科学、音声言語医学、気管食道科学、頭頸部腫瘍外科学について行っている。BSLは実質5日間、M4に対し1班6~7名のグループごとに外来実習、病棟実習、手術見学、セミナー、教授・准教授によるカンファランスなど、いきいきとした内容で行われている。他にM1~M2の特別実習であるフリークォーター、研究室配属があり、聴覚や嗅覚の基礎を中心に約2名の教育を行っている。またM3~4のクリニカルクラークシップでは研修医に近い臨床実習を行っている。

初期臨床研究教育では、スーパーローテーション制度により1年目に1.5ヶ月、2年目に2ヶ月~8ヶ月研修医が回っている。専門教育は専門コース制度を行っている。耳、腫瘍、気管食道、外来と4つのコースに分けて教育を行っている。また、火曜早朝の術前検討会、木曜早朝の手術報告会、火曜および木曜夕方の抄読会、医局集談会、各コース・専門外来・研究グループごとのカンファランスや抄読会を行っている。

## 研究

耳鼻咽喉科領域、細胞生理、誘発電位、超微細形態、側頭骨病理、分子生物学、腫瘍、組織培養、発生と発達、成長、加齢、認知科学、音声言語、EMG ゲノム解析等の研究グループがあり、さらに疾患生命工学センター、細胞分子生理学講座、医科学研究所粘膜炎症免疫学分野等にも協力を願って、形態学・生理学・分子生物学などの各種の基礎的研究を行っている。関連領域との共同研究を重視している。さらに、各専門コース・専門外来においては、臨床から着想を得た基礎的研究を

行っている。以下に主な研究テーマを挙げる。

- 1) 中耳・内耳の病理からみた病態
- 2) 難聴のモデル動物の作成と治療・予防法の開発
- 3) 感覚器の老化の機序の解明と予防
- 4) 内耳有毛細胞の再生誘導
- 5) 先天性難聴児・人工内耳児の聴覚言語発達
- 6) 前庭誘発筋原電位の起源の解明と応用
- 7) 電気刺激による平衡障害のリハビリ
- 8) 顔面神経麻痺の電気生理学的予後研究
- 9) 増殖因子を用いた顔面神経再生の促進に関する研究
- 10) 嗅上皮の発生と発達、老化に関する研究
- 11) 嗅覚生理・嗅覚障害の発症機序と治療
- 12) 後鼻神経切断術モデル動物作成と評価システムの構築
- 13) 内視鏡的副鼻腔手術の研究および嗅覚障害の診断・治療
- 14) 鼻粘液の匂い物質代謝能に関する研究
- 15) 好酸球性副鼻腔炎の病態生理解明に関する研究
- 16) 嚥下障害の手術療法の開発
- 17) 音声障害の解析と治療法の開発
- 18) 声帯の炎症モデルを用いた病態解析と予防・再生
- 19) 頭頸部悪性腫瘍に対する頭蓋底外科手術の改良と開発
- 20) 頭頸部癌発癌因子の関与と予後解析
- 21) アルコール摂取やウイルス感染と咽頭癌の発癌の関係

## 出版物等

1. Arakawa K, Hata K, Yamamoto Y, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Yoshida M, Fukuhara H, Fujishiro M, Morikawa T, Yamasoba T, Koike K, Fukayama M, Watanabe T. Nine

- primary malignant neoplasms-involving the esophagus, stomach, colon, rectum, prostate, and external ear canal-without micro-satellite instability: a case report. *BMC Cancer*. 18: 24, 2018.
2. Baba S, Kondo K, Yamasoba T. Electrophysiological Evaluation of the Facial Muscles in Congenital Unilateral Lower Lip Palsy. *Otol Neurotol*. 39: 106-110, 2018
  3. Fujimoto C, Kawahara T, Kinoshita M, Kikkawa YS, Sugawara K, Yagi M, Yamasoba T, Iwasaki S, Murofushi T. Aging Is a Risk Factor for Utricular Dysfunction in Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Front Neurol*. 9: 1049, 2018
  4. Fujimoto C, Suzuki S, Kinoshita M, Egami N, Sugawara K, Iwasaki S. Clinical features of otolith organ-specific vestibular dysfunction. *Clin Neurophysiol*. 129: 238-245, 2018
  5. Fujimoto C, Egami N, Kawahara T, Uemura Y, Yamamoto Y, Yamasoba T, Iwasaki S\*. Noisy galvanic vestibular stimulation sustainably improves posture in bilateral vestibulopathy. *Front Neurol*. 9: 900, 2018
  6. Fukusumi T, Guo TW, Sakai A, Ando M, Ren S, Haft S, Liu C, Amornphimoltham P, Gutkind JS, Califano JA. The *NOTCH4-HEY1* Pathway Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 24: 619-633, 2018
  7. Goto T, Nito T, Ueha R, Yamauchi A, Sato T, Yamasoba T. Unilateral vocal fold adductor paralysis after tracheal intubation. *Auris Nasus Larynx*. 45: 178-181, 2018
  8. Hasegawa H, Shin M, Kondo K, Saito N. Reconstruction of Dural Defects in Endoscopic Transnasal Approaches for Intradural Lesions Using Multilayered Fascia with a Pressure-Control Spinal Drainage System. *World Neurosurg*. 114: e1316-e1324, 2018
  9. Hasegawa H, Shin M, Kondo K, Hanakita S, Mukasa A, Kin T, Saito N. Role of endoscopic transnasal surgery for skull base chondrosarcoma: a retrospective analysis of 19 cases at a single institution. *J Neurosurg*. 128: 1438-1447, 2018
  10. Hosoya M, Kobayashi R, Ishii T, Senarita M, Kuroda H, Misawa H, Tanaka F, Takiguchi T, Tashiro M, Masuda S, Hashimoto S, Goto F, Minami S, Yamamoto N, Nagai R, Sayama A, Wakabayashi T, Toshikuni K, Ueha R, Fujimaki Y, Takazawa M, Sekimoto S, Itoh K, Nito T, Kada A, Tsunoda K. Vocal Hygiene Education Program Reduces Surgical Interventions for Benign Vocal Fold Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Laryngoscope*. 128: 2593-2599, 2018
  11. Iwasaki S, Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Togo F, Yamamoto Y, Yamasoba T. Noisy vestibular stimulation increases gait speed in normals and in bilateral vestibulopathy. *Brain Stimul*. 11: 709-715, 2018
  12. Kaneoka A, Yang S, Inokuchi H, Ueha R, Yamashita H, Nito T, Seto Y, Haga N. Presentation of oropharyngeal dysphagia and rehabilitative intervention following esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus*. 31: 8, 2018
  13. Katano A, Takahashi W, Yamashita H, Yamamoto K, Ando M, Yoshida M, Saito Y, Abe O, Nakagawa K. Radiotherapy alone and with concurrent chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 97: e0502, 2018
  14. Katsushika M, Kashio A, Ogata E, Akamatsu Y, Hoshi Y, Iwasaki S, Yamasoba T. Outcomes of cochlear implantations for mumps deafness: A report of four pediatric cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 114:

- 76-79, 2018
15. Kiyama Y, Kikkawa YS, Kinoshita M, Matsumoto Y, Kondo K, Fujimoto C, Iwasaki S, Yamasoba T, Manabe T. The adhesion molecule cadherin 11 is essential for acquisition of normal hearing ability through middle ear development in the mouse. *Lab Invest.* 98: 1364-1374, 2018
  16. Kobayashi K, Matsumoto F, Miyakita Y, Mori T, Shimoi T, Murakami N, Yoshida A, Arakawa A, Omura G, Fukawasa M, Matsumoto Y, Matsumura S, Itami J, Narita Y, Yoshimoto S. Impact of Surgical Margin in Skull Base Surgery for Head and Neck Sarcomas. *J Neurol Surg B Skull Base.* 79: 437-444, 2018
  17. Kondo K, Baba S, Suzuki S, Nishijima H, Kikuta S, Yamasoba T. Infraorbital Nerve Located Medially to Postoperative Maxillary Cysts: A Risk of Endonasal Surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 80: 28-35, 2018
  18. Liu C, Guo T, Xu G, Sakai A, Ren S, Fukusumi T, Ando M, Sadat SH, Saito Y, Khan Z, Fisch KM, Califano J. Characterization of Alternative Splicing Events in HPV-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Identifies an Oncogenic DOCK5 Variant. *Clin Cancer Res.* 24: 5123-5132, 2018
  19. Mukai T, Hoshi Y, Sahara T, Ueha R. Tracheal Stenosis by Brachiocephalic Artery Compression. *Clin Surg.* 3: 2066, 2018
  20. Nakada T, Kikuta S, Mori H, Shimizu Y, Nishijima H, Kondo K, Yamasoba T. Low CT Attenuation Values of Sinonasal Benign Tumours Relative to the Brainstem Identify Schwannomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 80: 41-50, 2018
  21. Nakajima T, Koide S, Yasuda T, Hasegawa T, Yamasoba T, Obi S, Toyoda S, Nakamura F, Inoue T, Poole DC, Kano Y. Muscle hypertrophy following blood flow-restricted, low-force isometric electrical stimulation in rat tibialis anterior: role for muscle hypoxia. *J Appl Physiol.* 125: 134-145, 2018
  22. Narushima M, Yamasoba T, Iida T, Matsumoto Y, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Timothy S, Pafitanis G, Yamashita S, Koshima I. Pure Skin Perforator Flaps: The Anatomical Vascularity of the Superthin Flap. *Plast Reconstr Surg.* 142: 351e-360e, 2018
  23. Nishijima H, Suzuki S, Kondo K, Yamasoba T, Yanagimoto S. Environmental factors associated with allergic rhinitis symptoms in Japanese university students: A cross-sectional study. *Auris Nasus Larynx.* 45: 1006-1013, 2018
  24. Nishijima H, Kondo K, Yamamoto T, Nomura T, Kikuta S, Shimizu Y, Mizushima Y, Yamasoba T. Influence of the location of nasal polyps on olfactory airflow and olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol.* 8: 695-706, 2018
  25. Nomura T, Ushio M, Kondo K, Kikuchi S. Effects of nasal septum perforation repair on nasal airflow: An analysis using computational fluid dynamics on preoperative and postoperative three-dimensional models. *Auris Nasus Larynx.* 45: 1020-1026, 2018
  26. Ren S, Gaykalova D, Wang J, Guo T, Danilova L, Favorov A, Fertig E, Bishop J, Khan Z, Flam E, Wysocki PT, DeJong P, Ando M, Liu C, Sakai A, Fukusumi T, Haft S, Sadat S, Califano JA. Discovery and development of differentially methylated regions in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 143: 2425-2436, 2018
  27. Shimizu Y, Yagi M. Pulsatile tinnitus and carotid artery dissection. *Auris Nasus*

- Larynx. 45: 175-177, 2018
28. Shin M, Shojima M, Kondo K, Hasegawa H, Hanakita S, Ito A, Kin T, Saito N. Endoscopic Endonasal Craniofacial Surgery for Recurrent Skull Base Meningiomas Involving the Pterygopalatine Fossa, the Infratemporal Fossa, the Orbit, and the Paranasal Sinus. *World Neurosurg.* 112: e302-e312, 2018
  29. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Ando M, Yamasoba T. Postoperative mechanical bowel obstruction after pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer: Retrospective analysis using a Japanese inpatient. *Head Neck.* 40: 1548-1554, 2018
  30. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T. Trend in otolaryngological surgeries in an era of super-aging: Descriptive statistics using a Japanese inpatient database. *Auris Nasus Larynx.* 45: 1239-1244, 2018
  31. Tuerdi A, Kikuta S, Kinoshita M, Kamogashira T, Kondo K, Iwasaki S, Yamasoba T. Dorsal-zone-specific reduction of sensory neuron density in the olfactory epithelium following long-term exercise or caloric restriction. *Sci Rep.* 8: 17300, 2018
  32. Ueha R, Nito T, Goto T, Sato T, Ushiku T, Yamasoba T. Bilateral vocal cord immobility resulting from cytomegalovirus pharyngitis: A case report. *J Infect Chemother.* 24:142-146, 2018
  33. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Kikuta S, Yamasoba T. Cigarette Smoke-Induced Cell Death Causes Persistent Olfactory Dysfunction in Aged Mice. *Front Aging Neurosci.* 10: 183, 2018
  34. Ueha R, Kondo K, Ueha S, Yamasoba T. Dose-Dependent Effects of Insulin-Like Growth Factor 1 in the Aged Olfactory Epithelium. *Front Aging Neurosci.* 10: 385, 2018
  35. Ueha R, Goto T, Sato T, Nativ-Zeltzer N, Shen SC, Nito T, Belafsky PC, Yamasoba T. High Resolution Manofluorographic Study in Patients With Multiple System Atrophy: Possible Early Detection of Upper Esophageal Sphincter and Proximal Esophageal Abnormality. *Front Med (Lausanne).* 5: 286, 2018
  36. Ueha R, Goto T, Kaneoka A, Takano T, Sato T, Hirata Y, Nito T, Yamasoba T. Management of laryngeal cleft in mechanically ventilated children with severe comorbidities. *Auris Nasus Larynx.* 45: 1121-1126, 2018
  37. Ueha R, Shichino S, Ueha S, Kondo K, Kikuta S, Nishijima H, Matsushima K, Yamasoba T. Reduction of Proliferating Olfactory Cells and Low Expression of Extracellular Matrix Genes Are Hallmarks of the Aged Olfactory Mucosa. *Front Aging Neurosci.* 10: 86, 2018

# リハビリテーション医学

## 教授

芳賀信彦

ホームページ <http://todaireh.umin.ne.jp>

## 沿革と組織の概要

リハビリテーション医学分野が外科学専攻の中に設置されたのは2001年4月である。東大病院では、全国の大学病院に先駆けて中央診療施設の1部門としてリハビリテーション部が1963年に開設された。しかし、文部科学省が認める名称は理学療法部であった。理学療法の歴史は古く、東京大学でも整形外科や物療内科において、約100年前から手がけられてきた。後者は1926年に設置され、かつての英文名称は物理療法そのもの (Department of Physical Therapy) であり、主として、関節リウマチなどの骨関節疾患あるいは運動器疾患が対象であった。しかし、リハビリテーション科医の専門性が誕生した背景は、近代医学の展開により救命技術が劇的に進歩したことにある。

脳卒中、外傷性脳損傷、脊髄損傷などの肢体不自由だけでなく、心筋梗塞や慢性閉塞性肺疾患などの内部臓器の障害を有する人々の早期退院と社会統合を支援、促進するためには、包括的介入とチームアプローチが必要である。したがって、リハビリテーション科は疾患特異性をもつ診療科ではなく、日常生活活動を制限する障害を標的とした横断的な診療科である。チームを構成する各種医療職 (メディカルスタッフ) の養成という使命も持っている。

大学院学生は2001年4月から受け入れ、2018年までに19名が入学し、14名が学位を取得して卒業した。しかし、当初は教員スタッフが配置さ

れないだけでなく、研究室も配備されていなかった。研究は学内外の関連施設の協力により遂行してきた。2006年以降は、医学部附属病院内の研究体制を整えてきた。

リハビリテーション科は病棟を運営していない。診療活動は中央診療施設のリハビリテーション部と一体であり、教育と研究に関しても同様である。

## 診療

2006年11月にリハビリテーション部は旧中央診療棟2階から新中央診療棟6階に移転した。

リハビリテーション部は中央診療部として活動し、原則として入院患者を対象としているが、一部患者については退院後も外来で治療を継続したり、経過の追跡をしたりする。また、紹介外来患者の診療も行う。東大病院は、1996年度よりリハビリテーション診療総合承認施設に指定され、保険診療を行ってきた。2006年4月にリハビリテーション医療に関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、運動器リハビリテーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に2007年11月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2009年度にはリハビリテーション部内で勤務する言語聴覚

士が赴任し、言語療法や摂食嚥下障害に対する治療を行っている。2010年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患者数は入院・外来合わせて約4,700人で、入院患者の約25～30%に相当する250～300人程度を常時担当し、リハビリテーション診療を行っている。外来通院でのリハビリテーション診療対象は1日約30人である。入院患者へのサービスのニーズ拡大に対応することを優先するため、外来通院患者数の比率は減少傾向にある。臨床各科からの依頼に応じて入院患者の診療を行うのが主であり、ほぼ全科から依頼がある。診療件数の多い主な診療科は、整形外科、精神科、循環器内科、心臓外科、神経内科、脳神経外科、小児科などである。

近年の東大病院の対象患者の特徴は、重症疾患が多く、安静臥床による運動障害が目立つことである。悪性腫瘍を有する患者も増加し、全体の20%を超えている。肢体不自由だけでなく、呼吸・循環など全身の医学的管理と運動量コントロールを必要とする例が大半を占める。訓練開始時にはリハビリテーション部まで来られない患者も多く、各セラピストが病棟に出張する例が増加している。毎朝、前日の新患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去1週間の入院新患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーション診療については、作業療法士4名が専門的に担当している。精神科作業療法室は主として入院患者の治療を分担している。また、精神科デイホスピタルは精神科より移籍した医師を中心に、精神科の医師スタッフ等と連携して外来でのデイケアを施行している。デイケアでは主として統合失調症を有する人々が約40名登録されている。彼らはメンバーと呼ばれ、月曜から金曜まで来院し、さまざまな活動に参加している。

鍼灸は東洋の伝統的治療手技であり、東大病院でも過去数十年来にわたり実施してきた。2005年4月からは自由診療として外来診療を行っている。

## 教 育

卒前教育はM2への系統講義、M3・4の臨床実習(クリニカルクラークシップ)、等を行っている。系統講義は、リハビリテーション医学総論、切断と義肢、代表的疾患としての脳血管障害、神経筋疾患、骨関節疾患、小児疾患、呼吸障害のリハビリテーション医学・医療をテーマとして年間7単位行っている。臨床実習は各グループに対して水曜から金曜までの3日間行っている。この必修の臨床実習に加えて、数名の希望者に対して専門病床を有する外部機関(国立療養所東京病院、JR東京総合病院、東京都リハビリテーション病院、荏原病院等)の協力により、4週間のエレクトティブ・クリニカルクラークシップを実施している。さらに、メディカルスタッフの学生教育として、年間20名以上の長期臨床実習生を受け入れ指導を行っている。

医師卒後臨床教育としては、全国に先駆けてリハビリテーション部を発足させた当時は他大学からの研修希望者を多く受け入れていたが、近年は私学を中心として他大学にリハビリテーション医学講座が増えてきたこともあり、入局者は一時減少していた。しかし2012年度以降、増加している。初期研修は、卒後初期2年間の臨床研修義務化に伴い、2年目のローテート研修医十数名を受け入れ指導している。後期研修に関しては、2018年度より新専門医制度が開始となり、従来より連携施設を増やした研修プログラムを設定し、臨床医として学会専門医の取得を目標とした教育を行っている。

## 研究

リハビリテーションという多くの分野にまたがる医学・医療の特長を生かして、病院内の他診療科、東大の他学部、外部の各種機関との共同研究を進めている。以下に、2017年現在進行中、あるいは開始予定の研究を幾つか挙げる。

- 1) 三次元動作解析を用いた運動器疾患研究
- 2) 感覚障害と運動コントロールの関係に関する研究
- 3) 骨系統疾患のリハビリテーション、長期予後に関する研究
- 4) 先天性四肢形成不全の病態、治療に関する研究
- 5) DPC データを用いたリハビリテーション効果に関する研究

## 出版物等

1. Endo S, Takahashi T, Sato M, Noya Y, Obana M: Effects of L-Carnitine Supplementation, Botulinum Neurotoxin Injection, and Rehabilitation for a Chronic Stroke Patient. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27: 3342-3344, 2018
2. Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K, Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Validation and reliability of the Timed Up and Go test for measuring objective functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis* 21: 1793-1800, 2018
3. Taya M, Amiya E, Hatano M, Maki H, Nitta D, Saito A, Tsuji M, Hosoya Y, Minatsuki S, Nakayama A, Fujiwara T, Konishi Y, Yokota K, Watanabe M, Morita H, Haga N, Komuro I: High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with

advanced heart failure. *Heart Vessels* 33: 752-759, 2018

4. Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total hip arthroplasty in a patient with oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by three-dimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones. *Case Reports in Orthopedics* 2018 Jan 23; 2018:8384079. eCollection 2018
5. Sawada Y, Sasabuchi Y, Nakahara Y, Matsui H, Fushimi K, Haga N, Yasunaga H: Early rehabilitation and in-hospital mortality in community-acquired pneumonia patients admitted to an intensive care unit: propensity-matched analysis. *Am J Crit Care* 27: 97-103, 2018
6. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Adaptive behaviour and motor skills in children with upper limb deficiency. *Prosthet Orthot Int* 42: 236-240, 2018
7. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N: Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 19: 262, 2018
8. Mano H, Takiakwa K, Haga N: Intellectual characteristics using WISC-IV in children with myelomeningocele. *Cogent Med* 5: 1151827, 2018
9. Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K, Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Target setting for lower limb joint surgery using the Timed Up and Go test in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Int J Rheum Dis* 21: 1801-1808, 2018
10. Kaneoka A, Yang S, Inokuchi H, Ueha R, Yamashita H, Nito T, Seto Y, Haga N:

- Presentation of oropharyngeal dysphagia and rehabilitative intervention following esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus* 31: 1-11, 2018
11. Ueha R, Takano T, Hirata Y, Sato T, Goto T, Kaneoka A, Nito T, Yamasoba T: Management of laryngeal cleft in mechanically ventilated children with severe comorbidities. *Auris Nasus Larynx* 45:1121-1126, 2018
  12. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, Kawai A: Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients. *J Orthop Sci pii: S0949-2658(18)30317-8*, 2018.11
  13. Oka H, Matsudaira K, Takano Y, Kasuya D, Niiya M, Tonosu J, Fukushima M, Oshima Y, Fujii T, Tanaka S, Inanami H: A comparative study of three conservative treatments in patients with lumbar spinal stenosis: lumbar spinal stenosis with acupuncture and physical therapy study (LAP study). *BMC Complementary and Alternative Medicine* 18(1):19, 2018
  14. Suga M, Kawakubo Y, Nishimura Y, Hashimoto K, Yumoto M, Kasai K: Lack of correlation between phonetic magnetic mismatch field and plasma D-serine levels in humans. *Clinical Neurophysiology* 129(7): 1444-1448, 2018

# 麻酔科学

## 教授

山田芳嗣

## 准教授

内田寛治、住谷昌彦

## 講師

伊藤伸子、坊垣昌彦、森 芳映、室屋充明、河村 岳

## 助教

朝元雅明、篠川美希、日下部良臣、平井絢子、牛尾倫子、穂積 淳、荒木裕子、加藤敦子、平岩卓真、大畑卓也、岡上泰子、佐藤瑞穂、川島征一郎、古田 愛、森主絵美、成田隼人、安藤雅恵、上田雄司、笠原 諭

ホームページ [http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/aprc\\_md/index.html](http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/aprc_md/index.html)  
<http://www.anes.umin.ne.jp/>

## 沿革と組織の概要

当麻酔科学教室は1952年に設置された本邦最古の麻酔科学教室である。2019年3月1日現在の構成員は教授山田芳嗣、准教授内田寛治、住谷昌彦、講師伊藤伸子、坊垣昌彦、森 芳映、室屋充明、河村 岳、助教朝元雅明他19名、専門研修医が計16名、大学院生9名である。外来は外来棟2階および中央診療棟2の3階、病棟はA棟6階北、医局と研究室は臨床研究棟東および中央棟南にある。

以下に当教室の診療、教育、研究の現状について述べる。

## 診療

手術治療を受ける患者に対する麻酔・全身管理業務、急性・慢性の疼痛患者に対する治療業務、がん患者の緩和ケア業務を担当している。

東大病院での手術件数は上昇傾向にあり、平成19年1月に中央診療棟2の手術室が使用可能と

なって手術室数が23と倍増した結果、年間手術件数は現在12000件を超え、麻酔科管理症例数も8500件程度となっている。近年、合併症を多く持つ患者や高齢患者の手術数が増加している。合併症を持つハイリスク患者の手術や、長時間、大侵襲手術は以前から多かったが、臓器移植法の改正により、脳死ドナーからの心臓移植、肝臓移植、肺移植も行われるようになってきている。これら臓器移植のレシピエントは、末期臓器不全患者であり、麻酔管理上の難度は最高の群に属する。我々は、全ての手術治療を受ける患者に対し、丁寧な術前の状態評価を行い、患者状態を術前に最適化した上で、適切な術中管理計画のもと、安全に手術が施行されることで、良好な術後回復に寄与できると考えている。また手術中に発生する緊急事態にも迅速に対応出来る物的人的準備を整えて臨んでいる。特に重症患者の術前評価をよりの確に行い、効果的に術前の対応を行うため、術前コンサルト外来を月曜日～金曜日の午後に開設している。ま

た東大病院での周術期管理をより効率的に、適切に行うため開始された周術期管理センターに参加してシステム作りを行っている。さらに術後に集中治療を必要とする患者が入室する第二 ICU での診療を救急部・集中治療部と協力して担当しており、術後の安全な患者管理に寄与している。

月曜日～金曜日まで痛みセンター（ペインクリニック）外来を行っている。各種疼痛疾患患者（他科入院患者を含む）を対象に、痛みの感覚的要素だけでなく生物心理社会的要素にも着目し、痛みに関連する複数の診療科と連携しながら、神経学的評価・精神医学的評価など集学的な痛みの評価・治療を行っている。

2018 年度 4 月から 2019 年 3 月までの外来患者数はおよそ 10000 人であった。そのうち、初診患者は約 270 人である。現在の病床数は 3 床である。麻酔科入院患者は約 40 人であり、他科入院患者の疼痛管理は、約 100 人であった。また、術前コンサルト数は約 1600 人であった。

この他に、緩和ケア診療部では緩和ケアチームによる集学的緩和ケアの提供に加え、がん治療機関である当院の特徴に応じたがん治療に伴う慢性疼痛に対する「がん治療期の痛み」外来、支持療法期～進行期のがん性疼痛に対するセカンドオピニオン外来を担当している。

## 教 育

卒前教育では、M2 の系統講義、M4 の臨床統合講義とベッドサイド教育（クリニカルクラークシップ）を担当している。今年度の系統講義は、麻酔法と術前評価、吸入麻酔、静脈麻酔、全身麻酔総論、局所麻酔、麻酔と循環管理、輸液管理・代謝管理、麻酔と呼吸管理、術後管理、ペインクリニックをとりあげた。クリニカルクラークシップの内容は、①手術麻酔実習、②ペインクリニック実習、③クルズスで構成されている。手術麻酔実習では、術前診察・麻酔管理法の立案・手術麻酔

管理に参画することで、周術期の生体管理に必要な診察・検査手技ならびに生理学・薬理学の基礎知識を臨床の現場で学習することを目的としている。ペインクリニック実習では、様々な難治性疼痛の成因ならびに薬物療法、神経ブロック療法、運動療法、認知行動療法を中心とした鎮痛方法に関して理解を深めることを目的としている。クルズスの内容としては、麻酔学総論・気道確保および気管挿管・中心静脈穿刺・脊髄くも膜下麻酔・ペインクリニックの 5 項目を取り上げ、麻酔科医が担う医療において必要とされる基本的知識の修得を目標としている。なお、気管挿管・中心静脈穿刺・脊髄くも膜下麻酔はシミュレーターを用いた実技実習も行っている。ベッドサイド教育の総括として、手術麻酔症例に関するレポートと麻酔薬・循環作動薬に関するレポートを提出させるとともに、それらの内容に関する発表と討論を行っている。

卒後教育では、1～3 ヶ月期間で、初期研修医のローテーションを受け入れている。麻酔管理を含む、術前・術中・術後管理のトレーニングを行い、救急・蘇生の基本的技術と知識を修得してもらっている。年間 50 名程度の研修医の卒後教育を行っている。研修期間中でも、意欲のある研修医には、(社)日本麻酔科学会地方会等の学会で発表や論文投稿させるように配慮している。

## 研 究

当研究室には、大きく 7 つの研究グループがあり、呼吸、循環、疼痛機構、免疫、ショックなどの臨床ならびに基礎的研究を行っている。

以下研究テーマの主なものを列挙してみる。

- 1) 急性肺障害におけるサイトカインシグナルの役割
- 2) 呼吸不全患者における至適換気モードの検討
- 3) 麻酔薬による免疫機能の修飾
- 4) 敗血症及び虚血-再灌流傷害における細胞障

## 害機構

- 5) ショックの病態の解明
- 6) マウス下肢虚血再灌流後臓器障害の脂質受容体による制御機構
- 7) 痛覚過敏病態形成における脂質シグナル分子の解明
- 8)  $\alpha 2$  アゴニストの抗痛覚過敏効果と止痒効果の検討
- 9) 炎症によって惹起される神経障害性疼痛の成立における脊髄グリア細胞の役割
- 10) 脊髄鎮痛機構
- 11) 末梢性及び中枢性掻痒メカニズムの検討
- 12) 臨床疼痛患者の疼痛重症化および鎮痛薬感受性に関する遺伝子多型解析
- 13) 麻酔中の脳波解析
- 14) 心臓手術と中枢神経障害の検討
- 15) 大規模データベースの後ろ向き解析による麻酔に伴う合併症疫学および麻酔関連薬剤の全身麻酔予後に与える影響の検討
- 16) 麻酔薬の生体内糖代謝機構に与える影響
- 17) 代用血漿剤のショックにおける役割の解明
- 18) がん化学療法による神経系合併症の解明

## 出版物等

- (1) Kato A, Tamai H, Uchida K, Ikeda T, Yamada Y. Intraoperative hemodynamics monitoring in a patient with pheochromocytoma multisystem crisis: a case report. *JA Clin Rep* 2018;4:35
- (2) Kusakabe Y, Uchida K, Yamamura Y, Hiruma T, Totsu T, Tamai Y, Tsuyuzaki H, Hasegawa K, Chang K, Yamada Y. Early-phase Innate Immune Suppression in Murine Severe Sepsis Is Restored with Systemic Interferon- $\beta$ . *Anesthesiology* 2018; 129(1):131-142
- (3) Abe H, Sumitani M, Uchida K, Ikeda T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Yamada Y. Association between mode of anaesthesia and severe maternal morbidity during admission for scheduled Caesarean delivery: a nationwide population-based study in Japan, 2010-2013. *British J Anaesth* 2018;120(4):779-789
- (4) Hiruma T, Tsuyuzaki H, Uchida K, Trapnell BC, Yamamura Y, Kusakabe Y, Totsu T, Suzuki T, Morita S, Doi K, Noiri E, Nakamura K, Nakajima S, Yahagi N, Morimura N, Chang K, Yamada Y. Interferon- $\beta$  Improves Sepsis-related Alveolar Macrophage Dysfunction and Post-septic ARDS-related Mortality. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;59(1):45-55
- (5) Watanabe K, Ito N, Ohata T, Kariya T, Inui H, Yamada Y. Perioperative balloon pulmonary angioplasty enabled noncardiac surgery of a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Medicine* 2018;98(10):e14807
- (6) Hozumi J, Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Kusakabe Y, Yamada Y, Japanese TR-Cancer Pain Research Group. Resistin Is a Novel Marker for Postoperative Pain Intensity. *Anesthesia and Analgesia* 2019; 128(3):563-568
- (7) Yokoshima Y, Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Kato R, Hozumi J, Abe H, Azuma K, Tsuchida R, Yamada Y; Japanese TR-Cancer Pain Research Group. Gamma-aminobutyric acid transaminase genetic polymorphism is a candidate locus for responsiveness to opioid analgesics in patients with cancer pain: An exploratory study. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2018; 38(4):175-181
- (8) Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, Fukui S. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic

---

Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians Journal of Anesthesia 2018;32(3):463-478

- (9) Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Ueda H, Yamada Y Association Between Polymorphisms in the Purinergic P2Y12 Receptor Gene and Severity of Both Cancer Pain and Postoperative Pain. Pain Medicine 2018; 19(2):348-354
- (10) Kuwajima K, Sumitani M, Kurano M, Kano K, Nishikawa M, Uranbileg B, Tsuchida R, Ogata T, Aoki J, Yatomi Y, Yamada Y. Lysophosphatidic acid is associated with neuropathic pain intensity in humans: An exploratory study. PLoS One 2018;13(11): e0207310

# 救急科学

## 教授

森村尚登

## 講師

軍神正隆、土井研人、問田千晶

## 特任講師

上田吉宏、比留間孝広、井口竜太

## 助教

吉本広平、堀江良平、早瀬直樹、前田明倫、田上俊輔、栗本美緒  
竹田悟宇、渡邊泰貴

## 特任助教

望月将喜

ホームページ <https://www.tokyodam.com/>

## 沿革と組織の概要

昭和36年2月、東大病院を訪れる救急患者に対応するため、中央手術室の管理下に外科病棟1階に救急処置室が設置され、救急患者、時間外受診患者の診療が全てここで行なわれるようになった。この救急処置室は昭和38年4月、中央手術部から離れて救急部として独立した中央診療施設の一つとなり、当時導入された救急告示病院制度に本院も参画した。昭和52年4月には所謂11人セットと呼ばれる予算配置が講じられ、医師、看護婦を含む11人の予算が救急部についた。昭和50年代に入って、厚生省による救急医療制度の見直しが行なわれるようになり、当院でもこれに呼応し、地域三次救急応需を企画して、外科病棟3階に重症患者室の整備を開始、続いて昭和56年1月から専業方式の診療を開始した。以来、当部は東京都の三次救急医療ネットワーク、熱傷ネットワークの指定施設となっている。

平成2年4月に国立大学では2番目の救急医学

講座が新設され、平成3年4月には初代教授が着任し、救急部長を兼任することとなった。これを機に救急医学の診療・研究・教育が実質的に開始された。卒前教育では、M2に系統講義と一次救命処置実習を、M4に臨床統合講義と救急車同乗実習及び救命救急センター病院での実習を行なっている。卒後教育では、各科からの研修医を受け入れ、救急医学、集中治療医学の短期教育を行ない、臨床医に不可欠な救急患者診療及び重症患者管理の初歩を修得させている。

救急診療に関しては、平成3年10月の病院科長会議において東大病院が地域救急要請に応じることが確認され、一次から三次までの救急患者を積極的に受け入れるようになった。その後、救急用CTの整備、放射線部、臨床検査部、輸血部などの救急医療を支える組織の体制作り、また夜間緊急入院手続きの簡略化、各科当直医の意識の変化などが大きく寄与し、救急部受診患者が増加した。

平成3年以来、救急部は院外からの三次救急患者のみならず、各科に収容できない救急患者、院内で発生した集中治療を要する重症患者も、ベッドの余裕がある限り積極的に受け入れてきた。特定機能病院指定に当たり、小児術後集中治療部から集中治療部に名称の訓令改正が行なわれ、救急部内に集中治療部が併設されることになり、平成5年5月には救急部病床の内4床が特定集中治療病床として認可され稼働を開始した。この後は、院内の重症患者の入室が大幅に増加した。

平成13年9月に新病棟が開設され、救急医学講座の業務が集中治療室(ICU・CCU)14床、外科系HCU36床の管理運営へと大幅に拡張されたことに伴い、集中治療部に助手7名が配置された。その後一次・二次まで含めた救急外来運営や病院全体の病床管理へと業務を拡張し、救急外来患者数も増加した。平成19年には、これまでの集中治療室(ICU・CCU)が16床に増床し、外科系HCUが術後管理・重症急性期離脱後管理を中心とした第2ICU24床となり、また救急外来からの夜間入院患者管理を中心とした救急病棟10床が新設された。さらに平成22年12月には東京都より救命救急センターの指定を受け、救命ICU6床が新設された。

## 診 療

救急医学講座が担当している診療業務は、(1)救急診療、(2)集中治療、(3)病床管理、(4)危機管理、の4つに大別される。

### (1) 救急診療

救急診療として、三次救急患者のみならず、地域の救急患者の初診や、一次・二次救急患者であっても全身状態や意識状態などから必要とみなされた場合、常時対応している。平成29年の救急外来受診患者数は、総数17607件、うち救急車6595件、うち救急部担当救急車5193件であった。

救急外来は旧施設の約4倍の面積を有し、一般

診察室5、特殊診察室4(歯科、耳鼻咽喉科、眼科、産婦人科)、初療室3、観察室4、また入院床としては救命救急センター20(救急病棟14床、救命ICU6床)が設置されている。

### (2) 集中治療

集中治療としては、ARDS等の重症呼吸不全・敗血症・多臓器不全・ショック等の重症患者、高侵襲の術後患者、救急外来から搬入された三次救急患者の管理・治療などを主な業務とし、内科・循環器科・整形外科・外科・脳外科・麻酔科などそれぞれの専門性を有するスタッフが治療にあたるSemi-closed ICUの形をとる。また最新のエビデンスに立脚した治療を重視している。平成28年度の集中治療部入室患者数は約2,300名であった。

### (3) 病床管理

東大病院には重症度に応じて第1ICU・第2ICU・一般病棟の3段階の病棟がある。急性期病院としての機能を最大限活用するためには、院外からの患者受け入れ、重傷度に応じた入院床の決定、急性期離脱後の速やかな転床・転院を推進する必要がある。これを可能にするために、第2ICUが中心となって病院全体の病床管理を行なっている。

### (4) 危機管理

危機管理は大きく院内と院外に分けられる。院内危機管理としては、院内で急変が起きた時に発令されるコードブルーへの対応を始めとして、24時間365日院内で起きる患者状態変化に対応している。

院外危機管理として災害派遣医療チーム(DMAT)を擁し、災害訓練に積極的に参加している。また、東大病院は災害拠点病であり、災害時には多数傷病者を積極的に受け入れることとなるため、救急外来の廊下には酸素および吸引設備があらかじめ設置されている。

## 教育

M2 の系統講義では、救急医学総論、救急初期診療の基本、心肺蘇生法、外傷初療診療、災害医療などの救急分野に関わる最新の知見を講義し紹介する。臨床実習ではシミュレーターによる一次救命処置（BLS）の習得を行なっている。

M3 ではエレクトティブクリニカルクラークシップ（ECC）を受け入れ、救急部スタッフと一体となり救急外来や救急病床での実際の診療への参加および第1 ICU・第2 ICU・救命 ICU での入院患者の集中治療を経験する。また ECC 参加者には、日本救急医学会認定の二次救命処置（ICLS）プロバイダーコース及び英国 ALSG 認定 Hospital MIMMS（Major Incident Medical Management and Support）を開催し、合格者にはそれぞれ修了証を授与している。

M4 では臨床統合講義において、重症救急患者の診断と治療「ショック、意識障害、外傷、中毒、感染症、熱傷、体温異常、痙攣など」についてケーススタディーを提示し活発な議論を展開し、また脳死、災害医療などの最近のトピックにも言及する。また臨床実習においては、全員が二次救命処置の基礎を習得した上で、救急車同乗実習でプレホスピタルの現場を経験し救急医療の最前線を体験させている。また、東大病院救急集中治療部のみならず、都立墨東病院救命救急センター、公立昭和病院救急部、さいたま赤十字病院救命救急センターなどの救急医療の現場でスタッフと共に終日行動を共にし、救急医療の現場を実習する。

平成16年度から卒後臨床研修が必修化されて、全ての研修医が救急部門の研修を受けることが義務付けられた。厚生労働省の研修指針に則り、救急外来における一次から三次まで包括した総合診療的救急医療を学習・実践している。また心肺停止症例に対する対処法について、日本救急医学会認定二次救命処置（ICLS）プロバイダーコースを救急部配属期間中に開催し全ての研修医に正しい

心肺蘇生法を習得させ、実際の救急現場で実践できるように指導している。

また初期臨床研修医を集中治療業務にも配属し、病態生理や内科学的な観点から集中治療について理解できるように教育を行なっている。

平成18年度から後期臨床研修が開始となり、外傷初療や、多臓器不全やショック、各臓器不全に対する機械的補助など、応用的な危機管理医学について初期臨床研修医の指導的立場にたてる教育を行なっている。

## 研究

基礎実験としてはヒストン投与による ARDS モデルや各臓器の虚血再灌流障害モデルを用い、遠隔臓器障害のメカニズムの解明を目指して解析を進めている。臨床研究では、ICU 入室症例における種々の臨床パラメータあるいは新規バイオマーカーを用いた臓器ネットワーク解析に関する報告を行った。

1. Wada T, Yasunaga H, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Morimura N. Development and validation of an ICD-10-based disability predictive index for patients admitted to hospitals with trauma. *Injury*. 2018 Mar; 49(3):556-563.
2. Furugori S, Kato M, Abe T, Iwashita M, Morimura N. Treating patients in a trauma room equipped with computed tomography and patients' mortality: a non-controlled comparison study. *World J Emerg Surg*. 2018 Mar 27;13:16.
3. Inokuchi R, Maehara H, Iwai S, Iwagami M, Sato H, Yamaguchi Y, Asada T, Yamamoto M, Nakamura K, Hiruma T, Doi K, Morimura N. Interface design dividing physical findings into medical and trauma findings facilitates clinical document entry in the emergency department: A prospective

- observational study. *Int J Med Inform.* 2018 Apr;112:143-148.
4. Toida C, Muguruma T, Abe T, Shinohara M, Gakumazawa M, Yogo N, Shirasawa A, Morimura N. Introduction of Pediatric Physiological and Anatomical Triage Score in Mass-Casualty Incident. *Prehosp Disaster Med.* 2018 Apr;33(2):147-152.
  5. Kitamura T, Iwami T, Atsumi T, Endo T, Kanna T, Kuroda Y, Sakurai A, Tasaki O, Tahara Y, Tsuruta R, Tomio J, Nakata K, Nachi S, Hase M, Hayakawa M, Hiruma T, Hiasa K, Muguruma T, Yano T, Shimazu T, Morimura N; special committee that aims to improve survival after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) by providing evidence - based therapeutic strategy and emergency medical system from the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM). The profile of Japanese Association for Acute Medicine - out-of-hospital cardiac arrest registry in 2014-2015. *Acute Med Surg.* 2018 Apr 25;5(3):249-258.
  6. Aoki M, Hagiwara S, Oshima K, Suzuki M, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yonemoto N, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Obesity was associated with worse neurological outcome among Japanese patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2018 May;44(5):665-666.
  7. Oi Y, Sato K, Nogaki A, Shinohara M, Matsumoto J, Abe T, Morimura N. Association between venous blood lactate levels and differences in quantitative capillary refill time. *Acute Med Surg.* 2018 Jun 5;5(4):321-328.
  8. Hiruma T, Tsuyuzaki H, Uchida K, Trapnell BC, Yamamura Y, Kusakabe Y, Totsu T, Suzuki T, Morita S, Doi K, Noiri E, Nakamura K, Nakajima S, Yahagi N, Morimura N, Chang K, Yamada Y. IFN- $\beta$  Improves Sepsis-related Alveolar Macrophage Dysfunction and Postseptic Acute Respiratory Distress Syndrome-related Mortality. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018 Jul;59(1):45-55.
  9. Hirayama I, Hiruma T, Ueda Y, Doi K, Morimura N. A critically ill patient after a colchicine overdose below the lethal dose: a case report. *J Med Case Rep.* 2018 Jul 4; 12(1):191.
  10. Takahashi K, Morimura N, Takeuchi I, Abe T, Toida C, Hattori J, Hattori K, Honda H, Uchiyama M, Matsuda K, Nakagawa Y, Asari Y. Creating a new index to evaluate imbalance in medical demand and supply when disasters occur. *Acute Med Surg.* 2018 Jul 15;5(4):329-336.
  11. Toida C, Muguruma T, Hashiba K, Gakumazawa M, Morimura N. Preparedness for rapid veno-venous extracorporeal membrane oxygenation introduction for pediatric severe acute respiratory distress syndrome: a case report. *Acute Med Surg.* 2018 Aug 12;5(4):390-394.
  12. Hayase N, Doi K, Hiruma T, Inokuchi R, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Morimura N. Damage-associated molecular patterns in intensive care unit patients with acute liver injuries: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct; 97(41):e12780.
  13. Toida C, Takeuchi I, Abe T, Hattori J, Hattori K, Takahashi K, Uchiyama M, Honda H, Nakagawa Y, Matsuda K, Asari Y, Morimura N. The Imbalance in Medical Demand and Supply for Pediatric Victims in an Earthquake. *Disaster Med Public Health Prep.* 2018 Dec 21:1-5.
  14. Tamura T, Suzuki M, Hayashida K, Sasaki J, Yonemoto N, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Renal Function and

---

Outcome of Out-of-Hospital Cardiac Arrest  
- Multicenter Prospective Study (SOS-  
KANTO 2012 Study). *Circ J.* 2018 Dec 25;  
83(1):139-146.

# 精神保健学

## 教授

川上憲人

## 准教授

西大輔

## 特任講師

今村幸太郎

## 助教

渡辺和広

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/heart/>

## 沿革と組織の概要

東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻精神保健学分野の前身は1957（昭和32）年に医学部衛生看護学科に開設された臨床医学看護学第四講座である。その後、1965（昭和40）年の衛生看護学科から保健学科への改組に伴い東京大学医学部保健学科精神衛生学教室となった。精神衛生学教室という名称での活動が長く続いていたが、1992（平成4）年4月、保健学科が健康科学・看護学科に移行すると同時に精神衛生・看護学教室となった。そして大学院重点化構想に基づく大学院講座制への移行に伴い、1996（平成8）年4月に精神衛生・看護学教室は組織上、東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻健康科学講座精神保健学分野および看護学講座精神看護学分野の2つの分野となった。しかし1996（平成8）の大学院講座化以降も精神保健学分野の教授が精神看護学の教授を兼任しており、教室は教職員も院生も精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって活動している。また、学部教育は従来の学部講座の担当を引き継いでいるため、医学部健康総合科学科での教育活動は精神衛生・看護

学教室としてあっている。2007年から精神保健学分野は公共健康医学専攻（専門職学位課程）の一分野ともなり「公衆衛生の精神保健学」の教育、研究を担当している。

精神保健学分野は、教授1、准教授1、特任講師1、助教1、特任研究員1、大学院生12（博士課程10、修士課程2）、客員研究員、研究生等によって構成されている。

当分野のミッションは、精神看護学分野との協力体制のもとに、国際的、学際的な視点から、精神保健学に関する国内・国際リーダーとなる研究者・実践家を教育すること、および幅広いテーマに関する研究を推進することである。

## 教育

精神保健学および看護学に関わる諸問題を研究及び実践の対象としている当分野の学部教育は講義と実習からなり、上述の通り、精神衛生・看護学教室として精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって行っている。

学部の講義は精神衛生・看護学教室の教員及び非常勤講師全員によって行われている。学部での

講義は、公共健康科学統合講義Ⅱ、健康心理学、心の健康トピックス、心の健康科学、および精神看護学を担当している。実習は精神保健学実習、および精神看護学実習を担当している。精神保健学実習、および精神看護学実習では、多くの施設の協力を得て、大学院生のティーチングアシスタントなども関与して行われている。

大学院教育は、精神保健学Ⅰ、精神保健学Ⅱ、および産業保健の理論と実践が開講されており、平成30年度はそれぞれ精神保健疫学の研究方法論および職場のメンタルヘルスをトピックスとして取り上げた。また、精神保健学分野と精神看護学分野共通の教室セミナーとして、毎週水曜日夕方に、教室所属の大学院生と研究生が参加して、研究計画に関する発表と議論、文献紹介、学外講師による講義を行っている。

## 研究

当分野では、心の健康問題とストレスの研究を国際的視野から推進している。WHO 国際共同研究の一環である世界精神保健日本調査は、わが国最大規模の地域住民を対象とした精神疾患の疫学調査である。労働者を対象とした職業性ストレスの健康影響およびこれへの対策の効果評価研究も当分野の中心的な研究活動の1つである。最近では、職場のメンタルヘルスに関する新しいトピックス（インターネット認知行動療法など）に関しても積極的に取り組んでいる。当分野の研究テーマとしてはさらに、周産期メンタルヘルス、トラウマティックストレスとレジリエンス、精神障がいを持つ人々の社会復帰とリカバリーの推進、自殺予防、災害精神保健、国際精神保健などがある。これらの研究の多くは国内外の機関や大学の研究者たちとの共同研究で行われている。

## 出版物等

1. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Benjet C, Bruffaerts R, Chiu WT, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lund C, Kovess-Masfety V, Levinson D, Navarro-Mateu F, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychological medicine*. 2018;48(9):1560-71. DOI: 10.1017/s0033291717003336.
2. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bromet EJ, Gureje O, Karam EG, Koenen KC, Lee S, Liu H, Pennell BE, Petukhova MV, Sampson NA, Shahly V, Stein DJ, Atwoli L, Borges G, Bunting B, de Girolamo G, Gluzman SF, Haro JM, et al. The associations of earlier trauma exposures and history of mental disorders with PTSD after subsequent traumas. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(9). DOI: 10.1038/mp.2017.194.
3. Kovess-Masfety V, Saha S, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Borges G, de Girolamo G, de Jonge P, Demyttenaere K, Florescu S, Haro JM, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lepine JP, Navarro-Mateu F, Stagnaro JC, ten Have M, et al. Psychotic experiences and religiosity: data from the WHO World Mental Health Surveys. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;137(4):306-15. DOI: 10.1111/acps.12859.
4. Rosellini AJ, Liu H, Petukhova MV, Sampson NA, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Borges G, Bruffaerts R, Bromet EJ, de Girolamo G, de Jonge P, Fayyad J, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hinkov H, Karam

- EG, Kawakami N, Koenen KC, Lee S, et al. Recovery from DSM-IV post-traumatic stress disorder in the WHO World Mental Health surveys. *Psychological medicine*. 2018;48(3):437-50. DOI: 10.1017/s0033291717001817.
5. Shimazu A, Schaufeli WB, Kubota K, Watanabe K, Kawakami N. Is too much work engagement detrimental? Linear or curvilinear effects on mental health and job performance. *Plos One*. 2018;13(12). DOI: 10.1371/journal.pone.0208684.
  6. Susukida R, Nishi D, Kawashima Y, Koido Y, Mojtabai R, Matsuoka JY. Generalizability of Findings from a Randomized Controlled Trial of Fish Oil Supplementation for Attenuating Posttraumatic Stress Symptoms among Rescue Workers in Japan. *Psychotherapy and Psychosomatics* 87(2):114-115.2018. DOI: 10.1159/000485105
  7. Inoue A, Tsutsumi A, Eguchi H, Kawakami N. Organizational Justice and Refraining from Seeking Medical Care Among Japanese Employees: A 1-Year Prospective Cohort Study. *Int J Behav Med*. 2018 Nov 27. DOI: 10.1007/s12529-018-9756-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30484083.
  8. Takagaki K, Okamoto Y, Jinnin R, Mori A, Nishiyama Y, Yamamura T, Yokoyama S, Shiota S, Okamoto Y, Miyake Y, Ogata A, Kunisato Y, Shimoda H, Kawakami N, Furukawa TA, Yamawaki S. Enduring effects of a 5-week behavioral activation program for subthreshold depression among late adolescents: an exploratory randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Oct 9;14:2633-2641. DOI: 10.2147/NDT.S172385. eCollection 2018. PubMed PMID: 30349261; PubMed Central PMCID: PMC6186299.
  9. Sasaki N, Sato S, Yamaguchi S, Shimodaira M, Kawakami N. Development of a scale to assess motivation for competitive employment among persons with severe mental illness. *PLoS One*. 2018 Oct 2;13(10): e0204809. DOI: 10.1371/journal.pone.0204809. eCollection 2018. PubMed PMID: 30278081; PubMed Central PMCID: PMC6168136.
  10. Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Umeda M, Miyamoto K, Shimoda H, Baba T, Kawakami N. Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241: 554-562. DOI: 10.1016/j.jad.2018.08.050. Epub 2018 Aug 13. PubMed PMID: 30153639.
  11. Tsuno K, Kawachi I, Kawakami N, Miyashita K. Workplace Bullying and Psychological Distress: A Longitudinal Multilevel Analysis Among Japanese Employees. *J Occup Environ Med*. 2018 Dec;60 (12):1067-1072. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001433. PubMed PMID: 30124499.
  12. Kido Y, Kawakami N, Kayama M. Comparison of hospital admission rates for psychiatric patients cared for by multidisciplinary outreach teams with and without peer specialist: a retrospective cohort study of Japanese Outreach Model Project 2011-2014. *BMJ Open*. 2018 Aug 17;8(8):e019090. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019090. PubMed PMID: 30121587; PubMed Central PMCID: PMC6104750.
  13. Chiba R, Umeda M, Goto K, Miyamoto Y, Yamaguchi S, Kawakami N. Correction to: The property of the Japanese version of the Recovery Knowledge Inventory (RKI) among mental health service providers: a cross sectional study. *Int J Ment Health Syst*. 2018 Jun 19;12:34. DOI: 10.1186/

- s13033-018-0214-2. eCollection 2018. PubMed PMID: 29951110; PubMed Central PMCID: PMC6009045.
14. Miyamoto Y, Yoo J, Levine CS, Park J, Boylan JM, Sims T, Markus HR, Kitayama S, Kawakami N, Karasawa M, Coe CL, Love GD, Ryff CD. Culture and social hierarchy: Self- and other-oriented correlates of socioeconomic status across cultures. *J Pers Soc Psychol*. 2018 Sep;115(3):427-445. DOI: 10.1037/pspi0000133. Epub 2018 May 17. PubMed PMID: 29771553; PubMed Central PMCID: PMC6095715.
  15. Ando E, Kachi Y, Kawakami N, Fukuda Y, Kawada T. Associations of non-standard employment with cardiovascular risk factors: findings from nationwide cross-sectional studies in Japan. *Ind Health*. 2018 Jul 27;56(4):336-345. DOI: 10.2486/indhealth.2017-0079. Epub 2018 Apr 13. PubMed PMID: 29657240; PubMed Central PMCID: PMC6066431.
  16. Miki T, Eguchi M, Akter S, Kochi T, Kuwahara K, Kashino I, Hu H, Kabe I, Kawakami N, Nanri A, Mizoue T. Longitudinal adherence to a dietary pattern and risk of depressive symptoms: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*. 2018 Apr;48:48-54. DOI: 10.1016/j.nut.2017.10.023. Epub 2017 Nov 27. PubMed PMID: 29469019.
  17. Kitayama S, Park J, Miyamoto Y, Date H, Boylan JM, Markus HR, Karasawa M, Kawakami N, Coe CL, Love GD, Ryff CD. Behavioral Adjustment Moderates the Link Between Neuroticism and Biological Health Risk: A U.S.-Japan Comparison Study. *Pers Soc Psychol Bull*. 2018 Jun;44(6):809-822. DOI: 10.1177/0146167217748603. Epub 2018 Jan 30. PubMed PMID: 29380686; PubMed Central PMCID: PMC5940540.
  18. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S, Abdulmalik J, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Andrade LH, Bruffaerts R, Cardoso G, Cia A, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, de Jonge P, Karam EG, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Lee S, Levinson D, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Ten Have M, Zarkov Z, Kessler RC, Thornicroft G; WHO World Mental Health Survey Collaborators. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety*. 2018 Mar;35(3):195-208. DOI: 10.1002/da.22711. Epub 2018 Jan 22. PubMed PMID: 29356216; PubMed Central PMCID: PMC6008788.
  19. Inoue A, Kawakami N, Eguchi H, Tsutsumi A. Interaction effect of job insecurity and role ambiguity on psychological distress in Japanese employees: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 May; 91(4):391-402. DOI: 10.1007/s00420-018-1288-5. Epub 2018 Jan 11. PubMed PMID: 29327214; PubMed Central PMCID: PMC5908827.
  20. Tsutsumi A, Shimazu A, Eguchi H, Inoue A, Kawakami N. A Japanese Stress Check Program screening tool predicts employee long-term sickness absence: a prospective study. *J Occup Health*. 2018 Jan 25;60(1): 55-63. DOI: 10.1539/joh.17-0161-OA. Epub 2017 Nov 1. PubMed PMID: 29093366; PubMed Central PMCID: PMC5799101.
  21. Nishi D, Susukida R, Usuda K, Mojtabai R, Yamanouchi Y. Trends in the prevalence of psychological distress and the use of mental health services from 2007 to 2016 in Japan. *J Affect Disord*. 2018 Oct 15;239:208-213. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.016. Epub 2018

- Jul 10. PubMed PMID: 30025309.
22. Nishi D, Su KP, Usuda K, Pei-Chen Chang J, Chiang YJ, Chen HT, Chien YC, Guu TW, Okazaki E, Hamazaki K, Susukida R, Nakaya N, Sone T, Sano Y, Ito H, Isaka K, Tachibana Y, Tanigaki S, Suzuki T, Hashimoto K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. The Efficacy of Omega-3 Fatty Acids for Depressive Symptoms among Pregnant Women in Japan and Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SYNCHRO; NCT 01948596). *Psychother Psychosom.* 2018 Dec 12;1-3. DOI: 10.1159/000495296.
  23. Nishi D, Susukida R, Usuda K, Yamanouchi Y. Psychological distress among people in Fukushima prefecture before and after the Great East Japan Earthquake using a nation-wide survey. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Dec;72(12): 878. DOI: 10.1111/pcn.12786. Epub 2018 Nov 5. PubMed PMID: 30324673.
  24. Watanabe K, Kawakami N, Shiotani T, Adachi H, Matsumoto K, Imamura K, Matsumoto K, Yamagami F, Fusejima A, Muraoka T, Kagami T, Shimazu A, Kern M. The Japanese Workplace PERMA-Profiler: A validation study among Japanese workers. *J Occup Health.* 2018; 60(5): 383-393. DOI: 10.1539/joh.2018-0050-OA.
  25. Watanabe K, Kawakami N. Effects of a Multi-Component Workplace Intervention Program with Environmental Changes on Physical Activity among Japanese White-Collar Employees: a Cluster-Randomized Controlled Trial. *Int J Behav Med.* 2018. DOI: 10.1007/s12529-018-9747-7
  26. Eguchi H, Watanabe K, Kawakami N, Ando E, Arima H, Asai Y, Inoue A, Inoue R, Iwanaga M, Imamura K, Kobayashi Y, Nishida N, Otsuka Y, Sakuraya A, Tsuno K, Shimazu A, Tsutsumi A. Psychosocial factors at work and inflammatory markers: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018; 8(8): e022612. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022612.
  27. Imamura K, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Kuribayashi K, Kasai K, Kawakami N. Differences in the Effect of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Improving Nonclinical Depressive Symptoms Among Workers by Time Preference: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2018 Aug 10;20(8):e10231. DOI: 10.2196/10231.
  28. Watanabe K, Sakuraya A, Kawakami N, Imamura K, Ando E, Asai Y, Eguchi H, Kobayashi Y, Nishida N, Arima H, Shimazu A, Tsutsumi A. Work-related psychosocial factors and metabolic syndrome onset among workers: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018. DOI: 10.3233/JAD-171077.
  29. Karyotaki E, Ebert D D, Donkin L, Riper H, Twisk J, Burger S, Rozental A, Lange A, Williams A D, Zarski A C, Geraedts A, van Straten A, Kleiboer A, Meyer B, Ince B U, Buntrock C, Lehr D, Snoek F J, Andrews G, Andersson G, Choi I, Ruwaard J, Klein J P, Newby J M, Schroder J, Laferton J A C, van Bastelaar K, Imamura K, Vernmark K, Bos L, Sheeber L B, Kivi M, Berking M, Titov N, Carlbring P, Johansson R, Kenter R, Perini S, Moritz S, Nobis S, Berger T, Kaldov V, Forsell Y, Lindefors N, Kraepelien M, Bjorkelund C, Kawakami N, & Cuijpers P. Do Guided Internet-Based Interventions Result in Clinically Relevant Changes for Patients with Depression? An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Clin Psychol Rev* (in press).
  30. Watanabe K, Kawakami N, Otsuka Y, Inoue S. Associations among workplace

- environment, self-regulation, and domain-specific physical activities among white-collar workers: a multilevel longitudinal study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018; 15(1): 47. DOI: 10.1186/s12966-018-0681-5.
31. Iwanaga M, Miyamoto Y, Kawakami N. Use of natural products for complementary health approaches among psychiatric outpatients in Japan. *SOJ psychology.* 2018; 5(1): 1-8. DOI: 10.15226/2374-6874/5/1/00145.
32. Iwanaga M, Imamura K, Shimazu A, Kawakami N (2018) The impact of being bullied at school on psychological distress and work engagement in a community sample of adult workers in Japan. *PLoS ONE* 13(5): e0197168. DOI: 10.1371/journal.pone.0197168
33. Inoue A, Kawakami N, Eguchi H, Tsutsumi A. Interaction effect of job insecurity and role ambiguity on psychological distress in Japanese employees: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2018; 91(4): 391-402. DOI: 10.1007/s00420-018-1288-5
34. Imamura K, Asai Y, Watanabe K, Tsutsumi A, Shimazu A, Inoue A, Hiro H, Odagiri Y, Yoshikawa T, Yoshikawa E, Kawakami N Effect of the National Stress Check Program on mental health among workers in Japan: A 1-year retrospective cohort study *J Occup Health* (in press).
35. Erika Obikane, Tomohiro Shinozaki, Daisuke Takagi, Norito Kawakami. Impact of Childhood Abuse on Suicide-Related Behavior: Analysis Using Marginal Structural Models. *Journal of Affective Disorders.* 2018; 234: 224-230. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.034.
36. Xu QY, Fukasawa M, Kawakami N, Baba T, Sakata K, Suzuki R, Tomita H, Nemoto H, Yasumura S, Yabe H, Horikoshi N, Umeda M, Suzuki Y, Shimoda H, Tachimori H, Takeshima T, Bromet EJ. Cumulative incidence of suicidal ideation and associated factors among adults living in temporary housing during the three years after the Great East Japan Earthquake. *Journal of affective disorders.* 2018;232:1-8. DOI: 10.1016/j.jad.2018.01.021.

# 生物統計学／疫学・予防保健学

## 教授

松山裕

## 准教授

大庭幸治

## 助教

篠崎智大、柏原康佑

## 特任助教

竹内由則

ホームページ <http://www.epistat.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

平成 31 年 3 月 31 日現在の構成員は、教授 1(松山裕)、准教授 1(大庭幸治)、助教 2(柏原康佑、篠崎智大)、特任助教 1(竹内由則)、大学院生 7、事務補佐 2、研究生 3、非常勤講師 11 である。

## 教育

平成 4 年度から、疫学・生物統計学に関しては国内では唯一の、学部から大学院への体系化された教育コースを実現している。この一連のコースとして担当する講義は以下の通り：

- 学部：「疫学」、「生物統計学」(医学科 M0「統計学」と共同開講)、「生物統計学実習」、「応用数理」、「臨床・疫学研究の事例」、「医学データの統計解析」、「同実習」、「理論疫学」であり、学科横断講義として「公共健康科学演習 I」を当教室が担当している。
- 大学院：平成 19 年度からは医学系研究科公共健康医学専攻で「医学データの統計

解析」、「医学統計学演習」、「医学研究のデザイン」の 3 講義を担当しており、毎年「課題研究」の指導を受けて入れている。健康科学・看護学専攻博士後期課程では「生物統計学特論 I・II」「疫学・予防保健学特論 I・II」を行っている。医学系研究科全体に対しては共通講義として「医学統計学入門」と「医療・看護・保健分野における情報技術」を担当している。

学部講義では、「疫学」「生物統計学」で学んだ健康・疾病現象の数量的把握についての知識を「生物統計学実習」で実践するという体系的な教育プログラムを採っている。本実習は、市販のインスタントコーヒー(カフェインの有無で比較)をはじめ、快眠や健康をサポートすると謳われているサプリメント、整腸薬、肩こり軽減機器などを、実習用に作成依頼したプラセボを用いて二重盲検試験を行うという本格的な研究作法をプラットフォームとして、研究の計画・実施・発表までを学生自らが研究実施者かつ被験者となり主体的に体験できるよう、20 年にわたり蓄積

してきたノウハウで運用されている。特に、文献検索・批判的吟味・プロトコル作成・データ収集・コンピュータによる統計解析・レポート作成・発表・討論という一連のプロセスを本実習で体験できるような工夫がなされている。学科の公共健康科学専修必修として「臨床・疫学研究の実例」で臨床試験・栄養疫学・環境疫学を含む疫学方法論を、「医学データの統計解析・同実習」で統計解析理論と統計解析ソフト SAS の実行方法を体系立てて指導している。より専門性のある内容について学習意欲のある学生には「応用数理」で線形代数・数理統計の基礎を、「理論疫学」で疫学方法論の基本的枠組みを習得してもらう。

公共健康医学専攻(専門職学位課程)では、医学研究実践を想定した講義を開講している。「医学データの統計解析」では統計的推測の基礎とともに、医学研究で常用される解析手法について実例を中心に講義し、「医学統計学演習」で主要な解析手法について実例を用いて統計解析ソフト JMP による演習を行う。「医学研究のデザイン」では、講義と事例研究に基づいて主要雑誌に掲載されるレベルの研究デザインについて理解するための基礎知識習得を目指している。他に、医学系研究科全体に対する共通講義として「医学統計学入門」と「医療・看護・保健分野における情報技術」を担当している。博士後期課程を対象とした「特論」は主に、専門書および論文の輪読を実施している。

平成 30 年度に指導した卒業論文、修士論文(公共健康医学専攻課題研究)、博士論文はそれぞれ 0 名、2 名、3 名であった。

## 研究

当教室で研究を行っているテーマを大別すると(1) 臨床試験の方法論、(2) time-to-event データの解析や因果推論などの医学データ解析

の方法論、(3) 胃がんを主な対象とした個票データに基づく国際的メタアナリシス事業への参加、(4) 動脈硬化を主な対象疾患とした(前向きメタアナリシスによる)大規模疫学研究のコーディネーションとデータ解析、(5) QOL 調査票や評価尺度の信頼性・妥当性の研究、およびこれらを用いた実証的研究、(6) 医療技術の経済的評価に関する研究に分けられる。

平成 13 年度に当教室の教官(当時)が中心となり、研究者主導の疫学・臨床試験を支援することを主な目的として設立された NPO 法人・日本臨床研究支援ユニット(現・EP クルーズ株式会社)では、日本各地で実施されている地域コホート研究をデータ標準化のもとに統合する日本動脈硬化縦断研究(JALS;約 12 万人を追跡)、乳がん・肝細胞がん・膵がん・糖尿病・慢性腎臓病などの大規模臨床研究のデータセンターを担当し、教員・大学院生もこれら実践研究に参加していた。

この経験を活かす形で、当研究室では基礎・臨床あるいは予防を問わず、医学研究の統計的側面に関し多くの研究指導・研究協力を他研究室および学外の研究者に対して行っている。指導・協力の形態もデータ解析から、より本質的な研究計画立案に重みに移行しつつある。生物統計学の分野は、わが国では欧米に比べ極端な人材不足であり、また生物統計学の重要性が研究者に浸透するにつれ、これらのコンサルテーションの需要はますます増えている。東京大学附属病院・臨床研究支援センターと協力しながら、東京大学附属病院に関係する臨床研究の研究計画策定・統計解析の支援も行っている。

また、平成 28 年度より国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)が開始した産官学協働事業である「生物統計家育成支援事業」に東京大学として参画している(代表:松山裕教

授)。本事業は、国内の臨床研究実施機関・研究センター等での活躍できる生物統計業務を担う実務家育成を目標に、博士前期(修士)課程の教育・研修プログラムの作成と実践を行うものである。当研究室スタッフも研究協力者として本事業に参画し、これまでの教育実績と研究サポート実績を活用し、日本ひいては世界の臨床研究の未来へ向けて生物統計家育成を支援していく体制である。

### 出版物等

1. Obikane E, Shinozaki T, Takagi D, Kawakami N. Impact of childhood abuse on suicide-related behavior: analysis using marginal structural models. *J Affect Disord.* 2018;234:224–230.
2. Kawahara T, Fukuda M, Oba K, Sakamoto J, Buyse M. Meta-analysis of randomized clinical trials in the era of individual patient data sharing. *Int J Clin Oncol.* 2018;23:403–409.
3. Yamazaki Y, Oba K, Matsui Y, Morimoto Y. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Anesth.* 2018;32:167–173.
4. Hagiwara Y, Ohashi Y, Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sakamoto H, Morinaga S, Kainuma O, Imai K, Sata N, Hishinuma S, Ojima H, Yamaguchi R, Hirano S, Sudo T. Health-related quality of life of adjuvant chemotherapy with S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: results from a randomized phase III trial (JASPAC 01). *Eur J Cancer.* 2018;93:79–88.
5. Takeuchi Y, Shinozaki T, Matsuyama Y. A comparison of estimators from self-controlled case series, case-crossover design, and sequence symmetry analysis for pharmacoepidemiological studies. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18:4.
6. Hagiwara Y, Shiroywa T, Shimosuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of adverse events on health utility and health-related quality of life in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results from the SELECT BC study. *Pharmacoeconomics.* 2018;36:215–223.
7. Takeuchi Y, Shinozaki T, Kumamaru H, Hiramatsu T, Matsuyama Y. Analyzing intent-to-treat and per-protocol effects on safety outcomes using a medical information database: An application to the risk assessment of antibiotic-induced liver injury. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17:1071–1079.
8. Tabuchi T, Shinozaki T, Kunugita N, Nakamura M, Tsuji I. Study Profile: The Japan “Society and New Tobacco” Internet Survey (JASTIS): a longitudinal internet cohort study of heat-not-burn tobacco products, electronic cigarettes and conventional tobacco products in Japan. *J Epidemiol.* 2018, online.
9. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Oba K. Does postoperative morbidity worsen the oncological outcome after radical surgery for gastrointestinal cancers? A systematic review of the literature. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017;1:11–23.

- 
10. Kashiwabara K, Matsuyama Y.  
Reasonable two-stage adaptive designs for single-arm phase II clinical trials. *Pharm Stat* 2018;17:770–780.
  11. Hagiwara Y, Fukuda M, Matsuyama Y.  
The number of events per confounder for valid estimation of risk difference using modified least-squares regression. *Am J Epidemiol.* 2018;187:2481–2490.
  12. Taniguchi Y, Kitamura A, Shinozaki T, Seino S, Yokoyama Y, Narita M, Amano H, Matsuyama Y, Fujiwara Y, Shinkai S. Trajectories of arterial stiffness and all-cause mortality among community-dwelling older Japanese. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(7):1108–1113.

(主要なものに限る)

# 医療倫理学／健康増進科学

## 教授

赤林 朗

## 准教授

瀧本 禎之

## 講師

中澤 栄輔

## 助教

山本 圭一郎

ホームページ <http://www.ethps.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

医療倫理学・健康増進科学分野の前身は保健管理理学教室である。

旧保健管理理学教室は、1967年に設立され、1974年に田中恒男博士が最初の主任教授として着任した。田中教授は日本の地域健康管理システムの開発に大きく貢献し、地域健康管理に関する保健管理システムとデータ管理システムの理論に関する多数の論文を発表するとともに、健康総合科学科の前身である保健学科の設立から携わった。

1985年に、郡司篤晃博士が二代目教授として着任した。郡司教授は、大きく二つの研究プロジェクトを担当した。一つ目は、身体活動と不活動の健康影響に関する国際研究、二つ目は保健管理システムに関する研究で、特に保健経済と医療の質に関する研究である。

1996年に、保健管理理学教室は健康増進科学分野と旧保健経済学分野の二つの分野に分離された。両分野は大学院医学系研究科に設立された。1996年から健康増進科学分野は川久保清博士が助教として担当し、1998年に保健経済学分野の教授として小林康毅博士が着任した。小林教授は主に日

本の医療政策に関する研究を行った。

2001年に、小林教授は同大学大学院医学系研究科公衆衛生学の主任教授として異動した。

2002年からは、現在の主任教授である赤林朗博士が小林教授の後任として着任し、保健経済学分野は医療倫理学分野となった。健康増進科学分野は、川久保清助教授の転任に伴い、2007年より李廷秀准教授が、その後、2017年より、瀧本禎之准教授が担当（医療倫理学分野と兼担）するようになった。

医療倫理学・健康増進科学分野の平成30年度の構成員は、教授1、准教授1、講師1、助教1、技術専門職員1、事務補佐員3人である。その他、特任助教1人、特任研究員6人、客員研究員5人、大学院非常勤講師6人、学部非常勤講師3人で、研究・教育にあたっている。

大学院生は、博士課程5人、修士課程1人である。

## 教育

学部教育：医療倫理学・健康増進科学分野が平成30年度に担当した学部講義・実習は以下の通

りである。

医学科

- (1) 医療倫理 (M2)
- (2) M4 臨床統合講義 (医療倫理) (M4)
- (3) M4 臨床統合講義 (医療倫理・老年病科) (M4)
- (4) 社会医学講義 (M4)

健康総合科学科

- (1) 生命・医療倫理 I (2年、必修、2単位)
- (2) 生命・医療倫理 II (3年、選択、2単位)
- (3) 臨床倫理 (3年、選択、2単位)
- (4) 公衆衛生倫理 (4年、選択、2単位)
- (5) 健康行動の理論と科学 (4年、必修、2単位)
- (6) 公共健康科学演習 II (4年、必修、2単位、保健社会学教室と)

全学

- (1) 初年次ゼミナール (理科) (1年、必修、2単位、公衆衛生学分野と)
- (2) グローバル生命倫理 (全学年、選択、2単位)

その他、健康総合科学概論、公共健康科学統合講義 II の講義の一部を担当した。

大学院教育：医療倫理学分野では、医療倫理学特論 I、II、演習 I、II、実習 I、II を、健康増進科学分野では、健康増進科学特論 I、II、演習 I、II、実習 I、II を担当した。また、教室での研究会を定期的に行い、教室員の教育・研究指導に努めている。

なお、教員は、高知大学 (医療コミュニケーション学)、広島大学 (生命・医療倫理特論、生命医療倫理学)、帝京大学 (医療倫理学)、神田外語大学 (自然科学概論 I、II)、東邦大学 (全人的医療人教育 II「倫理」)、学習院大学 (応用倫理学)、埼玉県立大学 (緩和ケアにおける倫理的課題)、神奈川大学 (社会経済学)、東洋大学 (政治経済学 A、B)、関東学院大学 (近代経済学史)、東京有明医療大学 (哲学)、玉川大学 (ロジック) など他大学の教育の協力をおこなった。

## 研究

医療倫理学分野では、医療に関わる政策決定や臨床現場での倫理的判断の基礎となる倫理・哲学的理論、生命・医療倫理学のトピックスについて、人文・社会科学的方法論を用いて多彩な教育研究を行っている。授業では、医療倫理学に関する諸問題を理解するだけにとどまらず、倫理的な考え方を身に付けることを重視しているため、全体講義や文献講読のほか、グループ・ディスカッションや演習などにも重点を置いている。

なお、「東京大学生命・医療倫理教育研究センター」(CBEL) では、① ライフサイエンス・医療技術が日本社会および国際社会にもたらす倫理的・法的・社会的諸問題に関して学際的に研究すると共に、② 国内外の研究拠点と連携することで、質の高い国際ネットワークを形成している (GABEX プロジェクト)。そして、③ 政策、研究および臨床という実践の場に適した教育プログラムを提供している。これら ①～③ により、今後リーダーシップを発揮して国際的にも活躍できる高度な人材を養成し、次世代の国際標準となる生命・医療倫理の教育・研究拠点となることを目的としている (<http://www.cbhel.jp/>)。

主な研究テーマ

- (1) 医療倫理学総論・歴史
- (2) 倫理学の諸理論 (規範理論とメタ倫理学)
- (3) 政治理論 (正義論)
- (4) 医療資源の配分
- (5) 臨床研究や疫学研究における倫理
- (6) 倫理委員会
- (7) インフォームド・コンセント
- (8) 守秘義務
- (9) 情報開示
- (10) 脳死・臓器移植
- (11) 遺伝子医療
- (12) 安楽死・尊厳死

(13) 人工妊娠中絶の倫理性  
など

### 出版物等

1. Akabayashi A, Nakazawa E, Caplan AL. Gene editing: who should decide? *Nature*. 2018 Dec;564(7735):190. doi: 10.1038/d41586-018-07720-3.
2. Akabayashi A, Nakazawa E, Ino H, Ozeki-Hayashi R, Jecker NS. Sacrificing the Fukushima 50 again? *J Public Health*. 2018 Aug 28. doi: 10.1093/pubmed/fdy143.
3. Akabayashi A, Nakazawa E, Jecker NS. Japan must tighten up clinical trial of stem cells for heart failure. *Nature*. 2018 Aug; 560(7719):431. doi: 10.1038/d41586-018-06015-x.
4. Akabayashi A, Nakazawa E, Jecker NS. Endangerment of the iPSC stock project in Japan: on the ethics of public funding policies. *J Med Ethics*. 2018;44(10):700-702. doi: 10.1136/medethics-2018-105024.
5. Akabayashi A, Nakazawa E, Jecker NS. What are considered 'good facts'? *J Med Ethics*. Published Online First: 18 February 2019. doi: 10.1136/medethics-2018-105333.
6. Akabayashi A, Nakazawa E, Jecker NS. The world's first clinical trial for an aplastic anemia patient with thrombocytopenia administering platelets generated from autologous iPSC cells. *Int J Hematol*. 2019 Feb;109(2):239-240. doi: 10.1007/s12185-018-02565-y.
7. Akabayashi A, Nakazawa E, Ozeki-Hayashi R, Tomiyama K, Mori K, Demme RA, Akabayashi A. Twenty years after enactment of the organ transplant law in Japan: Why are there still so few deceased donors? *Transplant Proc*. 2018 Jun;50(5):1209-1219. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.078.
8. Akabayashi A, Nakazawa E, Uetake Y. Two major concerns surrounding governmental approval of tumourectomized kidney transplants in Japan. *Nephrology and Renal Diseases*. 2018;3(2):1-2.
9. Arai N, Takimoto Y, Nakazawa E, Akabayashi A. Considerations on the factors influencing living kidney donors' autonomous decision-making: A systematic literature review. *Transplant Proc*. 2018 Dec;50(10): 3036-3044. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.06.015.
10. Nakazawa E, Maeda S, Yamamoto K, Akabayashi A, Uetake Y, Shaw MH, Demme RA, Akabayashi A. Reuse of cardiac organs in transplantation: an ethical analysis. *BMC Med Ethics*. 2018 Aug 17;19(1):77. doi: 10.1186/s12910-018-0316-z.
11. Nakazawa E, Shimanouchi A, Akabayashi A, Akabayashi A. Should the Japanese government support travels for transplantation as a policy under the National Health Insurance system? *Transpl Int*. 2018 Jun;31(6):670-671. doi: 10.1111/tri.13156.
12. Nakazawa E, Tsuchiya A. 2018. Polarity of Public Perception over General Consent: Survey on Consciousness of Healthy Japanese Participants in Brain Database Projects. *Annals of Bioethics and Clinical Applications*. 2018;1(1):000102.
13. Nakazawa E, Yamamoto K, Akabayashi A. Fairness and Desert: A Critique of the Random Selection Criterion in Clinical Trials. *Am J Bioeth*. 2018 Apr;18(4):81-82. doi: 10.1080/15265161.2018.1444818.
14. Nakazawa E, Yamamoto K, Akabayashi A, Akabayashi A. Regulations on Genome Editing of Human Embryos in Japan: Our Moral Moratorium. *Camb Q Healthc Ethics*. 2018 Jul;27(3):360-365. doi: 10.1017/S0963180117000743.
15. Nakazawa E, Yamamoto K, Ozeki-Hayashi R,

- Akabayashi A. A global dialogue on withholding and withdrawal of medical care: An East Asian perspective. *Am J Bioeth* 2019;19(3):50-52.
16. Sadato N, Morita K, Kasai K, Fukushi T, Nakamura K, Nakazawa E, Okano H, Okabe S. Neuroethical Issues of the Brain/MINDS Project of Japan. *Neuron*. 2019 Feb 6;101(3):385-389.  
doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.006.
17. Takahashi S, Johnston J, Patrizio P. Lessons from the premature adoption of preimplantation embryo testing. *Genet Med*. 2018 Sep 28. doi: 10.1038/s41436-018-0314-z.
18. Toda S, Nakazawa E, Yamamoto K, Akabayashi A. From “cannot” function to “might” function: Assessment of actual levels of consciousness and potential consciousness in patient care: Japanese experiences. *AJOB Neurosci*. 2018 Mar;9(1):20-22.  
doi: 10.1080/21507740.2018.1425762.
19. Toda S, Yamamoto K, Nakazawa E, Akabayashi A. Bridging matters of uncertainty: The importance of focusing on the “state in between” for disorders of consciousness. *AJOB Neurosci*. 2018 Jun;9(2):83-84.  
doi: 10.1080/21507740.2018.1466836.
20. Yoshida S, Tamate S. CQ Review; The Future of Bioethics: International Dialogues (Akabayashi A, ed. Oxford University Press. 2014). *Camb Q Healthc Ethics*. 2019 Jan;28(1):186-188.
21. 及川正範, 中澤栄輔, 瀧本禎之, 赤林朗. バイオバンクと市民参加 — 医学研究における「参加」概念に関する文献調査. *生存科学*. 2018, 28(2), p.137-151.
22. 玉手慎太郎. 訳者コメンタリー: ICは何のためにあるのか?: 自己解釈と自律の多様性. *CBEL Report*. 2018, 1(1), p.15-16. (赤林朗, スリングズビー BT. インフォームド・コンセント再訪: 日本とアメリカ. 玉手慎太郎訳. *CBEL Report* 2018, 1(1), p.5-14.)
23. 玉手慎太郎. 健康の自己責任論に対する2つの反論とその前提. *医学哲学・医学倫理*. 2018, 36, p.42-51.
24. 筒井晴香. 訳者コメンタリー: 生活の質改善のための移植はどのような倫理的問題をもたらすか. *CBEL Report*. 2018, 1(1), p.48-49. (カプラン AL, パープス D. 臓器移植の倫理における静かな革命. 筒井晴香訳. *CBEL Report*. 2018, 1(1), p.40-47.)
25. 中澤栄輔. 研究における倫理的配慮 — 研究参加者保護と研究者の徳. *女性心身医学*. 2018, 22(3), p.215-218.
26. 三羽恵梨子, 中澤栄輔, 山本圭一郎, 瀧本禎之, 赤林朗. 出力型 Brain-Computer Interface に関する倫理的論点とその考察 — 体系的な文献レビューに基づいて. *生命倫理*. 2018, 28(1), p.61-71.
27. 吉田修馬. 訳者コメンタリー: 健康や医療を論じる政治哲学. *CBEL Report*. 2018, 1(1), p.38-39. (ジェッカー NS. 年齢に関連する健康格差と医療格差: ライフステージ・アプローチ. 吉田修馬訳. *CBEL Report*. 2018, 1(1), p.17-37.)
28. 吉田達見, 山本圭一郎, 中澤栄輔, 瀧本禎之, 赤林朗. ドナー交換腎移植の現状と日本におけるその展望 — システムティック・レビューを通じて. *生命倫理*. 2018, 28(1), p.87-98
29. 新井奈々. 【術前診察 基本の「き」】麻酔のインフォームドコンセント ちょっとしたスキルとマクロな視点が必要! *LiSA*. 2018, 25(4), p.438-442.
30. 生澤繁樹, 室井麗子, 玉手慎太郎, 田畑真一, 市川秀之, 山本圭, 関根宏朗. コロナウィルス: ポスト基礎付け主義と規範の行方 — 政治と教育から問いなおす. *近代教育フォーラム*. 2018, 27, p.136-144.
31. 瀧本禎之. 【心理職も知らないと困る医療現場の常識】医療倫理. *臨床心理学*. 2018, 18(6), p.652-654.
32. 玉手慎太郎. 書評 井上彰著『正義・平等・責任 — 平等主義的正義論の新たなる展開』社会

- と倫理. 2018, 33, p.188-192.
33. 玉手慎太郎. 書評 齊藤尚著『社会的合意と時間——「アローの定理」の哲学的含意』経済学史研究. 2018, 60(1), p.205-206.
34. 中澤栄輔, 赤林朗. 医の倫理教育の課題. 『医の倫理の基礎知識 2018年版』日本医師会. 2018. [http://www.med.or.jp/doctor/rinri/i\\_rinri/a05.html](http://www.med.or.jp/doctor/rinri/i_rinri/a05.html)
35. 医学研究・臨床試験の倫理 — わが国の事例に学ぶ. 井上悠輔, 一家綱邦 編. 日本評論社, 2018年, 分担執筆: 山本圭一郎. 第2部 Case 1, pp.20-35, 分担執筆: 中澤栄輔. 精神疾患と被験者研究 — ツツガムシ病感染実験事案, pp.107-121.
36. 支配の政治理論. 田上孝一 編著. 社会評論社, 2018年, 分担執筆: 玉手慎太郎. 第4章 アダム・スミスの支配論: 支配を必要としない社会のしくみを描く, pp.60-75, 分担執筆: 三羽恵梨子. 第14章 バイオテクノロジーと支配: フーコーの司牧権力の観点から, pp.209-224.
37. 酸っぱい葡萄: 合理性の転覆について. ヤン・エルスター 著, 玉手慎太郎 訳. 勁草書房, 2018年
38. 生命倫理のレポート・論文を書く. 松原洋子, 伊吹友秀 編. 東京大学出版会, 2018年, 分担執筆: 中澤栄輔. 生命倫理はなにを問うのか, pp.17-38, コラム 2 自分の体験を記述する, pp.167-173.

# 看護管理学／看護体系・機能学

## 准教授

武村雪絵

## 助教

國江慶子

市川奈央子

## 特任助教

木田亮平

ホームページ <http://nurs-adm.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

当教室の前身は、1954（昭和29）年に医学部衛生看護学科に開設された基礎看護学講座である。衛生看護学科は基礎医学系2講座と看護系6講座の計8講座で構成されていたが、1965（昭和40）年の保健学科への学科名称変更に伴って看護系講座が1講座のみに縮小されたため、当教室の名称は看護学講座となり、学科における看護学教育のほとんどを担うことになった。1992（平成4）年4月、学科名称は再度、保健学科から健康科学・看護学科に変更され、看護系2講座が増設されたので、講座名称は基礎看護学講座に戻された。その後、1996（平成8）年4月の大学院部局化に伴い、基礎看護学講座は看護管理学分野と看護体系・機能学分野という2つの大学院分野となった。2分野になった後も、両分野は一体として運営されている。また、学部教育については、従来どおり、基礎看護学教室として担当している。

## 教育

### 学部教育

2018（平成30）年度学部教育では、健康総合科学科共通必修科目として2年次に看護学概論（講

義：1単位）、看護科学専修必修科目として、基礎看護学Ⅰ（講義・演習：2単位）、3年次に看護科学専修必修科目として、看護支援技術論（講義・演習：2単位）及び基礎看護学実習（実習：2単位）、4年次に看護科学専修必修科目として、看護管理学（講義：1単位）、看護管理学実習（実習：1単位）、選択科目として、基礎看護学Ⅱ（講義：2単位）を開講している。

看護学概論では、看護を学ぶ上で基礎となる看護の構成概念や機能を理解し、看護の諸理論、看護の対象や看護の実際について講義や討論、及び多職種連携教育を通じて学ぶ。基礎看護学Ⅰでは、人を理解し援助するための知識・技術を身につけることを目的とし、患者に適切なケアを提供するための思考過程、患者を知る技術、患者を援助する技術、患者の環境を整える技術を、講義や演習、早期体験実習を通して学ぶ。看護支援技術論では、ヘルスアセスメントに必要なフィジカルエグザミネーション、臨床場面での基本的な援助技術について、学問的な根拠と実践を前提にした知識・方法について学ぶ。看護過程の展開は事例を通して演習する。つづいて行われる基礎看護学実習では、実習期間中入院患者を受け持ち、講義や演習で学

んだ患者・看護師関係の構築、患者理解、看護過程の展開、基本的技術を臨床場面に適用する。看護管理学では、看護管理過程、組織と人の管理、キャリアと生涯学習、医療安全と質保証、医療情報学、チーム・コミュニケーションについて講義と討議を通じて学ぶ。看護管理学実習では、講義をふまえ、病院における看護管理の実際や各部門の役割について学び、看護管理者との話し合いを通して看護管理の視点を養う。選択科目である基礎看護学Ⅱでは、看護に関わる多様な専門家の講義と討議を通じて専門職としての視点を養う。

#### 大学院教育

大学院教育では、看護管理学特論Ⅰ(2単位)、看護管理学特論Ⅱ(2単位)および看護体系・機能学Ⅰ(2単位)、看護管理学実習Ⅰ(4単位)、看護管理学実習Ⅱ(4単位)、看護管理学演習Ⅰ(4単位)、看護管理学演習Ⅱ(4単位)を開講している。

看護管理学特論Ⅰ・Ⅱでは組織と人の管理に関する基盤となる理論や、看護学や看護実践を取り巻く環境、政策過程について、講義、演習および研究論文抄読を通じて学び、組織を研究する際、あるいは、組織に関わる際に必要となる知識やパースペクティブを得る。

看護体系・機能学特論Ⅰでは、関連領域の理論や先行研究の文献抄読および討議を行う。

看護管理学実習Ⅰ・Ⅱ、看護管理学演習Ⅰ・Ⅱでは、関連分野の文献抄読や、研究室の大学院生や教員等のメンバーの研究に関する討議を行う。

#### 研究

当研究室では、患者、看護職及びその他の医療従事者、組織、社会のすべてに幸せをもたらすために、人や組織が潜在的にもつ力を最大限に引き出す仕組みや方法を明らかにすることを目指している。

#### 組織事象を描くための研究手法の開発

看護管理学の発展と臨床への貢献のためには、組織事例から丁寧に「知」を抽出し蓄積することが必要と考えている。そのために、実際に組織事例の分析を進めながら、複数の事例から個人・施設を超えて共通する現象を明らかにし、複雑な組織事象を職場や組織のダイナミックなプロセスとして描き出す研究手法の開発に取り組んでいる。例えば、複数組織事例研究による職場体験の抽出や、支援者・参加者の体験から組織運営の支援プロセスの描出などの研究を行っている。

#### 効果的な組織運営／組織の活性化に役立つ知の発見

患者や家族、社会の人々に良質なケアを提供するためには、看護管理者を含めて働く人々が自らの力を最大限に発揮し、効果的に機能できることが大切である。そのための鍵となる要素とプロセスを明らかにすることを目指して研究を行っている。具体的には、東日本大震災後の福島県内の看護組織管理の事例研究を通じて、危機時の看護組織運営に関する実践モデルを構築する研究や、看護管理者のコンピテンシーやリーダーシップがスタッフの成長や職業コミットメント、職務行動、職務満足感、職場風土、退職率とどのように関連しているかを明らかにする研究などに取り組んでいる。

#### スタッフ／チームが力を発揮できる職場づくり

個人の成長支援、チーム・組織の発展、個人やチームを取り巻く環境や仕組みの改善など、スタッフやチームが内に持つ力を最大限発揮できる職場づくりに資する研究に取り組んでいる。例えば、看護職の組織学習、組織内コミュニケーション、組織内役割、看護職の感情や心理的影響などをテーマに研究を行っている。

良質な医療・看護を持続的に提供する仕組みづくり

看護人材確保やその質の維持、組織環境での仕組みづくりなど持続可能な組織やケア環境づくりに資する研究に取り組んでいる。例えば、看護職の専門職性の発展やキャリアパス、潜在看護職の復職、病院内の部署機能や病室の構造に着目した研究がある。本年度は、厚生労働科学特別研究事業として、看護職及び医療機関等に対する就労や雇用に関する実態調査も実施した。

### 出版物等

1. 磯部環, 石井絢子, 山本則子. UCLA 大学病院における看護管理. 月刊ナーシング. 38(13): 66-69. 2018.
2. 武村雪絵, 玉井奈緒, 山本則子. 特集: アジアの大学を知る 日本の看護研究力を高める—各大学の施設報告2 シンガポール国立大学. 看護研究. 51(7): 634-640. 2018.

# 家族看護学

## 教授

上別府圭子

## 講師

佐藤伊織

## 助教

キタ幸子、副島堯史

ホームページ <http://www.fn.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

家族看護学講座は、平成4年度に新設され、平成30年度の構成員は、教授1、非常勤講師6、講師1、助教2、大学院博士後期課程10、修士課程4、客員研究員28、事務職員3名である。

## 教育

医学部健康総合科学科において、看護科学専修の学生を対象に小児看護学(3年生は講義2単位、保育所・特別支援学校実習1単位、4年生は講義2単位、病棟実習1単位)および統合実践実習、全学科生を対象に家族と健康2単位、ヘルスコミュニケーション学1単位を担当し、全体で講義7単位、実習3単位の教育を行なっている。大学院教育では、家族看護学特論I、II各2単位と家族看護学演習I、II、実習I、II、各4単位計16単位、医学集中実習「トランスレーショナルリサーチ看護学入門」2単位を担当している。

## 研究

当教室・分野では、いわゆる健常な家族および看護や介護を必要とする家族員を抱えた家族に関して、周産期から高齢期までさまざまな発達段階にある家族を対象とした研究を行なっている。

現在進行中のテーマは、

- 1) 産後うつ重症化予防および児童虐待予防に関する研究
- 2) 慢性疾患をもつ子どもと養育者のためのQOL尺度開発
- 3) 小児がん経験者の晩期合併症のケアと教育・復学・就労支援
- 4) 医療的ケアを要する子どものいる家族の介護負担と社会サービスの利用行動
- 5) 死にゆく患者とその家族への援助(QOL、家族機能に関する研究)
- 6) 認知症高齢者を抱える家族の生活支援
- 7) 慢性疾患をもつ子どもと家族の移行期支援

「小児がん経験者の晩期合併症の実態」、「小児がん経験者の復学支援」に関する研究は、平成16～18年度文部科学省科学研究費補助金による研究から引き続き、日本医療研究開発機構(AMED)革新的がん医療実用化研究事業や文部科学省科学研究費助成事業として、全国の小児がん研究者や患者・家族支援団体と協力しながら研究を進めている。さらに発達段階(小児・成人)や疾患の有無を問わず、さまざまな人のQOL向上を目指した研究に取り組んで来た経験から、平成24年4月より「QOL研究センター」を設立し、さらに組

織的な QOL 研究の計画・実施と知の蓄積、統合、発信を行っている。平成 23 年の東日本大震災により甚大な被害を受けた地域において、がん罹患した子どもとその家族が経験するさまざまな経験を明らかにすることをねらいとした研究も行っている。

平成 30 年度は、小児慢性疾患患者において課題となっている「成人科医療への移行」や「患者の自立・自律」といったトランジションに関する研究をさらに推進した。平成 28 年より継続して、トランジション外来において、先天性心疾患やてんかん、染色体異常、血液疾患、内分泌疾患を抱える患者に移行期支援を行っている。その上で、患者が自身の疾患について、情報の整理や周囲とのコミュニケーションを促進するために、「マイヘルスパスポート」を作成することの有効性を無作為比較試験により証明した。また、造血幹細胞移植を受けた患者への長期フォローアップや小児がん患者の復学支援チェックリストの開発も東京大学医学部附属病院と共同で行っている。

さらに、家族ケア症例研究会を定期的に開催し、近隣の看護系大学や医療機関、教職員との連携をもとに家族看護の実践に関する理解を深め、家族看護学の臨床・研究の質の向上および家族看護学の確立をめざしている。

### 出版物等

1. Shimada H, Kada A, Shima H, Tono C, Yuza Y, Kurosawa H, Watanabe A, Ito M, Uryu H, Kamibeppu K, Kiyokawa N, Adachi S, Saito AM and Tanizawa A. Rationale and design of a Prospective, Multicentre, Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial of Paediatric Patients with Chronic Myeloid Leukaemia with Sustained Complete Molecular Response (STKI-14). *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, 2018 Mar; 67(1): 7-13.
2. Niiyama H, Kontkanen I, Paarvilainen E, Kamibeppu K. A comparison of personality maturity among Japanese youth and Finnish young adult students: A cross-sectional study using Erikson Psychosocial Stage Inventory and Sense of Coherence Scale. *International Journal of Adolescence and Youth*, 2018 Feb; 23(4): 482-495.
3. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe K, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Employment status and termination among survivors of pediatric brain tumors: a cross-sectional survey. *International Journal of Clinical Oncology*. 2018 Oct; 23(5): 801-811.
4. Nakamura M, Kita S, Kikuchi R, Hirata Y, Shindo T, Shimizu N, Inuzuka R, Oka A, Kamibeppu K. A qualitative assessment of adolescent girls' perception of living with congenital heart disease: Focusing on future pregnancies and childbirth. *Journal of Pediatric Nursing*. 2018 Jan-Feb; 38: e12-e18.
5. Fukui C, Sakka M, Amiya RM, Sato I, Kamibeppu K. Validation of family conflict scales for family caregivers of persons with dementia in long-term care facilities and exploration of family conflicts and support. *International Psychogeriatrics*. 2018 May; 30(5): 749-759.
6. Kikuchi R, Mizuta K, Urahashi T, Sanada Y, Yamada N, Onuma E, Sato I, Kamibeppu K. Quality of life after living donor liver transplant for biliary atresia in Japan. *Pediatrics International*. 2018 Feb; 60(2): 183-190.
7. Kasahara-Kiritani M, Matoba T, Kikuzawa S, Sakano J, Sugiyama K, Yamaki C, Mochizuki M, Yamazaki Y. Public perceptions toward mental illness in Japan.

- 
- Asian Journal of Psychiatry. 2018 Jun; 35: 55-60.
8. Komachi M, Kamibeppu K. Association between resilience and acute stress symptoms at early admission to the intensive care unit. *Mental Health & Prevention*. 2018 Mar; 9: 34-41.
  9. Sanjo M, Morita T, Miyashita M, Sato K, Kamibeppu K, Tsuneto S, Shima Y. Are bereaved family members satisfied with information provision about palliative care units in Japan? *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2018 Feb; 35(2): 275-283.
  10. Kamibeppu K, Fukuzawa R. Trajectory Equifinality Approach: TEA. *Japanese Journal of Research in Family Nursing*. 2018 Sep; 24(1): 123-125.
  11. Maruyama A, Fukuzawa R, Otomo E, Kamibeppu K. Temporal perspectiveness of mothers regarding their babies prenatally diagnosed with congenital heart defects: Evolution and turning points on meanings of "normalcy". *Japanese Journal of Research in Family Nursing*. 2018 Sep; 24(1): 62-73.
  12. Ikeda K, Sato I, Kamibeppu K. Intervention for siblings of hospitalized children with cancer: Contents and impacts of shared information. 2018 Sep; 13(1): 61-73.

# 地域看護学／行政看護学

## 教授（兼任）

山本則子

## 講師

成瀬昂

## 助教

寺本千恵、岩崎りほ

## 特任助教

藤崎万裕

ホームページ <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/chn/>

## 沿革と組織の概要

地域看護学教室は1992年に発足し、1998年に地域看護学分野と名称が変更された。2006年度より、健康科学・看護学専攻に保健師コースが新設されたことにより、行政看護学分野も兼ねている。さらに、2014年度から修士課程での保健師教育コースが開設され、本分野が課程の責任教室となっている。

構成員は、教授（兼任）1名、講師1名、助教3名（うち兼任1名）、大学院生9名（うち修士4名、博士5名）である。他に非常勤講師9名、客員研究員8名である。

## 教育

### 1. 学部教育

本分野が担当している学部学生に対する教育は以下の通りである。

#### 1) 在宅看護論（3年、2単位）

在宅療養者をとりまく社会状況や保健医療福祉のしくみの理解を踏まえて、在宅療養者の生活や健康上の問題に対する個別的・家族的アプローチの方法、ケアプランの組み方、ケアの提

供方法、ケア・システムなどに関する講義を行う。

#### 2) 地域看護学（4年、2単位）

地域で生活している個人、家族、特定集団を対象に、健康増進、疾病の予防と回復、日常生活や社会生活への適応を図るための方法論と基盤となる理論について講義する。

#### 3) 在宅看護学実習（3年・4年、2単位）

地域で生活しながら療養する人々とその家族を理解し、在宅での看護の基礎を学ぶ。また在宅で提供する看護を理解し、基礎的技術を身に付け他職種と協働する中での看護の役割を理解する。具体的には、訪問看護ステーションと地域包括支援センター等で実習を行う。

### 2. 大学院教育

大学院生の教育内容は以下の通りである。

#### 1) 地域看護学特論Ⅰ（2単位）

コミュニティレベルの健康およびその理論・実践・研究と地域看護活動の方法論の一つである地域組織活動の理論と応用を学ぶ。

#### 2) 地域看護学特論Ⅱ（2単位）

地域看護学に関する研究の現状と課題、および地域看護学研究の方法論について学ぶ。

- 3) 地域看護学演習Ⅰ、Ⅱ、同実習Ⅰ、Ⅱ (8単位)  
地域看護学に関連した学術論文の抄読や、研究計画・進捗状況の検討を毎週1回の抄読会で行っている。また、毎月第3金曜日の夕刻には、地域看護学に関連した学際的な研究分野の外部講師を招聘し、様々なテーマで教室研究会を行っている。
- 4) 支援技術論Ⅰ (保健師教育科目、2単位)  
地域住民への個別指導・集団指導を行う際の知識と技術を習得することを目的とし、基盤となる理論を学ぶ。
- 5) 支援技術論Ⅱ (保健師教育科目、2単位)  
地域住民への個別指導・集団指導を行う際の知識と技術を習得することを目的とし、ライフステージ別・健康課題別に健康問題の根拠法令、支援システム、具体的な活動を学ぶ。
- 6) 公衆衛生看護学Ⅰ (保健師教育科目、2単位)  
公衆衛生看護学の歴史、世界の動向、基盤となる概念を学ぶ。地域診断の演習を行う。
- 7) 公衆衛生看護学Ⅱ (保健師教育科目、2単位)  
公衆衛生看護学の倫理、基盤となる概念、産業保健活動を学ぶ。
- 8) 公衆衛生看護学Ⅲ (保健師教育科目、2単位)  
保健師実習に向けた準備を行う。実習地域の地域診断の他、健康教育や保健指導などの準備をする。
- 9) 行政看護学特論 (保健師教育科目、2単位)  
公衆衛生看護実践に関わる健康政策を倫理的思考で議論する能力、事業化および施策化能力、リーダーシップを養うことを目的とする。公共哲学、施策化、リーダーシップについて学ぶ。
- 10) 公衆衛生看護学実習Ⅰ (保健師教育科目、1単位)  
対象者の個別支援もしくは特定の公衆衛生看護管理活動に着目し、継続的な活動展開を学ぶ。
- 11) 公衆衛生看護学実習Ⅱ (保健師教育科目、4単位)

公衆衛生看護活動が展開されている場で実践に参加、もしくは見学することによって、地域の特性を踏まえて健康課題をとらえ、地域で生活する人々の健康を守るしくみや活動展開を学ぶ。さらに、地域ケアシステムの構築や施策化などの公衆衛生看護管理能力を養うとともに、情報収集・分析の過程で公衆衛生看護学の実践的研究能力を養う。

そのほか、学部学生の卒業論文、大学院学生の論文指導に個別にあたっている。

## 研究

本分野では、地域で生活する人々を、個別に、また家族や集団、地域全体としてとらえ、その健康やQOLの向上をめざした研究を展開している。また、保健師の技術の抽出と体系化に関する研究にも重点を置いている。文部科学省科学研究費等のほか、民間の財団からも助成金を得て研究を実施している。

本分野において進行中の主な研究プロジェクトは以下の通りである。

1. 地域ケアシステムの整備：機関・職種間連携  
地域医療・高齢者保健活動において、在宅ケアサービス機関・サービス提供職種間の連携を強化することは、国際的に重要な課題である。当教室では、在宅ケアにかかわるサービス機関が果たす機能や機関・職種間の連携状況を客観的に評価し、その具体的な改善方法を提案することを目的に研究を行っている。
2. 地域ケアシステムの整備：退院支援  
在院期間の短縮、在宅ケアの推進に伴い、ケアを要する状況で早期に退院する患者が増加する中、退院支援の重要性は増大している。当教室では、病院への退院支援システム導入の効果測定、支援方策の標準化に向けた支援内容の分析、外来における在宅療養支援の調査研究などを行っている。
3. 母子保健活動

親が子育てに対して感じる困難や課題は深刻化・多様化しており、虐待や不適切な育児、親の健康問題の予防は公衆衛生上の大きな課題である。当教室では、子どもの事故予防や、子どもを持つ家庭における外出環境に関して研究している。

#### 4. 高齢者保健活動

地域に暮らす人々が、できるだけ健やかに、自分らしい生活を最後まで送り続けるために、高齢者を対象とした研究に取り組んでいる。

具体的には、地域在住要介護高齢者のサービスニーズの特定や、高齢者・家族に対するサービス提供効果の評価などの「サービスニーズ」研究、終末期の療養場所に関する現状調査やニーズに応じた介入方法の開発等を行う「終末期療養への支援」研究がある。

#### 5. 保健師の技術

保健師は、高い支援技術を用いて住民を支援しているが、研究で明確化されていない支援技術も多い。当教室では、自治体と協働した新しい地域診断の方法、グループの相互作用を活用して個人やコミュニティを育てるグループ支援技術などの研究を行っている。

### 出版物等

- Morita K, Ono S, Ishimaru M, Matsui H, Naruse T, Yasunaga H. Factors affecting discharge to home among geriatric intermediate care facility residents in Japan. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2018; 66(4), 728-734. DOI: 10.1111/jgs.15295.
- Iwasaki R, Kageyama M, Nagata S. The structure of the perceived professional identity of Japanese public health nurses. *Public Health Nursing*, 2018; 35(3), 220-227. doi: 10.1111/phn.12395.
- Nakamura Y, Matsumoto H, Yamamoto-Mitani N, Suzuki M, Igarashi A. Impact of support agreement between municipalities and convenience store chain companies on store staff's support activities for older adults. *Health Policy*, 2018; 122(12), 1377-1383. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.09.015.
- Tanaka T, Matsumoto H, Son B, Imaeda S, Uchiyama E, Taniguchi S, et al. Environmental and physical factors predisposing middle-aged and older Japanese adults to falls and fall-related fractures in the home. *Geriatrics & Gerontology International*, 2018; 18(9), 1372-1377.
- Teramoto C, Ishizaki T, Mitsutake S, Fukuda H, Naruse T, Shimizu S, Ito H. Impact of a national medical fee schedule revision on the cessation of physician home visits among older patients in Tokyo: a retrospective study. *Health & Social Care in the Community*, 2018; Epub. DOI: 10.1111/hsc.12707.
- 高橋競, 田中友規, Unyaporn Suthutvoravut, 吉澤裕世, 藤崎万裕, 飯島勝矢. 栄養(食・口腔機能)・運動・社会参加の包括的フレイルチェックによる高齢者の行動変容に関する質的研究. *日本未病システム学会誌*, 2018; 24(2), 84-87.
- 寺本千恵, 永田智子, 成瀬昂, 横田慎一郎, 山本則子. 救急外来を受診後に帰宅した患者の30日以内の再受診パターン: 比較事例研究. *日本看護科学会誌*, 2018; 38, 336-345.
- 横堀花佳, 大河内彩子, 田高悦子, 伊藤絵梨子, 有本梓, 白谷佳恵. 保育所看護師が行う発達上の課題がある子どもと養育者への支援. *日本地域看護学会誌*, 2018; 21(1), 56-62.
- 五十嵐歩, 松本博成, 鈴木美穂, 濱田貴之, 青木伸吾, 油山敬子, 村田聡, 鈴木守, 安井英人, 山本則子. 訪問介護サービスを利用する高齢者のコンビニエンスストア利用の実態: コンビニエンスストアが生活支援の役割を果たしている事例に関する質問紙調査. *老年社会科学*, 2018; 40(3), 283-291.
- 石崎達郎, 光武誠吾, 寺本千恵, 清水沙友里,

- 
- 井藤英喜. 東京都内に保険証住所地がある在宅医療患者への都外医療機関による訪問診療. 厚生指標, 2018; 65(13), 1-7.
11. 光武誠吾, 石崎達郎, 寺本千恵, 土屋瑠見子, 清水沙友里, 井藤英喜. 大都市圏における在宅医療患者の退院後 30 日以内の再入院に影響する医療施設要因. 日本老年医学会雑誌, 2018; 55(4), 612-623.
12. 今枝秀二郎, 孫輔卿, 内山瑛美子, 田中友規, 谷口紗貴子, 三好友良, スタッヴォラヴット・アンヤポーン, 馬場絢子, 角川由香, 松原全宏, 大月敏雄, 田中敏明, 飯島勝矢, 大方潤一郎. 入院時ベッドサイドインタビューと自宅訪問調査による大腿骨骨折患者の転倒状況の正確な把握. 日本転倒予防学会誌, 2018; 5(2), 132.

# 高齢者在宅長期ケア看護学／ 緩和ケア看護学

## 教授

山本則子

## 講師

五十嵐歩

## 助教

野口麻衣子

目麻里子

分野ホームページ <http://www.adng.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

成人保健・看護学教室は、平成4年の保健学科から健康科学・看護学科への改組に伴う看護学講座の拡充により、それまでの成人保健学教室の伝統を引き継いで設けられた、50年近くの歴史を持つ教室である。平成9年の大学院重点化以降、成人看護学分野とターミナルケア看護学分野という2分野構成となり、平成18年度からターミナルケア看護学分野は緩和ケア看護学分野と名称が変更になった。さらに、平成28年度より成人看護学分野は高齢者在宅長期ケア看護学分野と名称が変更された。平成24年度より山本が教授として教室運営を担当している。

## 教育

学部教育では、成人看護学・長期ケア看護学に関する講義・演習・実習ならびに病態疾患論の教育責任を教室として預かっている。

大学院教育においては、自立した研究者・研究利用者の育成を目指し、個々の大学院学生の臨床経験に基づく関心を大切にした研究教育を行って

いる。すなわち、成人慢性期および高齢者への看護実践に関連したテーマを学生自身の問題意識をもとに選び、臨床上の問題意識をリサーチ・クエスチョンに落とし込み、研究計画を立てて研究を実践する。研究課題の着想からリサーチ・クエスチョン、研究方法の選択に至る思考過程の展開と、各自の研究者としての問題意識の確立を研究者育成の要として重視している。

## 研究

研究としては、今後の日本社会の変化を見据え、看護学の発展と看護実践の質の向上に資する研究を、実践現場と共に展開する。日本文化に根付いた看護を学問的に探求し日本の看護学を確立することを目指したい。

教員はそれぞれの関心に基づき、成人慢性期・高齢期における看護に関するいくつかの領域で研究を実施している。

研究方法としては、従来の統計的手法を用いた研究とともに、個別の患者・看護師の経験を理解

するための概念化・理論化を目指した質的研究手法も多用している。

#### 1) 長期ケア (long-term care) 看護の質管理・向上

療養病床・施設・在宅ケアなどでの看護実践は、たとえ疾患があってもなるべく快適な生活を不自由なく送ることが目的であり、疾患からの回復を目指す急性期病院におけるケアとは異なるパラダイムを持つ。このような長期ケア (long-term care) の看護はこれまで日本においてあまり注目されてこず、質管理・向上のための取り組みも進んでいない。当教室では、医療療養病床と訪問看護ステーションを主な対象として、ケアの質管理・向上に関わる多角的な研究的取り組みを行っている。

一つめの視点は、長期ケアに携わる実践者(看護師・介護職者)と研究者との協働によるケアの質向上のための介入枠組みの開発である。医療療養病床や訪問看護ステーションの看護職と共に、現場の通常の実践活動が改善にむかう仕組みを持続可能な形で導入する工夫をしている。

二つめの視点は、長期ケアの質を評価する指標の開発である。長期ケアに求められるアセスメントのデータセットと連動させる形で質の指標を開発している。

急性期病院よりも研修等の教育機会が限られる医療療養病床や訪問看護ステーションの場で、対象の多様なニーズに応える看護の質保証・改善は、今後ますます重要性が高まる領域である。

#### 2) 現場発の看護学を構築するための事例研究方法の検討

実践の学問である看護学を現場での実践から帰納的に開発する方法として、事例研究方法論の開発を実施している。事例研究は現場において長く行われてきているが、事例研究が看護学の構築

に資するようにするために必要な看護研究のプロトコール化を目指している。

#### 3) 地域包括ケアにおける高齢者支援システムの検討

我が国の高齢社会において、地域全体で高齢者の生活を支える仕組みを確立することが喫緊の課題である。その一方策として地域における公的サービスの適切性の評価が必要であり、要介護高齢者が介護保険サービスをどのような組み合わせで利用しており、どのような要因が関連しているのかを検討してきている。今後、利用されるサービスの組み合わせによる効果についても評価を進めていく予定である。

また地域包括ケアにおいては、民間サービス等の地域の資源を活用することが求められる。我々は、地域に多数存在するコンビニエンスストアを高齢者支援の拠点として活用できる可能性を考えた。地域の高齢者支援におけるコンビニエンスストアとの協働を推進するためのアクションリサーチを実施している。

#### 4) 地域高齢者に対するエンドオブライフケアの意思決定支援

地域高齢者(高齢者施設入居者含む)を対象に、エンドオブライフケアの意思決定の選好に関して調査を行っている。アジア圏において、高齢化率が高く医療水準が高いことで共通する日本・香港・韓国を中心にアドバンスケアプランニングを推進することが求められ、制度設計がなされたところである。これら三か国での共同研究を行い、アジア圏共通の課題や本邦特有の課題を明確にし、行政が行うべき具体的な政策を提案する。それにより、文化的要因を考慮したアドバンスケアプランニングの推進に貢献することを目指している。

#### 5) 働きながら介護をする家族員への支援

超高齢社会の中、働きながら親の介護をする人が増加している。そこで当教室では、介護する家族の離職（介護離職）を防ぎ、彼（女）らのワークライフバランスを保てるよう、支援プログラムの開発を試みている。このプログラムでは特に認知症の介護者に焦点を当てて開発中である。

#### 6) 在宅療養者を支える訪問看護師の離職予防

在宅療養者を支えるサービスの一つとして、訪問看護がある。訪問看護師の人材不足、特に離職が問題視されているが、その実態は未だ明らかではない。そのため、訪問看護師を対象とした前向きコホート研究を行い、離職実態及びの予測因子について検討をしている。また、訪問看護ステーションの訪問看護師の離職を予防するために、各事業所で安価に手軽に活用できる対策として、事例を用いたプログラムを開発・評価を試みている。

そのほか、慢性期・高齢期を中心として、回復期からターミナルの時期に渡る非常に幅広い期間における看護について検討を重ねている。この期間において看護を要する人々がどのような状態にあるのかの理解に資する研究や、それらの人々に対する効果的・効率的な看護ケアについての研究を行なっている。

### 出版物等

1. Yamamoto-Mitani N, Saito Y, Futami A, Takaoka M, Igarashi A. Nurses' and care workers' perception of care quality in Japanese long-term care wards: A qualitative descriptive study. *Global Qualitative Nursing Research*. 2018; 5: 2333393618812189.
2. Nakamura Y, Matusmoto H, Yamamoto-Mitani N, Suzuki M, Igarashi A. Impact of support agreement between municipalities and convenience store chain companies on store staff's support activities for older adults. *Health Policy*. 2018;122(12):1377-1383.
3. Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Morita K, Matsui H, Lai CKY, Yasunaga H. Classification of long-term care wards and their functional characteristics: analysis of national hospital data in Japan. *BMC health services research*. 2018;18:655.
4. Noguchi-Watanabe M, Yamamoto-Mitani N, Takai Y. A Cyclic model describing the process of sustaining meaningfulness in practice: how nurses continue working at one home care agency. *Global Qualitative Nursing Research*. 2018;5:2333393618788265.
5. Lai CKY, Igarashi A, Yu CTK, Chin KCW. Does life story work improve psychosocial well-being for older adults in the community? A quasi-experimental study. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):119.
6. Rakotonandrasana DH, Tsukahara T, Yamamoto-Mitani N. Antimalarial drug prescribing by healthcare workers when malaria testing is negative: a qualitative study in Madagascar. *Tropical Medicine and Health*. 2018;46:13.
7. Eltaybani S, Noguchi-Watanabe M, Igarashi A, Saito Y, Yamamoto-Mitani N. Factors related to intention to stay in the current workplace among long-term care nurses: A nationwide survey. *International Journal of Nursing Studies*. 2018;80:118-127.
8. Yamanaka T, Hirota Y, Noguchi-Watanabe M, Tamai A, Eto M, Iijima K, Akishita M. Changes in attitude of medical students toward home care during a required two-week home care clinical clerkship program. *Geriatrics and Gerontology International*. 2018;18(4):655-656.

9. Saito S, Igarashi A, Noguchi-Watanabe M, Takai Y, Yamamoto-Mitani N. Work values and their association with burnout/work engagement among nurses in long-term care hospitals. *Journal of Nursing Management*. 2018;26(4):393-402.
10. Eltaybani S, Mohamed N, and Abdelwareth M. Nature of nursing errors and their contributing factors in intensive care units. *Nursing in Critical Care*. doi: 10.1111/nicc.12350. Epub 2018 Apr 27.
11. Horinuki F, Noguchi-Watanabe M, Takai Y, Yamahana R, Ohno N, Okada S, Mori S, Yamamoto-Mitani. The experience of persons with hematological malignancy when communicating with healthcare professionals. *Qualitative Health Research*. 2018;28(3):479-490.
12. 高野 純子, 山花 令子, 山本 則子. わが国の緩和ケア病棟における看護師のターミナルケア態度に関連する要因. *Palliative Care Research*. 2018; 13(4): 357-366.
13. 石井絢子, 五十嵐歩, 武村雪絵, 鈴木美穂, 山本則子. 脳神経外科病棟に勤務する看護補助者の就業状況と患者の有害事象/看護師の時間外勤務時間数との関連: 全国横断調査. *看護研究集録*, 2018; 25: pp23-33
14. 山本則子. 「ケアの意味を見つめる事例研究」着想の経緯と概要. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018; 51(5): 404-413.
15. 池田真理, 野口麻衣子, 柄澤清美. 看護実践を書き出してキャッチコピーを作る. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018; 51(5): 414-422.
16. 野口麻衣子, 山本則子. 3. 「大見出し」「小見出し」への整理と学会発表. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018; 51(5): 423-430.
17. 野口麻衣子, 吉田滋子, 山本則子. 4. 論文化の過程と研究の場づくり. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018;51(5): 431-437.
18. 吉田滋子, 野口麻衣子, 山本則子. 5. 投稿した事例研究論文が得た査読上のポイントと対応. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018; 51(5): 438-446.
19. 山花令子, 齋藤凡, 吉田滋子. 6. 事例研究において考えるべき倫理的配慮. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018; 51(5): 447-455.
20. 齋藤凡, 山本則子, 家高洋, 吉田滋子. 7. 「ケアの意味を見つめる事例研究」の学術性. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018;51(5): 456-465.
21. 山本則子, 家高洋, 吉田滋子. 8. 「ケアの意味を見つめる事例研究」の質評価の視点. 特集 ケアの意味を見つめる事例研究—現場発看護学の構築に向けて. *看護研究* 2018;51(5): 466-471.
22. 五十嵐歩, 大江真琴, 山本則子. 特集・アジアの大学を知る 日本の看護研究力を高める各大学からの視察報告3 香港理工大学. *看護研究*. 2018; 51(7): 641-649.
23. 目麻里子, 山本則子. 「老人」の急増と老年看護の変化—高齢者のとらえ方の多様性—. *看護教育*. 2018; 59(11): 970-974.

# 母性看護学・助産学

## 准教授

春名めぐみ

## 助教

笹川恵美

## 助教

米澤かおり

## 助教

疋田直子

ホームページ <http://midwifery.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

母性看護学・助産学分野は、平成14年に設置された。平成30年度の構成員は、准教授1名、助教3名、大学院生15名（修士課程8名、博士課程7名）、客員研究員5名であった。

## 教育

学部および大学院教育として、母性看護学・助産学の単位を担当している。

学部教育では、看護学コースの学生（学部3年生）を対象として母性看護学・救急処置の講義3単位、母性看護学実習2単位の計5単位を行っている。

大学院教育では、母性看護学・助産学特論Ⅰ、Ⅱ、同演習Ⅰ、Ⅱを行っている。また、助産師教育コース（助産師国家試験受験資格が付与される）を選択した学生を対象として助産学の講義11単位、実習11単位の計22単位を担当している。

## 研究

当分野は、周産期における母子の健康だけでなく、女性の生涯を通じた健康づくりに焦点を当て

て研究に取り組んでいる。現在の主な研究プロジェクトは以下の通りである。

### 1. 妊娠中の保健指導のエビデンスの創出

#### 1) 妊娠中の母体の栄養・体重管理

母体体重、体組成、栄養素の測定、および日常生活習慣や食習慣、身体活動量の調査により、妊娠中のより適切な体重管理や生活習慣について調査している。

#### 2) 妊娠中の身体活動

妊娠中の身体活動が、精神・身体に与える影響を調べ、適切な保健指導を行うための基礎資料を得ることを目的としている。

#### 3) モンゴルにおける妊婦の受動喫煙の実態調査

バイオマーカーを用いて、モンゴル人妊婦の受動喫煙の実態を調査している。また、妊娠中の受動喫煙が、周産期アウトカムに与える影響についても調査し、保健指導を行うためのデータを得ることを目的としている。

### 2. 安心できる出産の支援体系構築

#### 1) 経会陰超音波による産道のアセスメント方法

- の開発  
経会陰超音波を使って産道の評価し、分娩方法との関連を明らかにし、分娩のメカニズムやケアの構築を目指している。
- 2) 出産恐怖感と心理社会的要因の検討  
産後のメンタルヘルスに悪影響を及ぼすとされる出産恐怖感について測定尺度 (Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire: W-DEQ) の日本語版の開発と検証を行い、妊産婦の心理社会的要因について検討し、妊娠期からの出産準備支援の一助とする。
- 3) エルサルバドルにおける安全な出産・出生のための戦略の構築  
科学的根拠に基づいた産科医療・ケアにより、母児の安全・安楽を向上させながら妊産婦死亡率の削減に貢献するプログラムを、「人間的な出産 (出産のヒューマニゼーション)」を概念の中心に据えて構築している。
3. 女性の健康への支援体系構築
- 1) 働く女性の生活・睡眠に関する調査  
小さな子どもをもって働く母親の生活リズムや睡眠の状態、さらに日中の過度な眠気に影響する要因について調べている。
- 2) 働く女性の母乳育児支援  
母乳育児を希望する就労女性が、職場復帰後に母乳育児を続けるための要因について調査をしている。
- 3) パートナーからの暴力 (IPV: Intimate partner violence) とその関連要因  
妊娠期のパートナーからの暴力 (IPV) と不安・うつ症状、愛着障害などの関連を調査している。
- 4) 成人女性の貧血の実態と関連要因  
生殖年齢女性の貧血の実態と関連要因を、健康診断データを用いて調べている。
- 5) 産後女性の乳腺炎・乳房膿瘍のリスク要因

産後女性の乳腺炎・乳房膿瘍の有症率や、外科的処置に至る関連要因をレセプトデータを用いて調べている。

- 6) 母親の育児自己効力感に関連する要因  
産後の母親の育児自己効力感 (育児自信) に関連する要因を調べている。
- 7) 産後の骨盤底障害  
超音波を使って、産後の骨盤底障害 (尿失禁等) を予防するための骨盤底筋トレーニングの評価を行っている。また、骨盤底筋トレーニングプログラムの作成をしている。
4. 新生児に対する保健指導エビデンスの創出
- 1) 効果的な新生児皮膚トラブル予防法の開発  
新生児皮膚トラブルの予防のため、生後早期での保湿に重点を置いたスキンケアの介入を実施し、皮膚バリア機能改善への効果、さらには乳児期の皮膚トラブルとその後2歳までのアレルギー疾患との関連を検討している。
- 2) スキンケアによる皮膚バリア機能・皮膚常在菌叢の変化の検討  
沐浴をはじめとするスキンケアの皮膚への影響を、皮膚バリア機能に加え、皮膚常在菌叢も含め調査している。

## 出版物等

1. Yonezawa K, Haruna M, Matsuzaki M, Shiraishi M, Kojima R. Effects of moisturizing skincare on skin barrier function and the prevention of skin problems in 3-month-old infants: A randomized controlled trial *The Journal of Dermatology*. 2018;45:24–30.
2. Hikita N, Haruna M, Matsuzaki M, Shiraishi M, Takehara K, Dagvadorj A, Sumya N, Bavuusuren B, Baljinnyam P, Ota E, Mori R. Utilisation of maternal and child health handbook in Mongolia: A

- cross-sectional study. *Health Education Journal*. 2018; 77(4) 458–469
3. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and body image are associated with dietary under-reporting in pregnant Japanese women. *Journal of Nutritional Science*. 2018;2;7:e12.
  4. Matsuzaki M, Kusaka M, Sugimoto T, Shiraishi M, Kobayashi R, Watanabe S, Haruna M. The Effects of a Yoga Exercise and Nutritional Guidance Program on Pregnancy Outcomes Among Healthy Pregnant Japanese Women: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2018;24(6):603–610.
  5. Lyberg A, Dahl B, Haruna M, Takegata M, Severinsson E. Links between patient safety and fear of childbirth-A meta-study of qualitative research. *Nursing Open*. 2018;16;6(1):18–29.
  6. Takegata M, Haruna M, Morikawa M, Yonezawa K, Komada M, Severinsson E. Qualitative exploration of fear of childbirth and preferences for mode of birth among Japanese primiparas. *Nursing & Health Sciences*. 2018;20(3):338–345.
  7. Rönnerhag M, Severinsson E, Haruna M, Berggren I. Qualitative study of women's experiences of safe childbirth in maternity care. *Nursing & Health Sciences*. 2018; 20(3):331–337.
  8. 米澤かおり, 春名めぐみ, 松崎政代. 「母親の新生児皮膚に対する心配事の対処方法と関連する不安の実態 (How mothers deal with when they experienced any anxiety about their newborns' skin, and handling the related anxiety.)」 *日本母性衛生学会誌*. 2018;58(4):648-654.
  9. 島沙槻, 春名めぐみ, 松崎政代, 笹川恵美, 米澤かおり. 「働く女性の復職後の母乳栄養継続に関連する要因の検討」 *東京母性衛生学会誌*. 2018;34(1):54-61.
  10. 松本弘子, 松崎政代, 白石三恵, 春名めぐみ. 「産後1か月の女性におけるボディイメージと栄養素摂取量の関連 (Relationship between body image and dietary intake among women at one month postpartum.)」 *日本母性衛生学会誌*. 2018;59(2): 406–415.

# 精神看護学

## 教授

川上憲人（兼任）

## 准教授

宮本有紀

## 特任助教

稲垣晃子

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/heart/>

## 沿革と組織の概要

東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻精神看護学分野の前身は1957（昭和32）年に医学部衛生看護学科に開設された臨床医学看護学第四講座である。その後、1965（昭和40）年の衛生看護学科から保健学科への改組に伴い東京大学医学部保健学科精神衛生学教室となった。精神衛生学教室という名称での活動が長く続いていたが、1992（平成4）年4月、保健学科が健康科学・看護学科に移行すると同時に精神衛生・看護学教室となった。そして大学院重点化構想に基づく大学院講座制への移行に伴い、1996（平成8）年4月に精神衛生・看護学教室は組織上、東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻健康科学講座精神保健学分野及び看護学講座精神看護学分野の2つの分野となった。

しかし1996（平成8）年の大学院講座化以降も精神保健学分野の教授が精神看護学の教授を兼任しており、教室は教職員も院生も精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって活動している。また、学部教育は従来の学部講座の担当を引き継いでいるため、医学部健康総合科学科での教育活動には精神衛生・看護学教室として当たっている。

精神看護学分野は、教授1（兼任）、准教授1、

特任助教1、大学院生12（博士課程4、修士課程8）、非常勤講師、客員研究員等によって構成されている。

当分野のミッションは、精神保健学分野との協力体制のもとに、国際的、学際的な視点から、精神看護学に関する国内・国際リーダーとなる研究者・実践家を教育すること、及び幅広いテーマに関する研究を推進することである。

## 教育

精神保健学及び精神看護学に関わる諸問題を研究及び実践の対象としている当分野の学部教育は講義と実習からなり、上述の通り、精神衛生・看護学教室として精神保健学分野と精神看護学分野が一体となって行っている。

学部の講義は精神衛生・看護学教室の教員及び非常勤講師によって行われている。学部での講義は、健康心理学、公共健康科学統合講義Ⅱ、心の健康科学、心の健康トピックス、精神看護学を担当している。実習は精神保健学実習及び精神看護学実習を担当している。精神保健学実習及び精神看護学実習は、多くの施設の協力を得て、大学院生のティーチングアシスタントなども関与して行われている。

大学院教育は、精神保健・精神看護の疫学研究方法について学ぶ精神看護学特論Ⅰ、及び英文文献抄読を通じて Wellness に関するトピックについて検討する精神看護学特論Ⅱが開講されている。また、精神看護学分野と精神保健学分野共通の教室セミナーとして、毎週水曜日夕方に、教室所属の大学院生と研究生、教員らが参加して研究発表と討議を行っている。また、大学院生や研究生、卒業生らが参加し、精神保健看護学領域に関する最新の実践についてその実施方法やエビデンスについて取り上げる研究会や質的研究の勉強会、それぞれの研究計画についてディスカッションする勉強会など、有志による勉強会が多数行われている。

## 研究

当分野の教員及び大学院生は、精神保健学及び精神看護学全般に関わる諸問題を研究の対象として活動している。

研究テーマは多岐にわたる。精神健康に困難を有する人にとってのリハビリ、精神保健領域における健康の自己管理、身体疾患や物質依存を有する人の精神健康、看護師をはじめとした労働者の精神健康、ピアサポート、精神疾患を有する人の地域生活支援（精神科訪問看護、地域での包括支援等）、隔離や拘束などの行動制限最小化、ステージマ、ソーシャルインクルージョン、災害精神保健看護などに取り組んでいる。

## 出版物等

1. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Benjet C, Bruffaerts R, Chiu WT, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lund C, Kovess-Masfety V, Levinson D, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Sampson NA, Scott KM, Tachimori H, Ten Have M, Viana MC, Williams DR, Wojtyniak BJ, Zarkov Z, Kessler RC, Chatterji S, Thornicroft G. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med.* 2018 Jul;48(9):1560-1571. DOI: 10.1017/S0033291717003336.
2. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bromet EJ, Gureje O, Karam EG, Koenen KC, Lee S, Liu H, Pennell BE, Petukhova MV, Sampson NA, Shahly V, Stein DJ, Atwoli L, Borges G, Bunting B, de Girolamo G, Gluzman SF, Haro JM, Hinkov H, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Navarro-Mateu F, Posada-Villa J, Scott KM, Shalev AY, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Zaslavsky AM. The associations of earlier trauma exposures and history of mental disorders with PTSD after subsequent traumas. *Mol Psychiatry.* 2018 Sep;23(9):1892-1899. DOI: 10.1038/mp.2017.194.
3. Shimazu A, Schaufeli WB, Kubota K, Watanabe K, Kawakami N. Is too much work engagement detrimental? Linear or curvilinear effects on mental health and job performance. *PLoS One.* 2018 Dec 26; 13(12):e0208684. DOI: 10.1371/journal.pone.0208684.
4. Takagaki K, Okamoto Y, Jinnin R, Mori A, Nishiyama Y, Yamamura T, Yokoyama S, Shiota S, Okamoto Y, Miyake Y, Ogata A, Kunisato Y, Shimoda H, Kawakami N, Furukawa TA, Yamawaki S. Enduring effects of a 5-week behavioral activation program for subthreshold depression among late adolescents: an exploratory randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Oct 9;14:2633-2641. DOI: 10.2147/NDT.S172385.
5. Sasaki N, Sato S, Yamaguchi S, Shimodaira M, Kawakami N. Development of a scale to

- assess motivation for competitive employment among persons with severe mental illness. *PLoS One*. 2018 Oct 2;13(10):e0204809. DOI: 10.1371/journal.pone.0204809.
6. Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Umeda M, Miyamoto K, Shimoda H, Baba T, Kawakami N. Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:554-562. DOI: 10.1016/j.jad.2018.08.050.
  7. Tsuno K, Kawachi I, Kawakami N, Miyashita K. Workplace Bullying and Psychological Distress: A Longitudinal Multilevel Analysis Among Japanese Employees. *J Occup Environ Med*. 2018 Dec;60(12):1067-1072. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001433.
  8. Kido Y, Kawakami N, Kayama M. Comparison of hospital admission rates for psychiatric patients cared for by multidisciplinary outreach teams with and without peer specialist: a retrospective cohort study of Japanese Outreach Model Project 2011-2014. *BMJ Open*. 2018 Aug 17;8(8):e019090. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019090.
  9. Chiba R, Umeda M, Goto K, Miyamoto Y, Yamaguchi S, Kawakami N. Correction to: The property of the Japanese version of the Recovery Knowledge Inventory (RKI) among mental health service providers: a cross sectional study. *Int J Ment Health Syst*. 2018 Jun 19;12:34. DOI: 10.1186/s13033-018-0214-2.
  10. Miyamoto Y, Yoo J, Levine CS, Park J, Boylan JM, Sims T, Markus HR, Kitayama S, Kawakami N, Karasawa M, Coe CL, Love GD, Ryff CD. Culture and social hierarchy: Self- and other-oriented correlates of socioeconomic status across cultures. *J Pers Soc Psychol*. 2018 Sep;115(3):427-445. DOI: 10.1037/pspi0000133.
  11. Ando E, Kachi Y, Kawakami N, Fukuda Y, Kawada T. Associations of non-standard employment with cardiovascular risk factors: findings from nationwide cross-sectional studies in Japan. *Ind Health*. 2018 Jul 27; 56(4):336-345. DOI: 10.2486/indhealth.2017-0079.
  12. Miki T, Eguchi M, Akter S, Kochi T, Kuwahara K, Kashino I, Hu H, Kabe I, Kawakami N, Nanri A, Mizoue T. Longitudinal adherence to a dietary pattern and risk of depressive symptoms: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*. 2018 Apr;48:48-54. DOI: 10.1016/j.nut.2017.10.023.
  13. Kitayama S, Park J, Miyamoto Y, Date H, Boylan JM, Markus HR, Karasawa M, Kawakami N, Coe CL, Love GD, Ryff CD. Behavioral Adjustment Moderates the Link Between Neuroticism and Biological Health Risk: A U.S.-Japan Comparison Study. *Pers Soc Psychol Bull*. 2018 Jun;44(6):809-822. DOI: 10.1177/0146167217748603.
  14. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S, Abdulmalik J, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Andrade LH, Bruffaerts R, Cardoso G, Cia A, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, de Jonge P, Karam EG, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Lee S, Levinson D, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Posada-Villa J, Ten Have M, Zarkov Z, Kessler RC, Thornicroft G; WHO World Mental Health Survey Collaborators. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety*. 2018 Mar; 35(3):195-208. DOI: 10.1002/da.22711.
  15. Inoue A, Kawakami N, Eguchi H, Tsutsumi A. Interaction effect of job insecurity and role ambiguity on psychological distress in Japanese employees: a cross-sectional study.

- Int Arch Occup Environ Health. 2018 May; 91(4):391-402. DOI: 10.1007/s00420-018-1288-5.
16. Tsutsumi A, Shimazu A, Eguchi H, Inoue A, Kawakami N. A Japanese Stress Check Program screening tool predicts employee long-term sickness absence: a prospective study. *J Occup Health*. 2018 Jan 25;60(1):55-63. DOI: 10.1539/joh.17-0161-OA.
  17. Watanabe K, Kawakami N, Shiotani T, Adachi H, Matsumoto K, Imamura K, et al. The Japanese Workplace PERMA-Profiler: A validation study among Japanese workers. *J Occup Health*. 2018 Sep 26;60(5):383-393. DOI: 10.1539/joh.2018-0050-OA.
  18. Watanabe K, Kawakami N. Effects of a Multi-Component Workplace Intervention Program with Environmental Changes on Physical Activity among Japanese White-Collar Employees: a Cluster-Randomized Controlled Trial. *Int J Behav Med*. 2018 Dec; 25(6):637-648. DOI: 10.1007/s12529-018-9747-7.
  19. Eguchi H, Watanabe K, Kawakami N, Ando E, Arima H, Asai Y, Inoue A, Inoue R, Iwanaga M, Imamura K, Kobayashi Y, Nishida N, Otsuka Y, Sakuraya A, Tsuno K, Shimazu A, Tsutsumi A. Psychosocial factors at work and inflammatory markers: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Aug 29;8(8):e022612. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022612.
  20. Imamura K, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Kuribayashi K, Kasai K, Kawakami N. Differences in the Effect of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Improving Nonclinical Depressive Symptoms Among Workers by Time Preference: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2018 Aug 10;20(8):e10231. DOI: 10.2196/10231.
  21. Watanabe K, Sakuraya A, Kawakami N, Imamura K, Ando E, Asai Y, Eguchi H, Kobayashi Y, Nishida N, Arima H, Shimazu A, Tsutsumi A. Work-related psychosocial factors and metabolic syndrome onset among workers: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2018 Nov;19(11):1557-1568. DOI: 10.1111/obr.12725.
  22. Nakanishi M, Hirooka K, Imai Y, Inoue S, Yukari Y, Katayama C, Miyamoto Y, Shindo Y, Ueno H, Toya J, Takano Y, Nishida A. Dementia care competence among care professionals and reduced challenging behavior of home-dwelling persons with dementia: a pre- and post-intervention data analysis. *Journal of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis*. 2018;64(2):515-523. DOI: 10.3233/JAD-171077.
  23. Watanabe K, Kawakami N, Otsuka Y, Inoue S. Associations among workplace environment, self-regulation, and domain-specific physical activities among white-collar workers: a multilevel longitudinal study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018 May 31;15(1):47. DOI: 10.1186/s12966-018-0681-5.
  24. Iwanaga M, Miyamoto Y, Kawakami N. Use of natural products for complementary health approaches among psychiatric outpatients in Japan. *SOJ psychology*. 2018;5(1):1-8. DOI: 10.15226/2374-6874/5/1/00145.
  25. Iwanaga M, Imamura K, Shimazu A, Kawakami N. The impact of being bullied at school on psychological distress and work engagement in a community sample of adult workers in Japan. *PLoS One*. 2018 May 10; 13(5):e0197168. DOI: 10.1371/journal.pone.0197168.
  26. Inoue A, Kawakami N, Eguchi H, Tsutsumi A. Interaction effect of job insecurity and role ambiguity on psychological distress in Japanese employees: a cross-sectional study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91(4):391-402. DOI: 10.1007/s00420-018-1288-5.

- 
27. Imamura K, Asai Y, Watanabe K, Tsutsumi A, Shimazu A, Inoue A, Hiro H, Odagiri Y, Yoshikawa T, Yoshikawa E, Kawakami N. Effect of the National Stress Check Program on mental health among workers in Japan: A 1-year retrospective cohort study. *J Occup Health*. 2018 Jul 25;60(4):298-306. DOI: 10.1539/joh.2017-0314-OA.
  28. Obikane E, Shinozaki T, Takagi D, Kawakami N. Impact of Childhood Abuse on Suicide-Related Behavior: Analysis Using Marginal Structural Models. *J Affect Disord*. 2018 Jul; 234:224-230. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.034.
  29. Xu QY, Fukasawa M, Kawakami N, Baba T, Sakata K, Suzuki R, et al. Cumulative incidence of suicidal ideation and associated factors among adults living in temporary housing during the three years after the Great East Japan Earthquake. *J Affect Disord*. 2018 May;232:1-8. DOI: 10.1016/j.jad.2018.01.021.
  30. 千葉理恵, 梅田麻希, 宮本有紀, 山口創生, 後藤恭平. 精神疾患をもつ人々のリカバリーを支援するために、専門職者が大切であると認識していること：自由記載の質的分析から. *看護科学研究*. 2018;16:70-78. DOI: 10.20705/jjnhs.16.3\_70.
  31. 千葉一輝, 宮本有紀, 山本則子. 精神障害ピアスタッフの実践の現象学的分析 ピアの視点を看護に活かすために. *精神科看護*. 2018;45(7):42-53.
  32. 平出麗紗, 宮本有紀, 田尾有樹子. 元気回復行動プラン(Wellness Recovery Action Plan: WRAP)への参加がリカバリーに与える影響. *精神医学*. 2018;60(9):1025-1035. DOI: 10.11477/mf.1405205681.

# 老年看護学／創傷看護学

## 教授

真田弘美

## 准教授

仲上豪二郎

## 助教

北村言、麦田裕子

## 特任助教

Kenneth Scott Barton

ホームページ <http://www.rounenkango.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

老年看護学教室は、平成15年6月に開講された教室であり、平成18年度より創傷看護学分野が開講された。学部学生や大学院生の教育、褥瘡や糖尿病足病変に関する病院での診療活動、そして老年看護学、創傷看護学ならびに看護理工学に関連する研究活動を精力的に進めている。

これまでライフサポート技術開発学(モルテン)寄附講座、アドバンストスキンケア寄附講座、社会連携講座アドバンストナーシングテクノロジー、社会連携講座スキンケアサイエンス、社会連携講座イメージング看護学を協力講座として開設し、臨床上の課題解決に必要な学問を立ち上げてきた。これらの講座との連携研究によるイノベーションを、産官学協創の理念で、異分野融合を果たしながら社会に発信している。

平成24年12月に協力講座として設立した社会連携講座アドバンストナーシングテクノロジーは、病院の中に講座の母体を設けることで、診療科、看護部、大学院のより一層の連携強化を図り、臨床現場に立脚した看護技術開発システムを構築している。また、学外の関連施設において疫学研究

ならびに臨床研究を精力的に行っており、臨床との連携を強固にとりながら、実践に即した研究を遂行している。

このように、臨床研究を基とし、分子生物学的および工学的視点を看護学に融合させた看護理工学の根幹をなすトランスレーショナルリサーチ手法を用いながら、研究および研究者養成、学生教育を進めている。これらの研究教育活動を基盤とし、さらなる看護理工学の推進ならびに普及を目的に、平成29年4月に、教室主任がセンター長を務める東京大学大学院医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンターが設立された。当センターは、少子・超高齢社会において重要となるケアイノベーション開発研究および看護システム開発研究を強力に推進することを目指しており、当教室の教員はケアイノベーション創生部門を兼任している。

当分野の平成30年度構成員は、教授1、准教授1、助教2、特任助教1、学術支援職員1、学部非常勤講師2、大学院非常勤講師6、大学院生13(修士9、博士後期4)、学部生3である。教室のビジョンは「年をとるのも悪くないと思える社会の創

造」であり、ミッションは 1. 我慢させない療養生活の実現、2. 自己の苦痛を訴えることができない療養者のための新しいケア技術の開発、である。

## 教育

### 1. 学部

学部教育では、老年看護学・看護理工学に関する講義・演習・実習、ならびに健康支援実習、疾病論、解剖示説の教育責任を教室として預かっている。

#### 1) 「健康支援実習」(2年次 W, 1単位)

看護学が実社会で応用される場合は病院や保健所、施設などにとどまらない。人々の健康を支援し、各々が自己実現を達成するために必要な方策を探求するのが看護学といえる。本実習の目的は、「既存の概念にとらわれない看護学の在り方に早期に触れることにより、学問の多様性と広がりを感じ、健康を支援する方法を学ぶ」である。平成 30 年度の主な内容として、看護における課題を解決するための政策作り、健康支援サービスの取組みや看護からの病院経営の取組み、看護の知の創出が行われている現場の見学を行った。

#### 2) 「疾病論」(3年次 S2, 2単位)

学習目標は、「将来、健康関連の実務および研究者・教育者として活躍することを目指す学生が、臨床医学を理解するために必要な基礎的知識および思考過程を学ぶ。また、看護実践に必要な薬剤学を理解する」である。平成 30 年度の主な内容は、外科的治療概論、放射線医学概論、手術麻酔、術前術後の管理、各診療科別疾患の病態・自然経過と治療、看護薬剤学であった。なお、本授業は本学医学部附属病院の教職員による協力の下に展開している。

#### 3) 「解剖示説」(3年次 A1, 1単位)

学習目標は、「『生』『健康』の対極にある『死』『疾患』を身近で体験することにより、生命・生

活についての深い理解に役立てる。人体の構築について学習する。また、さらに、医学標本室における見学を通して俯瞰的・総合的に学ぶ。」である。平成 30 年度の主な内容は、①病理解剖学概論、②症例提示、③研究紹介、④病理解剖の実際、⑤剖検室実習、⑥本学医学部標本室見学であった。

#### 4) 「老年看護学」(3年次 A2, 2単位)

学習目標は、「高齢者の身体的・心理的・社会的特徴および老年看護に活用可能な理論を理解する。加齢に伴う身体の変化に対する病態生理・治療方法を知り、特に高齢者に特徴的な老年症候群に対するケアの実践を理解する」である。平成 30 年度の主な内容は、①高齢者模擬体験(演習)、②老年期の身体的・心理的・社会的特徴と看護、③老年症候群と看護(認知症、摂食嚥下、栄養障害、褥瘡、排泄障害、歩行・移動支援)、④加齢に伴う身体の変化、⑤加齢と認知症、⑥加齢と骨粗鬆症、⑦加齢と腎臓・高血圧・脳卒中、⑧加齢と循環器疾患、⑨加齢と呼吸器疾患、⑩高齢者の薬物療法、⑪高齢者との関わり コミュニケーション技術(演習)、⑫グループワークであった。

なお、授業内容の一部は本学医学部加齢医学講座および医学部附属病院の教職員による協力の下に展開している。

#### 5) 「看護理工学」(4年次 S2, 2単位)

看護学が対象とする現象を理解し、的確な介入を提案するためには、臨床をつぶさに観察することから始め、メカニズムの探索、客観的計測方法の開発、介入機器・システムの開発、臨床での評価といった、一連の円環的研究プロセスが求められる。それを実践しているのが看護理工学であり、新しい融合的研究フレームワークである。本講義の学習目標は、「学部時代に最先端の看護理工学研究に触れ、研究と実践の結びつきを理解する」である。平成 30 年度は、看護理工学の必要性和意義、看護理工学研究法とその応用について講義および演習を行った。

## 6) 「老年看護学実習」(4年次 A1, 2単位)

実習目的は、「介護老人保健施設の高齢者を通して、高齢者看護のあり方を学ぶ」である。平成30年度は、医療法人社団龍岡会龍岡介護老人保健施設の協力の下に展開した。

### 7) 卒業論文

平成30年度の実績は以下の通りである(3題)。

“Development of software for the management of skin tears using machine learning”

“介護療養型病院での認知症患者へのコミュニケーションロボットの活用方法の探索”

“車いすバスケットボール選手における深部組織損傷の実態”

なお、これらの論文のうち“Development of software for the management of skin tears using machine learning”は秀でた論文に対する表彰である学科奨励賞を受賞した。

## 2. 大学院

### 1) 「老年看護学特論Ⅰ」(S1, 2単位)

基礎・臨床・工学の3つの観点から、高齢者のケアに関連した最新の研究動向を把握し、今後の老年看護学のあり方を考察することを学習目標とし、関連論文の抄読および批判的吟味を行った。

### 2) 「老年看護学特論Ⅱ」(A1, 2単位)

高齢者医療・看護を様々な視点、つまり生物機能の側面から、個体機能や社会機能の側面まで含んだ視点を専門家から幅広く学び、今後の日本社会の在り方について考察できるよう科学的思考を身につけることを目標に、非常勤講師による講義形式で展開した。平成30年度の内容(講義タイトル)は、①RCT・観察研究のための系統的レビューの実際、②地域看護専門看護師が考える、高齢者のための在宅看護の課題、③栄養学の基礎、④高齢者看護における摂食嚥下障害、チームアプローチで挑む摂食嚥下リハビリテーション、⑤ヘルスケアにおける患者安全、⑥人間を支援する口

ポット技術、⑦豊かな最晩年をつくる、であった。

### 3) 「創傷看護学特論Ⅰ」(S2, 2単位)

創傷看護学に関する研究を理解する上で必須となる基本的知識(臨床的、基礎生物学的、工学的知識)の習得を目標に講義を展開した。平成30年度の内容は、①皮膚の構造と機能、創傷治療と管理、②褥瘡の基礎と看護学の取り組み、③計測の原理とデータ化、医療・介護・福祉研究における計測デバイスの活用、④グローバルスタンダード化を目指した足潰瘍ケア: needs-oriented なケアの創生を目指して、⑤バイオリジカルナーシングの基礎と応用、⑥新たな看護技術創生におけるナーシングトランスレーショナルリサーチ、⑦超音波画像診断技術の基礎と褥瘡アセスメントへの応用、であった。

### 4) 「創傷看護学特論Ⅱ」(A2, 2単位)

各論について基礎から最新の知見まで含めて各分野の専門家が講義を行い、討議を通じて自らの研究の糧とすることを目的とし講義を展開した。平成30年度の内容(講義タイトル)は、①遺伝子・蛋白の発現性の形態学的解析法、創傷治療におけるサイトカイン制御と瘢痕抑制、②皮膚看護学を進歩させるのは理論か?それとも経験か?③多職種連携教育におけるシミュレーション教育、麻酔集中治療における Point-of-care ultrasonography、④皮膚・排泄ケア認定看護師活動、⑤褥瘡予防ケア一圧分散ケアのエビデンス一、⑥Keratinocyte Biologist の考える皮膚創傷治療—細胞成長因子と Stem Cell を中心に—、⑦皮膚における看護薬剤学の応用、であった。

### 5) 修士論文

平成30年度の実績は以下の通りである(4題)。  
“Development of an algorithm using ultrasound-assisted peripheral intravenous catheter placement for reducing catheter failure: a pretest-posttest study”

“Can bacterial dissemination within bed

environment be associated with biofilm on the pressure ulcers?"

"Relationship between pressure ulcers and dynamic buttock pressure distributions during performance in wheelchair basketball athletes"

"Effectiveness of biofilm-based wound care system on wound healing in chronic wounds"

## 6) 博士論文

平成 30 年度の実績は以下の通りである (1 題)。

"Interventional study by care bundle to reduce mechanical irritation for prevention of peripheral intravenous catheter failure"

## 研究

当教室では、老年看護学の対象として高齢者の褥瘡、排泄障害、低栄養、疼痛、嚥下障害、骨粗鬆症、認知症等のいわゆる老年症候群の症状／状態について、また創傷看護学の対象として褥瘡、糖尿病性潰瘍、血管性潰瘍、癌性創傷などについての研究を行っている。

臨床研究のフィールドとしては、東京大学医学部附属病院の褥瘡対策委員会による褥瘡回診、糖尿病・代謝内科におけるフットケア外来、泌尿器科・大腸肛門外科におけるストーマ外来などに参加している。

平成 30 年 7 月には、グローバルナーシングリサーチセンター主催第 6 回看護理工学入門セミナーの開催を通じて、看護学が対応すべき臨床上の課題のメカニズムを基礎的に検討し (バイオロジー)、明らかになったターゲットに介入する機器開発を行い (エンジニアリング)、さらにその技術・システムを臨床で評価し、さらに新しい課題を抽出する (ナーシングトランスレーショナルリサーチ) 研究ダイアグラムである「看護理工学：バイオエンジニアリングナーシング」の研究方法を、学内外の多くの看護学研究者、臨床看護師に教授した。この入門セミナー参加者の中から希望者に

対して、看護理工学ハンズオンセミナーを行い、より高度な研究手法を少人数制でレクチャーした。

国際的な活動として、平成 30 年 8 月に、International Summer Program for Skin Integrity in Japan 2018 を 1 週間の日程で開催した。本学に世界 13 か国から研究者と学生が集い、創傷、スキンケア、リンパ浮腫に関する講義や活発な意見交換が行われた。国際共同研究としては、現在 University of California, Los Angeles (CA), Florida University (FL), Curtin University (Australia), The University of Nottingham (UK) との研究が昨年度に引き続き進行中である。また、教室主任は平成 30 年度現在、引き続き世界創傷治癒連合会議 (WUWHS) の Continental Board、国際リンパ浮腫フレームワーク (ILF) International Board of Directors を務めている。

以下、当教室で平成 30 年度に実施された主な具体的な研究テーマを挙げる。

### 1. 動物実験・基礎的研究

- ・細菌および宿主遺伝子発現に着目した新たな創傷感染症コントロール手法の開発
- ・創傷滲出液を用いた新たな創評価法の検討
- ・スキンプロットティング法による皮膚の生理機能推定方法の確立
- ・バイオフィルム検出方法の開発
- ・糖尿病モデル動物の創傷治癒に関する研究
- ・スカルプケアサイエンスに関する研究
- ・創傷の疼痛のメカニズムに関する研究

### 2. 看護工学的研究

- ・体圧センサ内蔵自動制御マットレスの開発
- ・エコー、サーモグラフィによる創傷および前駆病変の非侵襲的診断法の確立
- ・サーモグラフィによる末梢静脈留置カテーテルによる合併症早期発見法の確立
- ・高齢者向けコミュニケーションロボットアプリケーションの開発
- ・失禁関連皮膚炎予防パッドの開発

- ・看護へのテキストマイニングの導入

### 3. 臨床研究

- ・褥瘡の新規アセスメント手法の開発
- ・糖尿病性足病変（潰瘍、胼胝、亀裂、爪白癬など）の実態調査とその要因探索
- ・癌化学療法による頭皮機能の変化の把握
- ・リンパ浮腫の実態調査とその国際比較
- ・エコーを用いた不顕性誤嚥同定方法の開発
- ・エコーを用いた便秘のアセスメント方法の開発
- ・施設入所中の高齢者の皮膚の実態調査
- ・車いすバスケットボールアスリートの皮膚の実態調査
- ・細菌叢解析による寝床内環境と褥瘡感染の関連に関する調査
- ・創傷のバイオフィルム除去が創傷治癒過程に及ぼす影響の検討
- ・血管外漏出の実態調査とその要因探索

なお、これらの研究活動のうち、下記のテーマについて受賞している。

- ・第25回日本排尿機能学会 学会賞 発表部門 臨床研究  
吉田 美香子, 松永 明子, 井川 靖彦, 藤村 哲也, 篠田 祐介, 佐藤 悠佑, 亀井 潤, 新美 彩, 渡邊 大仁, 相澤 直樹, 本間 之夫, 芳賀 信彦, 久米 春喜, 真田 弘美. ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術後の尿禁制回復に対する、経会陰超音波画像を用いた術前骨盤底リハビリテーションの有効性検証. 第25回日本排尿機能学会 プログラム・抄録集. 2018:198.
- ・第27回日本創傷・オストミー・失禁管理学会 学術集会 優秀賞  
森 武俊, 荒木 大地, 野口 博史, 大野 昂紀, 真田 弘美. 褥瘡デジタルカメラ画像の機械学習に基づく DESIGN-R 深さ・サイズの自動推定. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌.

2018;22(2):176.

- ・第27回日本創傷・オストミー・失禁管理学会 学術集会 会長賞  
Nakagami G, Koyanagi H, Sasaki S, Sanada H. Risk factors of pressure ulcer development based on severity in patients at high risk of developing pressure ulcers under incentive system at a university hospital. Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy and Continence Management. 2018;22(2):164.
- ・第6回看護理工学会 奨励賞  
Arai R, Murayama R, Oe M, Tanabe H, Iizuka Y, Komiyama C, Kadowaki T, Sanada H. Blood collection assistance device for self-monitoring blood glucose in elderly patients with diabetes (高齢糖尿病患者向け血糖自己測定器用の採血補助機能の検討). 看護理工学会誌. 2016;3(2):86-92.
- ・第6回看護理工学会 学会賞  
Komagata K, Yabunaka K, Nakagami G, Ikeda M, Takehara K, Takemura Y, Sanada H. Confirming the placement of nasogastric tubes by hand-carried ultrasonography device (携帯型超音波装置を用いた経鼻胃管の位置確認の検討). 看護理工学会誌. 2018;5(1):52-7.
- ・日本創傷・オストミー・失禁管理学会 2018年 学術論文奨励賞  
Nozawa K, Tamai N, Minemitsu T, Kitamura A, Saegusa M, Amaike K, Sanada H. Situation of occurrence and morphological characteristics of pressure ulcers among inpatients with mental illness. Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence. 2017;21(1):10-24.
- ・日本看護協会会長表彰受賞  
真田弘美

## 出版物等

1. Shikama M, Nakagami G, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Development of personalized fitting device with three-dimensional solution for prevention of NIV oral–nasal mask-related pressure ulcers. *Respiratory Care*. 2018;63(8):1024-32.
2. Mugita Y, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Influence of digestive enzymes on development of incontinence-associated dermatitis: inner tissue damage and skin barrier impairment caused by lipolytic enzymes and proteases in rat macerated skin. *International Wound Journal*. 2018; 15(4):623-32.
3. Ogai K, Matsumoto M, Aoki M, Dai M, Maeba H, Uchide K, Junko S. Comparative study on high-frequency ultrasonography and histological structure of the skin : Relationship between collagen/elastin content and echogenicity. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2018; 5(1):65-73.
4. Minematsu T, Nakagami G, Mugita Y, Tamai N, Sanada H. Development of a distribution analysis method for metalloproteinase activity by combining wound blotting and zymography techniques: A pilot study in mice. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2018;5(1):58-64.
5. Matsumoto M, Ogai K, Ohashi R, Tanaka K, Aoki M, Kobayashi M, Sugama J. Influences of different wiping methods cleaning agent removal on the effectiveness of skin dirt removal: A quasi-experimental study. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2018;5(1):22-30.
6. Matsui Y, Murayama R, Tanabe H, Oe M, Motoo Y, Wagatsuma T, Michibuchi M, Kinoshita S, Sakai K, Konya C, Sugama J, Sanada H. Factors associated with severe skin disorder after extravasation of intravenously infused antineoplastic agents. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2018;5(1):31-40.
7. Komagata K, Yabunaka K, Nakagami G, Ikeda M, Takehara K, Takemura Y, Sanada H. Confirming the placement of nasogastric tubes by hand-carried ultrasonography device. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2018;5(1):52-7.
8. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Noguchi H, Mori T, Sanada H. A Randomized Controlled Trial to Investigate the Effectiveness of the Prevention of Aspiration Pneumonia Using Recommendations for Swallowing Care Guided by Ultrasound Examination. *Healthcare (Basel)*. 2018;6(1):E15.
9. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Urai T, Yokogawa M, Tawara M, Kobayashi M, Minematsu T, Sanada H, Sugama J. Changes in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. *Skin Research and Technology*. 2018;24(3):407-41.
10. Yabunaka K, Matsumoto M, Yoshida M, Tanaka S, Miura Y, Tsutaoka T, Handa M, Nakagami G, Sugama J, Okada, Sanada H. Assessment of rectal feces storage condition by a point-of-care pocket-size ultrasound device for healthy adult subjects: a preliminary study. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(1):42-6.
11. Koyano Y, Nakagami G, Minematsu T, Sanada H. Reliability of the skin blotting method when used on the elderly. *International Wound Journal*. 2018;15:807-13.
12. Oe M, Takehara K, Noguchi H, Ohashi Y, Fukuda M, Kadowaki T, Sanada H. Skin hydration of the heel with fissure in

- patients with diabetes: a cross-sectional observational study. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2018;5:11-6.
13. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and body image are associated with dietary under-reporting in pregnant Japanese women. *Journal of Nutritional Science*. 2018;7(e12):1-10.
  14. Sakurai S, Hanafusa N, Kato H, Iizaka S, Murayama R, Nangaku M. Questionnaire survey on nutritional supplement therapy and exercise training at hemodialysis facilities in Japan. *Renal Replacement Therapy*. 2018;3(60).
  15. Tanaka S, Yabunaka K, Matsumoto M, Tamai N, Noguchi H, Yoshida M, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Fecal Distribution Changes Using Colorectal Ultrasonography in Older People with Physical and Cognitive Impairment Living in Long-Term Care Facilities: A Longitudinal Observational Study. *Healthcare*. 2018;6(2):55.
  16. Murayama R, Takahashi T, Tanabe H, Yabunaka K, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Exploring the causes of peripheral intravenous catheter failure based on shape of catheters removed from various insertion sites. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(3):170-7.
  17. Imran, Defa A, Haryanto J, Oe M, Okuwa M, Nakatani T, Sanada H, Sugama J. Effects of understanding wellbeing on psychological aspects and wound healing in patients with diabetic foot ulcer recurrence: a pilot randomized controlled trial. *The Diabetic Foot Journal*. 2018;21(2):119-25.
  18. Ibuki A, Minematsu T, Yoshida M, Iizaka S, Matsumoto M, Sugama J, Sanada H. Microsatellite polymorphism in the Heme oxygenase-1 gene promoter is associated with dermal collagen density in Japanese obese male subjects. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199994.
  19. Yoshida M, Matsunaga A, Igawa Y, Fujimura T, Shinoda Y, Aizawa N, Sato Y, Kume H, Homma Y, Haga N, Sanada H. May perioperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promote early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy?. *Neurourology and Urodynamics*. 2018;38(1):158-64.
  20. Yoshida M, Igawa Y, Higashimura S, Suzuki M, Sanada H. Effectiveness of a hydrophilic-coated compact catheter in preventing urinary tract infections and improving quality of life in female patients managed with clean intermittent self-catheterization: A prospective multicenter randomized parallel comparative trial. *Japanese Journal of Wound, Ostomy and Continence Management*. 2018; 22(4):335-44.
  21. Kimori K, Konya C, Matsumoto M. Venipuncture-Induced Hematomas Alter Skin Barrier Function in the Elderly Patients. *SAGE Open Nursing*. 2018;4:1-8.
  22. Saegusa M, Noguchi H, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Evaluation of comfort associated with the use of a robotic mattress with an interface pressure mapping system and automatic inner air-cell pressure adjustment function in healthy volunteers. *Journal of Tissue Viability*. 2018;27(3):146-52.
  23. Kase R, Amemiya A, Okonogi R, Yamakawa H, Sugawara H, Tanaka YL, Komiyama M, Mori T. Examination of the effect of suitable size and width of shoes for the prevention of diabetic foot ulcer under the second and fifth metatarsal head. *Sensors*. 2018;18(10):1-10.

24. Dai M, Shogenji M, Matsui K, Kimori K, Sato A, Maeda H, Okuwa M, Koyano C, Sugama J, Sanada H. Validity of pocket ultrasound device to measure thickness of subcutaneous tissue for improving upper limb lymphoedema assessment. *Lymphoedema Resaerch and Practice*. 2018;6(1):10-20.
25. Yabunaka K, Nakagami G, Tabata K, Sugama J, Matsumoto M, Iuchi T, Kido Y, Sanada H. Constipation in the elderly in a Japanese long-term medical facility: An ultrasonographic investigation. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(4):233-8.
26. Kitamura A, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Assessment of histopathology of wounds based on protein distribution detected by wound blotting. *SAGE Open Medicine*. 2018;6:1-6.
27. Aoki M, Ogai K, Kobayashi M, Minematsu T, Nakatani T, Okuwa M, Sanada H, Sugama J. Comparison of ceramide kinetics in the stratum corneum between dry skin and normal skin using animal models with fluorescent imaging method. *Skin Research and Technology*. 2018;25(2):158-64.
28. Abe-Doi M, Oe M, Murayama R, Zushi Y, Tanabe H, Sanada H. Impact of squeezing condition to obtain sufficient blood volume for self-monitoring of blood glucose using an automatic puncturing and sampling system. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2018;12(5):1041-4.
29. Matsumoto M, Tanaka S, Yabunaka K, Yoshida M, Miura Y, Tsutaoka T, Handa M, Nakagami G, Sugama J, Okada S, Sanada H. Ultrasonographic evaluation of functional constipation in healthy adults: A report of two cases. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(5):304-8.
30. Oe M, Takehara K, Suriadi, Sanada H. Introduction of care to prevent diabetic foot ulcer in Indonesia. *Japanese Journal of Foot Care*. 2018;16(2):80-4.
31. 高橋聡明, 村山陵子, 田邊秀憲, 玉井奈緒, 藪中幸一, 真田弘美. 超音波検査とスケッチ技法を用いた末梢静脈カテーテル留置時の観察研究. *看護理工学会誌*. 2018;5(1):2-11.
32. 川村留美, 大江真琴, 竹原君江, 雨宮歩, 大橋優美子, 野口博史, 村山陵子, 森武俊, 植木浩二郎, 門脇孝, 小見山智恵子, 真田弘美. 糖尿病患者を対象としたサーモグラフィによる靴の適合性の検討. *日本フットケア学会雑誌*. 2018;16(2):75-9.
33. 清水佳子, 村山陵子, 松田美智代, 小柳礼恵, 内田美保, 相馬光代, 大江真琴, 新井梨佳, 山本知孝, 真田弘美, 小見山智恵子. 安全な輸液療法を実施するためのフリーフロー防止策の検討. *看護実践学会誌*. 2018;30(2):21-8.

# 国際保健政策学

## 教授

渋谷 健司

## 助教

野村 周平

## 特任助教

ラハマン・ミザヌール

ホームページ <http://www.ghp.m.u-tokyo.ac.jp>

## 沿革と組織の概要

2008年10月に渋谷健司が教室主任に就任、国際保健政策教室として新スタートした。2019年3月現在の構成員は、教授 [渋谷健司]、助教 [野村周平]、特任助教 [ラハマン・ミザヌール]、研究員3名、非常勤講師12名、博士課程学生15名、修士課程学生8名である。

## 教室のミッション

- 国内外を問わず科学的根拠に基づいた政策を推進し人口レベルでの人々の健康を増進する。
- 社会的・学問的にインパクトの高い研究を通して新しい知識やアイデアを生み出し、専門性及び指導力を発揮するためのスキルを磨く。
- グローバルヘルスの実践や共同研究を通じ発展途上国のキャパシティービルディングに貢献する。
- そして、最も大切なことは、グローバルヘルスの次世代のリーダーを育成することである。

## 主な研究課題

- 保健アウトカムについての研究  
死亡、疾病・障害、保健サービス、感染症のモデリング、生活習慣病、比較危険因子分析、小地域分析、放射線被曝

- 保健医療制度のパフォーマンスの評価  
国内医療政策改革、医療技術評価と費用効果分析、保健医療に置ける格差の分析、保健システムのインプット（財政や人材）及びアウトプット分析、インパクト評価
- 医療と外交政策  
グローバルヘルスの構造とガバナンス、グローバルヘルスのイノベーション、G7とグローバルヘルス、ドナーのコミットメント

## 教育

すべての講義は英語で行われ、討論やプレゼンテーション能力の向上をも伴わせて行われている。また、グローバルアントレプレナー育成推進事業「東京大学グローバルイノベーション人材育成促進事業」を通して、グローバル・リーダーの育成も行っている。

## 修士課程

修士課程は、様々な分野について学ぶ学際的プログラムである。自ら学ぶ姿勢、論理的に課題を解決する能力、保健政策分析や統計などグローバルヘルスでの実践に必須とされるスキルを身につける。修士課程では、30単位の取得に加え、研究

を英文査読雑誌に出版できるレベルの修士論文としてまとめる必要がある。

### 博士課程

博士課程では、研究の立案から査読雑誌への投稿、研究費の獲得、あるいは、グローバルヘルス関連の国際機関への就職が可能となるグローバルヘルスの次世代のリーダーを養成する。博士課程では、24 単位以上の取得に加え、博士論文の関連論文が査読システムのある英文国際誌に出版される必要がある。また、公衆衛生・保健分野での修士号を持たない博士課程の学生は、保健政策、生物統計学、疫学等の授業も受講しなくてはならない。

### 国際保健政策学特論 I# II

国際保健政策学特論は、グローバルヘルスの基本的原理や理論について学ぶ。さらに、国際保健政策の課題を分析し理解するために、数量分析手法（人口学、統計学、疫学、数量経済学、シミュレーション）の実践を学ぶ。

2018 年度は、以下のトピックについて講義が行われ、さらに数量分析の講義が追加された。

- Innovations in global health
- Global health policy
- Global health governance
- Social determinants of health
- Universal health coverage
- Global health diplomacy
- Quantifying health outcomes
- Using GBD to inform policies
- Old and new challenges in global health
- Comparative risk assessment
- Health system performance assessment
- Health service quality
- Monitoring and evaluation
- Financing health systems

### 国際保健政策学セミナー 毎週月曜 13:00-15:00

#### 1) ジャーナルクラブ

学生が著名な医学、社会学、経済学雑誌から最新の論文を選んで概要を発表する。保健政策に関する知識を共有し、活発に議論するために行われる。

#### 2) リサーチセミナー

ゲストスピーカー、修士・博士課程の学生が研究を発表する。15 分の発表に続いて、30 分のディスカッションの時間が与えられる。

## 研究

### 現在助成を受けている研究

野村周平、我が国の都道府県別健康アウトカムの比較リスク評価とその活用に関する包括的研究、科学研究費助成事業科学研究費補助金基盤研究 (C)、主任研究者

渋谷健司、健康寿命延伸に向けた DALY を指標とした栄養食生活施策における研究、味の素株式会社共同研究、主任研究者

野村周平、国内外研究連携基盤の積極的活用によるがんリスク評価及び予防ガイドライン提言に関する研究、国立がん研究センター研究開発費、主分担研究者

渋谷健司、日本の都道府県別の保健システムパフォーマンス評価方法の開発、厚生労働省地域医療基盤開発推進研究事業、主任研究者

渋谷健司、我が国の疾病負担に基づく医薬品、医療機器及び医療技術の開発等の資源配分の確立のための研究、厚生労働省厚生労働科学特別研究事業、主任研究者

渋谷健司、各国の国際保健政策の分析を踏まえた、日本の国際保健分野への戦略的・効果的な介入の開発研究、地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業、主任研究者

野村周平、福島県における Well-being を高める保健医療体制の追求—福島原発事故からの真の復興を目指して、トヨタ財団研究助成プログラム、分担研究者

渋谷健司、我が国の世界保健総会等における効果的なプレゼンスの確立に関する研究、厚生労働省厚生労働科学特別研究事業、主任研究者

渋谷健司、我が国の疾病負担 (Burden of Disease) に関する包括的研究、科学研究費補助金基盤研究 (A)一般、主任研究者

### 出版物等

1. Sakamoto H, Ezoe S, Hara K, Hinoshita E, Sekitani Y, Abe K, Inada H, Kato T, Komada K, Miyakawa M, Yamaya H, Yamamoto N, Abe SK, Shibuya K. Japan's contribution to making global health architecture a top political agenda by leveraging the G7 presidency. *Journal of Global Health*. 2018;8(2).
2. GBD 2017 SDG Collaborators. Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159), P2091-2138.
3. GBD 2017 Population and Fertility Collaborators. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159), P1995-2051.
4. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159), P1923-1994.
5. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159), P1859-1922.
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159), P1789-1858.
7. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159), P1736-1788.
8. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159), P1684-1735.
9. Nomura S, Murakami M. Public Health Preparedness for and Response to Nuclear Disasters: An Editorial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15(11), 2489.
10. Takiyama H, Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Shichijo S, Nomura S, Miura M, Tada T. Automatic anatomical classification of esophagogastroduodenoscopy images using

- deep convolutional neural networks. *Scientific Reports*. 2018; 14:8(1):7497.
11. Yamamoto K, Ozaki A, Nomura S, Senoo Y, Yoshida I, Maeda Y, Ohnishi M, Tanimoto T, Kami M. Bibliometric Study of Obstetrics Articles Published in the Journal of the American Medical Association, 1997-2016. *Cureus*. 2018; 10(10): e3448.
  12. Otsuki S , Saito E, Sawada N, Abe SK, Hidaka A, Yamaji T, Shimazu T, Goto A, Iwasaki M, Iso H, Mizoue T, Shibuya K , Inoue M, Tsugane S. Female reproductive factors and risk of all-cause and cause-specific mortality among women: The Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC study). *Annals of Epidemiology*. 2018. Online first.
  13. Nishi A, Singkham P, Takasaki Y, Ichikawa M, Chadbunchachai W, Shibuya K, Tanasugarn C. Motorcycle helmet use to reduce road traffic deaths in Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018; 96: 514-514A.
  14. Leppold C, Ochi S, Nomura S, Murray V. The Great East Japan Earthquake, tsunamis and Fukushima Daiichi nuclear power plant disaster: Lessons for evidence integration from a WADDEM 2017 presentation and panel discussion. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2018;1-4.
  15. Nomura S#, Shimada Y#, Ozaki A, Higuchi A, Hori A, Sonoda Y, Yamamoto Y, Yoshida I, Tsubokura M. Balancing the risk of the evacuation and sheltering-in-place options: a survival study following Japan's 2011 Fukushima nuclear incident. *BMJ Open*. 2018; 8: e021482. #Authors contributed equally to this work and share co-first authorship.
  16. Han SM, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Palmer M, Sakamoto H, Nomura S, Shibuya K. Progress towards universal health coverage in Myanmar: a national and subnational assessment. *The Lancet Global Health*. 2018; 9: e989-e997.
  17. Sakamoto H, Ezoe S, Hara K, Hinoshita E, Sekitani Y, Abe K, Inada H, Kato T, Komada K, Miyakawa M, Yamaya H, Yamamoto N, Abe SK, Shibuya K. The G7 presidency and universal health coverage, Japan's contribution. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018; 96:355–359.
  18. Swe KT, Rahman MM, Rahman MS, Saito E, Abe SK, Gilmour S, Shibuya K. Cost and economic burden of illness over 15 years in Nepal: A comparative analysis. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0194564.
  19. Liu Y, Shu XO, Wen W, Saito E, Rahman MS, Tsugane S et al. Association of leisure-time physical activity with total and cause-specific mortality: a pooled analysis of nearly a half million adults in the Asia Cohort Consortium. *International Journal of Epidemiology*. 2018; dyy024.
  20. Haruyama R, Gilmour S, Ota E, Abe SK, Rahman MM, Nomura S, Miyasaka N, Shibuya K. Causes and risk factors for singleton stillbirth in Japan: Analysis of a nationwide perinatal database, 2013–2014. *Scientific Reports*. 2018; 8(1):4117.
  21. Morita T, Nomura S, Furutani T, Leppold C, Tsubokura M, Ozaki A, Ochi S, Kami M, Kato S, Oikawa T. Demographic transition and factors associated with remaining in place after the 2011 Fukushima nuclear disaster and related evacuation orders. *PloS One*. 2018; 13(3): e0194134.
  22. Narita S, Saito E, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Ishihara J, Takachi R, Shibuya K, Inoue M, Tsugane S. Dietary Consumption of Antioxidant Vitamins and Subsequent Lung Cancer Risk: The Japan Public Health Center - based Prospective Study. *International Journal of Cancer*. 2018.

---

Online first.

23. Sakamoto H, Rahman MM, Nomura S, Okamoto E, Koike S, Yasunaga H et al. Japan Health System Review. Vol. 8 No. 1. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 2018.
24. Rahman MS, Rahman MM, Gilmour S, Swe KT, Abe SK, Shibuya K. Trends in, and projections of, indicators of universal health coverage in Bangladesh, 1995–2030: a Bayesian analysis of population-based household data. *The Lancet Global Health*. 2018; 6: e84-94.

# 国際地域保健学

## 教授

神馬征峰

## 助教

柴沼晃

桐谷純子

オンケン イン チェン

ホームページ：<http://www.ich.m.u-tokyo.ac.jp>

## 沿革と組織の概要

国際地域保健学教室は大井玄教授(1993年4月-1996年3月)、ソムアツツ・ウオンコムトオン教授(1996年6月-1999年3月)、若井晋教授(1999年8月-2006年3月)、神馬征峰教授(2006年6月-現在)によって運営されてきた。

本教室にとって国際保健学とは健康に焦点をあてつつ、「公正」と「社会正義」の実現を目指す「学」である。「社会正義」実現のための科学的根拠を探求し、その根拠を具体的な行動と政策へとつなげていくことがこの「学」の大きな課題である。

国際保健学が投げかける問いは、「国と国の間、また国内で、人々の健康状態、社会・経済状態に何故不公正が存在するのか? 持てる者と持たざる者の格差がなぜこれほどまでに存在するのか? それを取り除くにはどうしたらよいのか?」ということである。この問いは私たちがよって立つ学問的、政治的立場を問いかけている。

何のために、そして誰のために、私たちは学問としての「国際保健学」に携わり、「国際保健」活動に関わって行こうとしているのか? 常にこの問いを念頭において本教室は教育と研究を続けてきた。本教室の具体的な目的は、国際保健の質向上のための人材育成と研究を行い、かつ国際協力

活動を実践することである。

本教室では、コミュニティレベルでの活動を活性化し、コミュニティからのボトムアップの動きをいかに国レベル、国際レベルの政策にリンクさせていくかに力を注いでいる。2018年度の構成員は、教授1名、助教3名、秘書3名、非常勤講師13名、博士課程13名、修士課程20名、研究生3名、客員研究員39名である。全学生の約半数は留学生である。

## 国際協力

グローバルな活動としては、親子健康手帳協会を介して中国の母子手帳づくりに貢献した。また、世界ヘルスプロモーション・健康教育連合の副会長となり、世界のヘルスプロモーション推進に努めた。アジア太平洋公衆衛生連合会長として、アジア太平洋地域の公衆衛生の推進への役割を果たした。フィールド活動としては、ネパールの震災対応やミャンマーの母子保健継続ケアに関する研究協力を行った。

## 教育

教育活動の主な目的は、以下の2つである。

- (1) 現場の実践者の活動がわかる研究者の育成  
 (2) 研究のわかる実践者の育成

大学院教育カリキュラムは大きく「国際地域保健学特論」「国際地域保健学演習」「国際地域保健学実習」からなっている。いずれもコミュニティ・ヘルスに力点を置いている。カリキュラム以外の教育活動として、修士論文の作成、博士論文の作成支援に力をいれており、国際ジャーナルへの投稿を促している。

純粋培養の研究者とならないように、できる限りフィールド体験をし、フィールドから学びが得られるような支援もしている。外国人留学生が多いので講義、実習、討議はすべて英語で実施している。保健医療のバックグラウンドを持たない学生も多いため、基本的な入門事項から専門的内容まで広くカバー出来るように工夫している。

大学院外でも、海外からきた JICA 研修員への教育、他大学での国際保健学の講義等を数多く実施している。

## 研究

研究活動の主な目的は、以下の2つである。

- (1) グローバルにもローカルにも社会的インパクトのある研究の推進  
 (2) 内発的発展に貢献しうる研究の推進

本教室では、できる限りコミュニティレベルでの一次収集データをもとに研究成果を示すようにしている。そのためのフィールドワークを重視し、同時にその成果の政策や実践活動への貢献を目指している。大学単独としてというよりは、欧米・途上国の諸機関、国際機関、JICA、NGOなどと協力して研究を行っている。低中所得国の研究がメインではあるが、日本国内の研究活動も行っている。現在の研究課題の重点は以下の通りである。

- (1) 健康、栄養と開発、(2) 健康、人権と人間の安全保障、(3) 生態学と感染症、(4) ヘルスプロモーション、(5) 災害と健康、(6) 世界の保健人材、(7) 母子保健

対象となる国・地域としては、ネパール、ミャンマー（ビルマ）、タイ、ベトナム、ラオス、カンボジア、インドネシア、ガーナ、ウガンダ、マラウィ、ザンビアなどがあげられる。

## 出版物等

1. Saw TN, Yasuoko J, Saw YM, Than TM, Win EM, Aung ZZ, Cho SM, Shibamura A, Poudel KC, Win HH, Iriyama S, Jimba M. Factors associated with concurrent sexual partnerships among men who have sex with men in Yangon, Myanmar. *Nagoya J Med Sci.* 2018 Nov;80(4):505-518.
2. Kitamura A, Jimba M, MaCahey J, Paolucci G, Shah S, Hababeh M, Shahin Y, Seita A. Health and dignity of Palestine refugees at stake: a need for international response to sustain crucial life services at UNRWA. *Lancet.* 2018 Dec 22 -Jan 4 2019; 392:2736-44.
3. Jimba M, Fujimura SM. Shrink the universal health coverage cube. *Lancet.* 2018 Dec 13; 392:2551.
4. Kunii N, Fujimura MS, Komasa Y, Kitamura A, Sato H, Takatsuji T, Jimba M, Kimura S. The Knowledge and Awareness for Radiocesium Food Monitoring after the Fukushima Daiichi Nuclear Accident in Nihonmatsu City, Fukushima Prefecture. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Oct 18;15(10).
5. Shibamura A, Yeji F, Okawa S, Mahama E, Kikuchi K, Narh K, Enameh Y, Nanishi K, Oduro A, Owusu-Agyei S, Gyapong M, Asare GQ, Yasuoka J, Ansah EK, Hodgson A, Jimba M, The Ghana EMBRACE

- Implementation Research Project Team. The coverage of continuum of care in maternal, newborn and child health: a cross-sectional study of woman-child pairs in Ghana. *BMJ Global Health* 2018;3:e000786.
6. Shakya P, Tanaka M, Shibnuma A, Jimba M. Nepalese migrants in Japan: What is holding them back in getting access to healthcare? *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203645.
  7. Iwagami M, Tangpukdee N, Wilairatana P, Krudsood S, Dao LD, Nakazawa S, Sinuon M, Socheat D, Yasuoka J, Jimba M, Watanabe H, Kobayashi J, Toma H, Vanisaveth V, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S. Different *Pf*ert genotypes and related microsatellite DNA polymorphisms on *Plasmodium falciparum* differed among populations in the Greater Mekong Subregion. *Parasitol Int*. 2018 Aug 27. pii: S1383-5769(17)30395-1.
  8. Poudel KC, Jimba M. [Comment] HIV care continuum for key populations in Indonesia. *Lancet HIV*. 2018 Aug 21. pii: S2352-3018(18)30169-3.
  9. Araki H, Ong KIC, Lorphachan L, Soundala P, Iwagami M, Shibnuma A, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S, Jimba M. Mothers' *Opisthorchis viverrini* infection status and raw fish dish consumption in Lao People's Democratic Republic: determinants of child infection status. *Trop Med Health*. 2018 Aug 7;46:29.
  10. Yoshikawa K, Shakya TM, Poudel KC, Jimba M. Agreement on Reporting Intimate Partner Violence Among Nepalese Couples: A Cross-Sectional Study. *J Interpers Violence*. 2018 Jul 1;886260518788371.
  11. Matsumoto-Takahashi ELA, Tongol-Rivera P, Villacorte EA, Angluben RU, Jimba M, Kano S. Bottom-up approach to strengthen community-based malaria control strategy from community health workers' perceptions of their past, present, and future: a qualitative study in Palawan, Philippines. *Trop Med Health*. 2018 Jul 4;46:24.
  12. Pokhrel KN, Sharma VD, Pokhrel KG, Neupane SR, Mlunde LB, Poudel KC, Jimba M. Investigating the impact of a community home-based care on mental health and anti-retroviral therapy adherence in people living with HIV in Nepal: a community intervention study. *BMC Infect Dis*. 2018 Jun 7; 18(1):263.
  13. Nishikawa M, Yamanaka M, Kiriya J, Jimba M. Providing Japanese health care information for international visitors: digital animation intervention. *BMC Health Serv Res*. 2018 May 21;18(1):373.
  14. Shah R, Kiriya J, Shibnuma A, Jimba M. Use of modern contraceptive methods and its association with QOL among Nepalese female migrants living in Japan. *PLoS One*. 2018 May 16;13(5):e0197243.
  15. Kikuchi K, Ayer R, Okawa S, Nishikitani M, Yokota F, Jimba M, Nakashima N. Interventions integrating non-communicable disease prevention and reproductive, maternal, newborn, and child health: A systematic review. *Biosci Trends*. 2018;12(2): 116-125.
  16. Okawa S, Mwanza Kabaghe S, Mwiya M, Kikuchi K, Jimba M, Kankasa C, Ishikawa N. Psychological well-being and adherence to antiretroviral therapy among adolescents living with HIV in Zambia. *AIDS Care*. 2018 May;30(5):634-642.

# 人類遺伝学

## 教授

徳永勝士

## 准教授

馬淵昭彦

## 助教

人見祐基、澤井裕美

## 特任助教

河合洋介、大前陽輔、許昔舜

ホームページ <http://www.humgenet.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

人類遺伝学分野は平成4年に新設された。平成30年度の構成員は、教授、准教授、助教2、特任助教3、特任研究員1、大学院生5、実験・事務補助員6名のほか、本学の臨床各科の医員1名を研究のため受け入れている。

## 教育

大学院生の教育としては、人類遺伝学において重要な英文論文抄読会あるいは英文教科書の輪読を英語で行う（人類遺伝学特論Ⅰ、Ⅱ）。

学部学生の教育としては、医学科M0の学生への人類遺伝学の講義のほか、M4の学生への社会医学コースの一部を分担する。健康科学・看護学科では、人類遺伝学Ⅰ（必修）において、人類遺伝学全般を概括する基礎的講義を行い、人類遺伝学Ⅱ（選択）において、より深く、先端的内容を含んだ、各論的講義を行っている。

## 研究

### 1) 睡眠リズム障害感受性遺伝因子の探索

睡眠リズム障害は、患者の社会生活活動に大き

な支障をきたすばかりでなく、一般社会においても産業事故や交通事故の原因と成りえる無視できない疾患である。睡眠リズム障害の発症メカニズムは複雑で、環境因子と遺伝因子が互に関与し合って発病すると考えられている。当教室では、代表的な過眠症であるナルコレプシーなどを対象としてゲノム全域からの発症関連遺伝子の単離・同定を目指している。これらの遺伝因子から得られる情報は、複雑な睡眠リズム障害の発病メカニズムの解明に貢献するばかりでなく、これらの疾患の早期予防、新たな治療法の開発にも貢献できると考えられる。

### 2) 骨関節疾患を対象とした感受性遺伝子探索研究

骨や関節に障害をもたらす疾患、とりわけ変形性膝関節症や変形性股関節症、変形性脊椎症などは、高齢者の生活の質を低下させ、健康寿命を短縮させている重大な疾患である。その患者数は、変形性膝関節症だけでも国内で1,000万人を超えると推測され、高齢社会にある我が国にとってきわめて重要な問題となっている。しかしながら、根本的な治療法がないだけでなく、その発症・進

行のメカニズムは不明なままである。当教室は、東大医学部整形外科と協力し、本疾患の遺伝的背景を解明するため、国内の地域集団を対象とした大規模ゲノム疫学研究を行い、変形性関節症を始めとした骨関節疾患感受性遺伝子の同定を試みている。

### 3) 各種複合疾患の遺伝要因の探索

単一塩基多型 (SNP) を解析するための独自のマルチプレックス解析技術を開発するとともに、先端的な大規模ゲノムワイド多型解析システムを確立した。これを用いて、糖尿病、高血圧などの生活習慣病、肝炎・結核などの感染症、パニック障害などの精神疾患といった各種の複合疾患 (多因子疾患) に関する多施設共同研究グループに参加し、大規模ゲノム多型解析を担当している。さらに、得られた大規模ゲノム多型解析結果を、公開・共有するためのデータベースの構築も行っている。(https://gwas.biosciencedbc.jp/)

### 4) アジア・オセアニア集団におけるゲノム多様性解析

国内外の多数の施設と共同し、日本の地域集団を含めたアジア系集団におけるゲノムワイド SNP 解析を行っている。また、結核感受性や臨床亜型と関連する遺伝子を同定するため、タイ人、インドネシア人などにおいて、ゲノムワイド探索研究を行っている。またこれらの解析により、アジア系集団の形成過程および生体防御系遺伝子からみた微生物環境への遺伝的適応について考察している。

### 5) HLA (ヒト白血球抗原) と疾患関連の分子機構解析

HLA 遺伝子領域はヒトゲノム中で最も多型に富む領域であり、自己免疫疾患・感染症に対する感受性と非常に強く関連することが、ゲノムワイド関連解析で明らかにされている。しかし、特定の HLA 対立遺伝子が疾患感受性を規定する分子機構は不明である。当教室では、HLA タンパク質

の安定性・特異的な抗原ペプチド結合性の二つの観点から、疾患に関わる HLA タンパク質の機能を解析し、ナルコレプシー及び他の自己免疫疾患の分子機構解明を目指している。

## 出版物等

1. Shimada M, Otowa T, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Ikegame T, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, and Sasaki T: An epigenome-wide methylation study of healthy individuals with or without depressive symptoms. *J. Hum. Genet.* 63(3): 319-326, 2018.
2. Khor SS, Morino R, Nakazono K, Kamitsuji S, Akita M, Kawajiri M, Yamasaki T, Kami A, Hoshi Y, Tada A, Ishikawa K, Hime M, Kobayashi M, Kurume N, Kamatani N, Tokunaga K, and Johnson TA: Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region. *Sci. Rep.* 8(1): e1069, 2018.
3. Ueta M, Hamuro J, Nishigaki H, Nakamura N, Shinomiya K, Mizushima K, Hitomi Y, Tamagawa-Mineoka R, Yokoi N, Naito Y, Tokunaga K, Katoh N, Sotozono C, and Kinoshita S: Mucocutaneous inflammation in the Ikaros Family Zinc Finger 1-keratin 5-specific transgenic mice. *Allergy* 73(2): 395-404, 2018.
4. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M, Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tanii H, Arai H, Kanba S, Ozaki N,

- Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M and Iwata N: A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 23(3): 639-647, 2018.
5. Suzuki A, Kawano S, Mituyama T, Suyama M, Kanai Y, Shirahige K, Sasaki H, Tokunaga K, Tsuchihara K, Sugano S, Nakai K, and Suzuki Y: DBTSS/DBKERO for integrated analysis of transcriptional regulation. *Nucleic Acids Research* 46(D1): D229-D238, 2018.
  6. Morimoto Y, Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Yoshida S, Kinoshita A, Mishima H, Yamaguchi N, Mori T, Imamura A, Ozawa H, Kurotaki N, Ziegler C, Domschke K, Deckert J, Umekage T, Tochigi M, Kaiya H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T, Yoshiura KI, and Ono S: Whole-exome sequencing and gene-based rare variant association tests suggest that PLA2G4E might be a risk gene for panic disorder. *Transl. Psychiatry* 8(1): e41, 2018.
  7. Shimada M, Miyagawa T, Toyoda H, Tokunaga K, and Honda M: Epigenome-wide association study of DNA methylation in narcolepsy: an integrated genetic and epigenetic approach. *Sleep* 41(4): 2018.
  8. Nishida N\*, Sugiyama M\*, Sawai H\*(equal contribution), Nishina S, Sakai A, Ohashi J, Khor SS, Kakisak K, Tsuchiura T, Hino K, Sumazaki R, Takikawa Y, Murata K, Kanda T, Yokosuka O, Tokunaga K, and Mizokami M: Key HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to a hepatitis B vaccine. *Hepatology* 68(3): 848-858, 2018
  9. Im C, Sapkota Y, Moon W, Kawashima M, Nakamura M, Tokunaga K, and Yasui Y: Genome-wide haplotype association analysis of primary biliary cholangitis risk in Japanese. *Sci. Rep.* 8(1): e7806, 2018.
  10. Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-Oka L, Chaikledkaew U, Jittikoon J, Yuliwulandari R, Yanai H, Wattanapokayakit S, and Tokunaga K: NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet. Genomics* 28(7): 167-176, 2018.
  11. Sawai H, Nishida N, Khor SS, Honda M, Sugiyama M, Baba N, Yamada K, Sawada N, Tsugane S, Koike K, Kondo Y, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Taketomi A, Fukai M, Kurosaki M, Izumi N, Kang JH, Murata K, Hino K, Nishina S, Matsumoto A, Tanaka E, Sakamoto N, Ogawa K, Yamamoto K, Tamori A, Yokosuka O, Kanda T, Sakaida I, Itoh Y, Eguchi Y, Oeda S, Mochida S, Yuen MF, Seto WK, Poovorawan Y, Posuwan N, Mizokami M and Tokunaga K: Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Sci. Rep.* 8(1): e7958, 2018.
  12. Nishida N\*, Aiba Y\*, Hitomi Y\*, Kawashima M\*(equal contribution), Kijima K, Kawai Y, Ueno K, Nakamura H, Yamashiki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Soejima Y, Yoshizumi T, Takatsuki M, Tanaka A, Harada K, Shimoda S, Komori A, Eguchi S, Maehar Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, and Nakamura M: NELFCD and CTSZ loci are associated with jaundice-stage progression in primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Sci. Rep.* 8(1): e8071, 2018.
  13. Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, Shono A, Khor SS, Omae Y, Kojima K, Kawai Y,

- Nagasaki M, Kaku Y, Okamoto T, Ohwada Y, Ohta K, Okuda Y, Fujimaru R, Hatae K, Kumagai N, Sawanobori E, Nakazato H, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Shima Y, Tanaka R, Ashida A, Kamei K, Ishikura K, Nozu K, Tokunaga K, and Iijima K, for the Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan: Strong association of HLA-DR/DQ locus with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome in the Japanese population. *J. Am. Soc. Nephrol.* 29(8): 2189-2199, 2018.
14. Palittapongarnpim P, Ajawatanawong P, Viratyosin W, Smittipat N, Disratthakit A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yamada N, Nedsuwan S, Imasanguan W, Kantipong P, Chaiyasirinroje B, Wongyai J, Toyo-oka L, Phelan J, Parkhill J, Clark TG, Hibberd ML, Ruengchai W, Palittapongarnpim P, Juthayothin T, Tongsimma S, and Tokunaga K: Evidence for host-bacterial co-evolution via genome sequence analysis of 480 Thai *Mycobacterium tuberculosis* lineage 1 isolates. *Sci. Rep.* 8(1): e11597, 2018.
  15. Han B, Akiyama M, Kim KK, Oh H, Choi H, Lee CH, Jung S, Lee HS, Kim EE, Cook S, Haritunians T, Yamazaki K, Park SH, Ye BD, McGovern DPB, Esaki M, Kawaguchi T, Khor SS, Taylor KD, Rotter JI, Suzuki Y, Matsui T, Motoya S, Bang SY, Kim T-H, Momozawa Y, Kamatani Y, Tokunaga K, Kubo M, Okada Y, Yang SK, and Song K: Amino acid position 37 of HLA-DRB1 affects susceptibility to Crohn's disease in Asians. *Hum. Mol. Genet.* 27(22): 3901-3910, 2018.
  16. Aiba Y, Harada K, Ito M, Suematsu T, Aishima S, Hitomi Y, Nishida N, Kawashima M, Takatsuki M, Eguchi S, Shimoda S, Nakamura H, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Migita K, Yatsushashi H, Tokunaga K, and Nakamura M: Increased expression and altered localization of cathepsin Z are associated with progression to jaundice stage in primary biliary cholangitis. *Sci. Rep.* 8(1): e11808, 2018.
  17. Miyagawa T, Khor SS, Toyoda H, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Ariyoshi Y, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Ikegami A, Wada Y, Takami M, Higashiyama Y, Fukai R, Kondo H, Fujimura Y, Tamura Y, Taniyama Y, Omata N, Tanaka Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Kawamura Y, Honda Y, Miyashita A, Kojima H, Saji H, Shimada M, Yamasaki M, Kobayashi T, Misawa R, Shigematsu Y, Kuwano R, Sasaki T, Ishigooka J, Wada Y, Tsuruta K, Chiba S, Tanaka F, Yamada N, Okawa M, Kuroda K, Kume K, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Mishima K, Honda M, and Tokunaga K: A variant at 9q34.11 is associated with HLA-DQB1\*06:02 negative essential hypersomnia. *J. Hum. Genet.* 63(12): 1259-1267, 2018.
  18. Latt KZ, Honda K, Thiri M, Hitomi Y, Omae Y, Sawai H, Kawai Y, Teraguchi S, Ueno K, Nagasaki M, Mabuchi A, Kaga H, Komatsuda A, Tokunaga K, and Noiri E: Identification of a two-SNP PLA2R1 haplotype and HLA-DRB1 alleles as primary risk associations in idiopathic membranous nephropathy. *Sci. Rep.* 8(1): e15576, 2018.

# 発達医科学

## 教授

水口 雅

## 准教授

田中輝幸

## 助教

高梨さやか、星野 愛

ホームページ <http://www.development.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

本講座は母子保健学講座として1966年に設立された。わが国で最初に発足した母子保健学の教室である。母子保健とは、母子の心身の健康を保持、増進するためのすべての活動をいい、その基盤となる学問が母子保健学である。大学院化に伴い1998年に発達医科学分野と改称し、さらに関連領域が広まった。実験系では神経・発生、感染・免疫、内分泌・代謝など、調査系では発達、環境、栄養、予防接種、精神保健などに関する研究を行ってきた。

現在の構成員は、教授1、准教授1、助教2、特任研究員1、事務補佐員1、研究補助員1、非常勤講師17、客員研究員14、大学院生7（うち外国人留学生1名）である。

学部学生（健康総合科学科・医学科）、大学院生（国際保健学専攻）を対象とした講義のほか、教室内部での研究報告会議や抄読会、小児科（とくに神経、新生児グループ）やアジアの若手研究者との会合を開いている。国内外の研究者や行政官を招待しセミナーも催している。

海外からの留学生をアジア諸国（インドネシア、ベトナム、ラオス、タイ、バングラデシュ、台湾、中国、モンゴルなど）から多数受入れ、国際的な

視点に立った研究を進めている。世界の母子の健康を向上させ、健やかな子どもの発達を促進するため、発達医科学（とりわけ発達神経科学、感染症学）の研究を進めるとともに、国内外で科学研究・保健行政に指導的役割を果たす人材を養成する。

## 教育

医学部健康総合科学科学生に対する講義として(1)発生発達学、(2)免疫と生態防御、(3)感染症、(4)生命環境科学のトピックス、(5)母子保健学、(6)学校保健学を担当している。さらに、(7)国際保健学、(8)生命科学実習、(9)生命科学演習、(10)健康総合科学概論の一部を受け持っている。実習は生命科学実習のうち、血液検査一般・神経科学・免疫学の分野を担当している。医学科の講義（小児科学、病理学、基礎・臨床統合講義）も受持つ。さらに、健康総合科学科の卒論生に対して卒論指導を行なっている。

大学院に関しては、国際保健学専攻修士課程の1年生を中心に、発達医科学特論(I)(II)を通年にわたり開講している。さらに、大学院生・研究生を対象に毎週1回教室カンファレンスを開講しており、これは大学院生に対しては、発達医

科学演習となっている。

## 研究

当教室では、実験系では神経・発達、代謝・栄養、感染症など、調査系では発達、母子、保健に関する幅広い研究を行なっている。いずれも国際的視点で行なっている。研究テーマの主なものを以下に列挙する。

- (1) 急性脳症の臨床病理学的研究。とくに急性壊死性脳症、けいれん重積型（二相性）急性脳症、難治頻回部分発作重積型急性脳炎、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症の病因となる遺伝子変異・多型と病態生理の解明。急性脳症診療ガイドラインの作成
- (2) 発達障害の病態・治療に関する神経薬理学的研究。自閉症、注意欠如・多動性障害のモデル動物を用いた行動解析と薬物治療のトランスレーショナルリサーチ
- (3) 先天異常症候群、とくに結節性硬化症、Noonan 症候群、Ellis-van Creveld 症候群など細胞内シグナル伝達異常に起因する疾患の臨床遺伝学的研究
- (4) 小児の難治性てんかん・発達障害に関する神経科学的研究。*CDKL5* 遺伝子異常のモデル動物作成と分子標的の解明
- (5) 神経細胞移動を制御する分子（doublecortin、*cdk5* など）の機能と相互作用に関する分子細胞生物学的、遺伝学的手法およびポストゲノミックアプローチによる研究
- (6) 胎児・新生児の栄養、免疫、神経とエピジェネティクス
- (7) 母子保健に関する国際保健学的研究
- (8) ヘルペスウイルス、ポックスウイルスの病原性や薬剤耐性の機序の解明と予防接種の開発
- (9) 感染症の分子疫学的研究。消化器感染症（下痢症）ウイルス（ロタウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、ボカウイルスなど）、呼吸器感

染症ウイルス（インフルエンザウイルス、RSウイルス、ライノウイルスなど）、発疹症ウイルス（風疹ウイルスなど）の分子疫学、HIVの遺伝子変異と薬剤耐性など

## 出版物等

1. Hoque SA, Kobayashi M, Takanashi S, Anwar KS, Watanabe T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H. Role of rotavirus vaccination on an emerging G8P[8] rotavirus strain causing an outbreak in central Japan. *Vaccine* 2018; 36(1): 43-49.
2. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Taniguchi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Human parainfluenza virus type 3 infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: The mode of nosocomial infections and the prognosis. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2018; 71(2): 109-115.
3. Khamrin P, Kumthip K, Thongprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Evaluation of immunochromatographic test for dual detection of noroviruses and group A rotaviruses in stool samples. *Clinical Laboratory* 2018; 64(5): 793-796.
4. Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Annals of Neurology* 2018; 83(1): 98-106.
5. Khandoker N, Thongprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Molecular epidemiology of rotavirus

- gastroenteritis in Japan during 2014-2015: Characterization of re-emerging G2P[4] after rotavirus vaccine introduction. *Journal of Medical Virology* 2018; 90(6): 1040-1046.
6. Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Classification and epidemiology of acute encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 5-10.
  7. Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Acute necrotizing encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 87-92.
  8. Okitsu S, Hikita T, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Detection and molecular characterization of two rare G8P[14] and G3P[3] rotavirus strains collected from children with acute gastroenteritis in Japan. *Infection, Genetics and Evolution* 2018; 62: 95-108.
  9. Okuda K, Takao K, Watanabe A, Miyakawa T, Mizuguchi M, Tanaka T. Comprehensive behavioral analysis of the Cdkl5 knockout mice revealed significant enhancement in anxiety- and fear-related behaviors and impairment in both acquisition and long-term retention of spatial reference memory. *PLoS One*. 2018;13(4): e0196587.
  10. Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y, Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K. Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice. *Molecular Autism* 2018; 9: 60.
  11. Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Saito H, Okitsu S, Shimizu H, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Detection of nineteen enteric viruses in raw sewage in Japan. *Infection, Genetics and Evolution* 2018; 63: 17-23.

# 人類生態学分野

## 教授

梅崎昌裕

## 准教授

小西祥子（2018年6月1日から）

## 助教

小坂理子、高安伶奈（2018年7月1日から）

ホームページ <http://www.humeco.m.u-tokyo.ac.jp>

## 沿革と組織の概要

1965年4月1日に浦口健二教授が医学部保健学科人類生態学講座に赴任したのが人類生態学教室の始まりである。1966年3月31日に浦口教授が定年退官となった後、1967年12月1日から勝沼晴雄教授（医学科公衆衛生学講座）が人類生態学講座を兼任した。翌1968年3月1日に鈴木継美助教授が就任し、1971年8月31日に東北大学医学部に教授として異動するまで在籍した。1972年3月31日に勝沼教授が兼担を辞めたのにもない、同年4月1日に小泉明教授が専任の講座主任となった。1976年3月31日をもって小泉教授が医学科公衆衛生学講座教授として転任した後、同年4月1日から1979年3月まで鈴木庄亮助教授が講座主任を務めた。

1979年4月16日に鈴木継美が教授に就任し、人間の環境に対する適応機序の解明を基軸とする、現在の人類生態学の理論的枠組みの基礎を作ることになった。1981年7月31日に鈴木庄亮助教授が群馬大学医学部教授として転出したのち、同年9月1日に大塚柳太郎助教授が就任した。大塚助教授は長期間のフィールドワークによって、主に小集団を対象として人口や栄養、生業等に関して定量的データを収集するという、現在の教室員に

受け継がれる手法を確立した。1992年3月31日に鈴木継美教授が定年退官したのにもない、同年4月1日に大塚柳太郎教授が就任した。

1997年12月に渡辺知保助教授が就任し、フィールドで採取した生体試料中のバイオマーカー測定や動物実験など、多様な手法を用いて環境と健康の関わりを研究する手法をさらに発展させた。2005年3月31日大塚柳太郎教授が定年退職し、同年4月1日に渡辺教授が就任した。同年8月には梅崎昌裕助教授が就任し、フィールドワークによる定量的なデータ収集に重点を置くという従来の方針を踏襲しつつも、腸内細菌叢などの新たな（体内）環境要因と健康との関わりについても研究の対象を拡げている。2017年4月1日付で渡辺知保教授が国立環境研究所に異動した。2018年1月1日付で梅崎昌裕教授が就任した。2018年6月1日付で小西准教授が就任した。

2018年度は、教授梅崎、准教授小西、助教小坂、助教高安の体制で教室運営をおこなった。学部・大学院あわせて14名の非常勤講師がいる。なお、梅崎は地球観測データ統融合連携研究機構（EDITORIA）、日本・アジアに関する研究教育ネットワーク機構の委員を兼任した。

## 教 育

大学院においては、国際保健学専攻の一領域として教育をおこなった。講義「人類生態学特論 I」では、人類生態学の基礎的な構成要素である人口・栄養・環境、人間・生態系の概念について講義し、フィールドにおける栄養調査、行動調査、人口調査の方法論について解説をおこなった。「人類生態学特論 II」では、人類生態学およびその関連分野における最近の研究トピックスを、主として外部から招いた非常勤講師が紹介する形式で講義を行った。大学院レベルでの教育は、国際保健学と人類生態学の相対的な位置づけが明らかになるように工夫しつつ、人類生態学分野で取り組んでいる課題を紹介し、本領域の特色が理解されることを目的とした。大学院レベルの教育は英語で実施している。

学部においては健康総合科学科において、「人類生態学」「環境と健康」(必修)、「人口学」・「国際保健学」・「医療人類学」(選択)を担当した。また、当分野が担当するものの、講義を非常勤講師が担当している科目として「薬理学・毒性学」・「生理学」・「解剖学」(以上必修)、「環境人間工学」(選択)を実施した。学部教育では、人類全体・地球規模における生存・健康をめぐる諸問題を、集団ごとの生物的多様性、文化とのかかわりなどに言及しながら解説した。

## 研 究

人類生態学は、人間集団の生活形態・健康現象を、個々の集団の生態学的枠組みおよび地球全体の生態学的な枠組みの中で解析する学問領域で、従来、環境保健学やヒト個体群生態学で扱われてきた課題をより包括的な立場から解明することを目指している。したがって、扱う課題に応じてフィールドワーク、実験室での解析、空間情報科学、シミュレーションを用いた解析を柔軟に組み合わせ研究を行う。調査地域は、日本を含むアジア・

オセアニア地域を中心としており、生活形態の変容にともなう環境の変化とこれに対する行動的適応・生体影響の評価(感受性要因の解明を含む)、地域の持続可能性を規定する要因、広い意味での生活空間と身体活動・栄養摂取との関連などの研究を展開している。包括的で多面的な分析を必要とする分野の性格上、多くの研究課題が国内外の研究機関との共同研究として実施されている。

### 1. 南アジアにおける金属による環境汚染と健康影響

ミャンマーのヒ素汚染地域における前向きコホート調査のデータを用いて、胎内における重金属曝露と出生後の胎児のテロメア長の関連について論文を発表した。

### 2. 低タンパク食への適応に関する研究

パプアニューギニア高地の住民は、サツマイモを主食としタンパク質摂取が低いにもかかわらず筋肉質であり、タンパク質欠乏にともなう臨床症状を示さないことが報告されている。この生物学的メカニズムを解明するために、特に腸内細菌叢の機能に焦点をあてたフィールド調査・実験をおこなった。

### 3. 高齢化・人口減少社会に対する適応方策の研究

日本社会が直面する少子化・高齢化・人口減少は、人類社会がはじめて経験するグローバルレベルの課題である。その先進地域である日本の地方を対象に、具体的な人口推計と、食環境、栄養摂取、主観的健康観などの項目を含む質問紙調査を実施した。それと並行して、地域ごとにみられる高齢化・人口減少への固有の対処策をケーススタディーとして整理する調査もおこなった。

### 4. インドネシアにおける栄養と食行動に関する研究

西ジャワ州の農村において人びとの栄養と食行

動に着目しながら継続的に調査を実施している。2018年度は、村落内で自然環境や田畑等から採取され食される植物のリストの作成と、食物に対する健康観の調査をおこなった。

#### 5. 妊娠待ち時間の研究

避妊をやめてから妊娠するまでにかかる期間の長さである妊娠待ち時間について研究を実施した。妊娠待ち時間の長かった母親は自然早産を経験しやすいこと、女性および男性の年齢が高くなると妊娠待ち時間が長くなることを報告した。

#### 6. 月経周期に関する研究

月経周期の変動に影響を及ぼす要因について研究を実施した。酸化ストレスマーカーの尿中濃度は、月経周期の長さや規則性と特に関連がなかったことを報告した。

#### 7. こもいせコホートデータを用いた研究

群馬県の伊勢崎市および子持村の住民およそ1万人を対象として1993年から実施されたこもいせコホートのデータを用いて、既往出生児数と死亡率の関連について論文を発表した。また、死について考えることの多い中高年はそうでない者よりも死亡リスクが高いことも報告した。

#### 8. ラオスにおける健康転換プロジェクト

ラオス北部の山岳地帯に居住する人々は大量の野生の植物を摂取することが知られている。この食行動にともなうファイトケミカルの摂取が心血管疾患のリスクを下げているという仮説を検証することを目的に研究を実施した。近代化の程度のことなる複数の村落を対象に、質問紙調査と生体試料の収集をおこなった。個人ごとのファイトケミカル摂取量の評価、酸化ストレスマーカーの評価、重金属曝露レベルの評価などを実施した。

#### 9. 胎児常在細菌叢に関する研究

子宮内は無菌環境であると長年考えられてきたが、近年の解析技術の進展により疑問が呈されて

いた。マウスの胎児の細菌叢を培養法・16SrRNA系統解析法を用いて調べることで、いくつかの細菌種が妊娠中の胎児に存在する可能性が示唆された。

#### 10. フィリピン・セブにおける世帯環境と学童の栄養状態の研究

学童の低栄養に着目して、身体活動や食物摂取のほか、衛生環境、両親の属性、食糧の不足度合いなどの世帯環境を調査し、その関連を探索的に分析した。その結果、子の低栄養と、世帯収入や世帯規模、親のBMIなどとの関連が示唆された。

### 出版物等

1. Konishi S, Ng CFS, Watanabe C. (2018). U-shaped association between fertility and mortality in a community-based sample of Japanese women. *J Epidemiol Community Health*, 72:337-341.
2. Konishi S, Sakata S, Ng CFS, Watanabe C. (2018). Conception delay and spontaneous and indicated preterm birth among primiparous women in Japan. *Jpn J Health Hum Ecol*, 84:117-128.
3. Konishi S, Sakata S, Oba SM, O'Connor KA. (2018). Age and time to pregnancy for the first child among couples in Japan. *J Pop Stud (Jinkogakukenkkyu)* 54:1-18.
4. Konishi S, Yoshinaga J, Nishihama Y, Onoda Y, Chisaki Y, Imai H. (2018). Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) concentrations and menstrual cycle characteristics in female university students. *Int J Environ Res Public Health*, 15:2616 <https://doi.org/10.3390/ijerph15122616>.
5. Kosaka S, Suda K, Gunawan B, Raksanagara A, Watanabe C, Umezaki M. (2018). Urban-rural difference in the determinants of dietary and energy intake patterns: A case study in West Java, Indonesia. *PLOS ONE*, 13(5):

e0197626.

6. Nishihama Y, Ameda R, Yoshinaga J, Konishi S, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraishi H, Imai H. (2018). Inter- and intra-individual variation in urinary concentration of parabens in male and female Japanese subjects. *J Environ Sci Health A*, 53:73-78.
7. Sakata S, Konishi S, Ng CFS, Watanabe C. (2018) Preterm birth rates in Japan from 1979 to 2014: Analysis of national vital statistics. *J Obstet Gynecol Res*, 44:390-396.
8. Stickley A, Ng CFS, Watanabe C, Inoue Y, Koyamagi A, Konishi S. (2018). General thoughts of death and mortality: findings from the Komo-Ise cohort, Japan. doi: 10.1017/S2045796018000434 *Epidemiol Psychiatr Sci*, 1-8.
9. Suda K, Gunawan B, Kosaka S, Dede HA, Umezaki M. (2018). Changing cropping systems in Sundanese villages in West Java, Indonesia. *People and Culture in Oceania*, 34: 79-88.
10. Wai KM, Umezaki M, Kosaka S, Mar O, Umemura M, Fillman T, Watanabe C. (2018). Impact of prenatal heavy metal exposure on newborn leucocyte telomere length: A birth-cohort study. *Environ Pollut*, 243:1414-1421.

# 生物医化学

## 教授

野崎智義

## 准教授

渡邊洋一

## 助教

Jeelani Ghulam, Santos Herbert Jimenez

ホームページ <http://www.biomedchem.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

生物医化学教室は国際保健学専攻に属し、平成28年3月に北 潔が定年で教授を退任した後、同年10月より国立感染症研究所の野崎智義が教授を委嘱され、平成29年8月に専任となった。現在の構成員は教授(野崎智義)、准教授(渡邊洋一)、助教2 (Jeelani Ghulam、Santos Herbert Jimenez)、ポストドク3、秘書(長井由美子)と大学院生(博士課程5、修士課程2)、客員研究員9、研究生2、特別研究学生2となっている。

研究室の方針は「基礎研究を通して人類の向上と福祉をめざす事」であり、代謝調節と生体膜の生化学および分子生物学などの純粋な基礎生物学的研究とともに国際的な医療問題に対する共同研究を含めた指導、調査による研究室外の活動(中南米、東南アジア、アフリカ等の発展途上国や欧米の先進国)も積極的に進めている。

## 教育

医学部の健康総合科学科において生命科学・ゲノム学 I、栄養学、生命科学実習 I などの必修科目や、基礎生命科学、生命科学・ゲノム学 II、生命科学実習 II などの選択科目、また医学科の微生物学 II (寄生虫学) を担当している。国際保健学

専攻においては生物医化学特論の講義を行っている。

## 研究

寄生性原虫、特に赤痢アメーバ原虫、熱帯熱マラリア原虫、リーシュマニア原虫を材料に、生化学、分子細胞生物学、逆遺伝学、ライブイメージング、オミックス解析等の手法を用いて、原虫の感染性に関わる機構や代謝系の研究を行っている。特に、小胞輸送、ファゴサイトーシス、オートファジー、プロテアーゼ活性化・輸送、アミノ酸代謝、RNA 成熟化、タンパク質合成、創薬、オルガネラ特殊進化などに注目している。実験手法は、分子生物学、生化学、細胞生物学、遺伝学など多岐に渡る。以下に主な研究テーマを挙げる。

1. 寄生虫の感染性の分子機構の解明
2. 寄生虫に特異的な代謝、オルガネラの生化学的、生物学的解析
3. 寄生虫の小胞輸送、ファゴサイトーシス・トロゴサイトーシスの解析
4. 寄生虫株間のゲノムワイド解析およびゲノム比較解析
5. マラリアやアメーバ症などの寄生原虫症に対する創薬

6. RNA 成熟化・タンパク質合成系の多様性の解析

出版物等

1. Andrabi SBA, Tahara M, Matsubara R, Toyama T, Aonuma H, Sakakibara H, Suematsu M, Tanabe K, Nozaki T, Nagamune K. Plant hormone cytokinins control cell cycle progression and plastid replication in apicomplexan parasites. *Parasitol Int.* 2018 Feb;67(1):47-58. doi: 10.1016/j.parint.2017.03.003.
2. Hartuti, E. D., Inaoka, D. K., Komatsuya, K., Miyazaki, Y., Miller, R. J., Xinying, W., Sadikin, M., Prabandari, E. E., Waluyo, D., Kuroda, M., Amalia, E., Matsuo, Y., Nugroho, N. B., Saimoto, H., Pramisanadi, A., Watanabe, Y. I., Mori, M., Shiomi, K., Balogun, E. O., Shiba, T., Harada, S., Nozaki, T., Kita, K. Biochemical studies of membrane bound *Plasmodium falciparum* mitochondrial L-malate: quinone oxidoreductase, a potential drug target. *Biochim Biophys Acta.* 2017 Dec 18;1859(3):191-200. doi: 10.1016/j.bbabi.2017.12.004.
3. Nakada-Tsukui, K., Sekizuka, T., Sato-Ebine, S., Escueta-de Cadiz, A., Ji, D., Tomii, K., Kuroda, M., Nozaki, T. AIG1 affects in vitro and in vivo virulence in clinical isolates of *Entamoeba histolytica*. *PLoS Pathog.* 14(3): e1006882, 2018. doi: 10.1371/journal.ppat.1006882.
4. Nurkanto, A., Jeelani, G., Yamamoto, T., Naito, Y., Hishiki, T., Mori, M., Suematsu, M., Shiomi, K., Hashimoto, T. Nozaki, T. Characterization and validation of *Entamoeba histolytica* pantothenate kinase as a novel anti-amebic drug target. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 8:125-136, 2018. doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.02.004.
5. Santos, H. J., Makiuchi, T., and Nozaki, T. Reinventing an organelle: The reduced mitochondrion in parasitic protists. *Trends Parasitol.* 34:1038-1055, 2018. (Review) doi: 10.1016/j.pt.2018.08.008.
6. Das, K. and Nozaki, T. Non-vesicular lipid transport machinery in *Entamoeba histolytica*. *Frontiers Cell. Inf. Microbiol.*, 8: 315, 2018. (Review) doi: 10.3389/fcimb.2018.00315.
7. Raj, D., Chowdhury, P., Sarkar, R., Saito-Nakano, Y., Okamoto, K., Dutta, S., Nozaki, T., Ganguly, S. Pyruvate protects *Giardia* trophozoites from cysteine-ascorbate deprived medium induced cytotoxicity. *Korean J Parasitol.* 56(1):1-9, 2018. doi: 10.3347/kjp.2018.56.1.1.
8. Iwasaki A, Tadenuma T, Sumimoto S, Shiota I, Matsubara T, Saito-Nakano Y, Nozaki T, Sato T, Suenaga K. Hoshinoamides A and B, Acyclic Lipopeptides from the Marine Cyanobacterium *Caldora penicillata*. *J Nat Prod.* 81:2545-2552, 2018. doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00643.
9. Nurkanto, A., Jeelani, G., Yamamoto, T., Hishiki, T., Naito, Y., Suematsu, M., Hashimoto, T. and Nozaki, T. Biochemical, metabolomic, and genetic analyses of dephospho coenzyme A kinase Involved in coenzyme A biosynthesis in the human enteric parasite *Entamoeba histolytica*. *Front. Microbiol.* 9:2902, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.02902.
10. Mori, M., Tsuge, S., Fukasawa, W., Jeelani, G., Nakada-Tsukui, K., Nonaka, N., Matsumoto, A., Omura, S., Nozaki, T.\*, and Shiomi, K.\* Discovery of antiamebic compounds that inhibit cysteine synthase from the enteric parasitic protist *Entamoeba histolytica* by screening of microbial secondary metabolites. *Front Cell Inf Microbiol*

- 
- 8:409, 2018. (\*double correspondence) doi: 10.3389/fcimb.2018.00409
11. Hanadate, Y.<sup>†</sup>, Saito-Nakano, Y.<sup>†</sup>, Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Identification and characterization of the *Entamoeba histolytica* Rab8a binding protein: a Cdc50 homolog. Int J Mol Sci, 19(12). pii: E3831, 2018. († equal contribution). doi: 10.3390/ijms19123831.

# 社会予防疫学

## 教授

佐々木敏

## 助教

村上健太郎

ホームページ <http://www.nutrep.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

社会予防疫学教室は、医学系研究科に公共健康医学専攻（公衆衛生大学院）が開設された2007年4月に開設された研究室です。

健康状態や疾患発生を集団内で計量的に把握し、疾患発生リスクに関係する因子と疾患発生との関係を統計的に分析する学問が疫学です。飲酒・喫煙、栄養や身体活動などの因子に加え、遺伝子やその発現をコントロールする因子や社会経済要因を対象とする疫学研究も盛んになっています。薬物など治療の評価を行うためにも、疾患発生状況などを把握するためにも疫学のデータが必要ですが、さらに、疫学は、予防保健分野における研究方法論を提供するとともに、予防保健を実践する実学として、健康科学の中心分野と考えられています。しかしながら、わが国ではその教育体制も研究体制も十分ではありませんでした。

社会予防疫学は、人間社会で起こっているさまざまな現象（個人の生活習慣も含む）と疾病との関連について疫学的手法を用いて明らかにするとともに、それを疾病予防・疾病コントロールに用いるための具体的な方策を探る学問です。

社会予防疫学教室では、その中でも、個人ならびに集団の健康を支える上で欠かせない「栄養」の問題を中心的な研究課題として取り上げ、それを疫学的手法で研究する、「栄養疫学研究」を主に

行っており、この分野ではわが国の中心的な役割を果たしています。

現在の組織は教授1、(助教1)となっています。

## 教育

公共健康医学専攻（公衆衛生大学院）において、次の2つの講義を受け持っています。

- ・疫学研究と実践
- ・予防保健の実践と評価

ともに、公衆衛生・保健分野の実務に深くかかわる内容であり、疫学の理論に立脚した保健活動、保健業務を行える能力を授けることを目的としています。

また、学部教育においては、健康総合科学科における教育や、医学科における公衆衛生教育の一部も担当しています。

## 研究

「栄養疫学研究」の中でも、調査方法論の確立とその利用に関する基礎的な研究を中心的なテーマにしています。また、これらの研究で得られた成果を用いて、栄養と健康ならびに疾患との関連を検討するための各種疫学研究も広く行っています。研究分野の性格上、共同研究が多いのが特徴

であり、研究数のみならず、関連する疾患の種類が多いのも特徴のひとつです。

また、栄養と健康ならびに疾患との関連を検討した国内外の疫学研究の成果（論文）の収集にも力を入れており、当教室が有する情報は、栄養改善を通じた健康管理や疾病管理、公衆衛生行政に広く活用されています。

### 出版物等

1. Murakami K, Livingstone MBE, Okubo H, Sasaki S. Prevalence and characteristics of misreporting of energy intake in Japanese adults: the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018; 27(2): 441-50.
2. Murakami K, Sasaki S. Glycemic index and glycemic load of the diets of Japanese adults: the 2012 National Health and Nutrition Survey, Japan. *Nutrition* 2018; 46: 53-61.
3. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Furukawa S, Arakawa M. Soy isoflavone intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Eur J Nutr* 2018; 57: 441-50.
4. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Furukawa S, Arakawa M. Dietary patterns and depressive symptoms during pregnancy in Japan: Baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2018; 225: 552-8.
5. Murakami K, Sasaki S. A low-glycemic index and -glycemic load diet is associated with not only higher intakes of micro-nutrients but also higher intakes of saturated fat and sodium in Japanese children and adolescents: the National Health and Nutrition Survey. *Nutr Res* 2018; 49: 37-47.
6. Suga H, Asakura K, Kobayashi S, Nojima M, Sasaki S, the Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. Association between habitual tryptophan intake and depressive symptoms in young and middle-aged women. *J Affect Disord* 2018; 231: 44-50.
7. Shinozaki N, Murakami K, Asakura K, Uechi K, Kobayashi S, Masayasu S, Sasaki S. Dietary phosphorus intake estimated by 4-day dietary records and two 24-hour urine collections and their associated factors in Japanese adults. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(4): 517-25.
8. Suga H, Asakura K, Sasaki S, Nojima M, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C. Validation study of a self-administered diet history questionnaire for estimating amino acid intake among Japanese adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018; 27(3): 638-45.
9. Murakami K, Livingstone MB, Sasaki S. Diet quality scores in relation to metabolic risk factors in Japanese adults: a cross-sectional analysis from the 2012 National Health and Nutrition Survey, Japan. *Eur J Nutr* 2018; : [Epub ahead of print].
10. Murakami K, Livingstone MB, Sasaki S. Meal-specific dietary patterns and their contribution to overall dietary patterns in the Japanese context: findings from the 2012 National Health and Nutrition Survey, Japan. *Nutrition* 2018; 59: 108-115.
11. Murakami K, Livingstone MB, Sasaki S. Thirteen-Year Trends in Dietary Patterns among Japanese Adults in the National Health and Nutrition Survey 2003?2015: Continuous Westernization of the Japanese Diet. *Nutrients* 2018; 10(8): 994.
12. Murakami K, Okubo H, Livingstone MBE, Fujiwara A, Asakura K, Uechi K, Sugimoto

- M, Wang HC, Masayasu S, Sasaki S. Adequacy of usual intake of Japanese children aged 3-5 years: A nationwide study. *Nutrients* 2018; 10(9): 1150.
13. Tsujiguchi H, Hori D, Kambayashi Y, Hamagishi T, Asakura H, Mitoma J, Kitaoka M, Anyenda EO, Nguyen TTT, Yamada Y, Hayashi K, Konoshita T, Sagara T, Shibata A, Sasaki S, Nakamura H. Relationship between screen time and nutrient intake in Japanese children and adolescents: a cross-sectional observational study. *Environ Health Prev Med* 2018; 23(1): 34.
14. Fujiwara A, Murakami K, Asakura K, Uechi K, Sugimoto M, Wang H, Masayasu S, Sasaki S. Association of free sugar intake estimated using a newly-developed food composition database with lifestyles and parental characteristics among Japanese children aged 3-6 years: DONGURI study. *J Epidemiol* 2018; : [Epub ahead of print].
15. Fujiwara A, Murakami K, Asakura K, Uechi K, Sugimoto M, Wang H, Masayasu S, Sasaki S. Estimation of starch and sugar intake in a Japanese population based on a newly developed food composition database. *Nutrients* 2018; 10(10): 1474.
16. Murakami K, Livingstone MBE, Sasaki S, Hirota N, Notsu A, Miura A, Todoriki H, Fukui M, Date C. Applying a meal coding system to 16-d weighed dietary record data in the Japanese context: towards the development of simple meal-based dietary assessment tools. *J Nutr Sci* 2018; 7: e29.
17. Murakami K, Livingstone MBE, Fujiwara A, Sasaki S. Breakfast in Japan: findings from the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Nutrients* 2018; 10(10): 1551.
18. Sugawa M, Okubo H, Sasaki S, Nakagawa Y, Kobayashi T, Kato K. Lack of a meaningful association between dietary patterns and in vitro fertilization outcome among Japanese women. *Reprod Med Biol* 2018; 17(4): 466-73.

# 臨床疫学・経済学

## 教授

康永秀生

## 助教

松居宏樹

ホームページ <http://www.heer.m.u-tokyo.ac.jp/>

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

## 沿革と組織の概要

臨床疫学・経済学分野は2007年4月に開設された公共健康医学専攻の一分野としてスタートした分野である。近年、医療技術の適正な評価や医療政策・社会保障制度の改革が求められるなか、確固たる科学的アプローチに依拠した保健医療技術・政策の評価を行うべく、手法論開発と実証的研究を推進し、またそれを支える人材育成に寄与することをミッションとして掲げている。また本分野は社会医学専攻との協力分野として博士課程の教育にも参画している。

本分野は上記の社会的任務を果たすために、臨床疫学と経済学という背景の異なる2つの数量的分析手法と関連の社会科学の理論を裏付けとし、境界領域的な応用学問分野として、実証データに基づいた研究と実践・教育を志向している。

## 教育

公共健康医学専攻公共健康医学修士課程では、臨床医学概論、臨床疫学講義、臨床疫学演習、保健医療経済学講義、医療技術評価演習、および医療経営学演習を担当している。

臨床医学概論は非医師の学生を対象とした臨床医学の導入である。臨床疫学講義では、初等～

中等レベルの疫学の体系として、研究デザインやバイアス・エラー、統計的検定などについて復習したのち、応用分野の既存研究を題材としたディスカッションを通じてその知識を実践知に転換することを促している。

保健医療経済学講義では、ミクロ経済学をベースとした医療経済学の基礎を講義し、経済学的な観点から保健・医療について考察することを学ぶ。

臨床疫学・経済学演習では、学生は自らの研究課題を選択し、それにそって実際の研究プロトコルを作成し、それを発表、相互に評価・講評することを段階的に体験する。

医療技術評価演習では、費用対効果分析や意思決定分析など、学生自らが分析技術の習得するために様々な事例研究を行う。

医療経営学演習では、会計学の基礎、人的資源管理、リスク管理、情報・戦略設定の枠組みを講義したのち、実在の事例に基づいたシナリオを用いたケースメソッドによる実践的ディスカッションを展開する。

2017年度は、公共健康医学専攻（修士課程）の課題研究生10名の指導にあたった。

## 研究

本分野が取り組む研究の領域はヘルスサービス研究の広い分野にまたがるものとなっている。

本分野では、日本独自の患者分類システム (Patient Classification System) として知られる Diagnosis Procedure Combination (DPC) を用いた大規模データベースを用いた臨床疫学・医療経済学・医療政策学への応用研究を展開している。DPCの標準様式を用いて収集された詳細かつ世界的に見てもユニークなプロセスデータによって、わが国の急性期病院における診療の内容について実証的な分析が可能となりつつある。また既存のデータ (たとえば患者調査) と DPC データを組み合わせ、新たな分析を展開しつつある。

## 出版物等

1. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta or resuscitative thoracotomy with aortic clamping for non-compressible torso hemorrhage: a retrospective nationwide study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2017;82(5):910-914
2. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Sakamoto Y, Jo T, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Prognostic nomogram for inpatients with asthma exacerbation. *BMC Pulmonary Medicine* 2017;17:108
3. Ishimaru M, Ono S, Suzuki S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Artificial nutrition dependence after cetuximab vs. cisplatin combined with radiotherapy for advanced head and neck cancer: A propensity score matched analysis. *Head & Neck* 2017;39(2):320-325
4. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Factors affecting in-hospital mortality and likelihood of undergoing surgical resection in patients with primary cardiac tumors. *Journal of Cardiology* 2017;69(1):287-292.
5. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Treatments and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients with rheumatoid arthritis: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Clinical Rheumatology* 2017;36(5):995-1004
6. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital management and outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy: a descriptive study using a national inpatient database in Japan. *Heart and Vessels* 2017;32(8):944-951
7. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Seasonal variation in patient characteristics and in-hospital outcomes of Takotsubo syndrome: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Heart and Vessels* 2017;32:1271-1276
8. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Clinical characteristics of patients with Takotsubo syndrome diagnosed without coronary artery evaluation: A retrospective nationwide study. *Journal of Cardiology* 2017;71(3):268-276.
9. Iwagami M, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Noiri E, Nangaku M, Doi K. Impact of end-stage renal disease on hospital outcomes among patients admitted to intensive care units: A retrospective matched-pair cohort study. *Nephrology* 2017;22(8):617-623.
10. Jo T, Yasunaga H, Sasabuchi Y, Michihata N, Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Association between dementia and discharge status in patients hospitalized with pneumonia. *BMC Pulmonary Medicine* 2017;17(1):128

11. Kawata M, Sasabuchi Y, Inui H, Taketomi S, Matsui H, Fushimi K, Chikuda H, Yasunaga H, Tanaka T. Annual trends in knee arthroplasty and tibial osteotomy: Analysis of a national database in Japan. *Knee* 2017; 24(5):1198-1205
12. Kikuchi H, Hamanaga C, Yasunaga H, Matsui H, Hashimoto H. Privacy-preserving multiple linear regression of vertically partitioned real medical datasets. *Advanced Information Networking and Applications (AINA), 2017 IEEE 31st International Conference*
13. Kishimoto M, Yamana H, Inoue H, Noda T, Myojin T, Matsui H, Yasunaga H, Kawaguchi M, Imamura T. Sivelestat sodium and mortality in pneumonia patients requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *Journal of Anesthesia* 2017;31(3): 405-412
14. Koike S, Matsumoto M, Ide H, Kawaguchi H, Shimpo M, Yasunaga H. Internal medicine board certification and career pathways in Japan. *BMC Med Educ.* 2017;17(1):83.
15. Maeda T, Sasabuchi Y, Matsui H, Ohnishi Y, Miyata S, Yasunaga H. Safety of tranexamic use during pediatric cardiac surgery: a nationwide database study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2017;31(2):549-553
16. Matsui H, Jo T, Fushimi K, Yasunaga H. Outcomes after early and delayed rehabilitation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Respiratory Research* 2017;21;18(1):68.
17. Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between nurse staffing and in-hospital bone fractures: A retrospective cohort study. *Health Services Research* 2017; 52(3):1005-1023
18. Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between advanced practice nursing and 30-day mortality in mechanically ventilated critically ill patients: a retrospective cohort study. *Journal of Critical Care* 2017;41:209-215
19. Nagano M, Ichinose J, Sasabuchi Y, Nakajima J, Yasunaga H. Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 154(3):1137-43.
20. Odagiri H, Yasunaga H, Matsui H, Matsui S, Fushimi K, Kaise M. Hospital volume and adverse events following esophageal endoscopic submucosal dissection: analysis of a national inpatient database in Japan. *Endoscopy* 2017;49(4):321-326
21. Odagiri H, Yasunaga H. Complications following endoscopic submucosal dissection for gastric, esophageal, and colorectal cancer: a review of studies based on nationwide large-scale databases. *Ann Transl Med.* 2017; 5(8):189.
22. Ohya J, Oshima Y, Chikuda H, Oichi T, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H. Seasonal Variations in the Risk of Reoperation for Surgical Site Infection Following Elective Spinal Fusion Surgery: A Retrospective Study Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Spine* 2017;42(14):1068-1079
23. Oichi T, Chikuda H, PhD, Ohya J, Ohtomo R, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H. Mortality and morbidity after spinal surgery in patients with Parkinson's disease: a retrospective matched-pair cohort study. *Spine Journal* 2017;17(4):531-537
24. Okubo Y, Michihata N, Yoshida K, Morisaki N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Impact of pediatric obesity on acute asthma

- exacerbation in Japan. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(8):763-767.
25. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Miyairi I, Urayama KY, **Yasunaga H**. Recent patterns in antibiotic use for children with group A streptococcal infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2017;13:13:55-59.
26. Ono S, Ono Y, Matsui H, **Yasunaga H**. Impact of clinic follow-up visits on body weight control in people with prediabetes or diabetes mellitus: Japanese nonelderly cohort study. *Family Practice* 2017;34(5):552-557
27. Ono S, Ono Y, Matsui H, **Yasunaga H**. Enhanced Oral Care and Health Outcomes among Nursing Facility Residents: Analysis Using the National Long-term Care Database in Japan. *Journal of the American Medical Directors Association* 2017;18(3):277. e1-277.e5
28. Ono Y, Ono S, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol* 2017;27:117-122
29. Ono Y, Ono S, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical Features and Practice Patterns of Treatment for Adrenal Crisis: A Nationwide Cross-Sectional Study in Japan. *European Journal of Endocrinology* 2017;176, 329-337
30. Sakamoto Y, Yamauchi Y, **Yasunaga H**, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation. *Respiratory Investigation* 2017;55(1):39-44
31. Sakamoto Y, Yamauchi Y, **Yasunaga H**, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017;12:1605-1611.
32. Sako A, **Yasunaga H**, Matsui M, Fushimi K, Hamasaki H, Katsuyama H, Tsujimoto T, Goto A, Yanai H. Hospitalization with hypoglycemia in patients without diabetes mellitus: a retrospective study using a national inpatient database in Japan, 2008-2012. *Medicine* 2017;96(25):e7271
33. Sasabuchi Y, Matsui H, **Yasunaga H**, Fushimi K. Increase in Avoidable Hospital Admissions after the Great East Japan Earthquake. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2017;71(3):248-252.
34. Sasabuchi Y, Matsui H, **Yasunaga H**, Fushimi K. Epidural analgesia is infrequently used in patients with acute pancreatitis: a descriptive study. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2017;80(3)
35. Sato M, Tateishi R, **Yasunaga H**, Matsui H, Fushimi K, Ikeda H, Yatomi Y, Koike K. Association between hospital volume and in-hospital mortality following radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A national survey of 36,675 patients. *BJS Open* 2017;1:50-54
36. Sato M, Tateishi R, **Yasunaga H**, Horiguchi H, Matsui H, Yoshida H, Fushimi K, Koike K. The ADOPT-LC Score: A Novel Predictive Index of In-hospital Mortality of Cirrhotic Patients Following Surgical Procedures. *Hepatology Research* 2017;47(3):E35-E43.
37. Sato M, Tateishi R, **Yasunaga H**, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Mortality and hemorrhagic complications associated with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients on hemodialysis for end-stage renal disease: A nationwide survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(11):1873-1878.

38. Shakya S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital complications after implantation of cardiac implantable electronic devices: analysis of a national inpatient database in Japan. *Journal of Cardiology* 2017;70(5):405-410.
39. Sugihara T, Yasunaga H, Matsui H, Nagao G, Ishikawa A, Fujimura T, Fukuhara H, Fushimi K, Ohori M, Homma Y. Accessibility to surgical robot technology and prostate-cancer patient behavior for prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(7):647-651
40. Tagami T, Matsui H, Moroe Y, Fukuda R, Shibata A, Tanaka C, Unemoto K, Fushimi K, Yasunaga H. Antithrombin use and 28-day in-hospital mortality among severe burns patients: an observational nationwide study. *Annals of Intensive Care* 2017;7(1):18.
41. Tagami T, Yasunaga H, Yokota H. Antiarrhythmic drugs for out-of-hospital cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation. *Critical Care* 2017;21:59.
42. Takeuchi T, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K. Pediatric urolithiasis associated with acute gastroenteritis: an inpatient database study in Japan. *European Journal of Pediatrics* 2017;176(4):501-507
43. Tomio J, Yamana H, Matsui H, Yamashita H, Yoshiyama T, Yasunaga H. Tuberculosis screening prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a study using a large-scale health insurance claims database. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017 Nov;20(11):1674-1683
44. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Yamauchi Y, Matsui H, Hasegawa W, Takeshima H, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy for small cell lung cancer with lymph node metastasis: a retrospective observational study with use of a national database in Japan. *BMC Cancer* 2017;17(1):613
45. Wada T, Yasunaga H, MD, Yamana H, Matsui H, Matsubara T, Fushimi K, Nakajima S. Relationship between Hospital Volume and Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury: A Retrospective Observational Study using a National Inpatient Database in Japan. *Injury* 2017; 48(7):1423-1431
46. Wada T, Yasunaga H, MD, Yamana H, Matsui H, Matsubara T, Fushimi K, Nakajima S. Development and validation of a new ICD-10-based trauma mortality prediction scoring system using a Japanese national inpatient database. *Injury Prevention* 2017;23(4):263-267.
47. Yagi M, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Fujimoto M, Koyama T, Fujitani J. Impact of Rehabilitation on Outcomes in Patients with Ischemic Stroke: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. *Stroke* 2017;48(3): 740-746
48. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiology* 2017;27(10):476-482

# 医療コミュニケーション学

## 教授

木内貴弘

ホームページ <http://www.umin.ac.jp/hc/>

## 沿革と組織の概要

平成19年4月1日に公共健康医学専攻（専門職修士課程）の発足とともに、附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMINセンター）の大学院講座化が行われ、医療コミュニケーション学分野が誕生した。医療コミュニケーション学分野は、教授、准教授各1名から成り立っており、両者ともUMINセンターを兼任している。

医療コミュニケーション学は、海外、特に米国では、数多くの専門の研究室が存在して活発な研究活動が行われており、Health Communicationと呼ばれることが多い。日本でも、近年その重要性についての認識が少しずつ高まっているが、医療コミュニケーション学を専門とする講座・分野は数少なく、本分野は九州大学に次いで全国で2番目に創設された。

## 教育

医療コミュニケーション学分野は、専門職大学院（公共健康医学専攻）に所属し、研究者の養成のみならず、医療・公衆衛生分野における実務家養成を目的としている。このため、研究、教育についても、UMINセンターにおける実務経験も生かした教育活動を行っている。

大学院修士課程については、公共健康医学専攻（専門職大学院修士課程）において、医療コミュニケーション学講義、医療コミュニケーション学実演習、医学研究とCDISC標準の講義を行って

いる。その概要は下記のようになっている。

### [医療コミュニケーション学講義]

1. 医療コミュニケーション学概論
2. 医療者のコミュニケーション教育
3. 個人の行動変容を促すコミュニケーション
4. 集団の行動変容を促すコミュニケーション
5. 患者市民の立場からみた医療者との関係とコミュニケーション
6. グループ・組織のコミュニケーション
7. メディアコミュニケーション(1): テレビ
8. メディアコミュニケーション(2): 新聞
9. 行動変容を促す保健医療文書の作り方
10. 医療コミュニケーションの評価と実証研究
11. エンターテインメント・エデュケーション
12. 政策形成とアドボカシーのコミュニケーション
13. メディアコミュニケーション(3): インターネット
14. グループ討論と総合討論

### [医療コミュニケーション学演習]

1. 行動変容を促す保健医療文書の作り方
2. インターネットによる情報発信: インターネット演習(1)
3. 自分を知る・相手を知る: MBTI 演習(1)
4. 自分を知る・相手を知る: MBTI 演習(2)
5. 自分を知る・相手を知る: MBTI 演習(3)

6. メディア報道のあり方を考える：メディアドクター演習
7. 行動変容を支援するスキル：コーチング演習
8. インターネットによる情報発信：インターネット演習(2)

#### [医学研究と CDISC 標準]

1. CDISC 標準概論
2. 臨床研究データマネジメント概論
3. データとメタデータ – Define.xml
4. Case Report Form の標準化 – CDASH
5. データ形式の標準化 – SDTM
6. 解析データセットの標準化 – AdaM
7. CDSIC 標準による電子申請

学部教育では、医学部医学科学生向けの医療情報学の講義を1コマ(「医学文献情報学」と健康総合科学科の講義を1コマ(「ヘルスコミュニケーション」を担当している。

## 研究

医療コミュニケーション学分野では、従来の大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおける情報システムの構築・運用を主体とした研究を継続しつつ、医療・公衆衛生関連分野におけるコミュニケーション一般に関する研究にまで、その研究対象範囲を広げようとしている。大学病院医療情報ネットワーク研究センターから継続している研究は、下記を特徴としている。

### 1) 情報ネットワーク・コミュニケーションの研究

医学・医療情報関係の研究部門の中で、インターネット等の情報ネットワーク・コミュニケーションを専門に研究する全国唯一の部門となっている点が特徴である。

2) 医療でなく、医学を主たる対象としていること  
日本の医学分野における情報学の研究部門が、病院情報システムを中心とした「医療」関係の情報システム(病院情報システム、電子カルテ、遠隔医療、レセプト電算化等)の研究を主として行っているのに対して、「医学」関係の情報システム(医学文献データベース、医学研究データ収集、医学教育用情報システム等)の研究を主体としていることに大きな特徴がある。

新たな医療コミュニケーション学の研究及び従来から継続して行っている情報システムの構築・運用に関連した研究の具体的な内容は、下記である。

### (1) ヘルスコミュニケーションに関する研究

様々な臨床研究の成果は、実際に臨床あるいは社会の中で活用されることで初めてアウトカムの改善に結びつくため、近年、医療と社会のコミュニケーションという視点が重要視されている。この点を踏まえ、我々は、臨床と社会のニーズを集め、研究成果を医療従事者あるいは一般市民、患者に広く伝えるために必要な「情報」と「コミュニケーション」に関する知識と技術に関する研究を行なっている。

### (2) 患者-医療者間コミュニケーションに関する研究

患者-医療者間のコミュニケーションは、効果的な医療のための基盤である。実際の診療や模擬診療場面における患者-医療者間コミュニケーションの分析を行い、患者アウトカムにどのような影響を持つのか、患者および医療者の属性によってどのような影響を受けているのかなどを検討している。

## (3) ヘルスリテラシーに関する研究

マスメディアによる報道やインターネットの急速な普及に伴い、健康や医療に関する様々な情報が一般市民にも利用可能になる一方、必ずしも質の保証されていない情報も多く流布するようになった。このような中、「健康の維持・増進のために情報にアクセスし、理解、活用する動機や能力を決定する認知的、社会的スキル」として、ヘルスリテラシーという概念が注目を集めている。日本の社会的文脈に沿ったヘルスリテラシーの測定尺度を開発し、それが患者および医療者のコミュニケーションや健康行動などにどのように影響するか分析を行っている。

## (4) メディアに関する研究

マスメディアやソーシャルメディアは社会的影響力を持つが、配信される情報の質は様々である。課題の明示に向け、マスメディアやソーシャルメディアで配信される健康医療情報の内容等の分析を行っている。また、健診・検診案内等のソーシャルメディアの影響力を高めるための研究と実践活動も行っている。

## (5) UMIN に関するもの

UMIN で開発・運用されている多くの情報システムが研究の対象となっており、先進的なもの・学術的に特徴のあるものについて、論文・学会発表等を行っている。他の分野の研究者との共同作業によって構築されているシステムも多い。

## (6) 臨床・疫学研究のための情報システム

臨床・疫学研究のための情報システムの開発・運用の研究を行ってきた。最近では、CDISC 等の治験の電子化・標準化への取り組みを中心に行っている。UMIN においても、この成果を生かして、インターネット医学研究データセンターの運用を行っている。

## (7) 情報ネットワークのセキュリティに関する研究

全国の医療機関を VPN で結ぶ、医療 VPN、Web メールを用いた暗号電子メールの運用等の研究を行っている。UMIN の運用の上でもセキュリティは非常に重要な要素であり、研究成果を UMIN 運営に役立てている。

## 出版物等

1. Goto E, Ishikawa H, Nakayama K, Kiuchi T. Comprehensive Health Literacy and Health-Related Behaviors Within a General Japanese Population: Differences by Health Domains. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 30(8) 717-726, 2018.
2. Ueno H, Yamazaki Y, Yonekura Y, Park MJ, Ishikawa H, Kiuchi T. Reliability and validity of a 12-item medication adherence scale for patients with chronic disease in Japan. *BMC Health Services Research* 2018;18:592.
3. Okuhara T, Ishikawa H, Urakubo A, Hayakawa M, Yamaki C, Takayama T, Kiuchi T. Cancer information needs according to cancer type: A content analysis of data from Japan's largest cancer information website. *Preventive Medicine Reports* 12: 245-252, 2018
4. Okuhara T, Ishikawa H., Goto E., Okada M., Kato M., Kiuchi T. Processing fluency effect of a leaflet for breast and cervical cancer screening: a randomized controlled study in Japan. *Psychology, Health & Medicine* 23(10):1250-1260, 2018.
5. Okuhara T, Ishikawa H., Okada M., Kato M., Kiuchi T. Persuasiveness of Statistics and Patients' and Mothers' Narratives in Human Papillomavirus Vaccine Recommendation Messages: A Randomized Controlled Study in Japan. *Frontiers in Public Health*.6:105, 2018.

- 
6. Okuhara T., Ishikawa H., Okada M., Kato M., Kiuchi T. Japanese anti- versus pro-influenza vaccination websites: a text mining analysis. *Health Promotion International*. day015, 2018

# 保健社会行動学／健康教育・社会学

## 教授

橋本英樹（保健社会行動学）

## 准教授

近藤尚己（健康教育・社会学）

## 講師

高木大資（保健社会行動学）

## 助教

鎌田真光（保健社会行動学）

ホームページ <http://webpark1166.sakura.ne.jp/>

## 沿革と組織の概要

当分野は、故宮坂忠夫名誉教授を初代とする保健社会学講座を前身とし、わが国医学部における医療社会学・行動科学研究部門として最も早期に創設されたもののひとつである。第2代教授である故園田恭一教授は、社会学者としての独自の視点からこれを発展させ、わが国における保健社会学の確立に多大な貢献を果たした。さらに第3代教授である川田智恵子教授は、エンパワーメント・学習支援などの教育学的概念を健康教育の領域に導入することで、健康教育研究に新たな展開をもたらした。1997年からは、第4代教授である甲斐一郎教授のもと、倫理学などのより広い社会科学を統合した老年社会科学分野の創設によりわが国における gerontology 発展の基礎の一角を形成するとともに、山崎喜比古准教授を中心として慢性疾患の病体験やスティグマ形成の問題、健康生成論、健康格差論、医師患者コミュニケーションなどの社会学的研究が精力的に展開された。2007年、公共健康医学専攻専門職大学院の創立に伴い、本分野も改組され、さらに2012年より、ライフコースアプローチを取り入れた、社会的健康決定要

因の健康影響を射程に入れるべく、老年社会科学分野を保健社会行動学分野に改名し、今日に至る。当分野は社会的文脈の中で形作られる健康、行動、認識のありようについて、社会学・行動科学・経済学・心理学などの人文科学と健康科学の融合を通じて研究することを一環としてミッションとし、健康の社会的格差の解消と、医療疾病モデルにとらわれない、健康を主体的に育む個人や社会の構築に向けた科学的知見の蓄積と発信を志向している。

## 教育

2018年度は大学院では公共健康医学専攻専門職大学院において4コース、学部教育では健康総合科学科において8コースを担当した。

### 1. 公共健康医学専攻修士課程

- 1) 社会と健康 I, II：社会的健康決定要因に焦点を当て、健康の社会的格差の形成メカニズムや政策的取り組みの可能性について外部講師を交えて、テーマ別のオムニバス講義を提供した。テーマとしては収入格差、社会階層の生成、職業ストレス、ジェンダー、差別、健

康影響評価などを取り上げた。II では、より実践的に社会的健康決定要因を取り上げ、演習方式を採用している。

- 2) 健康教育：健康増進や生活習慣行動に関する基礎的な行動理論・教育理論の講義を提供し、その後職場・学校・地域などのケースシナリオをもとに、外部講師の話題提供なども交え、グループディスカッションを通じて、健康教育の目的、限界・問題点、介入プログラムのマネジメントにおける課題について理解を深化させた。
- 3) 健康社会学：健康の医療モデルと社会モデルを対比させ、健康の社会的決定要因について取り上げるほか、医師の社会化、慢性患者の疾患世界の理解、文化と健康など、医療・健康をとりまく社会学モデルについて講義した。

## 2. 医学部健康総合科学科

学部教育については、学科が3専修制に本格的に移行したことを受けて、健康総合科学科において4年生を対象に健康科学調査実習（旧社会調査実習）ならびに公共健康科学演習II（医療倫理学教室と合同）、3年生を対象に「健康教育（職域、地域）」、「社会保障・福祉論」、「疫学論文の読み方と書き方」の講義に加え、進学予定の2年生を対象とした「社会と健康（旧；健康社会学）」、「公共健康科学統合講義I」（幹事教室）と「科学論文・表現技術」担当した。昨年に引き続き、駒場の学生を対象とする「ヘルスサイエンスへの招待」（学科担当者のオムニバス講義）についても幹事教室として担当した。医生化学教室との共同で駒場の理系1・2年生を対象とした初年次セミナー（Neglected Tropical Diseaseの疫学と対策）を開講した。

## 研究

本分野では、社会経済的格差による健康格差の

実態把握やそのメカニズムの解明など、いわゆる社会疫学的研究を、最重要な研究テーマとして現在位置づけている。国民生活基礎調査などの2次データを用いた解析に加え、本学経済学部との共同研究として実施している高齢者を対象とした大規模パネル調査（「くらしと健康」調査 Japanese Study of Ageing and Retirement; J-STAR）について第6回追跡調査を国内10都市で実施した。また2010年から開始された首都圏4市区在住の25～50歳成年とその配偶者・子どもを対象とした「まちと家族の健康」調査（Japanese Study of Stratification, Health, Income, and Neighborhood; J-SHINE）について第3回追跡調査を昨年度実施し、その結果を参加者にフィードバックしている。また参加自治体における健康格差縮小に向けた取り組みを評価した結果は、OECDや厚労省など国内外の健康政策担当部局の取材を受けた。これらを通じて、健康格差につながる社会経済的メカニズムの同定と、それを回避するための社会経済的政策の在り方について実証的研究の基盤を提供している。

また2015年以降、公衆衛生学・臨床疫学経済学・医療情報学の各講座と共同で、厚生労働省全国レセプトデータオンサイト利用センターの運営、研究環境の整備に参加してきた成果を受け、医療費将来推計などの予備的研究を進めた。

千葉大学などと共同で、高齢者の大規模社会学調査であるJAGES（Japan Gerontological Evaluation Study）について、近藤が事務局を務め、全国30以上の自治体が参加し、20万人規模のデータが集積され、社会参加・連携と高齢者の健康との関連が明らかにされつつある。参加市町において、収集データの可視化ツールを開発し、地域診断を当該自治体の担当者とともに実施し、介護予防などにおける根拠に基づく政策決定の実践的モデルの開発と標準化を進めている。

また、高木は新潟大学などと共同で、ミャンマ

一とマレーシアの地域在住高齢者を対象とした社会疫学調査の準備を進めている。アジアで特色のある経済発展段階、文化、高齢化率を有する両国において、従来の健康の社会モデルの検証、および両国の文脈における新たな理論の構築を行う。2017年に確率比例抽出法による調査地点抽出、現地での調査実施者の選定が完了し、2018年中に訪問インタビュー調査が実施される予定である。

鎌田はハーバード大学・島根県・東京医科大学ほかと共同で、運動習慣を普及する地域介入研究を展開するとともに、スマートフォンゲームを利用した運動習慣促進支援プログラム(パリーグウォーク)を企業などとの連携のもと開発し、その効果判定研究を展開しつつある。

## 出版物等

### 書籍

1. 鎌田真光. 学校健診への運動器検査導入の経緯と意義・目的—公衆衛生の立場から. 公益財団法人運動器の10年日本協会(監修). 学校の運動器検診—子どもの身体と障害の診かた. 2018 中外医学社, 東京. P.51-58.
2. 近藤尚己. 第3章 後悔しない事業計画 ⑦成果発信しよう・コラム「健康格差に立ち向かう保健活動」. In: 中板育美, ed. これで使える! 保健師のためのデータ活用ブック. 東京: 東京図書:82-9. 2018
3. Sakamoto H RM, Nomura S, Okamoto E, Koike S, Yasunaga H et al. Japan health system review. Japan Health System Review Vol 8 No 1. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia 2018:248.
4. 近藤尚己. 貧困、社会的排除、そして格差. In: 横林賢一, イチロー・カワチ, eds. 社会疫学と総合診療: ジェネラリスト教育コンソーシアム vol10. さいたま市: カイ書林 2018:71-4.
5. 西村真紀, 近藤尚己, 長谷田真帆, 井階友貴. ワークショップ: あなたのまちのSDH(健康の社会的決定要因) 日本プライマリ・ケア連

合学会 SDH 検討委員会. In: 横林賢一, イチロー・カワチ, eds. 社会疫学と総合診療: ジェネラリスト教育コンソーシアム vol10. さいたま市: カイ書林 2018:60-3.

6. 近藤尚己. 健康格差を見据えたヘルスプロモーション戦略. 江口泰正, 中田由夫編. 『職場における身体活動・運動指導の進め方』. 東京: (2018年2月、大修館書店) .

### 査読付き論文

1. Miyata H, Mori M, Kokudo N, Gotoh M, Konno H, Wakabayashi G, Matsubara H, Watanabe T, Ono M, Hashimoto H, Yamamoto H, Kumamaru H, Kohsaka S, Iwanaka T. Association between institutional procedural preference and in-hospital outcomes in laparoscopic surgeries: Insights from a retrospective cohort analysis of a nationwide surgical database in Japan. PLoS One. 2018 Mar 5; 13(3):e0193186. doi: 10.1371/journal.pone.0193186.
2. Takahashi A, Kumamaru H, Tomotaki A, Matsumura G, Fukuchi E, Hirata Y, Murakami A, Hashimoto H, Ono M, Miyata H. Verification of Data Accuracy in Japan Congenital Cardiovascular Surgery Database Including Its Postprocedural Complication Reports. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2018 Mar;9(2):150-156. doi: 10.1177/2150135117745871.
3. Anezaki H, Hashimoto H. Time cost of child rearing and its effect on women's uptake of free health checkups in Japan. Soc Sci Med. 2018 Mar 17;205:1-7. doi:10.1016/j.socscimed.2018.03.025.
4. Murakami K, Ohkubo T, Hashimoto H. Socioeconomic Inequalities in Oral Health Among Unmarried and Married Women: Evidence From a Population-Based Study in Japan. J Epidemiol. 2018 Mar 24. doi: 10.2188/jea.JE20170088.

5. Nakamura S, Hashimoto H. Couple Reports on Intimate Partner Violence and their Health Impact: Evidence From a Population-Based Survey in Japan. *J Interpers Violence*. 2018 May 1: 886260518777008. doi: 10.1177/0886260518777008.
6. Sakamoto S, Rahman MM, Nomura S, et al. *Japan Health System Review*. February 2018? ISBN 978-92-9022-626-3. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia (Chapter contribution by H Hashimoto N Kondo, Chapter 6 and 7)
7. Hashimoto H, Kawakami N. Chapter 13. *Health Equity IN*; Bhugra D, Bhui K, Yeung Shan Wong S, and Gilman SE eds. Oxford Textbook of Public Mental Health, Oxford University Press, forthcoming
8. Suga H, Hashimoto H. Age threshold for recommending higher protein intake to prevent age-related muscle weakness: A cross-sectional study in Japan. *PLoS ONE* 2018;13(12):e0208169.
9. Baum F, Popay J, Delany-Crowe T, Freeman T, Musolino C, Alvarez-Dardet C, Ariyaratne V, Baral K, Basinga P, Bassett M, Bishai DM, Chopra M, Friel S, Giugliani E, Hashimoto H, Macinko J, McKee M, Nguyen HT, Schaay N, Solar O, Thiagarajan S, Sanders D. Punching above their weight: a network to understand broader determinants of increasing life expectancy. *Int J Equity Health*. 2018 Aug 13;17(1):117. doi: 10.1186/s12939-018-0832-y.
10. Masuda, R., Lanier, P. & Hashimoto, H. The association between paternal job stress and maternal child corporal punishment: Evidence from population-based survey in metropolitan Japan. *J Fam Viol* (2018).
11. Kachi Y, Hashimoto H, Eguchi H. Gender differences in the effects of job insecurity on psychological distress in Japanese workers: a population-based panel study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 Nov;91(8):991-999. doi:10.1007/s00420-018-1338-z.
12. Heo J\*, Lin S-F, Kondo N, Hwang J, Lee J-K, Oh J. Values and happiness among Asian adolescents: a cross-national study. *Journal of Youth Studies* 2018:1-16.
13. Shrestha S\*, Aihara Y, Bhattarai AP, Bista N, Kondo N, Futaba K, Nishida K, Shindo J. Development of an objective water security index and assessment of its association with quality of life in urban areas of developing countries. *SSM Popul Health* 2018;6:276-85.
14. Barauskaite D\*, Gineikiene J, Fennis BM, Auruskeviciene V, Yamaguchi M, Kondo N. Eating healthy to impress: How conspicuous consumption, perceived self-control motivation, and descriptive normative influence determine functional food choices. *Appetite* 2018;131:59-67.
15. Tani Y, \* Suzuki N, Fujiwara T, Hanazato M, Kondo N, Miyaguni Y, Kondo K. Neighborhood food environment and mortality among older Japanese adults: results from the JAGES cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018;15:101.
16. Higuchi M\*, Suzuki K, Ashida T, Kondo N, Kondo K. Social Support and Access to Health Care Among Older People in Japan: Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *Asia Pac J Public Health* 2018;30: 425-36.
17. Hiyoshi A, Kondo N\*, Rostila M. Increasing income-based inequality in suicide mortality among working-age women and men, Sweden, 1990-2007: is there a point of trend change? *J Epidemiol Community Health* 2018;72:1009-15.
18. Nagamine Y, Kondo N\*, Yokobayashi K, Ota A, Miyaguni Y, Sasaki Y, Tani Y, Kondo K. Socioeconomic Disparity in the Prevalence of Objectively Evaluated Diabetes Among

- Older Japanese Adults: JAGES Cross-Sectional Data in 2010. *J Epidemiol* 2018. Epub ahead of print
19. Saito J\*, Kondo N, Saito M, Takagi D, Tani Y, Haseda M, Tabuchi T, Kondo K. Exploring 2.5-Year Trajectories of Functional Decline in Older Adults by Applying a Growth Mixture Model and Frequency of Outings as a Predictor: A 2010-2013 JAGES Longitudinal Study. *J Epidemiol* 2019;29:65-72.
  20. Tsuji T\*, Kondo K, Kondo N, Aida J, Takagi D. Development of a risk assessment scale predicting incident functional disability among older people: Japan Gerontological Evaluation Study. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:1433-8.
  21. Shrestha S\*, Nakamura T, Magome J, Aihara Y, Kondo N, Haramoto E, Malla B, Shindo J, Nishida K. Groundwater use and diarrhoea in urban Nepal: novel application of a geostatistical interpolation technique linking environmental and epidemiologic survey data. *Int Health* 2018;10:324-32.
  22. Moriyama H\*, Fuchimukai T, Kondo N, Takayama JI. Obesity in elementary school children after the Great East Japan Earthquake. *Pediatr Int* 2018;60:282-6.
  23. Honjo K\*, Tani Y, Saito M, Sasaki Y, Kondo K, Kawachi I, Kondo N. Living Alone or With Others and Depressive Symptoms, and Effect Modification by Residential Social Cohesion Among Older Adults in Japan: The JAGES Longitudinal Study. *J Epidemiol* 2018;advpub.
  24. Kondo N\*. Increasing Research Opportunities in Asia Amidst Dramatically Changing Epidemiologic Patterns. *J Epidemiol* 2018;28:277-8.
  25. Kondo N\*, Ishikawa Y. Affective stimuli in behavioural interventions soliciting for health check-up services and the service users' socioeconomic statuses: a study at Japanese pachinko parlours. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:e1.
  26. Saito J\*, Shibamura A, Yasuoka J, Kondo N, Takagi D, Jimba M. Education and indoor smoking among parents who smoke: the mediating role of perceived social norms of smoking. *BMC Public Health* 2018;18:211.
  27. Cable N\*, Hiyoshi A, Kondo N, Aida J, Sjoqvist H, Kondo K. Identifying Frail-Related Biomarkers among Community-Dwelling Older Adults in Japan: A Research Example from the Japanese Gerontological Evaluation Study. *Biomed Res Int* 2018;2018:5362948.
  28. Yamaguchi M\*, Kondo N, Hashimoto H. Universal school lunch programme closes a socioeconomic gap in fruit and vegetable intakes among school children in Japan. *Eur J Public Health* 2018;28:636-41.
  29. Saito T\*, Kondo N, Shiba K, Murata C, Kondo K. Income-based inequalities in caregiving time and depressive symptoms among older family caregivers under the Japanese long-term care insurance system: A cross-sectional analysis. *PLoS One* 2018;13:e0194919.
  30. Tani Y,\* Kondo N, Noma H, Miyaguni Y, Saito M, Kondo K. Eating Alone Yet Living With Others Is Associated With Mortality in Older Men: The JAGES Cohort Survey. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2018;73:1330-4.
  31. Lee H-Y, Kondo N, Oh J\*. Medical expenditure and unmet need of the pre-elderly and the elderly according to job status in Korea: Are the elderly indeed most vulnerable? *PLOS ONE* 2018;13:e0193676.
  32. Imai Y\*, Nagai M, Ohira T, Shirai K, Kondo N, Kondo K. Impact of social relationships on income-laughter relationships among older people: the JAGES cross-sectional

- study. *BMJ Open* 2018;8:e019104.
33. Zaito M\*, Kawachi I, Ashida T, Kondo K, Kondo N. Participation in Community Group Activities Among Older Adults: Is Diversity of Group Membership Associated With Better Self-rated Health? *J Epidemiol* 2018;28:452-7.
34. Haseda M, Kondo N\*, Takagi D, Kondo K. Community social capital and inequality in depressive symptoms among older Japanese adults: A multilevel study. *Health Place* 2018;52:8-17.
35. Sasaki I\*, Kondo K, Kondo N, Aida J, Ichikawa H, Kusumi T, Sueishi N, Imanaka Y. Are pension types associated with happiness in Japanese older people?: JAGES cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13:e0197423.
36. 齋藤順子\*, 近藤尚己, 高木大資. 生活保護受給者における健診受診関連要因 - 基本属性調査を対象として -. *厚生*の指標 2018;65:15-20.
37. Obikane E, Shinozaki T, Takagi D, Kawakami N. Impact of childhood abuse on suicide-related behavior: Analysis using marginal structural models. *Journal of Affective Disorders* 2018; 234:224-230.
38. Yamaguchi M, Inoue Y, Shinozaki T, Saito S, Takagi D, Kondo K, Kondo N. Community social capital and depressive symptoms among older people in Japan. A multilevel longitudinal study. *Journal of Epidemiology* 2018; JE20180078.
39. Haseda M, Kondo N, Ashida T, Tani Y, Takagi D, Kondo K. Community social capital, built environment, and income-based inequality in depressive symptoms among older people in Japan: An ecological study from the JAGES Project. *Journal of Epidemiology* 2018; 28:108-116.
- 査読無し
40. 西岡大輔. 近藤尚己. 特別寄稿・医療機関における患者の社会的リスクへの対応 : social prescribing の動向を参考にした課題整理. *医療経済研究* Vol.30, No.1, 2018, pp.5-19
41. 近藤尚己. 働き方と健康格差 - 社会疫学の知見より -. 第 31 回連合総研フォーラム. 連合総研レポート DIO. 2018 年 11.12 月号合併号 No.342, pp33-36, 2018.12
42. 岡本真希. 近藤尚己監修. ドクターS の診療ファイル Part2 SDH から探る、患者に隠れた健康問題とは? Case 3 治らない高血圧 ~ 夜勤という SDH に潜む罣~, レジデントノート, 2018-12, pp2276-2282
43. 柴田綾子. 近藤尚己監修. ドクターS の診療ファイル Part2 SDH から探る、患者に 隠れた健康問題とは? Case 1 SDH から考える本当の禁煙支援とは, レジデントノート, 2018-10, pp1752-1757
44. 近藤尚己. 健康経営の本質は「健康の押し売り」ではない. *日本政策金融公庫調査月報*, July 2018 No.118, pp2-3.
45. 近藤尚己. 健康格差対策としてのまちづくり. *Aging & Health* 夏 No.86, 第 27 巻第 2 号, 2018.07, pp22-25.
46. 近藤尚己. 貧困と社会的排除、そして格差 Poverty, social exclusion, and disparities. *Japanese Consortium for General Medicine Teachers* Vol.10, 2018.05.21, pp71-74

# 臨床情報工学

## 教授

小山博史

## 助教

香山（古金谷）綾子

## 特任助教

斎藤 季

ホームページ <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/CIEMedUTokyo/wp/>

## 沿革と組織の概要

Information Engineering（情報工学）という言葉は、1981年 Martin J. と Finkelstein C.により最初に提唱され、組織での情報処理技術を効率的かつ効果的に行うための計画、分析、設計、実装などから構成される一連の情報システム化の方法論とされている。

1990年代に入ると、表現、設計、科学的発見などのヒトの思考への支援ツールとして利用されている。同時に、組織の中の情報流通のみならず組織間や社会全体での情報流通がインターネットを介して国際的にも容易となり、高度情報化社会や第四次産業革命とまで称されるまでになる。医学分野も同様で、国内の大学の中に情報学関連の講座が登場し始める。

特に21世紀に入り、ヒトゲノム情報の解読に代表されるバイオインフォマティクスの登場や病院業務支援や地域医療連携をはじめとした多くの医療分野の情報化のみならず、診療ガイドラインの電子化や知識処理技術を駆使した診療ナビゲーション機能の実用化など医学・医療分野における知識マネジメントへの応用も始まり、医学及びその関連分野における情報処理はコンピュータ無くしては成り立たなくなっている。つまり、医

学研究、診療、保健など医学・医療のどの分野をとってもその発展には情報工学への基本的理解が必須不可欠のものとなっている。

このような時代背景の中、臨床情報工学（Clinical Information Engineering）教室は、平成14年度から始まった文部科学省科学技術振興調整費新興分野人材養成プログラムの一つであるクリニカルバイオインフォマティクス研究ユニットの中の臨床情報工学部門を前身として、平成19年4月国内で初めて公共健康医学専攻医療科学講座の中の一分野として設置され、現在に至っている。

## 教育

最先端の情報工学技術の医学分野への応用に関する医学と工学双方の知識と技術を有する国際レベルの人材の育成を行うことを目指している。そのため、医学・医療・保健分野の臨床における情報工学技術の設計・開発・評価に関する教育を担当している。本務を当教室に置く教育スタッフは教授1名、助教2名。京都大学や国立がん研究センター等から世界的に著名な非常勤講師及び客員研究員を招聘し、重責を果たせるよう努めている。

### (1) 大学院医学系研究科

公共健康医学専攻では、公共保健・医療分野へ

の情報工学技術の応用（Public Health Informatics）に関する講義と実習を担当し、情報工学技術を応用したに関する実践的知識と技術の習得を目標としている。

また、社会医学専攻医療情報経済学分野を兼担し、医学博士課程（4年制）を受け持ち、データマイニングや Virtual Reality 技術の応用と評価法の修得を目標とした大学院セミナーや研究発表会を実施している。医科学修士専攻の学生も受け入れており、当教室では医学博士、公衆衛生学修士の学位取得が可能である。

#### (2) 医学部医学科

社会医学専攻医療情報経済学分野の兼担により医学部医学科の講義も一部担当している。

### 研究

医学への情報工学の応用について社会的価値が高く、国際レベルの研究開発を目指し、以下の四項目を中心に進めている。

#### (1) Medical Decision Making :

初期診療ガイドラインの電子的利活用を行う上で必要な医学知識構造化とその応用に関する研究を行っている。

#### (2) Data Mining & Knowledge Discovery from Databases :

インターネット上に公開されている複数の医学系データベースを仮想的に統合する仮想統合化技術と多様な情報要求に応じた情報処理技術に関する研究開発を行っている。

#### (3) Biomedical Computer Graphics & Virtual reality :

脳神経外科学教室と共同で本モデルを用いた 3D Interactive Visualization 手法による手術前診断精度の向上や手術への有用性、術者の熟達度の評価に関する研究開発を行っている。

#### (4) Public Health Informatics (PHI) :

Public Health Informatics の現状について国

内の情報化の現状とその課題について調査分析し、欧米との国際比較研究を行っている。

### 出版物等

1. Shimoda, A., Ichikawa, D., & Oyama, H. (2018). Using machine-learning approaches to predict non-participation in a nationwide general health check-up scheme. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.05.032>
2. Endo, N., Ujita, W., Fujiwara, M., Miyauchi, H., Mishima, H., Makino, Y., Hashimoto, L., Oyama, H., ... Kakeyama, M. (2018). Multiple animal positioning system shows that socially-reared mice influence the social proximity of isolation-reared cagemates. *Communications Biology*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0213-5>
3. Shimoda, A., Ichikawa, D., & Oyama, H. (2018). Prediction models to identify individuals at risk of metabolic syndrome who are unlikely to participate in a health intervention program. *International Journal of Medical Informatics*, 111, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.12.009>
4. Ujita, W., Kohyama-Koganeya, A., Endo, N., Saito, T., & Oyama, H. (2018). Mice lacking a functional NMDA receptor exhibit social subordination in a group-housed environment. *FEBS Journal*, 285(1), 188–196. <https://doi.org/10.1111/febs.14334>

# 国際環境保健学分野

## 准教授

Yoonhee Kim

ホームページ <https://sites.google.com/m.u-tokyo.ac.jp/envhealth/>

## 紹介および構成

国際環境保健学分野は、2018年4月に医学系研究科公共健康医学専攻の分野として加わり、公衆衛生学（専門職）修士（MPH）の教育に寄与している。2018年7月には、医学系研究科国際保健学専攻の協力講座となり、博士課程の教育を準備中である。国際環境保健学分野の目標は次のとおりである。

1. 環境—健康の関連性・影響評価の研究の遂行
2. 環境疫学研究の遂行能力と学問的知識を備えた保健専門人材の養成

## 教育活動

本分野は、公共健康医学専攻（専門職）大学院の必須選択科目の一つである、環境健康医学を担当している。講義を通して、学生たちは環境—健康の関連性・影響評価の基本概念と研究方法を学習し、環境保健学的視点から環境問題にどのように取り組むかを議論する。

また次年度より、環境健康研究法に関する講義を開講する予定である。本講義を通じて、学生たちは環境疫学分野で幅広く使用されている環境—健康関連性の推定に対する統計的疫学的方法論を学ぶこととなる。

## 国際環境保健学セミナー

本分野では、毎週ビデオ会議を通して、他の学校・機関\*とともに、環境疫学分野の研究論文を読み、議論する2時間弱のセミナーに参加している。  
\*ソウル国立大学、韓国科学技術院(KAIST)、国立環境研究所(NIES)、筑波大学、京都大学、長崎大学

## 研究活動

国際環境保健分野の主な研究テーマは、気候変化と大気汚染による健康影響である。研究は、主に環境疫学的側面から、環境的危険要因と健康の関連性についてリサーチクエスションの探索・探求、そして仮説の量的評価、さらには、環境—健康の曝露—反応関係の変化に寄与する潜在的な社会経済医的決定要因を調査する過程が含まれる。

現在、本分野は様々な国内外の共同研究に参加している。

1. 国際的側面での、自殺の季節変動性と自殺—天気関係の影響評価: Multi-Country Multi-City (MCC) Collaborative Research Network 研究の一部として、現在まで13カ国の日別時系列データを確保
2. 東北アジア諸国の気候変化と大気汚染による健康リスクの評価
3. 気候予測を活用したアフリカ南部地域のマラリア早期警報システムの構築

本分野は、今年2回の特別講義を主催しており  
研究交流の機会を設けている。

1. Climate change and health: challenges of global and environmental health (キム・ホ教授、ソウル大学)
2. Modelling desert dust exposure events for epidemiological short-term health effects studies (Aurelio Tobias 准教授, Institute of Environmental Assessment and Water Research (IDAEA) and Spanish Council for Scientific Research (CSIC), スペイン)

### 参考文献

1. Lee W, Kim Y, Honda Y, Kim H. Association between diurnal temperature range and mortality modified by temperature in Japan, 1972-2015: investigation of spatial and temporal patterns for 12 cause-specific deaths. *Environment International* 2018; 119:379-387.
2. Chung Y, Yang D-W, Gasparrini A, Vicedo-Cabrera A, Ng CFS, Kim Y, Honda Y, Hashizume M. Changing susceptibility to non-optimum temperatures in Japan, 1972-2012: the role of climate, demographic and socio-economic factors. *Environ Health Perspect* 2018;126(5):057002.
3. Matsushita N, Ng CFS, Kim Y, Suzuki M, Saito N, Ariyoshi K, Villarama JB, Go WS, Hashizume M. The non-linear and lagged relationship between rainfall and leptospirosis and the intermediate role of floods in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(4):e0006331.

# 医療安全管理学（東京海上日動）

## 特任准教授

安樂真樹

## 特任助教

水木麻衣子

## 特任研究員

浅野由莉，原伸太郎

## 学術支援専門職員

小橋百合子

## 客員研究員

松浦知子，長川真治，勝井恵子，瀬川玲子

ホームページ [http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/iryoku\\_anzen.html](http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/iryoku_anzen.html)  
<http://hcs.m.u-tokyo.ac.jp/>

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

## 沿革と組織の概要

医療安全管理学講座（Department of Health Care Safety Management）は2005年12月、東京海上日動火災保険会社の寄付により東京大学医学部附属病院22世紀医療センターに開講した。

20世紀の終わりに、ブリストル小児病院事件やダナファーマー事件などの事件を契機として、多くの先進国で、医療事故や医事紛争に対する社会的関心が高まった。わが国では、1999年を境として、医療事故や医事紛争に関するメディアの報道が激増し、医師法21条の警察届出を介して刑事事件化への危惧が高まる中で、いくつかの事件が捜査の対象となるとともに複数の無罪判決が出されるなど、医療への刑事手続の介入について、さまざまな議論と混乱が渦巻いている状況である。

一方、民事損害賠償をめぐる医事紛争については、永きにわたり、多数の紛争事案について、さ

まざまなチャンネルを通じて、訴訟になる前の説明や和解などの対応が行われてきている。このような努力にもかかわらず、民事医療訴訟新受件数は、1970年ころ（新受件数年間約100件）から2004年（年間1110件）まで10年ごとに倍増するペースで増加を続けた。2004年以後新受件数は減少傾向を示しているが、2017年において新受件数857件、既済件数782件であり、多数の医療紛争事案について訴訟が行われている。

当講座では、医療事故や医事紛争の現実を直視しながら、患者・医療者・社会のそれぞれの視点から、健全な医療制度の再建と医療への信頼回復をめざして、よりよい法的システムのあり方を考えるとともに、患者と医療者との対話による相互理解を推進する取り組みや未来の医療を支える技術に関する研究を行なっている。

## 研究

従来の研究テーマである医療事故の防止に関する研究，事故が発生した場合のその真の解決のための研究（紛争・訴訟化の防止）に加え，2012年から医療安全支援センターに関する厚生労働科学研究（地域医療基盤開発推進研究事業），2017年からは日本医療研究開発機構委託研究として肺移植患者のための長期耐久型人工肺システムの開発を行っている。上述の研究活動を積極的に進め，その成果を広く社会に還元すべく教育活動を展開している。

## 教育

当講座では，研究活動における成果を踏まえて，学内では大学院生等を対象に研究者を養成するための教育を進めている。専門職大学院である東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻（School of Public Health, SPH）においては，医療安全管理学の講義と実習を担当している。

## 実践

当講座では，研究活動における成果を踏まえて，現場の課題の抽出，課題の検討，現場へのフィードバックと支援が継続的に行えるようなシステムの構築，人材育成に関する取り組みを行っている。

また，患者教育や相談支援に関する教育，先端医療に関する啓発等，法律，医療，福祉，関連業界への講義，講演を行っている。特に，医療安全支援センター総合支援事業（厚生労働省委託事業）において医療法の規定に基づき各都道府県等に設置されている「医療安全支援センター」の職員を対象に研修等の支援を行っている。

## 出版物等

### 和論文・総説・その他

1. 原伸太郎. 人工肺(基礎)人工臓器 46(3):152-154, 2017

2. 原伸太郎. リレー随筆 生体工学 55(6)274, 2017

### 学会・講演会発表（国際学会，国内学会）

#### 国際

1. Shintaro Hara, Takashi Isoyama, Terumi Yurimoto, Xin-Yang Li, Itsuro Saito, Masaki Anraku, Yusuke Abe, Development of the Sequential flow pump: Principle of the sequential pressurization and hemolysis results in secondary model. ASAIO, 2017. Chicago

#### 国内

1. 安樂真樹. 「肺移植プログラムの準備と開始～高難度手術導入の例として」. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 2017 年 4 月. パシフィコ横浜. 横浜市
2. 安樂真樹. 「画像支援」. 第 34 回日本呼吸器外科学会. 2017 年 5 月. 福岡国際会議場. 福岡市
3. 水木麻衣子. 「在宅医療支援における薬剤師の活動～困っていませんか？服薬管理～！」日本老年看護学会ランチョンセミナー（エーザイ株式会社）. 2017 年 6 月. 愛知.
4. 原伸太郎 血圧センサーとして働く人工心臓用カニューレの基礎研究. 第 5 5 回人工臓器学会JSAO GRANT受賞者講演. 2017年9月 東京
5. 原伸太郎 東京大学医用生体工学講座におけるシミュレーションを用いた研究開発事例. ANSYS DAY 2017 2017年10月
6. 水木麻衣子. 「医療の苦情相談対応における情報連携の現状」. 日本臨床医学リスクマネジメント学会. 2017 年 5 月. 東京.
7. 水木麻衣子. 「非医療職による医療の苦情相談対応に必要な支援ツールの作成」第 76 回日本公衆衛生学会 2017 年 10 月. 鹿児島.
8. 原伸太郎, 磯山隆, 安樂真樹, 斎藤逸郎, 阿部裕輔 小児用 ECMO を目指したシーケンシャルフローポンプの基礎研究. 第 55 回人工臓器学会 2017 年 9 月 東京

- 
10. 浅野 由莉, 水木 麻衣子, 長川 真治. 「医療安全支援センターにおける相談体制の実態について」. 日本公衆衛生学会. 2017. 鹿児島.
  11. 浅野 由莉, 水木 麻衣子, 児玉 安司, 安樂 真樹. 「医療安全支援センターにおける相談対応について」. 医療の質・安全学会. 2017. 千葉.

# 医療 AI 開発学講座

## 特任准教授

河添 悦昌

## 特任助教

篠原 恵美子

## 特任研究員

嶋本 公德

## 学術支援職員

橋本 真理

ホームページ <https://ai-health.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

実用的に利用可能な人工知能 (AI) 技術の登場により産業構造の転換が迫られているなか、医療分野においても例外ではなく、AI と ICT (情報通信技術) を基軸とした新しいサービスの開発が期待されている。このような状況の下、本講座は、病院情報システムの開発と医療情報の標準化に携わってきた医学系研究科医療情報学分野並びに、附属病院企画情報運営部を協力講座とし、阪神調剤ホールディング株式会社と株式会社 EM システムズを寄付企業として、2018 年 8 月に開設された。講座の設立時の趣旨として、AI と ICT を活用した新しい医療サービスの形を示しその基盤となる技術を開発すると共に、本領域に関与する研究者への支援拠点を形成することで人材育成に貢献することを掲げている。

## 教育

学内外の大学院生等を対象に、本領域の研究者を養成するための活動を進めている。2018 年度は、協力講座である医学系研究科医療情報学分野の博士課程の学生指導、ならびに医学系研究科公共健

康医学専攻 (School of Public Health, SPH) の講義を担当した。また、2019 年度より他専攻の大学院生や他大学からの学生を受け入れ実習教育を行うとともに、病院職員の AI・IT スキルの向上を目的として、内向けにセミナーを開催することを計画している。

## 研究

本講座では、主に電子カルテに含まれる情報を情報処理技術や機械学習技術によって活用し、診療に役立てるための技術開発を研究対象としている。以下、本講座が取り組んでいる代表的な研究テーマについて挙げる。

### 1) 医療記録からの情報抽出処理基盤の開発

現在の電子カルテシステムに登録・記録される情報からは、患者が何の疾患で診療を受けているかということすら、計算機処理によって判断することが難しい。例えば、保険請求を目的とする保険登録病名は真の病名を反映しておらず、また投薬データや検体検査結果から判断できる疾患も多くはない。そのため、自然言語処理技術を活用し

て、診療録や検査レポートからの情報抽出が期待される。一例として、患者の呈する症状や疾患といった基本的なタスクから、文書要約の作成や新しい臨床的知識を発見するといったより高度なタスクが挙げられる。これまで、厚生労働科学研究費補助金を受け、医療文書に特徴的な、症状や病名の表記ゆれ・省略表記に対応するための用語データベース（万病辞書、奈良先端科学技術大学院大学との共同研究）を開発してきた。また、テキストを構成する単語を抽出し、これらを臨床オントロジーで定義されているコンセプトにマッピングし、隣接するコンセプトの合成を繰り返すことで、そのテキストの意味表現を得る手法を開発している。この時、明記された概念から別の概念を推論することで行間を読む機能を実現する。

## 2) 腎臓病理画像自動診断分類に向けた研究

AI技術の普及により医療画像を対象とする自動診断分類は目覚ましい発展を遂げている。本講座では、厚生労働科学研究費補助金を受け、多施設共同のもと、生検腎臓病理画像のデータベースを構築するとともに、Convolutional Neural Network (CNN) を活用した糸球体病理診断手法の開発を行ってきた。これまでに行った研究成果の概要は以下のとおりである。1) 研究参加施設より112,210枚の蛍光抗体画像と7,123枚の光学顕微鏡画像 (Whole Slide Image: WSI) の提供を受けデータベースを構築した。2) CNNによるIgG蛍光抗体により染色された糸球体画像の蛍光強度の推定精度 (F1) を評価したところ、メサンギウム領域が75.6%、糸球体壁領域が67.9%、その他領域が60.5%であった。3) 光学顕微鏡糸球体病理画像に関し、Faster R-CNNを用いて高解像度のWSIから微小な糸球体を検出する手法を開発し、先行研究に比べ高い検出精度を達成した。4) 本研究班を構成する5名の腎臓病理の専門家の協議のもとPAS染色における12の所見項目を作成し、そ

の所見一致度を評価したところ、 $\kappa$  値は0.04~0.43であり、所見項目によるばらつきがみられた。

5) 1枚の糸球体画像を入力として、糸球体所見を分類するCNNの精度を評価したところ、Extracellular matrix sclerosis / Collapsing obsolete と Crescent のROC-AUCは0.9を超えた。また、CNNの着目点を可視化することで誤りの分析を行った。6) 本研究成果を利用し、WSIから糸球体領域を検出するWEBアプリケーションシステムを開発した。今後はアノテーション付きデータセットも含め、成果物の公開を計画している。

## 3) 複合時系列医療データからの臨床イベントの予測に関する研究

医用画像や動画を対象としたAIは撮影モダリティの数だけ開発され、実用になるまでの期間も短い。その一方で、投薬情報や検査結果といった、画像以外の電子カルテデータをAI技術により活用することで、臨床的イベントを予測するモデルの開発も盛んとなってきている。ここで、電子カルテデータはlongitudinalなデータを多く含み、これは1つの対象について経過を追い複数の時点で観察結果を記録したものであるが、このことが予測モデルの開発を困難としている。例えば、血液や尿などの検体検査結果は典型的なlongitudinalデータであり、極めて多くの項目からなる多変数の時系列データであるが、全項目が同時に測定されず、また測定間隔が不規則であることにより時系列データとして扱う際に多くの欠損を生じ、解析の上での問題となる。検体検査結果以外にも、投薬オーダや保険登録病名などの情報を利用する上でも同様の問題が生じる。本講座では、複数種類の医療データを時系列データとして活用する手法の開発を目指している。これまで、不等間隔で測定される血液検査の欠損値の補間に畳み込みオートエンコーダを使った手法を適用し、

線形補間に比べ精度の向上を認めること、ならびに、糖尿病検査項目の系列から、欠損を考慮したオートエンコーダを用いて低次元特徴量を取り出し、この特徴量を元に予後分類を行う Neural Network モデルの効果を報告してきた。

#### 4) がん遺伝子パネル検査のための病院情報システムの開発研究

クリニカルゲノムシーケンスの活用が始まっている中、2018年より先進医療としての「遺伝子パネル検査 (TodayOncoPanel)」が東大病院で開始され、また2019年より保険診療としての遺伝子パネル検査 (NCC OncoPanel, F1CDX) が開始された。これら一連のがんゲノム遺伝子パネル検査において特筆すべき点は、中核拠点病院、センター施設 (C-CAT: Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)、検査会社の3者がネットワークによって接続され、臨床情報とゲノム配列情報とをセンター施設に送信することで、全国のがんゲノム医療の情報を集約する点にある。講座主任の河添は、がんゲノム医療中核拠点ワーキング委員を務め、ゲノム診療のための情報システムの開発を通して、ゲノムデータを活用するための情報のあり方に関する研究を行っている。また、院内のゲノム診療部と連携し、院内運用体制の整備を進めている。

#### 社会活動

1. 各種講演会において講演を行い、医療分野において AI を活用するための課題を述べてきた。
2. 日本医師会の学術推進会議委員の任命を受け、医療分野における AI 活用の現状と課題の整理を進めている。
3. ICD10 対応標準病名マスター検討委員会作業班のメンバーとして、電子カルテシステムで使用する病名とコードの標準化と普及推進活

動を進めている。

#### 出版物等

##### 英語論文 (原著)

1. Kawazoe Y, Shimamoto K, Yamaguchi R, Shintani-Domoto Y, Uozaki H, Fukayama M, Ohe K. Faster R-CNN-Based Glomerular Detection in Multistained Human Whole Slide Images. *Journal of Imaging*. 2018; 4(7):91.
2. Shinichiroh Yokota, Emiko Shinohara, Kazuhiko Ohe. Can Staff Distinguish Falls: Experimental Hypothesis Verification Using Japanese Incident Reports and Natural Language Processing. *Studies in health technology and informatics*. 250, pp.159-163.

##### 国際会議

1. R. A. Ghani, K. Nishanth, Ai Nakajima, N. Kimura, P. Radkohl, S. Iwai, Y. Kawazoe, Y. Iwasawa, K. Nakayama, Y. Matsuo. An analysis of human gaze data for autonomous medical image diagnostics, The 28th Annual Conference of the Japanese Neural Network Society (JNNS), Workshop, 2018.
2. Satoshi Iwai, Emiko Shinohara, Takeshi Imai, Yoshimasa Kawazoe, Kazuhiko Ohe. Listing differential diagnoses from symptoms of patients with vertigo using knowledge graph, APAMI2018, Colombo, Sri Lanka, October 2018.

##### 国内会議

1. 山口 亮平, 河添 悦昌, 嶋本 公德, 堂本 裕加子, 宇於崎 宏, 清水 章, 長田 道夫, 大江 和彦. AI による画像診断に向けた腎病理糸球体画像の所見一致度の評価. 第38回医療情報学連合大会, 2018年11月25日.

2. 山下 英俊, 倉沢 央, 河添 悦昌, 大江 和彦, 入院レセプトの主傷病名推定に有効な説明変数の検討. 第38回医療情報学連合大会, 2018年11月23日.

### 解説・総説

1. 河添 悦昌, 大江 和彦, AIとICTが変える医療, 科学評論社 腎臓内科・泌尿器科7巻2号.
2. 河添 悦昌, 医療における人工知能技術の応用, 医歯薬出版株式会社 医学のあゆみ 264巻3号 p260.

### シンポジウム等

1. 河添 悦昌, AIとICTが変える医療. がん研究会 有明病院, 2018年11月14日.
2. 河添 悦昌, 電子カルテデータの活用とe-Phenotyping, 第22回日本医療情報学会春季学術大会 シンポジウム 2018 in 新潟シンポジウム 大会企画セッション「医療におけるビッグデータ - 医療情報学はどう関わってゆくのか、何をなすべきか -」
3. 河添 悦昌, 医療ビッグデータからの病態進行のシミュレーションによる先制医療に向けた研究開発, JST 新春日米ワークショップ 2018, Challenge for Society5.0.

# 医療経済政策学講座

## 特任教授

田倉智之

## 特任助教

新谷嘉章

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/hehp/>

## 沿革と組織の概要

医療経済政策学講座は2017年2月に、株式会社日本政策投資銀行、中外製薬株式会社、バクスター株式会社、日本メジフィジックス株式会社、株式会社メディブレーン、旭化成メディカル株式会社、ニプロ株式会社、東レ・メディカル株式会社、株式会社ジェイ・エム・エス、テルモ株式会社の計10社の寄付金により、22世紀医療センターに設立された寄付講座で、心臓外科学講座、腎臓・内分泌内科講座および臨床疫学・経済学講座を協力講座としている。

近年、社会構造が変遷するなか、医療制度や医療産業に係わる各種施策についても、我が国は大きな転換点に立たされていると推察される。本講座の目的は、“医療分野の価値評価”などに係わる理論構築や実証研究を中心に、将来の健康システム（臨床・制度と経済・産業）を論じることにある。具体的には、医療価値評価、費用対効果学、医療産業論などの理論や手法の研究を推進し、医療技術や診療システムの価値評価を目指している。また、協力講座とともに、医療技術評価の人材育成プログラム（医療価値の胎動プログラム）を推進する。

## 研究

今後、合理的な根拠に基づく適切な医療資源の

整備を促し、臨床現場を支え医療技術を発展させるために、次の研究課題に取り組んでいる。

- 1) 重症心不全のVAD治療、末期腎不全の透析治療、及び核医学診断などの費用対効果水準の検証を進めている。
- 2) 我国における疾病負担の整理として、慢性疼痛が及ぼす臨床経済や社会経済学的な影響の研究を推進している。
- 3) 包絡分析法（DEA）などを応用した循環器領域などの医師の労働生産の評価手法の開発も試行している。

今後は、医療経済系のビッグデータ（The Tokyo University Health Economy Big Data: TheBD）などを応用した医療技術評価（HTA）の予測モデル事業も実施する予定である。また、金融工学などを応用した研究開発事業の市場価値を予測する研究も展開する予定である。

## 出版物等

1. Tomoyuki Takura, Nozomi Ebata-Kogure, Yoichi Goto, Masahiro Kohzuki, Masatoshi Nagayama, Keiko Oikawa, Teruyuki Koyama, Haruki Itoh. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation in patients with

- coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiol Res Pract.* 2019; 1840894. In press.
2. Takashi Kaito, Yukihiro Matsuyama, Toshihiko Yamashita, Mamoru Kawakami, Kazuhisa Takahashi, Munehito Yoshida, Shiro Imagama, Seiji Ohtori, Toshihiko Taguchi, Hiroataka Haro, Hiroshi Taneichi, Masashi Yamazaki, Gen Inoue, Kotaro Nishida, Hiroshi Yamada, Daijiro Kabata, Ayumi Shintani, Motoki Iwasaki, Manabu Ito, Naohisa Miyakoshi, Hideki Murakami, Kazuo Yonenobu, Tomoyuki Takura, Joji Mochida, The Project Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR). Cost-effectiveness analysis of the pharmacological management of chronic low back pain with four leading drugs. *J Orthop Sci.* 2019 In press.
  3. Tomoyuki Takura, Takashi Takei, Kosaku Nitta. "Socioeconomics of Administering Rituximab for Nephrotic Syndrome". *Contributions to Nephrology.* 2018;195:110-119.
  4. Tomoyuki Takura. Background and Current Trends in Medical Economics Research in the Circulatory Field. *Circ Rep.* 2018;0:11-14.
  5. Tomoyuki Takura. An Evaluation of Clinical-economics and Cases of Cost-effectiveness. *Intern Med.* 2018;57(9):1191-1200.
  6. Satoshi Kodera, Hiroyuki Morita, Arihiro Kiyosue, Jiro Ando, Tomoyuki Takura, Issei Komuro. Cost-Effectiveness of PCSK9 Inhibitor Plus Statin in Patients With Triple-Vessel Coronary Artery Disease in Japan. *Circ J.* 2018;82(10):2602-2608
  7. 田倉智之. 麻酔・手術の経営パフォーマンスや医療資源の生産性に関して. *日本臨床麻酔学会誌.* Vol.39 No.3. 2019. Inpress
  8. 田倉智之. "補助人工心臓と医療経済 (I章 4部)". 補助人工心臓治療チーム実践ガイド (許俊鋭監修). 東京. メディカルビュー社; pp.60-61. 2018
  9. 田倉智之. "今後の医療経済と透析療法". 透析療法最前線 (監修; 中元英友). 東京. 東京医学社; pp.15-24. 2018
  10. 田倉智之. "費用対効果について教えてくださいか?". オンライン HDF の使い方, 考え方. 東京. 中外医学社; pp.136-141. 2018
  11. 田倉智之, 柴田政彦. 慢性疼痛領域における治療の費用対効果と社会経済的な負担 - 慢性疼痛治療の医療経済学. *運動器疼痛.* Vol.10 No.1. pp.88-96. 2018
  12. 田倉智之. 腎泌尿器分野の薬物療法 (癌治療薬領域) の臨床経済 - 腎泌尿器診療の医療経済. *腎臓内科・泌尿器科.* Vol.8. No.6, pp.564-571. 2018
  13. 田倉智之. 高血圧治療と費用対効果. 腎と透析. Vol.85. No.8, pp.341-346. 2018
  14. 田倉智之. 看護技術の価値とその報酬のあり方. 看護管理学習テキスト第二版・経営資源管理論. 東京. 日本看護協会出版; pp.244-255. 2018

# 運動器疼痛

## メディカルリサーチ&マネジメント講座

### 特任教授

松平浩

### 特任准教授

岡敬之

### 特任助教

藤井朋子

ホームページ [http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/undouki\\_toutu.html](http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/undouki_toutu.html)

### 沿革と組織の概要

運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座は、小野薬品工業(株)、昭和薬品化工(株)、日本臓器製薬(株)、(株)MTG、SOMPO ホールディングス(株)、ニューベイシブジャパン(株)、塩野義製薬(株)の7社の寄付金により、22世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座、リハビリテーション科、および麻酔科・痛みセンターを協力講座としている。現在、治療指針が確立されていない多くの運動器疼痛の診断・治療アルゴリズムの体系化を行い、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

### 講座概要

厚生労働省が公表している「国民生活基礎調査」や「業務上疾病発生状況等調査」では、長年に亘り運動器に関わる問題、特に腰痛や関節痛は国民の訴える愁訴および仕事を休む原因として上位に位置づけられており、腰痛や関節痛を主とする運動器疼痛は、有訴率が高く社会的損失も大きい問題といえる。

2014年4月、運動器疼痛メディカルリサーチ

&マネジメント講座は、有病率の高い運動器疼痛を熟知し、集学的臨床研究を主導する中核となるべく開講した。

目的の達成のため、当講座では整形外科・脊椎外科、リハビリテーション科、そして麻酔科・痛みセンターと密に連携し、広範囲な疫学的調査をもとに、運動器疼痛の治療方針と予後決定に寄与する危険因子を同定する。また得られた危険因子を元に診断ツール/アルゴリズムと、それに連結した予防・治療プログラムを開発・提案する。上述した活動を通して臨床データの収集と分析を行ない、運動器疼痛を主とする慢性疼痛の診断/予防/治療を体系化する。

### 研究

以下のサブテーマを通じて、運動器疼痛の治療方針と予後決定に寄与する危険因子を探索する。

- 1) 身体、心理社会的要因、さらにはバイオメカニクスを統合したアプローチによる、運動器疼痛の発症・増悪に関する危険因子の同定。
- 2) 世界的に推奨されるスクリーニングツールの本邦標準値および妥当性の検証。

## 今後の展望

運動器疼痛のうち、最も頻度が多い非特異的腰痛に関し、専門的な運動療法や認知行動療法も含めた運動器疼痛リハビリテーションに精通する臨床家の育成を行う。さらには看護部と連携して臨床および産業衛生の現場で役立つ簡易な腰痛予防ツールを開発し、その有用性を検証する診断するなど治療プログラム、予防ツールについても、さらに研究を進める予定である。

## 出版物等

- Horii C, Asai Y, Iidaka T, Muraki S, Oka H, Tsutsui S, Hashizume H, Yamada H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N. Differences in prevalence and associated factors between mild and severe vertebral fractures in Japanese men and women: the third survey of the ROAD study. *J Bone Miner Metab*, in press.
- Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab* 36:246-253, 2018.
- Kobayashi H, Okuma T, Oka H, Okajima K, Ishibashi Y, Zhang L, Hirai T, Ohki T, Tsuda Y, Ikegami M, Sawada R, Shinoda Y, Akiyama T, Kawano H, Goto T, Tanaka S. Body composition as a predictor of toxicity after treatment with eribulin for advanced soft tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol*, in press.
- Ogihara S, Yamazaki T, Inanami H, Oka H, Maruyama T, Miyoshi K, Takano Y, Chikuda H, Azuma S, Kawamura N, Yamakawa K, Hara N, Oshima Y, Morii J, Okazaki R, Takeshita Y, Tanaka S, Saita K. Risk factors for surgical site infection after lumbar laminectomy and/or discectomy for degenerative diseases in adults: A prospective multicenter surveillance study with registry of 4027 cases. *PLoS One* 13: e0205539, 2018.
- Maeda T, Hashizume H, Yoshimura N, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Takami M, Tsutsui S, Iwasaki H, Minamide A, Nakagawa Y, Yukawa Y, Muraki S, Tanaka S, Yamada H, Yoshida M. Factors associated with lumbar spinal stenosis in a large-scale, population-based cohort: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 13: e0200208, 2018.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S. Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int*, 2018.
- Anno M, Oshima Y, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kato S, Soma K, Oka H, Hayashi N, Tanaka S. Prevalence and Natural Course of Transverse Ligament of the Atlas Calcification in Asymptomatic Healthy Individuals. *Spine (Phila Pa 1976)* 43:E1469-E1473, 2018.
- Horii C, Yamazaki T, Oka H, Azuma S, Ogihara S, Okazaki R, Kawamura N, Takano Y, Morii J, Takeshita Y, Maruyama T, Yamakawa K, Murakami M, Oshima Y, Tanaka S. Does intrawound vancomycin powder reduce surgical site infection after posterior instrumented spinal surgery? A propensity score-matched analysis. *Spine J* 18(12):2205-2212, 2018.

9. Fujii T, Oka H, Katsuhira J, Tonosu J, Kasahara S, Tanaka S, Matsudaira, K. Association between somatic symptom burden and health-related quality of life in people with chronic low back pain. *PloS one* 13:e0193208, 2018.
10. Fujii T, Oka H, Katsuhira J, Tonosu J, Kasahara S, Tanaka S, Matsudaira, K. Disability due to knee pain and somatising tendency in Japanese adults. *BMC Musculoskelet Disord* 19:23, 2018.
11. Fujimoto Y, Fujii T, Oshima Y, Oka H, Tanaka S, Matsudaira K. The association between neck and shoulder discomfort-Katakori-and high somatizing tendency. *Mod Rheumatol*:1-14, 2018.
12. Fukushima M, Oshima Y, Oka H, Chang C, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Matsudaira K, Tanaka S. Potential pathological mechanisms of L3 degenerative spondylolisthesis in lumbar spinal stenosis patients: A case-control study. *J Orthop Sci*, in press.
13. Hasegawa T, Katsuhira J, Oka H, Fujii T, Matsudaira K. Association of low back load with low back pain during static standing. *PloS one*13:e0208877, 2018.
14. Hashimoto Y, Matsudaira K, Sawada SS, Gando Y, Kawakami R, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M, Naito H, Blair SN. Objectively Measured Physical Activity and Low Back Pain in Japanese Men. *J Phys Act Health* 15:417-422, 2018.
15. Hashimoto Y, Matsudaira K, Sawada SS, Gando Y, Kawakami R, Sloan RA, Kinugawa C, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M, Naito H. Association between objectively measured physical activity and body mass index with low back pain: a large-scale cross-sectional study of Japanese men. *BMC public health* 18:341, 2018.
16. Igawa T, Katsuhira J, Hosaka A, Uchikoshi K, Ishihara S, Matsudaira K. Kinetic and kinematic variables affecting trunk flexion during level walking in patients with lumbar spinal stenosis. *PloS one* 13:e0197228, 2018.
17. Katsuhira J, Yamamoto S, Machida N, Ohmura Y, Fuchi M, Ohta M, Ibayashi S, Yozu A, Matsudaira K. Immediate synergistic effect of a trunk orthosis with joints providing resistive force and an ankle-foot orthosis on hemiplegic gait. *Clin Interv Aging* 13:211-20, 2018.
18. Matsudaira K, Oka H, Oshima Y, Chikuda H, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kawaguchi M, Sato E, Murano H, Laurent T, Tanaka S, Mannion AF. Development of the Japanese Core Outcome Measures Index (COMI): cross-cultural adaptation and psychometric validation. *BMC Musculoskelet Disord* 19:71, 2018.
19. Matsudaira K, Takahashi M, Kawaguchi M, Hamaguchi A, Haga Y, Koga T. Assessment of risk factors for non-specific chronic disabling low back pain in Japanese workers-findings from the CUPID (Cultural and Psychosocial Influences on Disability) study. *Ind Health*, in press.
20. Oka H, Kadono Y, Ohashi S, Yasui T, Ono K, Matsudaira K, Nishino J, Tanaka S. Assessing joint destruction in the knees of patients with rheumatoid arthritis by using a semi-automated software for magnetic resonance imaging: therapeutic effect of methotrexate plus etanercept compared with methotrexate monotherapy. *Mod Rheumatol* 28:235-241, 2018.
21. Oka H, Matsudaira K, Takano Y, Kasuya D, Niiya M, Tonosu J, Fukushima M, Oshima Y, Fujii T, Tanaka S, Inanami H. A comparative study of three conservative

- treatments in patients with lumbar spinal stenosis: lumbar spinal stenosis with acupuncture and physical therapy study (LAP study). *BMC Complement Altern Med* 18:19, 2018.
22. Oka H, Nomura T, Asada F, Takano K, Nitta Y, Uchima Y, Sato T, Kawase M, Sawada S, Sakamoto K, Yasue M, Arima S, Katsuhira J, Kawamata K, Fujii T, Tanaka S, Konishi H, Okazaki H, Miyoshi K, Watanabe J, Matsudaira K. The effect of the "One Stretch" exercise on the improvement of low back pain in Japanese nurses: a large-scale, randomized, controlled trial. *Mod Rheumatol* :1-17, 2018.
23. Takahashi M, Uetake C, Nakayama N, Eura A, Yamaguchi N, Kameda Y, Muto G, Endo M, Kawamata K, Fujii T, Oka H, Matsudaira K. A cooperative support model for cancer therapy and employment balance: from focus-group interviews of health and business professionals. *Ind Health*, in press.
24. Tonosu J, Inanami H, Oka H, Takano Y, Koga H, Yuzawa Y, Shibo R, Oshima Y, Baba S, Tanaka S, Matsudaira K. Factors related to subjective satisfaction following microendoscopic foraminotomy for cervical radiculopathy. *BMC Musculoskelet Disord* 19:30, 2018.
25. Tonosu J, Oka H, Watanabe K, Abe H, Higashikawa A, Yamada K, Kuniya T, Nakajima K, Tanaka S, Matsudaira K. Validation study of a diagnostic scoring system for sacroiliac joint-related pain. *J Pain Res* 11:1659-1663, 2018.
26. Tsuji T, Matsudaira K, Sato H, Vietri J, Jaffe DH. Association between presenteeism and health-related quality of life among Japanese adults with chronic lower back pain: a retrospective observational study. *BMJ open* 8:e021160, 2018.
27. Yamada K, Kubota Y, Iso H, Oka H, Katsuhira J, Matsudaira K. Association of body mass index with chronic pain prevalence: a large population-based cross-sectional study in Japan. *J Anesth* 32:360-7, 2018.

# ゲノム医学

## 特任准教授

江幡正悟（～平成 30 年 8 月）、細谷紀子（平成 30 年 11 月～）

## 特任助教

井上 聡

## 沿革と組織の概要

ゲノム医学講座は、機能スクリーニング法とゲノム解析技術とを有機的に統合しヒト発がんメカニズムを解明することを目指して 2009 年 9 月に設立された。実際の開設にあたっては協力講座として本学分子病理学分野（宮園浩平教授）、寄附者としてアステラス製薬株式会社およびイルミナ株式会社のサポートをいただいた。なお 2012 年 8 月からはアステラス製薬株式会社単独のサポートで運営される形に寄附者が変更となった。また 2013 年 4 月より特任教授の間野博行が本学細胞情報学分野の教授に異動したことを受け、2013 年 9 月より当講座は山下義博が特任准教授として主導した。また協力講座に細胞情報学分野（間野博行教授）が加わった。2014 年 9 月にエーザイ株式会社のサポートにより第 2 期ゲノム医学講座がスタートし、山下義博が細胞情報学分野の准教授に転出したことを受け、崔永林が特任准教授として着任した。さらに 2017 年 3 月の崔の退職を受け、2017 年 4 月から 2018 年 3 月まで河津正人が特任准教授を務めた。2018 年 4 月、江幡正悟が当講座の特任准教授に就任し、同年 9 月に本学の環境安全研究センター准教授として転出するまで当講座を主導した。2018 年 9 月、協力講座に本学放射線分子医学部門（宮川清教授）が加わり、2018 年 11 月に細谷紀子が当講座の特任准教授として着任し、現在に至る。

ゲノム医学講座は国内外の多くの研究機関と共

同研究を展開しており、特に分子病理学分野と放射線分子医学部門とは密接な連携をとっている。また、本学医学部附属病院において本格的に始動した東大オンコパネル（TOP）を用いたゲノム医療を支援すべく、月に 2 回行われている臨床病理ゲノムカンファレンスの運営にも参画している。

## 教育

本学医学部医学科学生 of 病理学総論や放射線基礎医学の講義や実習、医学科の「フリークオーター」や教養学部「医学に接する」、医学部健康総合科学科の生命科学実習、大学院医学共通科目（分子生物学実験法）を分担して担当した。また、医学部学生や大学院医学系研究科の学生の実験指導を行っている。

## 研究

ゲノム医学講座は、ヒトがん細胞株及びがん臨床検体を用いて、主に以下のアプローチにより発がん原因を解明することを目指している。

### (1) レトロウィルスライブラリーによる機能スクリーニング

我々は「がん組織内の mRNA から cDNA を作り、それらを発現させる組換え型レトロウィルスライブラリー」を構築するシステムを開発した。本ライブラリーを用いれば 3T3 細胞のみならず任意の増殖細胞にがん組織内 cDNA を導入・発現可能であり、しかもライブラリーに組み込んだ全

での cDNA の発現は強力なプロモーターであるレトロウイルス LTR によってドライブされる。我々のシステムは微量の臨床検体からでも cDNA を増幅し多数のクローンからなるライブラリーを構築でき、しかも得られたライブラリー内の cDNA サイズが十分に長くかつ人為的配列変異がほとんど無いことを特徴とする、世界有数の機能スクリーニング法である。

我々は肺がんにおける新たな原因遺伝子を同定する目的で、このライブラリーシステムを用いて喫煙者に生じた肺腺がん切除検体から cDNA 発現レトロウイルスライブラリーを作成し、3T3 繊維芽細胞に感染させて複数の形質転換フォーカスを得た。それらの一つから回収した cDNA を解析したところ、新たな融合型がん遺伝子 *EML4-ALK* を発見することに成功した (*Nature* 448:561)。本遺伝子は、肺がん細胞中で 2 番染色体短腕内に極めて短い逆位 (~12 Mbp) が生じ、本来 2 番染色体短腕上に互いに反対向きにマップされる微小管会合タンパク *EML4* (Echinoderm microtubule associated protein like 4) 遺伝子と受容体型チロシンキナーゼ *ALK* (Anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子とが融合した結果生じたものであり、活性型チロシンキナーゼ *EML4-ALK* を産生することになる。

本年度は *EML4-ALK* 陽性肺がん細胞のゲノムコピー数異常を解析し、*EML4-ALK* 陽性肺がんが他の肺がんに比べがん遺伝子・がん抑制遺伝子のコピー数異常が有意に少ないことを明らかにした。

## (2) がんゲノムリシーケンス

次世代シーケンサーを用いた網羅的配列解析は、近年のがん研究の大きなトレンドとなっている。我々はイルミナ社の次世代シーケンサー HiSeq2500 および HiSeq 2000 システムを用いて極めて高精度に塩基配列異常を検出する新しいリシーケンス技術の開発に成功した。

ゲノム中のエクソン領域のみを純化した上でそ

のゲノム断片を配列解析することで、効率よく配列異常を有するタンパクをスクリーニングすることが出来る。ヒトゲノム内にエクソン領域が占める割合は約 1%程であり、タンパク配列異常を探索するのであれば、このエクソンキャプチャー法を用いることで効率よく次世代シーケンサー解析が可能である。

しかし発がん原因となる融合遺伝子は一般にイントロン間結合で生じ、上記エクソンキャプチャーを用いるとイントロン情報が失われるため融合遺伝子が検出不可能である。そこで我々はゲノムからエクソンを純化する代わりに、cDNA を基質としてエクソンを純化する「cDNA-キャプチャー法」を開発した。

## (3) がん遺伝子変異機能スクリーニング法の開発

がんゲノムプロジェクトが進んだ結果、臨床的意義不明の遺伝子変異 (variants of unknown significance: VUS) が数多く同定されている。例えば gefitinib などの使用根拠となる *EGFR* 遺伝子変異として L858R やエキソン 19 内欠失が知られるが、公共のがんゲノム変異データベースには 1000 種類以上のアミノ酸置換が登録されている。これら変異の発がん・薬剤耐性への関与を一度に解析可能な mixed-all-nominated-mutants-in-one 手法を開発し、*EGFR* の非同義変異 101 種類について薬剤感受性への関与を明らかにした。

## (4) がん遺伝子 c-Ski の腎細胞がんにおける役割

TGF- $\beta$  は腫瘍抑制因子としての働きと、腫瘍促進因子としての働きの二面的な作用を有することが示されているが、腎細胞がんの進展における TGF- $\beta$  の作用はほとんど解明されていない。本研究では、腎細胞がんの進展における TGF- $\beta$  の機能を検討した。Public database を用いた発現解析をおこなったところ腎細胞がん細胞では、Smad 依存的な TGF- $\beta$  シグナルを負に制御する転写共役因子のひとつである c-Ski の発現が亢進していることがわかった。この傾向は腎細胞がん腫瘍組織を用いた免疫組織化学染色でも再現された。そ

ここで c-Ski を過剰発現したヒト腎細胞がん細胞を作成し、マウス腎被膜下に移植を行ったところ、c-Ski の過剰発現によって原発腫瘍の形成が亢進することがわかった。同様に TGF- $\beta$  シグナル伝達を阻害する TGF- $\beta$  II 型受容体優性阻害性変異体 (dnTBR-II) を導入した細胞を移植した場合でも腫瘍形成が促進した。これらの結果から、腎細胞がんの進展において、TGF- $\beta$  は腫瘍抑制因子として作用しているが、腎細胞がん細胞では c-Ski の発現が亢進しており、これにより TGF- $\beta$  シグナルが阻害されることが腎細胞がんの進展には重要なのではないかと推測された。さらに TGF- $\beta$  による腫瘍形成抑制のメカニズムを検討したところ、TGF- $\beta$  刺激により腎細胞がん細胞にアポトーシスが誘導され、細胞の増殖が抑制されることが観察された。腎細胞がん細胞では c-Ski の発現が亢進しているが、これによって TGF- $\beta$  シグナル伝達が減弱し、TGF- $\beta$  による細胞増殖抑制作用から逸脱することが、腎細胞がんの進展に重要であると考えられた (Taguchi et al, *Cancer Sci* 2019)。

#### (5) DNA 修復の制御メカニズムの解明

がんにおいては、ゲノムの異常が蓄積しやすい状態、すなわち「ゲノム不安定性」が見られる。がんにおける DNA 修復の異常は、ゲノム不安定性を引き起こす原因となるばかりでなく、がん治療への応用という観点からも重要であるが、どのようなメカニズムでがんの DNA 修復異常が引き起こされるかについては、まだ十分に明らかになっていない。我々は近年、生殖細胞で高発現し、正常の体細胞には殆ど発現しないものの、がん細胞で発現が上昇する「がん精巣抗原」と呼ばれるタンパク質群の体細胞での機能に着目し、これらのタンパク質ががんの DNA 修復能を多様に制御していることを示してきた。例えば、がん精巣抗原 SYCP3 は、がん細胞において相同組換え修復分子 BRCA2 の機能を抑制して DNA 二本鎖切断の修復を阻害する (Hosoya et al, *EMBO Rep* 2012)。また、別のがん精巣抗原 SYCE2 は、細

胞核内のクロマチン関連タンパク HP1  $\alpha$  と複合体を形成して、HP1  $\alpha$  を DNA の密集領域であるヘテロクロマチンから引き離すことにより、がん細胞の DNA 二本鎖切断の修復能力を増加させ、放射線抵抗性を引き起こす (Hosoya et al, *Life Science Alliance* 2018)。これらの成果を踏まえ、引き続き、他のがん精巣抗原ががんのゲノム安定性の制御に果たす役割についての解析を進めるとともに、細胞核内微小環境や細胞周期制御と DNA 修復の機能連携について解析を行っている。

#### 出版物等

1. Tanaka Y, Kawazu M, Yasuda T, Tamura M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Transcriptional activities of DUX4 fusions in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 103, e522-e526, 2018.
2. Ishii M, Suehara Y, Sano K, Kohsaka S, Hayashi T, Kazuno S, Akaike K, Mukaiharu K, Kim Y, Okubo T, Takamochi K, Takahashi F, Kaneko K, Saito T. Proteomic signatures corresponding to the SS18/SSX fusion gene in synovial sarcoma. *Oncotarget* 9, 37509-37519, 2018.
3. Yachi K, Tsuda M, Kohsaka S, Wang L, Oda Y, Tanikawa S, Ohba Y, Tanaka S. miR-23a promotes invasion of glioblastoma via HOXD10-regulated glial-mesenchymal transition. *Signal Transduct Target Ther* 3, 33. doi: 10.1038/s41392-018-0033-6. eCollection 2018.
4. Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, Kojima S, Saka K, Iwase H, Kawazu M, Mano H. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. *Clin Cancer Res* 24, 5112-5122, 2018.
5. Asada S, Goyama S, Inoue D, Shikata S, Takeda R, Fukushima T, Yonezawa T, Fujino T, Hayashi Y, Kawabata KC, Fukuyama T,

- Tanaka Y, Yokoyama A, Yamazaki S, Kozuka-Hata H, Oyama M, Kojima S, Kawazu M, Mano H, Kitamura T. Mutant ASXL1 cooperates with BAP1 to promote myeloid leukaemogenesis. *Nat Commun* 9, 2733, 2018.
6. Kang C, Saso K, Ota K, Kawazu M, Ueda T, Okada H. JMJD2B/KDM4B inactivation in adipose tissues accelerates obesity and systemic metabolic abnormalities. *Genes Cells* 23, 767-777, 2018.
  7. Sato K, Kawazu M, Yamamoto Y, Ueno T, Kojima S, Nagae G, Abe H, Soda M, Oga T, Kohsaka S, Sai E, Yamashita Y, Inuma H, Fukayama M, Aburatani H, Watanabe T, Mano H. Fusion kinases identified by genomic analyses of sporadic microsatellite instability-high colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 25, 378-389, 2018.
  8. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Spontaneous transformation from EGFR and ALK wild-type lung adenocarcinoma to neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Oncol* 13, e126-e128, 2018.
  9. Konishi Y, Kawamata F, Nishihara H, Homma S, Kato Y, Tsuda M, Kohsaka S, Einama T, Liu C, Yoshida T, Nagatsu A, Tanino M, Tanaka S, Kawamura H, Kamiyama T, Taketomi A. Tumor budding and human chorionic gonadotropin- $\beta$  expression correlate with unfavorable patient outcome in colorectal carcinoma. *Med Oncol* 35, 104, 2018.
  10. Akaike K, Suehara Y, Kohsaka S, Hayashi T, Tanabe Y, Kazuno S, Mukaiharu K, Toda-Ishii M, Kurihara T, Kim Y, Okubo T, Hayashi Y, Takamochi K, Takahashi F, Kaneko K, Ladanyi M, Saito T. PPP2R1A regulated by PAX3/FOXO1 fusion contributes to the acquisition of aggressive behavior in PAX3/FOXO1-positive alveolar rhabdomyosarcoma. *Oncotarget* 9, 25206-25215, 2018.
  11. Tanabe Y, Suehara Y, Kohsaka S, Hayashi T, Akaike K, Mukaiharu K, Kurihara T, Kim Y, Okubo T, Ishii M, Kazuno S, Kaneko K, Saito T. IRE1 $\alpha$ -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcoma. *Oncotarget* 9, 14428-14443, 2018.
  12. Kawamata F, Nishihara H, Homma S, Kato Y, Tsuda M, Konishi Y, Wang L, Kohsaka S, Liu C, Yoshida T, Tanino M, Tanaka S, Kawamura H, Kamiyama T, Taketomi A. Chorionic gonadotropin- $\beta$  modulates epithelial-mesenchymal transition in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Pathol* 188, 204-215, 2018.
  13. Kohsaka S, Saito T, Akaike K, Suehara Y, Hayashi T, Takagi T, Kaneko K, Ueno T, Kojima S, Kohashi KI, Mano H, Oda Y, Yao T. Pediatric soft tissue tumor of the upper arm with LMNA-NTRK1 fusion. *Hum Pathol* 72, 167-173, 2018.
  14. Kohsaka S, Petronczki M, Solca F, Maemondo M. Tumor clonality and resistance mechanisms in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: implications for therapeutic sequencing. *Future Oncol* 15, 637-652, 2018.
  15. Miyazono K, Katsuno Y, Koinuma D, Ehata S, Morikawa M. Intracellular and extracellular TGF- $\beta$  signaling in cancer: Some recent topics. *Front Med* 12, 387-411, 2018.

# 骨免疫学

特任准教授

岡本一男

特任助教

寺島明日香

ホームページ <http://www.osteimmunology.com/kifu.html>

## 沿革と組織の概要

骨は身体の支柱を構成し身体運動を可能にする運動器の一部として働く。一方でカルシウムやリンなどのミネラル代謝と密接に関わる他、造血幹細胞や免疫系前駆細胞を維持し必要に応じて生体に動員する「一次リンパ組織」としての免疫機能も果たす。さらに骨と免疫系は、サイトカインや受容体、細胞内シグナル伝達因子といった多くの制御因子を共有しており、不可分な関係を築いている。こうした骨と免疫系の相互作用や共通制御機構を扱う新規学際領域として「骨免疫学」は創成され、特に関節リウマチの病態研究を中心に発展してきた。近年、関節リウマチ治療において TNF、IL-6 を対象にしたサイトカイン療法、CTLA4 阻害といった T 細胞を標的とした生物学的製剤の恩恵により、いまや関節破壊制御が可能な時代となった。骨免疫学研究から生み出された数々の知見はこうした医療開発にも還元され、臨床的にも骨免疫学の重要性が増しつつある。骨粗鬆症や変形性関節症、歯周病などの骨疾患や、自己免疫疾患や感染症などの免疫疾患の病態機構を理解する上で、骨と免疫の相互関係を包括して捉えることが必要であるといえる。

このように骨免疫学は、学問的な側面にとどまらず疾患制御という観点でも重要視され、基礎研究および製薬開発研究いずれにおいても国際的な

競争が激化してきている。こうした研究情勢の中、骨免疫学研究の発展に注力する新たな講座として、2016 年 5 月に株式会社ノエビア、中外製薬株式会社、あゆみ製薬株式会社の支援を受けて、本寄付講座が設立された。特任准教授として岡本一男が、特任助教として寺島明日香が着任し、骨代謝制御と免疫制御の両観点から、疾患克服に向けた病態誘導機構の解明及び創薬標的の同定に取り組み、新しい運動器疾患・免疫疾患制御の開発を目指している。

## 教育

本講座は東京大学大学院医学系研究科 免疫学と協力体制にあり、大学院生及び学部生 (MD 研究者育成プログラム履修生) など若手研究者の育成に務めている。また医学部 M1 免疫学講義および免疫学実習に参画し、本学の医学・生命科学教育に貢献している。

## 研究

骨免疫学視点を関節リウマチのみならず、様々な運動器疾患・免疫疾患に向け、病態形成の根幹に関わる骨-免疫間相互作用を包括的に解明することで、疾患克服に向けた研究基盤の構築を目指している。骨免疫制御に関与する新規因子の同定とその個体レベルでの意義を解明し、最終的には

新規薬剤開発や革新的治療法の確立につなげ、グローバルレベルでの人類の福祉や医療水準向上に結びつける。

## 主な研究成果

### 破骨細胞分化と RANKL シグナル

骨組織の恒常性は、骨の古い組織が分解されて新しい組織に置き換えられること（骨リモデリング）により維持され、それは骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収とのバランスによって制御されている。このバランスの破綻は、関節リウマチ、閉経後骨粗鬆症、癌骨転移などの骨量減少性疾患や大理石骨病などを引き起こす。破骨細胞は単球/マクロファージ系前駆細胞由来の多核巨細胞であり、骨基質に接着すると極性化し、酸やタンパク質分解酵素を分泌することで、骨を吸収する。その分化には、破骨細胞前駆細胞が骨芽細胞や骨細胞、滑膜線維芽細胞などの間葉系の支持細胞と接触し、RANKL と呼ばれるサイトカインからのシグナルを受け取ることが必要である。RANKL 及びその受容体である RANK の遺伝子欠損マウスは重篤な大理石骨病と歯の萌出不全を呈する。またヒトの常染色体劣性大理石骨病においても RANKL と RANK の機能喪失型変異が見出されている。関節リウマチや骨粗鬆症などの骨量減少疾患に対する有効な治療法開発に向け、RANKL シグナルを中心とした破骨細胞分化誘導機構の解明に取り組んでいる (Tsukasaki et al, *J Bone Miner Res*, 2016; Okamoto et al, *Physiol Rev*, 2017)。

現在、完全ヒト型 RANKL 抗体デノスマブは、骨粗鬆症や多発性骨髄腫およびがん骨転移による骨病変、さらには国内では関節リウマチの骨びらの治療として承認を受けている。しかしながら、抗体製剤処方に伴う高額な医療費は大きな問題であり、低分子医薬品の開発が緊喫とされている。我々はこれまで、RANKL シグナルに対する低分

子阻害剤の有効性を、マウスの疾患モデルを用いて検証してきた (Guerrini et al, *Immunity*, 2015)。2018 年度ではさらに、ヒト由来乳がん細胞株ならびにマウス由来メラノーマ細胞株を用いたがん骨転移マウスモデルにおいて、RANKL 低分子阻害剤の経口投与により、転移進行と骨組織の腫瘍進展が著明に抑制されることを実証した (Nakai et al, *Bone Res*, 2019)。

### 関節リウマチなどの自己免疫疾患に関わる T 細胞の制御機構

関節リウマチの病態は、樹状細胞による自己抗原の提示、自己反応性 T 細胞の誘導、Th17 細胞の分化の結果、滑膜の局所炎症と破骨細胞による骨吸収が亢進し、骨破壊が生じると考えられる。我々は以前、マウスの関節リウマチモデルの解析から、Foxp3 陽性 T 細胞の一部が炎症環境下で Foxp3 の発現を消失して Th17 細胞へ分化転換することを見出し、分化転換後の Th17 細胞 (exFoxp3Th17 細胞) が関節リウマチの滑膜炎と骨破壊の増悪要因であることを報告した (Komatsu et al, *Nat Med*, 2014)。さらにマウスの歯周病モデルを用いた解析から、歯周炎における歯槽骨破壊においても exFoxp3Th17 細胞が骨破壊誘導性 T 細胞として働くことを見出した。exFoxp3Th17 細胞は口腔細菌依存的に歯周炎組織に集積し、歯根膜線維芽細胞や骨芽細胞に作用して RANKL を誘導し破骨細胞活性化を促すと共に、抗菌免疫の誘導と歯の脱落を介した口腔細菌の感染防御にも携わることが判明した (Tsukasaki et al, *Nat Commun*, 2018)。

近年関節リウマチなどの自己免疫疾患において Jak 阻害剤が注目を浴びているが、我々は最近タンパク質アルギニンメチル化修飾を介した新たなサイトカイン-Jak シグナル制御機構を見出した。T 細胞特異的にタンパク質アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 を欠損させたマウスでは、胸腺の

T細胞発生は正常であるものの、末梢のCD4 T細胞、CD8 T細胞、制御性T細胞が著しく減少した。また興味深いことにナチュラルキラーT (NKT)細胞がほぼ完全に欠失しており、胸腺におけるNKT細胞の早期分化が強く障害されていた。IL-2、IL-7、IL-15はT細胞やNKT細胞の維持に必須のサイトカインであるが、いずれの受容体も共通受容体サブユニット $\gamma_c$ 鎖を有しており、Jak3の活性化を介して細胞内シグナル伝達を誘導する。PRMT5欠損T細胞とNKT細胞では、 $\gamma_c$ 鎖またはJak3の発現が著しく阻害されており、そのため $\gamma_c$ 鎖-Jak3シグナルが強く障害される。PRMT5は、RNAスプライシングの制御因子Smタンパク質をアルギニンメチル化修飾することで、 $\gamma_c$ 鎖とJak3 mRNAの効率的なスプライシングを促し、T細胞及びNKT細胞の維持に関わることが判明した (Inoue et al, *Nat Immunol*, 2018)。本成果により pre-mRNA スプライシングを介した新たなサイトカイン-Jak 制御機構を明らかにすることができた。

#### 骨髄における骨芽細胞による免疫制御

骨髄内の造血幹細胞の自己複製能や多分化能の維持には、造血幹細胞ニッチと呼ばれる特別な微小環境が必要とされる。造血幹細胞ニッチに関する研究分野は国際的に非常に競争が激しく、これまでCAR細胞 (CXCL12を発現する特殊な細胞) やレプチン受容体陽性血管周囲間質細胞、Nestin陽性間葉系幹細胞、神経系細胞といった細胞群が造血幹細胞制御に関わると報告されてきた。一方、約10年前に骨芽細胞の増減と造血幹細胞の細胞数との相関性が示され、骨芽細胞による造血幹細胞制御が報告されたものの、これまで統一した結果は得られておらず、骨芽細胞性ニッチの重要性については不明な点が多い。我々は骨芽細胞を特異的に欠損させた遺伝子改変マウスを作成し、骨髄造血における骨芽細胞の生理学的役割を

検討した。その結果、骨芽細胞特異的欠損マウスでは骨髄の造血幹細胞数に影響しないものの、末梢のリンパ球および骨髄のリンパ球共通前駆細胞の数が減少することが判明した。骨芽細胞はIL-7を産生することで、骨髄中の共通リンパ球前駆細胞の維持に寄与することを見出した。敗血症などの急性炎症時におこるリンパ球減少症が、こうした骨芽細胞によるリンパ球前駆細胞制御の破綻に起因することも判明し、骨による免疫制御という新たな骨-免疫間相互作用の一端を明らかにすることができた (Terashima et al, *Immunity*, 2016)。

### 出版物等

#### 原著論文 (英文)

1. Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H. Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Prevents Bone Ageing. *Cell Metabolism*, 29: 1-11, 2019
2. Nakai Y, Okamoto K\*, Terashima A, Ehata S, Nishida J, Imamura T, Ono T, Takayanagi H.\* (\*: corresponding authors) Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis. *Bone Research*, 7: 1, 2019
3. Inoue M, Okamoto K, Terashima A, Nitta T, Muro R, Negishi-Koga T, Kitamura T, Nakashima T, Takayanagi H. Arginine methylation controls the strength of  $\gamma_c$  family cytokine signaling in T cell maintenance. *Nature Immunology*, 19: 1265-1276, 2018
4. Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9: 1, 2019

# コンチネンス医学講座

## 特任教授

井川靖彦

## 特任講師

相澤直樹

ホームページ <http://cont-med.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

コンチネンス医学講座は、泌尿器外科学分野を協力講座として、平成22年7月1日に新設された寄付講座である。平成25年7月および平成28年7月に講座継続設置が承認され、現在に至っている。

「コンチネンス」というのは、英語の失禁（incontinence）の反対語である禁制（continence）を片仮名で標記したものである。この「コンチネンス」のもつ本来の意味は、我慢できる・自制心のある、といったものであるが、こと排泄に限ると、失禁しない状態を意味する。しかし、広い意味では、「身体的・社会的に排泄障害のない状態」を指す。従って、「コンチネンス医学」は「排泄障害の予防・治療・管理に関する医学」を意味することになる。

本講座は、この「コンチネンス医学」に特化した世界でも例をみない研究講座で、排泄障害を基礎医学的・臨床的・社会的側面から総合的に捉え、その病態の解明、新規治療の開発、ケア方法の改善、患者のQOLの向上などを通して、コンチネンス医学の発展に寄与することを目指している。

尿失禁、頻尿、排尿困難、大便失禁、便秘といった排泄の問題は、生命に直接関わることはまれであるが、本人はもとより周囲の家族や介護者にとっても、日常生活上大きな支障となり、生活の

質（QOL）を著しく低下させる要因となっている。また、排泄をしている姿・音・臭いを他者に知られることは恥ずかしい思いがあり、「いくつになってもシモの世話だけは受けたくない。」といったように、排泄の問題は、根源的に人間の尊厳に関わるものでもある。排泄障害はこれまで、排尿障害は泌尿器科医が担当し、排便障害は大腸肛門専門医が担当するといったように、診療科単位で個別に扱われてきたが、本来、排泄の問題は、これらの専門医に加えて、リハビリテーション医、皮膚・排泄ケア（WOC）認定看護師、作業療法士、理学療法士、保健師、介護士、社会福祉行政の専門家などの多職種が関わって、全人的に、かつ、統合的に取り組むべき対象である。現在の講座の研究テーマは、主に下部尿路機能やその障害に関する基礎研究が多いが、今後は、このような視点から、関連する多くの職種の専門家が連携して統合的な排泄ケア・システムを構築することも目指したい。

## 診療

井川は、泌尿器科・男性科において、難治性排尿障害、小児泌尿器科疾患を主体とした専門外来を担当している。

さらに、難治性排泄障害に対する先進医療の提供と排泄障害に対する集学的診療・ケアの実践を

目指して、附属病院内に、多職種の連携による横断的な診療システムの構築に着手している。

## 教育

医学部学生の「泌尿器科学」の系統講義およびクリニカル・クラークシップを分担担当している。

## 研究

当講座では、下部尿路機能の制御機構と様々な下部尿路機能障害の病態生理を解明する研究を行っている。

特に、膀胱知覚伝達機構の解明、過活動膀胱の発症機序の同定、間質性膀胱炎の病態解析、加齢やメタボリック症候群における下部尿路機能障害の病態解析、下部尿路機能障害の新規薬物療法の開発などを主な研究テーマとしている。

## 出版物等

1. Igawa Y, Aizawa N, Michel MC.  $\beta(3)$ -Adrenoceptors in the normal and diseased urinary bladder - what are the open questions? *Br J Pharmacol*. 2019 Mar 14. doi: 10.1111/bph.14658. [Epub ahead of print] Review
2. Akiyama Y, Maeda D, Katoh H, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Sato Y, Kawai T, Goto A, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Igawa Y, Ishikawa S, Fukayama M, Kume H, Homma Y. Molecular Taxonomy of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Based on Whole Transcriptome Profiling by Next-Generation RNA Sequencing of Bladder Mucosal Biopsies. *J Urol*. 2019 Mar 13: 101097JU0000000000000234. doi:10.1097/JU.0000000000000234. [Epub ahead of print]
3. Kamei J, Watanabe D, Homma Y, Kume H, Igawa Y. Feasibility of approximate measurement of bladder volume in male patients using the Liliun  $\alpha$ -200 portable ultrasound bladder scanner. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019 Mar 10. doi:10.1111/luts.12258. [Epub ahead of print]
4. Suzuki M, Miyazaki H, Kamei J, Yoshida M, Taniguchi T, Nishimura K, Igawa Y, Sanada H, Homma Y. Ultrasound-assisted prompted voiding care for managing urinary incontinence in nursing homes: A randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb;38(2):757-763.
5. Aizawa N, Ohshiro H, Watanabe S, Kume H, Homma Y, Igawa Y. RQ-00434739, a novel TRPM8 antagonist, inhibits prostaglandin E2-induced hyperactivity of the primary bladder afferent nerves in rats. *Life Sci*. 2019 Feb 1;218:89-95
6. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Okitsu A, Hamada T, Kobayashi A, Kuroishi K. Long-term safety and efficacy of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: A multicenter, randomized study in Japan (MILAI II study). *Int J Urol*. 2019 Mar;26(3):342-352
7. Yoshida M, Matsunaga A, Igawa Y, Fujimura T, Shinoda Y, Aizawa N, Sato Y, Kume H, Homma Y, Haga N, Sanada H. May perioperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promote early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy? *Neurourol Urodyn*. 2019 Jan;38(1):158-164.
8. Kamei J, Aizawa N, Nakagawa T, Kaneko S, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Attenuated Lipopolysaccharide-induced inflammatory

- bladder hypersensitivity in mice deficient of transient receptor potential ankin1. *Sci Rep.* 2018 Oct 23;8(1):15622. doi: 10.1038/s41598-018-33967-x.
9. Aizawa N, Watanabe D, Fukuhara H, Fujimura T, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Inhibitory effects of silodosin on the bladder mechanosensitive afferent activities and their relation with bladder myogenic contractions in male rats with bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn.* 2018 Aug;37(6):1897-1903
  10. Aizawa N, Fujimori Y, Kobayashi JI, Nakanishi O, Hirasawa H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. KPR-2579, a novel TRPM8 antagonist, inhibits acetic acid-induced bladder afferent hyperactivity in rats. *Neurourol Urodyn.* 2018 Jun;37(5):1633-1640
  11. Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Extent of Hunner lesions: The relationships with symptom severity and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients. *Neurourol Urodyn.* 2018 Apr;37(4):1441-1447
  12. Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H, Sugihara T, Nakagawa T, Kume H, Igawa Y, Homma Y. Predictors of Early Continence after Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Low Urin Tract Symptoms.* 2018 Sep;10(3):287-291

# コンピュータ画像診断学／予防医学

## 特任教授

林直人

## 特任准教授

宇野漢成、吉川健啓

## 特任助教

浅羽研介、前田恵理子、三木聡一郎、渡邊綾、相馬桂、小山雄広

## 特任研究員

野村行弘、竹永智美、村田仁樹

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/computer.html>

## 沿革と組織の概要

コンピュータ画像診断学／予防医学講座は、2005年5月に開講した。放射線医学講座を親講座とする寄付講座である。当講座は特任准教授3名と寄付講座教員5名、特任研究員2名で構成されているが、その他に検診部門では検診業務に従事する医師、看護師、放射線技師、臨床検査技師、事務職員など約50名の職員が存在する。

当講座の研究目的は、下記の通りである。

- 1) データベース構築: 長期にわたる経過観察が可能な受診者を対象として、高度な検査内容からなる健康診断を定期的に施行し、詳細かつ信頼性の高いデータベースを構築する。特に先進的な画像診断機器である FDG-PET、多列 CT 及び 3T-MRI を用いて、全身の微細な初期病変の検出を可能とする体積データを収集する。
- 2) 大量画像データ処理方法の研究: 検査日・種類の異なる画像を1つの多次元データとして取り扱うための基本的な画像処理機能を開発する。さらに大量の多次元データの中から微細な異常所見を自動的に検出するアルゴリズムの研究を行う。

- 3) コホート研究: データベースを経時的に解析し、上記手法により自動的に検出される様々な異常所見の疾病予測における臨床的有用性について検証する。

## 診療

当講座はコンピュータ画像診断学／予防医学検診部門の診療を担当している。この検診部門では株式会社ハイメディックから委託された検診を行っており、東大病院としては検診受診者の募集を行っていない。検診場所は中央診療棟2の9階であり、一般的な検診項目に加えて、PET (陽電子断層撮影) や超高磁場の MRI (磁気共鳴画像)、多列 CT、超音波検査やマンモグラフィーを導入している。

## 教育

現在、コンピュータ画像診断学／予防医学講座としては学生の受け入れを行っていないが、放射線医学講座の大学院生や研修医などの学生教育に協力している。研究テーマとして CAD をはじめとする画像処理の研究、あるいは、検診データを

用いた疫学的研究を行う場合には積極的な支援を行っている。

## 研究

### 1) 検診データベースの構築：

独自の検診システムを開発し、日常の検診業務の運営や検診データの入力に活用している。この検診システムは現在も改良を重ねている。検診で撮像された画像は病院のPACSに保存されている。研究目的に限って使用される医用画像は検診部門内に設置された独自のPACSに保存されている。

### 2) 画像処理ソフトウェア開発：

われわれは統合的ソフトウェア開発環境を構築した。このシステムは臨床サイドと研究サイドに分かれており、後者ではデータが匿名化されている。臨床サイドのシステムではソフトウェア開発のための症例登録と、開発されたソフトウェアの臨床応用が行われる。研究サイドではソフトウェアを開発するための典型症例の取出しと、集積された症例によるソフトウェアのテスト環境が整備されている。

### 3) ソフトウェアの臨床評価と応用、疫学的研究：

検診データベースに基づいた研究が他の様々な専門領域の研究者と共同で行われている。検診データのうち画像に関しては、開発されたソフトウェアを利用して解析されている。

changes in the pelvic organ position and vaginal cross-sectional area in the general population. Clin Imaging 2018;50:86-90.

(3) Oshina M, Horii C, Hirai S, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Hayashi N, et al. Comparison of Freehand Sagittal Trajectories for Inserting Pedicle Screws Between C7 and T5. Clin Spine Surg 2018 Aug;31(7):E357-E362.

(4) Anno M, Oshima Y, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kato S, Soma K, Oka H, Hayashi N, et al. Prevalence and Natural Course of Transverse Ligament of the Atlas Calcification in Asymptomatic Healthy Individuals. Spine (Phila Pa 1976) 2018 Dec 15;43(24):E1469-E1473.

## 出版物等

(1) Nakao T, Hanaoka S, Nomura Y, Sato I, Nemoto M, Miki S, Maeda E, Yoshikawa T, Hayashi N, et al. Deep neural network-based computer-assisted detection of cerebral aneurysms in MR angiography. J Magn Reson Imaging 2018 Apr;47(4):948-953.

(2) Naganawa S, Maeda E, Hagiwara A, Amemiya S, Gono W, Hanaoka S, Yoshikawa T, et al. Vaginal delivery-related

# 在宅医療学

## 特任准教授

山中 崇

## 特任助教

木棚 究

## 特任研究員

片山成仁、黒川達也、加瀬義高、水木麻衣子

## 学術支援職員

工藤里美

ホームページ <http://chcm.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

2013年度～2017年度、医学部在宅医療学拠点  
が文部科学省未来医療研究人材養成拠点形成事業  
に取り組んできた教育、研究成果を引き継ぎ、さ  
らに発展的に取り組むため、2018年4月在宅医  
療学講座が設立された。本講座は野口和輝氏、株  
式会社JSH、日本在宅医療株式会社、東和薬品株  
式会社、沢井製薬株式会社、株式会社アクティオ  
の寄付により東京大学医学部附属病院22世紀医  
療センターに設立された寄付講座で、老年病科を  
協力講座としている。

今日、高齢化が進行し在宅医療の必要性がますます高くなっている。在宅医療に関する医師の卒前・卒後教育を行いながら、在宅医療の学問体系化を目指し、在宅医療に関する研究を推進している。

## 教育

卒前教育ではM3～M4に対する地域医療学実習(クリニカルクラークシップⅡ期、必修)を担当し、学生の希望や居住地等を考慮しながら、地域の医療機関と連携して実習プログラムを作成し

ている。学生は初日にオリエンテーションを受けたのち、2週間地域の診療所、訪問看護ステーション、居宅介護支援事業所で在宅医療に関する実習を行う。2018年度、実習を行った学生からの評価による東京大学医学部学生臨床実習ベスト診療科賞 クリニカル・クラークシップⅡ期3位を受賞した。

卒後教育では臨床研修医2年目に実施する地域医療研修において在宅医療の研修を希望する研修医に対し、地域の診療所と連携して実習プログラムを作成している。

## 研究

主な研究テーマは以下の通りである。

- 1) 在宅医療に関する教育プログラムの開発および教育効果の検証
- 2) 在宅医療の症例登録研究
- 3) 在宅医療を受ける患者・介護者のQOL、予後に関する追跡調査
- 4) 在宅医療における薬剤治療に関する研究
- 5) 在宅医療における医療・ケア技術に関する研究

## 6) 精神科在宅医療に関する研究

## 出版物等

## 英文論文

1. Yamanaka T, Hirota Y, Noguchi-Watanabe M, Tamai A, Eto M, Iijima K, Akishita M. Changes in attitude of medical students toward home care during a required 2-week home care clinical clerkship program. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(4):655-656.

## 和文論文・総説・書籍

1. 玉井杏奈、大西弘高、野口麻衣子、土屋瑠見子、弘田義人、山中 崇、飯島勝矢：地域医療学実習における多職種模擬カンファレンスカリキュラムの開発とその改変プロセス、医療職の能力開発 2018;6(1):31-42.
2. 山中 崇、小谷和彦：在宅臨床検査と深部静脈血栓症、臨床検査 2018;62(11):1535-1539.
3. 山中 崇：(在宅医療と腎泌尿器疾患) 高齢者の診かた 非がん患者の緩和ケアと看取り、腎臓内科・泌尿器科 2018;8(1):44-48.
4. 山中 崇：(高齢者医療ハンドブック-高齢者医療におけるダイバーシティへの対応) (第XI章) 高齢者の在宅医療とエンドオブライフケア 在宅医療の有用性のエビデンス、内科 2018;121(4):1031-1034.
5. 山中 崇：(老年医学(上) -基礎・臨床研究の最新動向-) 高齢者の在宅医療 在宅医療の発展に向けた研究と教育、日本臨床 2018;76 (増刊5) 老年医学(上):486-491.

## 国外の学会等での発表・招待講演

1. Yamanaka T, Hirota Y, Furuta T, Iijima K, Akishita M: Trajectories of Quality of Life and Well-being in Elderly Home Care Patients. American Geriatrics Society 2018 Annual Scientific Meeting. *J Am Geriatr Soc* 2018;66(Suppl2):S54. 2018. Orlando, FL, USA.

2. Osawa I, Yoneda A, Ishii S, Yamaguchi K, Yamaguchi Y, Tsuji K, Yamanaka T, Akishita M: Medication prescription in home visits by physicians. American Geriatrics Society 2018 Annual Scientific Meeting. *J Am Geriatr Soc* 2018;66 (Suppl2):S276. 2018. Orlando, FL, USA.
3. Yamanaka T: International symposium of home-based care: Delivery and payment models (Panelist). 第一期在宅医療国際研修. 2018. 山東大学、済南、中国.
4. Yamanaka T: Home care medicine education. 第一期在宅医療国際研修. 2018. 山東大学、済南、中国.
5. Yamanaka T: Home-based medical care in Japan. 第一期在宅医療国際研修. 2018. 山東大学、済南、中国.

# 重症心不全治療開発講座

## 特任准教授

波多野 将

## 特任講師

網谷 英介

## 特任助教

野村 征太郎

## 特任研究員

候 聡志

藤原 隆行

## 客員研究員

加藤 尚子

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~heart-f/>

## 沿革と組織の概要

本寄付講座の目的は「重症心不全研究対策の推進」であり、「重症心不全の集学的診断・治療戦略の研究」および「重症心不全に対応した先端的医療システムの構築」を研究目標としている。重症心不全治療を支える以下の柱を中心に、集学的診断・治療戦略の研究を行い、重症心不全に対応した先端的医療システムを構築することを計画している。

中でも、特に本邦において早急にとりくむ必要性の高い研究項目は、①補助人工心臓（VAD）Destination Therapy プログラムの確立と臨床的有効性の検討、②小児（新生児・乳児）心臓移植プログラムの確立・普及、③重症心不全薬物治療体系の確立：特に補助人工心臓治療症例に対するLVAD 離脱を含めた薬物治療体系（ $\beta$ -blocker, ACEI, spironolactone, digitalis, amiodolon hANP, PDEⅢ阻害薬, PDEV阻害薬 etc）の確立と臨床的有効性の検討であると考えている。また、

リアルタイム三次元超音波診断装置は重症心不全の診断および治療効果の評価に必要な高度な心機能情報を提供することにより、早期の臨床導入を推進している。

本寄付講座における先端的医療システムの構築により、入退院を繰り返す高齢者を含めた重症心不全患者の在宅治療・社会復帰が促進される効果が期待される。また、海外渡航移植に依存してきた小児（新生児・乳児）心臓移植においても、ようやく本邦でも症例が増加しており、今後の発展が期待される。

また、「重症心不全」の構成要素として、左心不全のみならず右心不全も重要であり、近年特に注目を集めている。LVAD 装着後の右心不全は解決すべき大きな課題であると考えている。また、右心不全の原因として肺高血圧症も重要な問題である。東大病院は 2014 年より肺移植の実施施設にもなったため、特に重症の肺高血圧の患者が多く紹介されるようになった。本講座では、そのよ

うな重症肺高血圧患者に対する至適医療を構築することも目的としている。

## 診療

### 1. 心臓移植治療

心臓移植後の症例は、原則的には月一回の外来診療を受けている。臨床的な拒絶反応の有無にかかわらず、移植後半年以内は毎週～月一回の心筋生検、1年以後は年一回の心筋生検のため入院治療を受け、臨床的或いは心筋生検所見で拒絶反応が見られた場合は、入院治療を行っている。平成22年7月に臓器移植法が改正され、以降国内移植は急増している。

### 2. 補助人工心臓治療

#### ①東大病院における補助人工心臓治療

東京大学医学部附属病院では最大限の内科治療に抵抗性を示す重症心不全に対して積極的に補助人工心臓治療を行っている。従来の対外設置型だけでなく、植込型の補助人工心臓治療を推進している。現在、EVAHEART、HeartMate II、Jarvik 2000、HVAD、HeartMate3の5機種が使用可能であり、患者の体格・臨床症状・全身状態を鑑みてデバイスを適時使い分けている。また、デバイス選択方法や最適な患者選択、最適な治療時期を検討しながら決定している。さらに、自己心機能が改善する事によるデバイスの離脱も積極的に進んでおり、これを推進する治療戦略を検討している。

#### ②協力病院における補助人工心臓治療

東大病院における移植の発展のためには、心臓移植待機症例の長期補助人工心臓治療は極めて重要である。現時点では移植症例のほぼ全例が補助人工心臓ブリッジ(BTT)症例であり、ブリッジ期間は平均1400日以上におよぶ。平成23年3月までは保険償還可能な補助人工心臓は体外設置型のみであり、移植まで入院治療を要した。しかし、

平成23年4月以後、植込型補助人工心臓によるBTTを積極的に行い在宅治療に移行することで、体外設置型補助人工心臓による長期入院は激減し、移植待機患者の多くは自宅待機、さらには復職ができるようになった。

### 3. 肺高血圧治療

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は極めて予後不良の疾患であったが、この10年の間に次々と新しい治療薬が登場し、その治療成績は飛躍的に改善した。現在では内服、吸入、皮下注、静注といった様々な投与経路で10を超える薬剤が使用可能となったが、それらの薬剤をどのタイミングで、どのように組み合わせるのが良いのかは未だに明らかではない。東大病院も他施設共同のレジストリーに参加するなどしてPAHにおける至適医療構築のための取り組みを行っている。また、先にも述べた通り現在東大病院は肺移植の実施施設にもなっている。移植実施施設として、重症肺高血圧患者の受け入れも広くおこなっている。

## 教育

学部教育としては心臓外科と協力してM4臨床統合講義学を行っている。内容は、重症心不全に対する心臓移植・補助人工心臓治療を中心とした非薬物治療を担当している。

M3で行われるBSLでは、学生1人が2名の患者を担当し、補助人工心臓診療チームと行動を共にする。見学ではなく、積極的な参加型の実習を目指し、術前診断・管理、手術、術後管理を一貫した流れの中で学べるように配慮している。また2週間のBSLの間には2単位のクルズスを担当し、心臓移植・補助人工心臓治療・心臓再生医療に関する基礎知識を学習する。M3の最後に行われるクリニカルクラークシップでは参加型実習を徹底して、補助人工心臓チームの一員として診療に参加して、日常的な補助人工心臓症例の創部管理や

心不全薬物治療・心臓リハビリテーション実習を含んだ実際的な内容としている。

## 研究

基礎研究の分野では近年ゲノム科学の発展が著しいが、我々はこれを重症心不全の臨床に応用すべく、癌ゲノム解析で世界をリードする東京大学先端科学技術研究センターの油谷浩幸教授と共同で2010年から、世界的にも最先端の重症心不全ゲノム科学研究を行っている。特に、下記のテーマについて重点的に取り組んでおり、既に多くの学会・論文発表を行っている。

- 1) 全国心筋症患者の網羅的なゲノム解析
- 2) マウス心不全モデルとゲノム科学を統合した革新的な解析技術の開発
- 3) 重症心不全患者のゲノム科学による個別の病態解明

## 出版物等

### ● 論文、著書（英文、原著）

#### 英文論文

1. Ko T, Fujita K, Nomura S, Uemura Y, Yamada S, Tobita T, Katoh M, Satoh M, Ito M, Domoto Y, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Morita H, Fukayama M, Aburatani H, Komuro I. Quantification of DNA Damage in Heart Tissue as a Novel Prediction Tool for Therapeutic Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019 ;4(6):670-680.
2. Bujo S, Amiya E, Kojima T, Yamada S, Maki H, Ishizuka M, Uehara M, Hosoya Y, Hatano M, Kubota A, Toda T, Komuro I. Variable Cardiac Responses to Immunosuppressive Therapy in Anti-Mitochondrial Antibody-Positive Myositis. *Can J Cardiol.* 2019 ;35(11):1604.e9-1604.e12.
3. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K,

- Kihara Y, Goto Y, Komuro I, Saiki Y, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Sawa Y, Shiose A, Shimizu W, Shimokawa H, Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, Murohara T, Momomura SI, Yano M, Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, Yoshimura M, Akiyama M, Anzai T, Ishihara S, Inomata T, Imamura T, Iwasaki YK, Ohtani T, Onishi K, Kasai T, Kato M, Kawai M, Kinugasa Y, Kinugawa S, Kuratani T, Kobayashi S, Sakata Y, Tanaka A, Toda K, Noda T, Nochioka K, Hatano M, Hidaka T, Fujino T, Makita S, Yamaguchi O, Ikeda U, Kimura T, Kohsaka S, Kosuge M, Yamagishi M, Yamashina A; Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. *JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version.* *Circ J.* 2019 ;83(10):2084-2184.
4. Minatsuki S, Hatano M, Maki H, Takimoto E, Morita H, Komuro I. Analysis of Oxygenation in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Using Dead Space Ratio and Intrapulmonary Shunt Ratio. *Int Heart J.* 2019 ;60(5):1137-1141.
  5. Ikeda N, Hatano M, Nagamatsu T, Nakamura M. Successful right heart remodelling and subsequent pregnancy in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension undergoing balloon pulmonary angioplasty: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2019 ;3(2). pii: ytz063.
  6. Minatsuki S, Kiyosue A, Koderia S, Hara T, Saito A, Maki H, Hatano M, Takimoto E, Ando M, Komuro I. Effectiveness of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension despite having lesion types suitable for surgical treatment.

- J Cardiol. 2019. pii: S0914-5087(19)30221-7.
7. Akazawa H, Toko H, Harada M, Ueda K, Kodera S, Kiyosue A, Fujiu K, Hatano M, Daimon M, Ando J, Takimoto E, Morita H, Komuro I. Overview of the 83<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society - Renaissance of Cardiology for the Creation of Future Medicine. *Circ J*. 2019 ;83(9):1829-1835.
  8. Watanabe A, Amiya E, Hatano M, Watanabe M, Ozeki A, Nitta D, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Saito A, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I. Significant impact of left ventricular assist device models on the value of flow-mediated dilation: effects of LVAD on endothelial function. *Heart Vessels*. 2019. (In Press)
  9. Sawada N, Kawata T, Daimon M, Nakao T, Hatano M, Maki H, Kimura K, Hirokawa M, Ishiwata J, Xu B, Yatomi Y, Komuro I. Detection of Pulmonary Hypertension with Systolic Pressure Estimated by Doppler Echocardiography. *Int Heart J*. 2019; 60(4): 836-844.
  10. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Hosoya Y, Fujii E, Kamon T, Kojima T, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Ono M, Komuro I. Clinical impact of newly developed atrial fibrillation complicated with longstanding ventricular fibrillation during left ventricular assist device support: A case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 ;19(1):151.
  11. Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Nitta D, Maki H, Bujo C, Saito A, Hosoya Y, Minatsuki S, Hara T, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Morita H, Ono M, Komuro I. Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail*. 2019 ;6(3):526-535
  12. Saito A, Amiya E, Hatano M, Shiraishi Y, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ikeda Y, Morita H, Ono M, Komuro I. Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J*. 2019. (In Press)
  13. Tsuji M, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I. Emergency percutaneous coronary intervention for left main trunk thrombus following orthotopic heart transplantation. *ESC Heart Fail*. 2019 ;6(3):575-578.
  14. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J*. 2019 ;83(4):842-945.
  15. Minatsuki S, Takeda N, Soma K, Katoh M, Maki H, Hatano M, Takimoto E, Manabe I, Komuro I. Murine Model of Pulmonary Artery Overflow Vasculopathy Revealed Macrophage Accumulation in the Lung. *Int Heart J*. 2019 ;60(2):451-456.

- 
16. Tsuji M, Hatano M, Yamauchi H, Ono M, Komuro I. Multiple arteriovenous fistulas after laser lead extraction in heart transplant patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 ;20(5):511.
  17. Ito M, Hara H, Takeda N, Naito AT, Nomura S, Kondo M, Hata Y, Uchiyama M, Morita H, Komuro I. Characterization of a small molecule that promotes cell cycle activation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2019 ;128:90-95.
  18. Satoh M, Nomura S, Harada M, Yamaguchi T, Ko T, Sumida T, Toko H, Naito AT, Takeda N, Tobita T, Fujita T, Ito M, Fujita K, Ishizuka M, Kariya T, Akazawa H, Kobayashi Y, Morita H, Takimoto E, Aburatani H, Komuro I. High-throughput single-molecule RNA imaging analysis reveals heterogeneous responses of cardiomyocytes to hemodynamic overload. *J Mol Cell Cardiol*. 2019 ;128:77-89.
  19. Nomura S. Genetic and non-genetic determinants of clinical phenotypes in cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2019;73(3): 187-190.

# 生物統計情報学

## 特任教授

小出大介

## 特任准教授

平川晃弘

## 特任講師

坂巻顕太郎

## 特任助教

大野幸子

ホームページ <http://biostatistics.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

生物統計学 (Biostatistics) は、医療・健康科学分野を対象とした応用統計学であり、臨床研究や疫学研究における研究デザインと統計解析の方法論を研究する学問である。わが国では、欧米に比べて臨床研究の実施体制の整備が遅れているが、その原因のひとつが生物統計学を専門とする統計家 (生物統計家、Biostatistician) の不足であると言われている。

このような背景の下、2016年7月、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development, AMED) は、「生物統計家育成支援事業」の公募を開始した。本事業は、医療機関等で臨床研究のデザインと解析の実務に従事する生物統計家の育成を目的としており、東京大学大学院と京都大学大学院が選定された。

東京大学では、2018年4月に大学院情報学環・学際情報学府に生物統計情報学コース (修士課程) を設置されることとなり、2017年3月に医学系研究科に設置された生物統計情報学講座が、同研究科公共健康医学専攻生物統計学分野と協同して

その運営にあたる。また、学生は修士課程在学中に、医療機関で統計関連業務のOJT (On-the-Job Training) を受けることになっており、東京大学医学部附属病院および国立がん研究センターの生物統計家が担当する。なお、本コースの修士課程修了者には「修士 (学際情報学)」の学位が授与される。

このように、生物統計情報学講座は、情報学環・学際情報学府の生物統計情報学コースの学生に対して、生物統計学の知識だけではなく、臨床研究を実施するための幅広い実務能力 (研究デザイン立案、計画書作成、統計解析、プログラミング、報告書作成等) を習得するための専門教育を実施する。当コースの座学・実習・研究をとおして、医療関係者と協同して質の高い研究を推進できる、高いコミュニケーション能力と倫理観を有する生物統計家を育成する。

## 教育

### 1) 生物統計情報学コースにおける教育

生物統計情報学コースにおける座学では、以下の授業科目をとおして、生物統計家に必要な幅広い

い知識・スキルを教育する。そのカリキュラムは、学際情報学府の必修科目と併せて 28 科目 42 単位で構成される。なお、42 単位の約 90%以上に相当する 38 単位以上を履修した学生に対しては、修了時に、学位記と併せて生物統計家育成支援事業教育プログラム修了証明書を発行する。

### 【生物統計学関連科目】

線型推測論、カテゴリカルデータ解析、生存時間解析、経時データ解析、ベイズ統計学、多重比較法、多変量解析、因果推論、欠測データ解析、確率過程と時系列解析、ファーマコメトリクス、統計プログラミング、遺伝子とゲノム解析

### 【臨床研究・疫学関連科目】

臨床試験方法論、疫学研究のデザインと解析、研究倫理とガイドライン、医学研究データマネジメントと CDISC 標準、臨床医学概論、医薬品評価科学、メディカルライティング、医療技術評価学演習

また、東京大学医学部附属病院と国立がん研究センターで実施する OJT は、修士課程 2 年間をととして実施される。各機関の生物統計家が開発した OJT プログラムは、座学では学ぶことのできない、臨床研究に係る実務能力を養うことができる。具体的には、修士課程 1 年目は、東京大学医学部附属病院において、臨床研究のデザインと解析について議論する会議への参加や、医師等を対象とした統計コンサルティング業務のサポート等をととして、実務家としての基本業務に関するトレーニングを受ける。修士課程 2 年目は、国立がん研究センターにおいて、臨床研究のデザインや解析計画を立案し、さらに実際の臨床研究データを解析するなど、より実践的なトレーニングを受ける。

このような教育プログラムを受けた本コースの

修了生は、生物統計業務を担う実務家として、臨床研究実施機関・研究センター等での活躍が期待される。

### 2) 医療関係者や生物統計家を対象としたセミナー及びシンポジウムの開催

生物統計家育成支援事業では、臨床研究に従事する医師、看護師、臨床研究コーディネータ、モニター、データマネージャや生物統計家を対象としたセミナーおよびシンポジウムを実施していく。臨床研究に従事する医療関係者には、臨床研究の実施に必要な生物統計学の基礎を整理した教育セミナーを、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センターと協同して定期的実施していく予定である。また、アカデミアや製薬企業等の生物統計家には、生物統計学の最新の知見等を提供するシンポジウムを開催する。

## 研究

主として、以下のような研究に取り組んでいる。

### 1) 臨床試験のデザインと統計的方法論の研究開発

様々な統計的または実務的条件下で、臨床試験をより効率的に実施するためのデザインについて研究を行っている。その研究領域は非常に幅広く、例えば、がん領域の早期探索ベイズ流デザイン、バイオマーカーを利用した臨床試験デザイン、アダプティブデザイン、臨床試験におけるベイズ統計学の利用に関する研究、多重比較法について重点的に研究を行っている。

### 2) 疫学的方法論の研究開発

疫学は、健康・疾病に関する事象を集団の中で計量的に捉え、これらの原因や影響因子を評価し、最終的には予防手段につなげる実践の学問である。疫学は、古くは感染症の疫学から始まり、現在ではがん・循環器疾患などの生活習慣病の疫学につ

いて重点的に研究が行われている。また、我が国における各種医療データベースシステムの基盤整備も急速に進みつつあり、データベースを利用した様々な疫学研究、薬剤疫学研究、臨床における判断の根拠を与える臨床疫学研究も重要になってきている。

### 3) 薬剤疫学

薬剤疫学は、人の集団における薬物の使用とその効果や影響を研究する学問である。近年の病院情報システムや電子カルテから得られるデータを用いて、有効性、リスク、コストに関する研究に取り組んでいる。

### 4) 臨床疫学

臨床疫学は、臨床の問題を扱うという点で極めて臨床的であると同時に、疫学の手法を用いるという点で極めて公衆衛生的な学問である。医学の国際的潮流である EBM (Evidence-based medicine, 根拠に基づく医療) を実践する基盤となる学問領域として、その重要性は増大している。

### 5) 医療情報学

医療情報学とは、診療・医学研究・医学教育・医療行政など医学のすべての分野で扱われるデータ・情報・知識をその医学領域の目的に最も効果的に利用する方法を研究する科学である。近年、バイオインフォマティクスなどゲノム領域の進展や、さらにバーチャルリアリティや人工知能 (AI) など新たな技術の導入もなされるようになっており、医療情報学の取り扱う領域は大きな広がりを見せている。

### 6) 計算代数統計学

計算代数統計学は、統計的問題の背後にある代数的・組合せ論的構造を積極的に活用することで、問題に対する解決手法を与え、その数理解理解を

深める学問領域であり、特に、マルコフ基底の理論とその正確検定への応用やホロノミック勾配法について研究を行っている。

## 出版物等

1. Ando T, Ooba N, Mochizuki M, Koide D, Kimura K, Lee SL, Setoguchi S, Kubota K. Positive predictive value of ICD-10 codes for acute myocardial infarction in Japan: a validation study at a single center. *BMC Health Serv Res.* 2018 Nov 26;18(1):895. doi: 10.1186/s12913-018-3727-0.
2. Kubota K, Ooba N, Kamijima Y, Sato K, Koide D. The use of anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation between 2005 and 2014: A drug utilization study using claims data in Japan. *PLoS One.* 2018 Sep 5;13(9):e0203380. doi: 10.1371/journal.pone.0203380. eCollection 2018
3. Ono S, Ono Y, Koide D, Yasunaga H: Relationship between severe respiratory depression and codeine-containing antitussives in children: a nested case-control study. *J Epidemiol.* 2019 Mar 2. doi: 10.2188/jea.JE20180224.
4. Hirakawa A, Hatakeyama T, Kobayashi D, Nishiyama C, Kada A, Kiguchi T, Kawamura T, Iwami T. Real-time feedback, debriefing, and retraining system of cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrests: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19:510
5. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemporary Clinical Trial Communications,* 2018;12:1-8
6. Kakurai Y, Kaneko S, Hamada C, Hirakawa A (corresponding author). Dose individualization and variable selection using Bayesian Lasso in early phase dose-finding trials. *Applied Statistics.* 2019; 68:445-460.

7. Kada A, Hirakawa A, Kinoshita F, Kobayashi Y, Hatakeyama T, Kobayashi D, Nishiyama C, Iwami T. Sample size estimation and re-estimation of cluster randomized controlled trials for real-time feedback, debriefing, and retraining system of cardio-pulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrests. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2019; 14: 100316.
8. Hirakawa A, Sudo K, Yonemori K, Sadachi R, Kinoshita F, Kobayashi Y, Okuma SH, Kawachi A, Tamura K, Fujiwara Y, Rubinstein L, Takebe N. A comparative study of longitudinal toxicities of cytotoxic drugs, molecularly targeted agents, immunomodulatory drugs, and cancer vaccines. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019 Mar 30. doi: 10.1002/cpt.1442
9. 小出大介. ビッグデータを活用した安全対策. *Precision Medicine*, 2018; 1(1):40-3.
10. 小出大介. MID-NETにおけるバリデーション. 医療薬学フォーラム 2018 第26回クリニカルファーマシーシンポジウム-講演要旨集. 2018: p173.
11. 岩上 将夫, 青木 事成, 赤沢 学, 石黒 智恵子, 今井 志乃ぶ, 大場 延浩, 草間 真紀子, 小出 大介, 後藤 温, 小林 典弘, 佐藤 泉美, 中根 早百合, 宮崎 真, 久保田 潔. 「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」報告書. *薬剤疫学*, 2018; 23(2): 95-146.
12. 小出大介. 薬剤疫学 過去・現在・未来-From Big Data to Knowledge. *薬剤疫学*, 2018; 23(2): 147-151.
13. 平松達雄, 小出大介, 宇山佳明, 中島直樹. 日本での EHR-Phenotyping とアウトカム指標のバリデーション. *医療情報学* 38(Suppl.), 2018: 254-257.
14. 小出大介. 臨床研究を担うアカデミアの観点からの医薬品コードの実際と課題. *医療情報学* 38(Suppl.), 2018: 78-89.
15. 木村通男, 小出大介, 鈴木敦, 樽野弘之, 大橋靖雄, 法的及び技術的变化に対応した臨床研究の推進に向けて. *医療情報学* 38(Suppl.), 2018: 128-9.
16. 水野 由子, 小出 大介, 大門 雅夫, 山道 信毅, 小室 一成. 人間ドック受診者における脂肪肝と脂質関連因子および動脈硬化の検討. *人間ドック*, 2018. 33(2): 326.
17. 平川 晃弘. 小児がん臨床研究の統計的デザイン ランダム化対照試験. *日本小児血液・がん学会雑誌*, 2018. 55(4): 188.
18. 大熊 ひとみ, 平川 晃弘, 米盛 勸. 希少がん MASTER KEY プロジェクト-希少がんに対するレジストリ・バスケット臨床研究. *腫瘍内科*, 2018. 22(4): 435-442.
19. 大熊 ひとみ, 平川 晃弘, 米盛 勸. 希少がんに対する新薬開発の取り組みと課題 MASTER KEY プロジェクト. *血液内科*, 2018. 76(6): 806-812.
20. 坂巻 顕太郎. 循環器疾患の臨床試験における生存時間解析. 第 66 回 日本心臓病学会学術集会抄録, 2018: pSS4-2.

# 先進循環器病学

特任准教授

藤生克仁

特任講師

金子英弘

ホームページ <https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

本講座は、2018年4月1日に、日本メドトロニック株式会社、アボットジャパン株式会社、ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社、フクダ電子東京中央販売株式会社の4者の寄付の元に設立された寄付講座である。

本講座は循環器内科と連携し、最先端医療を展開するとともに、現在未解決の心不全・心血管疾患の発症機序、病態の解析を培養細胞・実験動物及び患者検体を用いて解明する。新しい疾患発症機序・病態形成機序を明らかにすることで、心血管疾患の根本的な病態を解明し、発症予防法、新規診断法及び新規治療法を開発することを目的としている。

日本において心血管死は高齢者においては最大の死亡原因であり、健康寿命を短縮している最大の原因となっている。さまざまな新規薬物・新規デバイス・新規治療法の出現にもかかわらず、この20年間、心血管死を減少させることに成功していない。我々は、心臓疾患を考える上で心筋細胞のみを研究するのではなく、非心筋細胞に着目して検討を行うことが重要であるということを見出している (Nature 2007, Circulation Research 2005, Nature Medicine 2017)。また、脳と心臓の連携が心臓恒常性を維持し、また、その破綻が心疾患の発症、心血管死の惹起につながるとい

う仮説を立てその全貌の一部を解明した (Nature Medicine 2017)。脳が心臓を調節するという考え方は常識的に理解可能であり、古くから検討されているが、現在の分子生物学的手法を用いた解析はほとんど行われていない。我々は、主に動物実験を通じて、脳が心臓を、心臓が脳をコントロールし、お互いを変化させることを見出している。このような脳・心臓連関への分子生物学的なアプローチにより、新しい心臓の制御機構の理解と新規治療標的を創出する。また、治療への展開として、非心筋細胞への薬物介入によるアプローチ、脳の画像診断、脳への刺激療法などの臨床的な新しいアプローチへの展開の基盤となる研究を進めている。

## 診療

本講座では、前述の研究目的の達成のために、循環器領域における最先端の機器・デバイスを用いた治療を東京大学医学部附属病院にて実践する。

## 教育

上記研究結果を学内および学会で発表し、本分野の重要性を周知し、論文発表によっても広く発表している。また、社会に対してはアウトリーチ活動を積極的に行っている。

## 研究

心臓・血管は全身の臓器と連携しながら恒常性を維持し、この連携の破綻が心不全、突然死の発症を惹起すると思われる。実際に心血管死の予後を改善した治療法は心臓再同期療法・植込み型除細動器を除いては、心臓単独に作用する薬剤ではなく、全身に作用する薬剤である。このような観点から我々は、心血管死の予後を改善するための研究として、多臓器間の連携不良が心疾患に発症に関与すると考え研究を進める。さらに、心臓を構成する細胞は約半数は心筋細胞であるが、残り半分は非心筋細胞であり、本研究では非心筋細胞に焦点を当て、非心筋細胞が心筋細胞とどのように細胞間相互作用を行い、心臓の恒常性維持を行っているかを明らかにし、その破綻である心臓病の発生機序を明らかにすることによって、新しい心臓病の治療標的を見つけることを目的とする。

さらに、臓器間連携の検討として、心臓と脳の関連について詳細に検討し、心不全、不整脈の診断・治療として、脳神経の画像診断、脳・神経への介入法の可能性を検討している。

## 出版物等

1. Nakayama Y, Fujiu K., Can Anti-inflammatory Therapy Prevent Atrial Fibrillation in Myocardial Infarction Patients?, *Int Heart J.* 2018;59(1):3-5.
2. Matsubara T, Fujiu K, Correlation between nutritional state and prognosis of heart failure, with a focus on the immune system, *Int Heart J.* 2018;59(2):245-247
3. Kojima T; Fujiu K, Fukuma N, Matsunaga H, Oshima T; Matsuda J; Matsubara T; Shimizu Y; Oguri G; Hasumi E; Morita H; Komuro I, Periprocedural Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation without Discontinuation of a Vitamin K Antagonist and DOACs, *Circ J.* 2018, 82(6):1552-1557
4. Makimoto H, Shimizu K, Fujiu K, Lin T, Oshima T, Amiya E, Yamagata K, Kojima T, Daimon M, Nagatomo R, Waki K, Meyer C, Komuro I, Effect of Sympatholytic Therapy on Circadian Cardiac Autonomic Activity in Non-diabetic Chronic Kidney Disease, *Int Heart J.* 2018 Nov 28;59(6):1352-1358. doi: 10.1536/ihj.17-561.
5. Iwazaki K, Kojima T, Murasawa T, Yokota J, Tanimoto H, Hasumi E, Cho K, Fujiu K, Komuro I, A case of a cardiac resynchronization therapy-defibrillator exhibiting a lower and alternately variable basic rate, *Int Heart J.* 2018 May 30;59(3):626-629
6. Yonenaga A, Hasumi E, Fujiu K, Ushiku A, Hosoya Y, Hatano M, Ando J, Morita H, Watanabe M, Komuro I, Prognostic improvement of acute necrotizing eosinophilic myocarditis (ANEM) through a rapid pathological diagnosis and appropriate therapy, *Int Heart J.* 2018 May 30;59(3):641-646.
7. Sugita J, Fujiu K, Systemic Inflammatory Stress Response during Cardiac Surgery, *Int Heart J.* 2018, 2018;59(3):457-459.
8. Oshima T, Fujiu K, The Impact of Non-Cardiac Drugs on the Cardiac Repolarization Phase, *Int Heart J.* 2018;59(4):677-679.
9. Ota S, Horisaki R, Kawamura Y, Ugawa M, Sato I, Hashimoto K, Kamesawa R, Setoyama K, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H, Ghost Cytometry, *Science*, 2018; 360 (6394): 1246 DOI: 10.1126/science.aan0096
10. Hasumi E, Fujiu K, Kawada T, Komuro I, The influence of His-bundle pacing on tricuspid valve functioning using three-dimensional echocardiography, *Heart Rhythm Case Reports*, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2018.06.003>
11. Matsuda J, Fujiu K, Directional Coronary Atherectomy as Coronary Pathohistology,

---

Int Heart J. 2018, 2018;59(5):903-905

12. Kaneko H, Kitamura M, Neuss M, Okamoto M, Schmidt T, Alessandrini H, Kuck KK, Komuro I, Frerker C, Butter C. MitraClip in Patients with Mitral Regurgitation and Left Ventricular Ejection Fraction < 30%: Potential Implications for the Treatment of Patients in Japan. *Circ J.* 2018 Sep 25;82(10):2672-2675.

# 先進代謝病態学

特任准教授

岩部 美紀

特任准教授

岩部 真人

## 沿革と組織の概要

先進代謝病態学講座は、糖尿病や関連する代謝疾患の根本的な病態を解明し、有効な発症予防法を開発することを目的として、平成 29 年に設置されました。

我が国で糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備群」は合わせて、男性 28.5%、女性の 21.4%と推計されており、社会的にもこれらの病態の根本的な解明は、急務と考えられます。糖尿病は、膵臓から分泌されるインスリンの分泌量やその作用が不足するために、高血糖をきたす状態であり、ミトコンドリア糖尿病や脂肪萎縮性糖尿病などの希少疾患から common disease としての糖尿病まで包含されます。また、その発症には、遺伝的素因に加えて、過食、運動不足などの生活習慣の乱れや、加齢の影響により生じます。本講座では、糖尿病や関連する代謝疾患の根本的な病態を解明し、有効な発症予防法を開発するために、common disease としての糖尿病に加えて、希少疾患由来のヒト組織も幅広く研究の対象として、ゲノム、エピゲノム、メタボローム、メタゲノムなどのオミクス解析 iPS 細胞などの最新の技術を駆使しています。そして、明らかにされた成因や病態に基づき、診断・予防・治療法開発を行うことを目指しています。

本講座における研究の推進によって、糖尿病や関連代謝疾患の発症のメカニズムが明らかにされ

ることが期待されます。また、希少疾患や iPS 細胞などを用いた病態の解明は、common disease としての糖尿病の病態の解明に還元されることが期待されます。解明された成因や病態メカニズムに基づいた画期的な診断法、予防法、および治療法を開発することにより、糖尿病の効果的な予防や治療の向上に貢献することを目指して、研究を推進しています。

## 教育

協力講座である糖尿病・代謝内科、腎臓・内分泌内科と密に連携し、大学院生を中心として、学術的感覚と社会感覚を備えた国際的な若手人材育成を行っています。学位論文指導、学会発表指導を通じて、大学院生の研究者としての科学的能力の向上につとめています。

また、臨床研究者育成プログラムにも積極的に参画しています。臨床研究者育成プログラムは、医学部学生および臨床研修医を対象に医学における臨床研究の重要性を知ってもらい、臨床研究者としての考え方の基礎を身につけることを主眼とするプログラムです。臨床研究個別プロジェクトコース Metabolism Research Course に所属しており、肥満 2 型糖尿病発症・増悪に関わる鍵分子の探索を研究テーマとして、設定・提案しています。メタボリックシンドローム、2 型糖尿病、肥満症や認知症、フレイル等の生活習慣病や加齢関

連疾患は、遺伝素因と環境因子の相互作用によって発症・増悪することが知られていますが、未だ根本的な予防・治療法の確立に至っていません。ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・メタボローム等や臨床情報を統合的に解析して、鍵分子を探索することをプログラムの目的としています。

Metabolism Research Courseにおいては、学部学生、研修医を幅広く、積極的に受け入れています。設定した研究テーマにとどまらず、興味ある研究が意欲的に推進できるよう、全面的にサポートしています。研究の成果は、国内外の学会での発表への挑戦の機会もあり、最終的に論文発表を行える基盤・環境を整えています。

## 研究

糖尿病は、遺伝的素因に加えて、過食、運動不足などの環境因子や、加齢の影響により生じます。また、糖尿病は、遺伝的な希少疾患から common disease としての糖尿病を含む幅広い疾患単位ですが、その病態は十分に解明されていません。

本講座では、糖尿病の発症に重要な役割を果たす、膵内分泌細胞、肝臓、脂肪組織、骨格筋、神経系、免疫系、腸管などの臓器に注目し、ゲノム、エピゲノム、メタボローム、メタゲノムなどのオミクス解析や iPS 細胞などの最新の技術、細胞や実験動物における遺伝子工学を駆使することにより、各臓器の生理的な機能制御とその破たんとしての病態の解析を行っています。

また、慢性疾患として加齢に伴う病態の進展や合併症の発症、ミトコンドリア糖尿病や脂肪萎縮性糖尿病など希少疾患も研究の対象としています。明らかにされた成因や病態に基づいた、画期的な診断法、予防法、および治療法の開発を行うことを目指して、研究を推進しています。

## 出版物等

1. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T and Kadowaki T. Structure and function analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents promoting healthy longevity. *Endocrine J.* 65, 871-977, 2018
2. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T and Kadowaki T. Effects of aerobic exercise on adiponectin and glucose metabolism. *Diabetes Frontier Online* 5, e1-009, 2018
3. Odawara S, Nemoto K, Nakagawa T, Takahashi O, Kobayashi D, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T and Izumo H. Usefulness of post-delivery oral glucose tolerance test in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Frontier Online* 5, e1-010, 2018
4. 【プレジジョンメディシンと創薬】「化合物ライブラリーを活用した創薬」*Precision Medicine* (北隆館・東京都目黒区) 1巻1号, 32-35 (全120頁), 2018.10  
岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝
5. 【肥満症 update】「アディポカインに関する新知見」*BIO Clinica* (北隆館・東京都目黒区) 33巻5号, 17-21 (全96頁), 2018.05  
岩部 真人、山内 敏正、岩部 美紀、門脇 孝
6. 【運動器—エネルギー代謝関連】Topics「先制医療の実現に向けた運動模倣薬の開発」*CLINICAL CALCIUM* (医薬ジャーナル社・大阪府大阪市) 28巻1号, 73-80 (全156頁), 2018.01  
岩部 真人、山内 敏正、岩部 美紀、門脇 孝

# 先端臨床医学開発

## 特任准教授

原田睦生

## 特任助教

若山幸示

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/sentan/>

## 沿革と組織の概要

先端臨床医学開発講座は、2004年10月に、心血管疾患の新しい治療法の開発とそれを臨床応用に発展させることを目的にアンジェスMG株式会社の寄附講座として医学部附属病院 22世紀医療センター内に開設されました。

高度先進医療を安全かつ確実に医療現場に還元するためには、従来の診療科や研究範囲を超えた大きな枠組みのなかで研究成果を共有することが必要になっています。本講座では、近未来の先進医療に応用しうる、ユニークな病態解析、複合疾患モデル開発、新規治療法を有機的に結びつけ、これらの研究成果を臨床応用すべくトランスレーショナル・リサーチのさらなる充実に力をいれて研究を進めております。

## 研究

本講座では、以下のような基礎および臨床研究を進めています。

### 基礎研究

- 皮下脂肪細胞由来幹細胞を用いた新規動脈硬化治療法の開発
- 心臓移植後拒絶の病態解明と治療法の開発
- 心不全の病態解明と治療法の開発
- 心筋炎の病態解明と治療法の開発
- 心筋梗塞の病態解明と治療法の開発

- 動脈硬化の病態解明と治療法の開発
- 動脈形成術後の病態解明と治療法の開発
- 血管新生機序の病態解明と治療法の開発
- 慢性腎臓病の病態解明と治療法の開発

### 臨床研究

- 大動脈瘤・解離の発症機序とその治療法の開発
- 動脈硬化に対する核酸医薬の効果
- 歯周病の心血管疾患に対する影響
- 冠動脈CTによる川崎病や先天性心疾患の解析
- 睡眠時無呼吸症候群の心血管疾患への影響
- 腎機能障害の心血管疾患に対する影響
- 人工透析の心血管疾患に対する影響

### 今後の研究の展望

医学研究の基礎成果と臨床応用を結びつけるために、上記の研究活動を継続して参ります。

## 出版物等

### 英文原著論文

- Akimoto S, Suzuki JI, Aoyama N, Ikeuchi R, Watanabe H, Tsujimoto H, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I. A Novel Bioabsorbable Sheet That Delivers NF- $\kappa$ B Decoy Oligonucleotide Restrains Abdominal Aortic Aneurysm Development in Rats. *Int Heart J.* 2018 Sep 26;59(5):

- 1134-1141.
2. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Jun;11(6)
  3. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Japanese Cardiovascular Disease Patients with Diabetes Mellitus Suffer Increased Tooth Loss in Comparison to Those without Diabetes Mellitus -A Cross-sectional Study. *Intern Med*. 2018 Mar 15; 57(6):777-782.
  4. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Izumi Y, Isobe M. Increased Oral Porphyromonas gingivalis Prevalence in Cardiovascular Patients with Uncontrolled Diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2018 Jul 31;59(4):802-807.
  5. Shimamura M, Nakagami H, Shimizu H, Wakayama K, Kawano T, Ikeda Y, Hayashi H, Yoshida S, Mochizuki H, Morishita R. Therapeutic Effects of Systemic Administration of the Novel RANKL-Modified Peptide, MHP1, for Ischemic Stroke in Mice. *Biomed Res Int*. 2018 Jul 30;2018:4637084.
  6. Hara H, Takeda N, Kondo M, Kubota M, Saito T, Maruyama J, Fujiwara T, Maemura S, Ito M, Naito AT, Harada M, Toko H, Nomura S, Kumagai H, Ikeda Y, Ueno H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Hata Y, Uchiyama M, Komuro I. Discovery of a Small Molecule to Increase Cardiomyocytes and Protect the Heart After Ischemic Injury. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 Nov 12;3(5):639-653.
  7. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Jun;11(6)
  8. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Morita H, Kishihara J, Inuzuka R, Yagi H, Maemura S, Toko H, Harada M, Ikeda Y, Kumagai H, Nomura S, Takimoto E, Akazawa H, Ako J, Komuro I. Distinct variants affecting differential splicing of TGFBR1 exon 5 cause either Loeys-Dietz syndrome or multiple self-healing squamous epithelioma. *Eur J Hum Genet*. 2018 Aug;26(8):1151-1158.
  9. Nomura S, Satoh M, Fujita T, Higo T, Sumida T, Ko T, Yamaguchi T, Tobita T, Naito AT, Ito M, Fujita K, Harada M, Toko H, Kobayashi Y, Ito K, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Komuro I. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. *Nat Commun*. 2018 Oct 30;9(1):4435.
  10. Harada M, Ishizuka M, Murakami H, Toko H. Targeting Vascular Inflammation with Amlodipine for Atherosclerosis Prevention. *Int Heart J*. 2018;59(3):465-466.
  11. Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT,

---

Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep.* 2018 Jan 31;8(1).

# 地域医療システム学

特任教授

今井博久

## 沿革と組織の概要

専門外の方々には現在惹起されている革新的な変化をご存知ないだろうが、本年度に入ってから地域医療における医薬品の効率的な使用方法、安定供給、患者アウトカム向上などの施策実施が黎明期を迎えている。地域フォーミュラリが実施され、ポリファーマシー対策は臨床医が抱える問題の第一位になり（質問票調査の結果）、日本型リフィルの方法論が構築され、根拠法としては薬機法が成立に向かっている。このように大きな地殻変動が起き、地域医療における医師と薬剤師の連携がより重要になっている。

現代医療では、患者に最適な医療を提供するために、医師を始めとする複数の医療従事者がより一層連携を深める必要がある。とりわけ、医師と薬剤師が共通した認識で疾病を把握し理解することで適正な薬物治療ができ、持続的に患者フォローができ、治療の評価も正確に実施できる。最適な薬物治療を実践するためには、患者への薬剤選定の検討から薬剤投与計画、服薬状況、薬効判定、副作用管理などに至るまで、実際には多くの連続した過程が存在し、医師や薬剤師からなる多職種によるチーム医療の関与が必要不可欠であり、それにより効率的で効果的な薬物治療が初めて可能となる。残念ながら、このような「多職種による最適な薬物治療の実践」は現状では少ない。超高齢社会が到来し多くの薬剤を服用する高齢患者が急増し薬物治療の適切な実践が行われなく非常に大きな課題になっている。従来型の医療システム

や地域医療体制では対応できないため、新しい医療システムの構築、すなわち新しいシステムによる薬物治療の実践が要請されている。

医学と薬学の間における、あるいは医師と薬剤師における医療システムがシームレスに連携されず、システムが個別的に機能し、効率の悪い制度設計のまま放置されている。これらを解決するための諸施策は、エビデンスが不足しているために、政策立案ができない状況に陥っている。

例えば、がん治療やプライマリケアなどにおける長期処方や分割調剤の実践が議論されているが、その理論研究や実証研究は未だ行われていない。病状が安定している慢性疾患の患者に対して事前に取り決めを行ったプロトコールに基づく薬物治療管理体制も同じく未整備である。また、高額医薬品の市販後追跡調査による適切な治療方法（適応患者の選択や効率的な治療手順など）の開発に関する実証研究も十分に行われていない。

上述した背景の下、本講座では医師による薬物治療の最適化に向けた薬剤師との新しい連携システム構築を理念に据え、具体的には医師（病院・診療所）と薬剤師（院内・院外薬局）の間における新しい地域医療体制や連携システム開発の理論研究や実証研究を行うことを講座運営の目的としている。

効率的で効果的な地域医療の実現を支える施策立案のための理論研究、また大規模なデータを使用した実証研究を企画し、診療録データ・処方薬剤（薬歴含む）データや独自の疫学調査データ

などを活用し統計学や疫学の手法を使いながら、主治医と薬剤師を始めとする多職種が連携して実効性ある薬物治療を実施するシステム、特に長期処方分割調剤、地域フォーミュラ導入、認知症治療及びがん治療における多職種連携の介入方法の研究などを実施する。

本講座の定員構成は、特任教授1名と特任助教1名となっている。前者には社会医学系専門医・指導医で公衆衛生学および疫学を専門とする今井博久が就任、後者には薬剤師で疫学が専門の木下節子が就任した（現在は、家庭の事情で退職し後任を公募中）。事務補助員の常勤が2名在籍している。また公共健康医学専攻（専門職学位過程）の大学院生が当方の講座に出入りしており、丁寧に研究指導を行っている。

## 教育

超高齢社会に相応しい医療連携を実践できる医療専門職を育成することを目標にしている。ひとりの医師がひとりの患者の診療を行い完了する時代は終わり、今後は医師、薬剤師、看護師、福祉系専門職などが多職種連携を行い、行政とも連携しながら地域包括ケアシステムを実践する時代になっている。こうした時代の要請に相応しい医療専門職の育成を目指し、次世代の若手研究者の育成にも貢献するために、学部の系統講義や統合講義を担当している。学部講義では、「疫学」科目の中で疫学の応用として地域医療の課題抽出や対策実施についてとりわけ、薬剤疫学や医薬品経済学の講義を行っている。現場感覚がない学部生には地域医療における身近な事例を通じて「疫学」の意義と基本を伝えることを目標にしている。

公共健康医学専攻（専門職学位課程）では、医学共通講義の中で薬剤疫学や医薬品供給体制、また副作用の問題、製薬企業の行動などの講義を行っている。現在、MPHの学位研究の一環で公共健康医学専攻の大学院生の指導を行い、ポリファ

ーマシーの患者への介入研究を行っている。また、将来自立した研究者として研究活動を行うことが期待される博士後期課程の院生を対象とした指導では、研究論文のテーマ設定、データの解析方法、参考文献の扱い方など基礎的かつ重要な能力の育成を行っている。実際の論文執筆ではテーマの一貫した論理展開および参考文献の引用方法について指導している。

## 研究

本講座の研究では、基本的に処方薬剤データ（薬歴も含む）や診療録データを活用し「医師による薬物治療を最適化する多職種との新しい連携方法開発」に関して生物統計学および疫学の方法論を駆使した理論研究と実証研究を実施している。

### 1. 長期処方分割調剤に関する研究

1) 長期処方分割調剤とは、例えば90日処方となされた場合に患者は30日毎に薬局に行きその日数分を受け取る。薬剤師はその都度処方医にトレーシングレポートを提出する。慢性的な疾病状態においては患者の薬物治療管理が適切にでき、医師労働の軽減が可能となり、残薬管理ができ、ひいては医療費適正化ができるなど多くのメリットがあるとされている。がん薬物医療及びプライマリケア医療で実施する「長期処方分割調剤」における医師と薬剤師の連携システムのモデル確立に向けた理論および実証研究を行う。

2) 長期処方分割調剤のパイロットスタディが進行中であり（高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、乳がんホルモン療法、リウマチ）、今後は、厚労省と連携しながら大規模なスタディを展開する予定である。

## 2. 地域医療の薬物治療における多職種連携の介入方法の研究

- 1) 地域の市郡医師会および薬剤師会、地域の国保連合会支部、協会けんぽ支部、県薬務課などとの協働作業により高齢者の薬物治療の適切化の介入研究を行う。医師（会）と薬剤師（会）からなる選考委員会にて介入すべき患者が決定されて改善介入が実施される。
- 2) 健康保険組合のレセプトデータを使用して高齢者の薬物治療の適切化のための通知介入の研究を行う。処方医師および調剤担当薬剤師へ服用薬剤の不適切性を指摘した通知書を送付し改善を試みる介入研究を実施している。半年後に通知介入の成果に関する評価を実施する。

## 3. 地域フォーミュラリ実施の方法論開発に関する研究

- 1) 医薬品使用では費用対効果が近年厳しく問われ、地域包括ケアシステムの枠組みの中で効率的な使用が求められている。フォーミュラリはその有効な方策のひとつだろうが、「院内フォーミュラリ」と「地域フォーミュラリ」は似て非なるもので後者はステークホルダーが多いためその実施は非常に難しい。わが国では未だ実施されていないが、「地域フォーミュラリ」の方法論の研究開発を行っている。データ収集解析、収載する医薬品選考、収載薬剤使用への強制力とインセンティブなどについて定量的に科学性を有しながら検討する。
- 2) ある地域医療連携推進法人のフィールドを使用して地域フォーミュラリの導入効果の評価研究を開始した。該当の県の国保連合会および協会けんぽから患者属性、疾患名、医療施設、薬剤などのデータ提供を受け、

導入のインパクト評価を行う。

## 4. 人工知能を活用した薬物治療の最適化システム開発

- 1) 本研究は AMED や NEDO の研究費により実施している。東大情報理工学系研究科ソーシャル ICT 研究センターとの共同研究により人工知能を活用した薬物治療の最適な実施に向けたシステムの開発を行っている。
- 2) 複数の薬剤による相互作用や、ある薬剤の代謝産物との相互作用などによる副作用の原因は多く、その探索や予防は非常に労力が必要になる。人の手による原因追及や、副作用の回避は現実的に多くの課題があるため、人工知能の介入により安全で効果的な薬物治療を実施するシステム開発を行っている。現在、研究班では膨大なデータの収集と管理を行っており、また医師や薬剤師が人工知能を容易に操ることができるようになるインターフェイスの創意工夫を進めている。

## 出版物等

1. Nakagawa S, Nakaishi M, Hashimoto M, Ito H, Yamamoto W, Nakashima R, Tanaka M, Fujii T, Omura T, Imai S, Nakagawa T, Yonezawa A, Imai H, Mimori T, Matsubara K. Effect of Medication Adherence on Disease Activity among Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE* 13(11): e0206943, 2018
2. Watanabe T, Yagata H, Saito M, Okada H, Yajima T, Tamai N, Yoshida Y, Takayama T, Imai H, Nozawa K, Sangai T, Yoshimura A, Hasegawa Y, Yamaguchi T, Shimozuma K, Ohashi Y. A multicenter survey of temporal changes in chemotherapy-induced hair loss in breast cancer patients. *PLOS ONE* 14(1): e0208118, 2019.

3. 深津祥央, 池見泰明, 米澤淳, 尾崎淳子, 浅野理子, 櫻井香織, 上杉美和, 吉田優子, 傳田将也, 大谷祐基, 大村友博, 今井哲司, 中川俊作, 中川貴之, 今井博久, 松原和夫. 医師からの指示として「残薬調整」をプレ印字した処方せんの医療経済効果. 日本病院薬剤師会雑誌. 54(3) : 30307-312, 2018.
4. 今井博久. 薬局ビジョンの KPI が明示する薬剤師の新しい機能. 薬局薬学. 2018 ; Vol.10(No.1) : 96-101
5. 今井博久. ポリファーマシーを減らす. 事例で学ぶ介入ポイント. クレデンシャル. 2018 ; No.116 : 34-37
6. 今井博久, 熊澤良祐. 高齢者診療時の注意点-処方 の注意点-. 皮膚科の臨床. 2018 ; Vol.60(No.6)
7. 佐藤秀昭, 富岡佳久, 中村哲也, 小田 慎, 大木稔也, 今井博久 ; 患者による薬局への検査結果報告書提出に影響を及ぼす要因、医療薬学 45(3):164-170, 2019

# 統合的分子代謝疾患科学

## 特任准教授

岩部 真人

## 特任講師

岩部 美紀（～平成29年8月）

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

## 沿革と組織の概要

統合的分子代謝疾患科学講座は、現在、大きな社会問題となっている日本における糖尿病患者急増という実態を受け、日本人における遺伝素因と環境因子の相互作用による生活習慣病発症様式を明らかにし、それを予防・診断・治療に役立てることを目的としています。遺伝子多型（SNP）解析などによる「生活習慣病遺伝素因情報」と詳細な食物摂取量の聞き取り調査などからの「生活習慣病環境因子情報」を統合し、遺伝因子・環境因子の総合データベースを作成し、生活習慣病発症リスクの正確な予測法を確立することを目指しています。効果的な糖尿病の一次予防、糖尿病発症様式・病態の分子診断、最適な治療法の提供など、科学的な側面からも、社会的な側面からも大いなる効果が期待できると考えています。糖尿病新規発症者が抑制され、糖尿病治療水準の向上に繋がるものと考えています。

東大病院における患者情報・環境因子情報・遺伝因子情報・発現情報から、薬剤に対する反応性を予測する計算式や、安全性を予測する計算式を立て、開発薬剤の安全・効果的使用を評価できるシステム構築を考えています。

東大病院に代謝疾患関連ヒト組織バンクを設置し、ヒトの肝臓、脂肪組織サンプルからの発現情報や、電子カルテ、SNP の情報、生活習慣を

含めた網羅的臨床情報を「統合データベース」とし、実際のヒト疾患における標的分子の validation、SNP・発現情報を考慮した臨床試験システム、環境・遺伝相互作用を考慮した治療薬反応性予測モデルを確立し、標的分子を同定し、候補化合物をスクリーニングし、優れた新薬の創出を目指し、かつ、安全・効果的使用が行われることを最終目標としています。

統合的分子代謝疾患科学講座は、人々の健康と未来の医療に貢献する講座となりうることを目指し、日々、研究・診療活動を行っています。

## 研究

当研究室は、肥満症に伴うメタボリックシンドローム・糖尿病・心血管疾患等の生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目指しています。これまでにアディポネクチン受容体などの生活習慣病の「鍵分子」を複数同定し、発生工学・RNA 工学を利用した機能解析によってどのように生活習慣病が発症・発展するかを解明してきました。また、アディポネクチン受容体のリガンドであるアディポネクチンは高分子量型が高活性であり、その測定がインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの診断に有用であることを見出しました。更に、アディポネクチンの受容体を

介して、植物由来ペプチドであるオスモチンが抗生活習慣病作用に重要な AMPK を活性化することを発見しました。臨床応用に向けて、立体構造解析から、アディポネクチン受容体の特異的リガンドによる生活習慣病根本的治療薬の開発に取り組んでいます。

### 出版物等

1. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Kadowaki T. Aging and homeostasis. Development of novel AdipoR-targeted drugs with exercise-mimicking and anti-aging properties. *Clin Calcium*. 27(7): 975-981, 2017
2. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Developing Exercise-mimicking Drugs toward Realization of Preemptive Medicine for Lifestyle-related Diseases. *Clin Calcium*. 28(1): 73-80, 2018

# 肺高血圧先進医療研究学講座

## 特任准教授

東口治弘

## 特任助教

原田睦生（2018.6まで）

金子英弘（2018.4まで）

熊谷英敏（2018.7より）

ホームページ [plaza.umin.ac.jp/~utok-card/](http://plaza.umin.ac.jp/~utok-card/)

## 沿革と組織の概要

本講座は平成25年4月1日にアクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン株式会社の寄附によって設立され、肺高血圧および心不全の病態解明とその新規治療法の開発を目的とした研究を行っている。開設当初は循環器内科学講座と分子病理学講座が協力講座であった。平成28年度からは循環器内科学講座が単独で協力講座となった。

本講座は、米国ジョンスホプキンス大学でPrincipal InvestigatorとしてサイクリックGMPと心血管疾患について研究を行っていた瀧本英樹（平成4年卒）が特任准教授として初代講座長に招聘された。平成30年より、東口治弘（平成7年卒）が特任准教授として講座長を務めている。現在、循環器内科に所属する大学院生とともに、肺高血や心不全を中心とした循環器疾患の基礎研究を行っている。

## 診療

本講座に所属している教員は東京大学医学部附属病院循環器内科に所属する循環器内科専門医であり、東京大学医学部附属病院において循環器内科診療に携わっている。診療内容は肺高血圧に限

らず、広く循環器内科一般にわたり、外来診療、入院診療、各種の循環器検査を行っている。

## 教育

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻の大学院生を中心に基礎研究の指導をしている。講座開設より毎年4人以上が本講座教員の指導のもとで、研究に取り組んでいる。

## 研究

本寄付講座では以下の項目に関する研究を行う。

1. 肺高血圧症発症モデル動物を用いた病態機構の解明
2. 肺高血圧症の病勢を反映する新規バイオマーカーの探索
3. 上記基礎研究から得られた知見をもとに、肺高血圧症の新規治療法開発に向けたトランスレーショナルリサーチ

## 出版物等（英文のみ）

1. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata

- K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Jun;11(6):e002058.
2. Membrane-Initiated Estrogen Receptor Signaling Mediates Metabolic Homeostasis via Central Activation of Protein Phosphatase 2A. Ueda K, Takimoto E, Lu Q, Liu P, Fukuma N, Adachi Y, Suzuki R, Chou S, Baur W, Aronovitz MJ, Greenberg AS, Komuro I, Karas RH. *Diabetes.* 2018 Aug;67(8):1524-1537.
  3. Distinct variants affecting differential splicing of TGFBR1 exon 5 cause either Loeys-Dietz syndrome or multiple self-healing squamous epithelioma. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Morita H, Kishihara J, Inuzuka R, Yagi H, Maemura S, Toko H, Harada M, Ikeda Y, Kumagai H, Nomura S, Takimoto E, Akazawa H, Ako J, Komuro I. *Eur J Hum Genet.* 2018 Aug;26(8):1151-1158.
  4. Clinically Worsening Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension by Riociguat After Balloon Pulmonary Angioplasty. Minatsuki S, Hatano M, Kiyosue A, Saito A, Maki H, Takimoto E, Komuro I. *Int Heart J.* 2018 Sep 26;59(5):1186-1188.
  5. A Novel Bioabsorbable Sheet That Delivers NF- $\kappa$ B Decoy Oligonucleotide Restrains Abdominal Aortic Aneurysm Development in Rats. Akimoto S, Suzuki JI, Aoyama N, Ikeuchi R, Watanabe H, Tsujimoto H, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I. *Int Heart J.* 2018 Sep 26;59(5):1134-1141.
  6. Activation of endothelial  $\beta$ -catenin signaling induces heart failure. Nakagawa A, Naito AT, Sumida T, Nomura S, Shibamoto M, Higo T, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Oka T, Lee JK, Harada M, Ueda K, Shiojima I, Limbourg FP, Adams RH, Noda T, Sakata Y, Akazawa H, Komuro I. *Sci Rep.* 2018 Oct 29;8(1):15858.
  7. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. Nomura S, Satoh M, Fujita T, Higo T, Sumida T, Ko T, Yamaguchi T, Tobita T, Naito AT, Ito M, Fujita K, Harada M, Toko H, Kobayashi Y, Ito K, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Komuro I. *Nat Commun.* 2018 Oct 30;9(1):4435.
  8. Discovery of a Small Molecule to Increase Cardiomyocytes and Protect the Heart After Ischemic Injury. Hara H, Takeda N, Kondo M, Kubota M, Saito T, Maruyama J, Fujiwara T, Maemura S, Ito M, Naito AT, Harada M, Toko H, Nomura S, Kumagai H, Ikeda Y, Ueno H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Hata Y, Uchiyama M, Komuro I. *JACC Basic Transl Sci.* 2018 Nov 12;3(5):639-653.

# 分子構造・動態・病態学

特任教授

廣川信隆

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 教育

本講座では、最先端光学顕微鏡法によるイメージングの手法及びクライオ電子顕微鏡による原子レベルの解像度で機能蛋白の構造と動態を時間・空間分解能の極限まで追求する試みを行っている。フリークォーターは、電子顕微鏡の基礎技法、細胞骨格の細胞生物学、免疫細胞化学、組織培養、ナノスケールの顕微鏡法、分子生物学、分子遺伝学など、本人の希望にあわせて実際の研究室の研究に参加してもらっている。

学部・大学院教育は細胞生物学・解剖学大講座と一体となって行っている。教育は、講義と実習ならびにフリークォーターからなる。

医学部学生及び理学部人類学学生を対象に骨学、肉眼解剖学、細胞生物学、発生学、組織学総論・各論 合計323時間を大講座全体で協力し一体として行っている。また健康科学・看護学科生に研究方法論、解剖示説、合計22時間の教育を行っている。実習は教授、准教授、講師の内1名と助教が1名組んで担当している。なお、加えて講師が他学部（教育学部、理学部、文学部等）生を対象に肉眼解剖学及び組織学の講義、実習（25コマ、80時間）を行っている。又大学院共通講義（分子細胞生物学入門）を15コマ（23時間）と実習40コマ（70時間）行っており、教育は大講座全体で総計518時間である。

## 研究

本講座では、私達が発見した Kinesin superfamily molecular motors (KIFs) の構造、機能、動態を解析することを目的としている。

用いる手法は、最先端の光学顕微鏡法、クライオ電子顕微鏡、X線結晶解析、生物物理学、分子遺伝学等を駆使して課題を解決する。

すべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらには mRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群 (KIFs) を発見し哺乳類の全遺伝子45個を同定した。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解析、作動原理等すべての課題について常に世界をリードする研究を行なって来た。しかしながら未

知の多くの課題が存在しこれらを解く為、世界に先駆けて研究を大きく発展させることを目的としている。本年度は以下の研究成果を得た。

A) KIF2A は、神経軸索、及び樹状突起の形成、及び海馬の神経回路形成に基本的役割を持ちその欠損は、回帰性回路を形成し癲癇を起因する。

マウスの生後の海馬において、歯状回顆粒細胞に特に多く存在する KIF2A が、細胞骨格である微小管に働きかけて神経突起の長さや形状を巧みに調節することによって、その突起が将来軸索と樹状突起のどちらになるかを決定づけ、さらには精緻な神経回路の形成と維持に重要な役割を果たしていることを明らかにした (Homma N et al. *eLife*, 2018)。

KIF2A は、微小管を端から脱重合させることで、その長さを調節するタンパク質である。KIF2A は、哺乳類胎児の脳に多く存在し、胎児の神経系が発達する時に、神経細胞の軸索分枝の不必要な伸長を抑制し、神経細胞の移動や伸び縮みに重要な働きをすることを私たちは、先に明らかにした。この KIF2A は、神経細胞の新生が生後も長く続くとされる海馬や嗅球で多く見られることから、生後の脳の成長や機能に重要な役割を果たしていると考え、さらには、大脳皮質形成異常をもつヒト乳児において、KIF2A の遺伝子に異常が見つかったことから、大脳皮質の発達にも関わりがあると注目した。しかし、既存の KIF2A 欠損マウスは、生後 1 日で死んでしまうため、生後の機能解析が不可能であった。

そこで今回、タモキシフェンを投与するとそのタイミングで KIF2A を欠損させられる「条件つき KIF2A 欠損マウス」を作成し、生後のいくつかの時期に KIF2A を欠損させた。その結果、幼若期に KIF2A を欠損させたマウスは、過活動やてんかん発作を起こして多くが死亡した。KIF2A が海馬の中でも特に「歯状回顆粒細胞」に多く存

在したことから、歯状回に注目して解析を進めたところ、KIF2A は、歯状回顆粒細胞の突起が適正な長さになると、その伸長を抑制することで、軸索を軸索として、樹状突起を樹状突起として成長させることを明らかにした。また、条件付き KIF2A 欠損マウスの歯状回には、異常な回帰性神経回路ができていて海馬全体が興奮しやすくなっていたことから、歯状回顆粒細胞の神経突起が正常な長さには伸長して適正な軸索や樹状突起に成長することは、正確な神経回路の形成と維持・再編に重要であることが示唆された (Homma N et al. *eLife*, 2018)。

ヒトの海馬では、歯状回の顆粒細胞のみが、一生を通じて作り続けられており、新生した細胞の突起形成や神経回路の精緻な再構成が、記憶に特に重要と考えられていることから、KIF2A は、記憶や学習の要となる過程に深く関わっていることが示唆された。また、KIF2A のさらなる機能の研究は、神経系疾患の病態解明・創薬にも応用できる可能性がある。

B) 分子モーターKIF21B による恐怖記憶の制御機構の解明

恐怖の記憶消去の異常は、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) などに重要な役割を演じているが、そのメカニズムはほとんど明らかにならなかった。私たちは、KIF21B 分子モーターがシナプスの構造を制御する Rac1 タンパク質の制御分子 ELMO1 複合体をダイナミックに輸送して Rac1 タンパク質の「活性サイクル」を終結させ、シナプス伝達効率の「長期抑圧」を通して恐怖記憶が消去されることを解明した (Morikawa Mo. et al. *Cell Rep*, 2018)。Kif21b 遺伝子を欠損したノックアウトマウスを作成したところ、Rac1 タンパク質の活性化が長く持続し、場所につながる恐怖の記憶がほとんど消去できない PTSD 様の症状を示した。そこで、このノックアウトマウスに ELMO1 複合体の阻害剤 CPYPP を投与してみる

と、野生型マウスとまったく同じように恐怖記憶を消去できるようになった。この研究により、キネシン分子モーターのかかわるシナプス可塑性の新しい分子機構が解明されたことは、記憶の書き換え障害が関与する PTSD 等の難治性精神疾患の治療に道を開くものである (Morikawa Mo et al. *Cell Rep*, 2018)。

C) KIF1B beta は、IGF1R を輸送し軸索伸長に基本的な役割を持ち、ヒトでのその結合部位の変異は、IGF1R 輸送を傷害し Charcot-Marie-Tooth type 2A1 (CMT2A1) の病態の本態をなす。

私たちは先に、KIF1B beta モーター分子を同定し、KIF1B beta が、相同性の高い Kif1A とともにその satlk domain が DENN/MADD を介してシナプス小胞前駆体に含まれる Rab3A に結合しシナプス小胞前駆体を軸索内で順行性に輸送する事を示した。さらにその遺伝子欠損マウスの解析により、KIF1B beta の欠損により、軸索の伸長が障害され神経細胞死が起こることを示した。ホモ個体は、生後すぐに死ぬがヘテロ個体は、生き残り1年後には、筋力低下、staggering gateを示しヒト神経変性症様の症状を呈した。そこで KIF1B beta の遺伝子座の解析から CMT2A1 の家系の患者の KIF1B beta のモーター領域に、Q98L 変異がありこの為この変異モーターの運動活性は極めて低くこれが病態の根拠となつてることを示した。しかしシナプス小胞蛋白の遺伝子欠損マウスでは、神経細胞死を説明できずに不明な点が残っていた。

今回、私たちは、KIF1B beta の stalk domain が直接 IGF1R beta の細胞内 domain と結合し、KIF1B beta は、IGF1R を含む小胞を軸索内で順行性に輸送する事を解明した。これにより KIF1B beta が PI3K signaling を介して軸索の伸長を制御していることも分かった (Xu et al. *J. Cell Biol*, 2018)。

又、米国の CMT2A1 患者の2家系で共通に stalk

domain に Y1087C 変異があり、この KIF1B beta は、IGF1R と結合できずに IGF1R を含む小胞を輸送できず、この為、軸索伸長も障害されることが判明した。この解明により CMT2A1 の病態生理がより明らかになった。

D) KIF26A による疼痛持続時間の制御機構の解明。

私達のあらゆる細胞の中には、微小管の線維に沿って細胞の中心と周縁を結ぶ物質輸送のシステムが張りめぐらされ、45種類以上のキネシン分子モーターが、さまざまな種類の積荷複合体を秩序だてて輸送している。一方、それぞれの細胞の状態は「細胞内シグナル伝達」によってグローバルに規定されており、ことに細胞表面に提示されている「インテグリン」と呼ばれる受容体群は、細胞外基質への接着により細胞膜直下の「Src ファミリーキナーゼ」(SFK) を活性化し、これが「接着斑キナーゼ」(FAK) を活性化することが知られている。また細胞内のカルシウムを速やかに排出して神経細胞の興奮を収束させる「細胞膜カルシウムポンプ」(PMCA) は、活性型 FAK によるリン酸化によってその機能が阻害されることが知られている。

これまで分子モーターは「シグナル伝達」の手足となり細胞機能を直接的に調節する分子群と信じられてきたが、ここ数年の私達の研究により、分子モーターが逆に、レセプター型チロシンキナーゼ等のシグナル伝達分子を細胞内の必要な位置に配置していくことが明らかとなつてきており、細胞内シグナル伝達を空間的・時間的に調節する新しいパラダイムとして注目をあつめている。

今回、末梢感覚ニューロンにおいて KIF26A 分子モーターが FAK を感覚神経細胞深部の微小管に係留することで、細胞膜直下での SFK から FAK へのシグナル伝達を阻害し、感覚伝達時の興奮の収束に必須な役割を果たしていることを明らかとした。まず私達は Kif26a 遺伝子欠損マウス

の行動を観察したところ、ごく軽く尾をつまんだだけで数分間にわたって疼痛反応が遷延することを発見した。このマウスの末梢感覚ニューロンを分散培養して調べると、カプサイシンあるいは電気刺激によってニューロンが一度興奮すると、その刺激を取り去っても数分間にわたり細胞内カルシウム上昇が遷延することがわかった。そこで、これにかかわるシグナル伝達を検索すると、細胞膜直下での SFK-FAK の結合が強化されて SFK-FAK シグナル伝達が異常に活性化しており、その結果として PMCA の活性が落ち、細胞内カルシウムの排出不全が生じていることがわかった。これらの結果は、SFK 阻害剤である PP2 の投与によって、細胞レベルでもマウス個体レベルでもレスキューされ、遷延性の疼痛反応がこの阻害剤によって実際に治療されることがわかった。

一方、細胞質における微小管と FAK の関係を超解像度顕微鏡イメージング等によって調べてみると、KIF26A-FAK 複合体の多くは微小管上に存在し、また KIF26A の欠損細胞では、微小管上に存在する FAK が顕著に減少していることがわかった。したがって、KIF26A の働きによって FAK が細胞深部の微小管にトラップされ、その結果として細胞膜直下における SFK-FAK シグナル伝達が阻害されてカルシウムの細胞外排出を促進し、結果として疼痛反応を早期に収束させるという経路が明らかとなった (Wang et al. *Cell Rep*, 2018)。この研究は、分子モーターによる細胞内シグナル伝達の新しい動的制御機構を同定するとともに、SFK-FAK シグナル伝達に関与する遷延性の疼痛、がん等の新規治療法の開発に道を開くものである。

#### E) 方向性輸送の分子機構の解明：分子モーター KIF5 が微小管の構造と性質を変える。

細胞内輸送は、KIF 分子モーターが膜小胞などのカーゴと結合して微小管の上を動くことによって起こる。神経細胞において、主要な KIF のひとつ

である KIF5 は、軸索をかたち作る材料やシナプス小胞前駆体を、数ある突起のうち軸索のみを選んで輸送を行う事を私達は明らかにした。この背景として、KIF5 motor domain には軸索に多く存在する GTP 微小管の特徴を識別する性質があることが示唆されていたが、その分子機構は未解明であった (Nakata et al. *J. Cell Biol.* 194:245-255, 2011)。

私達は、X 線繊維回折、スペックル顕微鏡、第 2 高調波発生顕微鏡、クライオ電子顕微鏡など、様々な構造生物学及び生物物理学的な手法を駆使して、KIF5 motor domain が微小管に結合する現象を詳細に観察した。その結果、KIF5 motor domain の ATP 加水分解に応じて、レールである微小管は性質も変え、KIF5 motor domain との親和性が低い GDP 微小管と似た構造から、親和性の高い GMPCPP 微小管と似た構造へ変化する様子を、高解像度で可視化することに成功した。このことは、KIF5 motor domain が多く結合した微小管は、KIF5 との親和性が高くなり、ますます多くの KIF5 が結合する正のフィードバック機構が存在することを示唆しており、KIF5 が軸索へ方向性輸送を行う仕組みが分子構造のレベルで明らかになった (Shima et al. *J. Cell Biol.*, 2018)。

KIF による細胞内輸送から微小管のダイナミクスの分子機構に繋がる本研究は、軸索輸送の異常に関係している精神神経疾患のみならず、微小管関連疾患の病因の解明や創薬に広がることが期待される。

#### 発表論文

1. Homma, N. R., Zhou, M. I. Naseer, A. G. Chaudhary, M. H. Al-Qahtani, and N. Hirokawa. KIF2A regulates the development of dentate granule cells and postnatal hippocampal wiring. *eLife* 7: e30935. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.30935>, 2018

- 
2. Morikawa, Mo., Y. Tanaka, H. –S. Cho, M. Yoshihara, and N. **Hirokawa**. The molecular motor KIF21B mediates synaptic plasticity and fear extinction by terminating Rac1 activation. *Cell Rep.* 23: 3864-3877, 2018.
  3. Xu, F., H. Takahashi, Y. Tanaka, S. Ichinose, S. Niwa, M. P. Wicklund, and N. **Hirokawa**. KIF1B beta mutations detected in hereditary neuropathy impair IGF1R transport and axon growth. *J. Cell Biol.* 217:3480-3496, 2018  
<https://doi.org/10.1083/jcb.201801085>. 2018.
  4. Wang, L., Y. Tanaka, D. Wang, R. Zhou, N. Homma, Y. Miyamoto and N. **Hirokawa**. The atypical kinesin KIF26A facilitates termination of nociceptive responses by sequestering focal adhesion kinase. *Cell Rep.* 24:2894-2907. 2018
  5. Shima, T., M. Morikawa, J. Kaneshiro, T. Kambara, S. Kamimura, T. Yagi, H. Iwamoto, S. Uemura, H. Shigematsu, M. Shiromizu, T. Ichimura, T. Watanabe, R. Nitta, Y. Okada, N. **Hirokawa**. Kinesin-binding triggered conformation switching of microtubules contributes to polarized transport. *J. Cell Biol.* 217:4164-4183, 2018

# 分子神経学

## 特任教授

辻 省次

## 特任准教授

三井 純

## 特任助教

松川 敬志

ホームページ <https://molecular-nuerology.org/>

## 沿革と組織の概要

分子神経学講座は、神経疾患に関する詳細な臨床情報、および、網羅的なゲノム解析を統合した研究により、神経疾患の分子機構を明らかにし、さらに、解明された神経疾患の分子機構に基づき、その病態機序に対して介入できる治療法の開発研究、そして臨床治験への応用研究を進めることにより、神経疾患に対して有効な新たな治療法を実現することを目的として、2017年4月1日に開設され、現在に至る。

## 診療

多系統萎縮症に対する専門外来を、神経内科と連携して行っている。外来診療においては、多系統萎縮症患者レジストリーの登録を行うと共に、充実した診療を行っている。また、病棟診療では、神経内科とも協力して、多系統萎縮症患者の検査、検査結果に基づいた適切な診療を行っている。院内、院外からの脊髄小脳変性症などの遺伝性神経疾患のクリニカルシーケンスを行っている。

## 教育

卒前教育では、フリークォーターで、多系統萎縮症に対する分子遺伝学的研究など、できるだけ多く

の機会を学生に提供するようにしている。卒後教育では、神経内科と連携して、初期研修医、神経内科を専門とする後期研修医を受け入れ、多系統萎縮症患者の診察に対する教育を行っている。神経内科と連携して、神経内科専門医の養成に対する教育も行っている。大学院教育については、学生の希望に応じて幅広い研究を進めている。

## 研究

多系統萎縮症は、自律神経の障害、小脳性運動失調、パーキンソン症状など、様々な神経の障害を引き起こす神経変性疾患で、いくつかの症状を緩和する薬物があるものの、有効な治療法が乏しい難治性疾患である。

当教室では、疾患克服に向けた基礎的な研究、病気の根本的な原因を標的とした治療法の研究などを行っている。

これまでの研究成果として、多系統萎縮症多発家系の中に、*COQ2* 遺伝子に 2 alleles の変異（ホモ接合性変異、あるいは、複合ヘテロ接合性変異）を見だし、さらに、ヘテロ接合性の変異を有すると孤発性多系統萎縮症の発症リスクを高めるという研究成果を得ている (Mitsui J, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:233-44)。*COQ2*は coenzyme Q10

の合成系の酵素の一つをコードしていること、さらに、最近の研究では、*COQ2* 変異を有していない患者においても、血中、脳脊髄液、剖検小脳において coenzyme Q10 の含量が有意に低下していることが報告されていることから (Mitsui J, et al. *JAMA Neurol.* 2016;73:977-80, Kasai T, et al. *PLoS One.* 2016;11:e0147574, Schottlaender LV, et al. *PLoS One.* 2016;11:e0149557, Barca E, et al. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75:663-72, Compta Y, *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46:16-23, Du J, et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Dec;57:58-62.)、本疾患の治療法として、coenzyme Q10 の補充が有効ではないかと考えられている。

これらの研究成果に基づいて、bioavailability が高いユビキノール (還元型の coenzyme Q10) の投与が多系統萎縮症の症状進行に対して治療効果があるかどうかを検証することを目的とした第 II 相医師主導治験を、13 施設が参加する多施設共同研究として立案し、平成30年6月に開始した。

また第 II 相臨床試験の患者登録を支援すること、多系統萎縮症の自然歴を取得することを目的とした多系統萎縮症レジストリーを構築し、その運用を進めている。

第 II 相臨床試験において、主要評価項目として設定した unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS) について、原著者の協力を得て、逆翻訳を含めて正式の日本語版を作成した。評価者間のばらつきを少なくするために評価がばらつきやすい項目に重点を置いて、トレーニングビデオを作成した。

## 出版物等

1. Enomoto Y, Tsurusaki Y, Yokoi T, Abe-Hatano C, Ida K, Naruto T, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Kurosawa K. CNV analysis using whole exome sequencing identified biallelic CNVs of VPS13B in siblings with intellectual disability. *Eur J Med Genet.* 2018 Dec 30. pii: S1769-7212(18)30157-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.12.015.
2. Yoshikawa K, Kuwahara M, Saigoh K, Ishiura H, Yamagishi Y, Hamano Y, Samukawa M, Suzuki H, Hirano M, Mitsui Y, Tsuji S, Kusunoki S. The novel de novo mutation of KIF1A gene as the cause for Spastic paraplegia 30 in a Japanese case. *eNeurologicalSci.* 2018 Nov 22;14:34-37. doi: 10.1016/j.ensci.2018.11.026.
3. Ichinose Y, Ishiura H, Tanaka M, Yoshimura J, Doi K, Umeda T, Yamauchi H, Tsuchiya M, Koh K, Yamashiro N, Mitsui J, Goto J, Onishi H, Ohtsuka T, Shindo K, Morishita S, Tsuji S, Takiyama Y. Neuroimaging, genetic, and enzymatic study in a Japanese family with a GBA gross deletion. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Dec 2. pii: S1353-8020(18)30525-X. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.028.
4. Nagase M, Yamamoto Y, Mitsui J, Tsuji S. Simultaneous detection of reduced and oxidized forms of coenzyme Q10 in human cerebral spinal fluid as a potential marker of oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr.* 2018 Nov;63(3):205-210. doi: 10.3164/jcbs.17-131.
5. Miyabayashi T, Ochiai T, Suzuki N, Aoki M, Inui T, Okubo Y, Sato R, Togashi N, Takashima H, Ishiura H, Tsuji S, Koh K, Takiyama Y, Haginoya K. A novel homozygous mutation of the TFG gene in a patient with early onset spastic paraplegia and later onset sensorimotor polyneuropathy. *J Hum Genet.* 2019 Feb;64(2):171-176. doi: 10.1038/s10038-018-0538-4.
6. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Toda T, Tsuji S.

- Burden of rare variants in causative genes for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) accelerates age at onset of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Oct 24. pii: jnnp-2018-318568. doi: 10.1136/jnnp-2018-318568.
7. Tokushige SI, Matsuda SI, Oyama G, Shimo Y, Umemura A, Sasaki T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, Hattori N, Terao Y. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on visual scanning. *Clin Neurophysiol*. 2018 Nov;129(11):2421-2432. doi: 10.1016/j.clinph.2018.08.003.
  8. Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T, Ishikawa M, Yamamoto Y, Kanegae Y, Nakatake Y, Imaizumi K, Ishiura H, Tsuji S, Okano H. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep*. 2018 Sep 21;8(1):14215. doi: 10.1038/s41598-018-32573-1.
  9. Kurihara M, Bannai T, Otsuka J, Kawabe Matsukawa M, Terao Y, Shimizu J, Tsuji S. Optic neuropathy and decorticate-like posture as presenting symptoms of Bickerstaff's brainstem encephalitis: A case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Oct;173:159-162. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.019.
  10. Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci*. 2018 Aug 13;8(8). pii: E153. doi: 10.3390/brainsci8080153.
  11. Yamaguchi N, Mano T, Ohtomo R, Ishiura H, Almansour MA, Mori H, Kanda J, Shirota Y, Taira K, Morikawa T, Ikemura M, Yanagi Y, Murayama S, Shimizu J, Sakurai Y, Tsuji S, Iwata A. An Autopsy Case of Familial Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Dementia and Neuropathy. *Intern Med*. 2018 Dec 1;57(23):3459-3462. doi: 10.2169/internalmedicine.1141-18.
  12. Tokushige SI, Terao Y, Matsuda S, Furubayashi T, Sasaki T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y. Does the Clock Tick Slower or Faster in Parkinson's Disease? - Insights Gained From the Synchronized Tapping Task. *Front Psychol*. 2018 Jul 11;9:1178. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01178.
  13. Nishioka Y, Shindoh J, Inagaki Y, Gonoi W, Mitsui J, Abe H, Yoshioka R, Yoshida S, Fukayama M, Tsuji S, Hashimoto M, Hasegawa K, Kokudo N. Host MICA Polymorphism as a Potential Predictive Marker in Response to Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Dig Dis*. 2018; 36(6):437-445. doi: 10.1159/000490411.
  14. Cen Z, Jiang Z, Chen Y, Zheng X, Xie F, Yang X, Lu X, Ouyang Z, Wu H, Chen S, Yin H, Qiu X, Wang S, Ding M, Tang Y, Yu F, Li C, Wang T, Ishiura H, Tsuji S, Jiao C, Liu C, Xiao J, Luo W. Intronic pentanucleotide TTTCA repeat insertion in the SAMD12 gene causes familial cortical myoclonic tremor with epilepsy type 1. *Brain*. 2018 Aug 1;141(8):2280-2288. doi: 10.1093/brain/awy160.
  15. Koh K, Ishiura H, Beppu M, Shimazaki H, Ichinose Y, Mitsui J, Kuwabara S, Tsuji S, Takiyama Y; Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment. *J Hum Genet*. 2018 Sep;63(9):1009-1013. doi: 10.1038/s10038-018-0477-0.
  16. Horita S, Simsek E, Simsek T, Yildirim N, Ishiura H, Nakamura M, Satoh N, Suzuki A, Tsukada H, Mizuno T, Seki G, Tsuji S, Nangaku M. SLC4A4 compound hetero-

- zygous mutations in exon-intron boundary regions presenting with severe proximal renal tubular acidosis and extrarenal symptoms coexisting with Turner's syndrome: a case report. *BMC Med Genet*. 2018 Jun 18;19(1):103. doi: 10.1186/s12881-018-0612-y.
17. Tsuchida T, Mano T, Koshi-Mano K, Bannai T, Matsubara T, Yamashita S, Ushijima T, Nagata K, Murayama S, Toda T, Tsuji S, Iwata A. Methylation changes and aberrant expression of FGFR3 in Lewy body disease neurons. *Brain Res*. 2018 Oct 15;1697:59-66. doi: 10.1016/j.brainres.2018.06.017.
18. Kodama S, Mano T, Kakumoto T, Ishiura H, Hagiwara A, Kamiya K, Hayashi T, Tsuji S. Ketotic hyperglycemia-related seizure with reversible white matter lesion: Metabolic implication of its reversibility based on magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Sci*. 2018 Jul 15;390:20-21. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.006.
19. Kurihara M, Sasaki T, Ishiura H, Tsuji S. HIV Dementia with a Decreased Cardiac <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine Uptake Masquerading as Dementia with Lewy Bodies. *Intern Med*. 2018 Oct 15;57(20):3007-3010. doi: 10.2169/internalmedicine.0876-18.
20. Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, Hashiguchi A, Yuan J, Yoshimura A, Murayama K, Ohtake A, Ando M, Hiramatsu Y, Ishihara S, Tanabe H, Okamoto Y, Matsuura E, Ueda T, Toda T, Yamashita S, Yamada K, Koide T, Yaguchi H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Sato K, Nakagawa M, Yamaguchi M, Tsuji S, Takashima H. Mutations in COA7 cause spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Brain*. 2018 Jun 1;141(6):1622-1636. doi: 10.1093/brain/awy104.
21. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kanouchi T, Kohara N, Kawamoto M, Ishii J, Kuwahara M, Suzuki H, Hirata K, Kokubun N, Masuda R, Kaneko J, Yabe I, Sasaki H, Kaida KI, Takazaki H, Suzuki N, Suzuki S, Nodera H, Matsui N, Tsuji S, Koike H, Yamasaki R, Kusunoki S; Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS) Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):519-529. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30114-5.
22. Horikawa Y, Hosomichi K, Enya M, Ishiura H, Suzuki Y, Tsuji S, Sugano S, Inoue I, Takeda J. No novel, high penetrant gene might remain to be found in Japanese patients with unknown MODY. *J Hum Genet*. 2018 Jul;63(7):821-829. doi: 10.1038/s10038-018-0449-4.
23. Ishiura H, Doi K, Mitsui J, Yoshimura J, Matsukawa MK, Fujiyama A, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Qu W, Ichikawa K, Yurino H, Higasa K, Shibata S, Mitsue A, Tanaka M, Ichikawa Y, Takahashi Y, Date H, Matsukawa T, Kanda J, Nakamoto FK, Higashihara M, Abe K, Koike R, Sasagawa M, Kuroha Y, Hasegawa N, Kanosawa N, Kondo T, Hitomi T, Tada M, Takano H, Saito Y, Sanpei K, Onodera O, Nishizawa M, Nakamura M, Yasuda T, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida KI, Shimizu J, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Shirota Y, Kubota A, Ugawa Y, Koh K, Takiyama Y, Ohsawa-Yoshida N, Ishiura S, Yamasaki R, Tamaoka A, Akiyama H, Otsuki T, Sano A, Ikeda A, Goto J, Morishita S, Tsuji S.

- Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2018 Apr;50(4):581-590. doi: 10.1038/s41588-018-0067-2.
24. Tohnai G, Nakamura R, Sone J, Nakatochi M, Yokoi D, Katsuno M, Watanabe H, Watanabe H, Ito M, Li Y, Izumi Y, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Kuwabara S, Abe K, Aiba I, Okamoto K, Mizoguchi K, Hasegawa K, Aoki M, Hattori N, Onodera O, Naruse H, Mitsui J, Takahashi Y, Goto J, Ishiura H, Morishita S, Yoshimura J, Doi K, Tsuji S, Nakashima K, Kaji R, Atsuta N, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Frequency and characteristics of the TBK1 gene variants in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2018 Apr;64:158.e15-158.e19. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.005.
  25. Tanabe H, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Ishihara S, Nozuma S, Okamoto Y, Matsuura E, Ishiura H, Mitsui J, Takashima R, Kokubun N, Maeda K, Asano Y, Sunami Y, Kono Y, Ishigaki Y, Yanamoto S, Fukae J, Kida H, Morita M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *J Peripher Nerv Syst.* 2018 Mar; 23(1):40-48. doi: 10.1111/jns.12252.
  26. Amano-Takeshige H, Oyama G, Kanai K, Miyagawa T, Mitsui J, Ugawa Y, Tsuji S, Hattori N. A Japanese family with mutation in the proteinase inhibitor 12 L47P gene: A case report. *J Neurol Sci.* 2018 Jan 15;384:126-128. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.029.
  27. Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, Koroshetz WJ, Holton J, Quinn NP, Rascol O, Shaw LM, Eidelberg D, Bower P, Cummings JL, Abler V, Biedenharn J, Bitan G, Brooks DJ, Brundin P, Fernandez H, Fortier P, Freeman R, Gasser T, Hewitt A, Höglinger GU, Huentelman MJ, Jensen PH, Jeromin A, Kang UJ, Kaufmann H, Kellerman L, Khurana V, Klockgether T, Kim WS, Langer C, LeWitt P, Masliah E, Meissner W, Melki R, Ostrowitzki S, Piantadosi S, Poewe W, Robertson D, Roemer C, Schenk D, Schlossmacher M, Schmahmann JD, Seppi K, Shih L, Siderowf A, Stebbins GT, Stefanova N, Tsuji S, Sutton S, Zhang J. Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting. *Neurology.* 2018 Jan 9;90(2):74-82. doi: 10.1212/WNL.0000000000004798.
  28. Kubota A, Ishiura H, Mitsui J, Sakuishi K, Iwata A, Yamamoto T, Nishino I, Tsuji S, Shimizu J. A Homozygous LAMA2 Mutation of c.818G>A Caused Partial Merosin Deficiency in a Japanese Patient. *Intern Med.* 2018 Mar 15;57(6):877-882. doi: 10.2169/internalmedicine.9588-17.
  29. Ohtomo G, Mano T, Seto A, Tsuji S. Degeneration of the Substantia Nigra Following Ipsilateral Striatal Infarction. *Intern Med.* 2018 Mar 1;57(5):767-768. doi: 10.2169/internalmedicine.9442-17.
  30. Ohtomo R, Bannai T, Ohtomo G, Shindo A, Tomimoto H, Tsuji S, Iwata A. Cilostazol alleviates white matter degeneration caused by chronic cerebral hypoperfusion in mice: Implication of its mechanism from gene expression analysis. *Neurosci Lett.* 2018 Jan 1;662:247-252. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.045.
  31. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Takahashi Y, Matsukawa T, Tanaka M, Ishii A, Tamaoka A, Hokkoku K, Sonoo M, Segawa M, Ugawa Y, Doi K, Yoshimura J,

- Morishita S, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiological study of familial amyotrophic lateral sclerosis in Japanese population by whole-exome sequencing and identification of novel HNRNPA1 mutation. *Neurobiol Aging*. 2018 Jan; 61:255.e9-255.e16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.030.
32. Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S. Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan. *Brain Pathol*. 2018 May;28(3):422-426. doi: 10.1111/bpa.12558.
33. Kurihara M, Ishiura H, Sasaki T, Otsuka J, Hayashi T, Terao Y, Matsukawa T, Mitsui J, Kaneko J, Nishiyama K, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimizu J, Tsuji S. Novel De Novo KCND3 Mutation in a Japanese Patient with Intellectual Disability, Cerebellar Ataxia, Myoclonus, and Dystonia. *Cerebellum*. 2018 Apr;17(2):237-242. doi: 10.1007/s12311-017-0883-4.
34. Matsumoto L, Suzuki K, Mizuno Y, Ohike Y, Ozeki A, Ono S, Takanashi M, Sawaki D, Suzuki T, Yamazaki T, Tsuji S, Iwata A. Association of subclinical carotid atherosclerosis with immediate memory and other cognitive functions. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Jan; 18(1):65-71. doi: 10.1111/ggi.13142.

# 分子糖尿病科学

## 特任准教授

脇 裕典

## 特任助教

小林 正稔、笹子 敬洋

## 講座設置の概要

近年、メタボリックシンドローム・糖尿病が激増している。厚生労働省の平成23年国民健康・栄養調査では、我が国の国民において肥満者（BMI 25以上）の割合は男性30.3%、女性21.5%、糖尿病が強く疑われる人や可能性を否定できない「予備群」が合わせて男性33.0%、女性の23.0%と推計されており、社会的にもメタボリックシンドロームや糖尿病の根本的な病態を解明することがその対策の上でも急務と考えられる。分子生物学的手法や解析技術の進展に伴い、メタボリックシンドロームや糖尿病の病態解明においても、遺伝子、細胞や個々の臓器レベルでの病態の解明が飛躍的に進歩してきた。しかしながら、メタボリックシンドロームや糖尿病においては多くの臓器の機能破綻とともに、臓器間のネットワークの破綻が重要な役割を果たしており、個別の臓器に注目した成果単独では、必ずしも個体レベル、疾患の全体像が解明できるわけではない。

我々はこれまで、糖・脂質・エネルギー代謝の恒常性維持において重要臓器である骨格筋、肝臓、膵臓、脂肪組織などの末梢臓器と中枢神経における各臓器の解析技術や病態モデルマウス、遺伝子欠損マウスなどの要素技術を蓄積し、メタボリックシンドローム、糖尿病の分子病態メカニズムの解明において世界をリードする研究を推進してきた。これらの個々の臓器レベルでの解析により得

られた知見と個体レベルでの臓器間ネットワークを統合した解析が求められている。

本講座においては、個々の臓器における分子レベルでの病態の解明を深化させるとともに、臓器間ネットワークの視点から個体レベルでの解明を進めることにより、糖・脂質・エネルギー代謝の恒常性維持およびその破綻としてのメタボリックシンドローム・糖尿病の病態解明を目指す。

## 教育

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科と密接に協力し、大学院生などの多くの若手研究生の育成に力を注いでいる。糖尿病・代謝内科がこれまで培ってきた教育研究体制に参画し、さらなる強化を図り、次世代の若手研究者の育成に貢献する。また、学部生の実習・講義を通して、学部教育にも貢献する。

## 研究

### 脂肪細胞とエネルギー代謝

熱産生によるエネルギー消費を介して抗肥満作用が期待される褐色脂肪組織のオープンクロマチン解析で、モチーフ解析と mRNA 発現解析から NFIA に注目した。細胞生物学、遺伝子改変動物、ヒト褐色脂肪組織の解析により、NFIA が褐色脂肪特異的な転写プログラムの制御に重要な役割を果たす新しい因子であることを見出した。次世代

シークエンサーを用いた解析により、NFIA は、PPAR $\gamma$  に先駆けて褐色脂肪遺伝子のエンハンサーに結合し、PPAR $\gamma$  をリクルートし、共局在することで、その作用を発揮することを明らかにし報告した。NFIA の多彩な作用や成体内での役割について、NFIA の変異体や遺伝子改変マウスの解析により明らかにすることができた。

2型糖尿病や肥満のゲノムワイド関連解析で疾患感受性遺伝子として同定された *Cdkal1* は、tRNA のチオメチル基転移酵素であり、その欠損マウスにおいては、膵臓の $\beta$ 細胞で、インスリンなどのタンパク翻訳に異常をきたし ER ストレスを介してインスリン分泌が低下することが報告されている。我々は、脂肪細胞において *Cdkal1* が脂肪細胞の分化を抑制することを見出した。脂肪細胞分化における *Cdkal1* の作用は、Wnt 経路を介していることが示唆され、既存の報告とは異なる作用を有していると考えられた。*Cdkal1* の脂肪組織におけるトランスジェニックマウスを作成し、これらのマウスが高脂肪食に抵抗性で体重が減少し、糖代謝が改善することが明らかとなった。

また、我々は Wilms' tumor 1-associating protein (WTAP), methyltransferase like 3 (METTL3) と METTL14 を含む RNA N6-adenosine メチル基転移酵素複合体が、mitotic clonal expansion 期における細胞周期を介して、脂肪細胞分化を促進することを見出した。WTAP ヘテロ欠損マウスは、脂肪細胞が小型で肥満に抵抗性で、インスリン感受性が亢進していた。今年度この研究を報告した。

#### 肝臓とエネルギー代謝

肝臓は糖代謝に中心的な役割を果たす臓器であるが、絶食・再摂食のサイクルに置いて、肝臓では生理的に一過性の小胞体ストレスが誘導されることを見出し、そのなかで、新規小胞体ストレス調節因子 *Sdf2l1* が肝臓における摂食時の小胞体ストレスを介して、インスリン作用と糖・脂質代謝

を調節することを見出した。この因子の欠損マウスでは、摂食時の小胞体ストレスが亢進し、耐糖能異常とインスリン抵抗性を認めた。さらに糖尿病の病態に発現が低下することが、過剰な小胞体ストレスの原因となっている一方、この因子を過剰発現させると、再摂食時に小胞体ストレスが軽減され、インスリン感受性の亢進と耐糖能の改善を認めた。このことから *Sdf2l1* が糖尿病の治療戦略の重要なターゲットとなることを明らかにし、報告した。

これらの因子の役割を詳細に明らかにすることは、肥満・2型糖尿病・メタボリックシンドロームの発症機構や治療標的の同定に有用であると考えている。

#### 出版物等

1. Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, Awazawa M, Umehara T, Iwane A, Kobayashi N, Okazaki Y, Kubota N, Suzuki R, Waki H, Horiuchi K, Hamakubo T, Kodama T, Aoe S, Tobe K, Kadowaki T, Ueki K. The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis. *Mol. Cell Biol.* Aug 15;38:e00116-00118, 2018.
2. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Fukayama M, Koike K: Hepatic IRS1 and beta-catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol* 53(12): 1261-1275, December 2018.
3. Sasako T, Ohsugi M, Kubota N, Itoh S, Okazaki Y, Terai A, Kubota T, Yamashita S,

- Nakatsukasa K, Kamura T, Iwayama K, Tokuyama K, Kiyonari H, Furuta Y, Shibahara J, Fukayama M, Enooku K, Okushin K, Tsutsumi T, Tateishi R, Tobe K, Asahara H, Koike K, Kadowaki T, Ueki K. Hepatic Sdf2l1 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism. *Nat. Commun.* Feb 27;10(1):947. 2019.
4. 脇 裕典：褐色脂肪細胞のエピゲノム制御における NFIA の役割。糖尿病学 2018, 2018.05
  5. 脇 裕典：ライジングスター輝ける研究者たち。 *Diabetes Strategy*, 9(1), 42-46. 2019.02
  6. 脇 裕典：セマグルチド 糖尿病でない肥満患者の減量にも有効。 *The Mainichi Medical Journal*, 15(1), 21-21. 2019.02
  7. 脇 裕典：脂肪細胞の褐色化のメカニズム：新規治療への応用。糖尿病最新の治療 2019-2021, , 44-47. 2019.02
  8. 門脇孝、植木浩二郎、笹子敬洋：J-DOIT3。糖尿病学 2018 88-99. 2018.06
  9. 窪田 直人、佐々木 元大、笹子 敬洋、門脇孝：腎臓における糖新生調節機構。内分泌・糖尿病・代謝内科(1884-2917)46 巻 4 号 Page310-314. 2018.04
  10. 笹子 敬洋、門脇 孝、植木 浩二郎：サルコペニアとインスリン抵抗性。診断と治療 106(6), 705-708, 2018.6.
  11. 笹子 敬洋、門脇 孝：米国糖尿病学会の最新ガイドライン 心血管疾患と危険因子にフォーカス（解説）。 *The Mainichi Medical Journal* 14(4), 122-123, 2018.8.
  12. 笹子 敬洋、植木 浩二郎：フレイル・サルコペニアとインスリン/IGF-1 シグナル。 *CLINICAL CALCIUM* 28(9), 1221-1228, 2018.8.
  13. 笹子 敬洋、門脇 孝、植木 浩二郎：2型糖尿病に合併した骨折のリスク因子：臨床試験 J-DOIT3 の知見から。骨粗鬆症診療 骨脆弱性からの転倒骨折防止の治療目標へ Total Care の重要性, 103-104, 医薬ジャーナル社, 2018.10.
  14. 笹子 敬洋、植木 浩二郎：骨・筋関連。分子リウマチ治療 11(4), 200-203, 2018.10.
  15. 笹子 敬洋：2型糖尿病に対する厳格な多因子介入が血管合併症と生命予後に及ぼす影響。日本体質医学会雑誌 81(1), 73-77, 2019.2.

# 慢性腎臓病（CKD）病態生理学

## 講座主任（特任教授）

稲城玲子

## 特任助教

井上 剛

## 研究員

石本 遊 （腎臓・内分泌内科）

大学院生

前川 洋 （D4 腎臓・内分泌内科）

長谷川頌 （D3 腎臓・内分泌内科） 日本学術振興会 特別研究員 （DC2）

藤井理恵 （D2 腎臓・内分泌内科）

宇仁理恵 （D2 腎臓・内分泌内科）

## 短期留学生（医学部国際交流）

Bongkod Surattichaiyakul

(Bhumirajanakarindra Kidney Institute Hospital, Bangkok, Thailand)

在籍期間：2018年6月から2018年12月

Wachirasek Peerapanyasut

(Mahidol University, Nakhon Sawan Campus, Thailand)

在籍期間：2019年1月～

## 技術補佐員

奥秋郁美

松田理恵子

ホームページ <http://www.todai-ckd.com>

## 沿革と組織の概要

日本の慢性腎臓病（CKD）患者数は1,300万人を超え、成人8人に1人が患う新たな国民病として注目されている。なぜ今、そんなにCKD患者が増えているのか？多くの基礎的・臨床的研究からその理由がわかってきた。大きな理由の一つに糖尿病合併症の一つである糖尿病性腎症（1998年から透析導入原疾患の一位）の治療・診断が十分でないといった医学的要因や、生活スタイルや

超高齢社会の到来といった社会的要因が挙げられる。腎臓は沈黙の臓器と呼ばれ、自覚症状がないまま糖尿病や加齢によってCKDは進行する。そのような無症状で進行するCKDには多様なリスクが潜んでいることがわかってきた。

その一つにCKDは末期腎不全による血液透析に至るのみならず、生活習慣病（心筋梗塞、動脈硬化）発症・進展のリスクとなることが明らかに

なってきた。つまり、腎臓は心臓や血管など他の臓器と密接に繋がっており、そのため腎機能が低下すると心臓や血管の機能低下を著明に引き起こす。CKD の進行が他の臓器に悪影響を及ぼすことは、腎臓が全身の健康を保つためにとても重要であることを示している。

さらに老化は CKD 進行を早める要因ともいわれ、その逆に CKD は老化を加速させることも科学的に実証され、老化と CKD の悪循環も昨今の超高齢社会においてますます注目されている。言い換えれば、現代の生活スタイルや超高齢化社会といった社会的背景においては、生活習慣病と老化は CKD と切り離せない密接な関係にあることを念頭に置いて新たな切り口で CKD 病態生理学を研究する必要がある。

将来の活力ある健康長寿社会づくりを目指す上で、高齢者の生活の質 (QOL) 向上や総医療費の削減は、解決が急がれる重要な課題のひとつである。そこで、CKD 撲滅によって健康長寿社会を築くことを目指し、2013年11月に協和発酵キリン株式会社のご支援のもと CKD 病態生理学講座が新設された。本講座では革新的視点から CKD の病態生理を解明し、より有効な CKD 予防・治療戦略の開発、ひいては高齢者が健康で自立した豊かな生活を送れる高齢健康長寿社会づくりに貢献することを目指すものである。

### 主な研究課題

CKD 病態生理学講座では、東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科 (南学正臣教授) との連携のもと、CKD の病態生理に関連する基礎研究や臨床研究を遂行している。

- 1) 様々なストレス (小胞体ストレス、虚血、糖化ストレス、酸化ストレス) に対する適応シグナルの CKD における破綻機構の解明と、それら

成果に基づく新規 CKD 治療戦略の確立

- 2) 腎臓エリスロポエチン (EPO) 産生細胞の CKD 進行に伴う機能的変化と腎性貧血発症進展の機序解明
- 3) 超高齢社会における腎臓老化と CKD 進展の関連性
- 4) 糖尿病患者における CKD 増悪因子の同定と、それを標的とした診断・創薬の開発
- 5) 臓器連関における尿毒素の病態生理活性の解明とそれに基づく新たな CKD 患者の尿毒素対処法の確立
- 6) 神経系-免疫系を介した腎臓保護メカニズムの解明
- 7) 腎障害における ADP リボシルシクラーゼ (Bst1, CD 38) の役割

### 研究助成 (研究代表者のみ抜粋)

#### 稲城玲子 (研究代表)

- 日本学術振興会文部科学研究費 平成 30-令和 2 年度 基盤研究(B)「加齢と疾患におけるオルガネラクロストーク障害と臓器恒常性の破綻の機序解明」

#### 井上 剛 (研究代表)

- 日本学術振興会文部科学研究費 平成 30-令和 2 年度 研究活動スタート支援「コリン性抗炎症経路における免疫細胞活性化機序の解明」
- 公益財団法人 MSD 生命科学財団 平成 30-令和 2 年度 研究助成「迷走神経刺激を介した動脈硬化進展抑制について」
- 日本腎臓財団 平成 30-令和 2 年度 腎不全病態研究助成「迷走神経によるエリスロポエチン産生調節機構の解明」

### 受賞

#### 井上 剛

- 東京都医師会医学研究賞奨励賞を受賞

## 石本 遊

- ▶ 第61回日本腎臓学会学術総会で YIA (Young Investigator Award) を受賞

## 前川 洋

- ▶ 第2回 Uremic Toxin 研究会で Best Presentation Award Runner Up を受賞

## 長谷川 頌

- ▶ Japan Kidney Council 2018 最優秀賞を受賞  
▶ The 8th Chronic Kidney Disease Frontier CKD award を受賞

## 出版物等

(英文論文)

- Inoue T, Maekawa H, Inagi R. Organelle crosstalk in the kidney. *Kidney Int.* 2019 Mar 4. doi:10.1016/j.kint.2018.11.035. [Epub ahead of print]
- Inoue T, Abe C, Kohro T, Tanaka S, Huang L, Yao J, Zheng S, Ye H, Inagi R, Stornetta RL, Rosin DL, Nangaku M, Wada Y, Okusa MD. Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney. *Kidney Int.* 2019 Mar;95(3):563-576. doi:10.1016/j.kint.2018.09.020.
- Jao TM, Nangaku M, Wu CH, Sugahara M, Saito H, Maekawa H, Ishimoto Y, Aoe M, Inoue T, Tanaka T, Staels B, Mori K, Inagi R. ATF6 $\alpha$  downregulation of PPAR $\alpha$  promotes lipotoxicity-induced tubule-interstitial fibrosis. *Kidney Int.* 2019 Mar; 95(3):577-589. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.023.
- Tatsuzaki J, Ohwada T, Otani Y, Inagi R, Ishikawa T. A simple and effective preparation of quercetin pentamethyl ether from quercetin. *Beilstein J Org Chem.* 2018

Dec 28; 14:3112-3121. doi: 10.3762/bjoc.14.291.

- Ishimoto Y, Tanaka T, Yoshida Y, Inagi R. Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018 Nov; 45(11):1097-1105. doi: 10.1111/1440-1681.13018.
- Tanaka S, Sugiura Y, Saito H, Sugahara M, Higashijima Y, Yamaguchi J, Inagi R, Suematsu M, Nangaku M, Tanaka T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice. *Kidney Int.* 2018 Nov;94(5): 912-925. doi:10.1016/j.kint.2018.04.025.
- Anusornvongchai T, Nangaku M, Jao TM, Wu CH, Ishimoto Y, Maekawa H, Tanaka T, Shimizu A, Yamamoto M, Suzuki N, Sassa R, Inagi R. Palmitate deranges erythropoietin production via transcription factor ATF4 activation of unfolded protein response. *Kidney Int.* 2018 Sep;94(3):536-550. doi: 10.1016/j.kint.2018.03.011.

(国内原著)

- 藤井 理恵, 井上 剛, 稲城 玲子. Lipotoxicity (脂肪毒性) 腎臓内科・泌尿器科, vol. 8 (4) 370-378, 2018

# 免疫細胞治療学

## 特任教授

垣見和宏

## 特任講師

松下博和

ホームページ <http://immunoth.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

「免疫細胞治療学講座」は、株式会社メディネットからの寄付により 心臓外科・呼吸器外科（高本眞一教授）を親講座として 2004 年 6 月に 2 2 世紀医療センター内に開講した。当初より垣見和宏が特任准教授として着任し、がん治療における免疫細胞治療の役割を明確にすることを目的として、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施している。

免疫細胞治療とは、生体の免疫を担う細胞を体外で加工・処理することで大量に数を増やしたり、または機能を付加したりした上で、それを治療に用いる先進的ながん治療法である。本講座は、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施し、がん治療における本治療技術の役割を明確にすることを目的としている。

2006 年 9 月から中央診療棟 2 の 9 階に設置された新しい施設を使用することが可能となり、2007 年 2 月から「がんに対する免疫細胞治療」の外来診療を開始した。施設的设计段階から、「ベンチからベッドサイドへ」の臨床研究を行うために必要な要素として、①基礎研究と前臨床研究を行う研究部門、②細胞調整部門、③がん患者の診療を行う外来診療部門の 3 つの部門を合わせたがんの免疫細胞治療専門講座を作り上げ、トランスレーショナルリサーチを実践するためのモデル講

座として活動している。安全で信頼性の高い治療用細胞を供給するために、適切なハード面の構造設備基準に則った施設と、その取り扱いを規制するソフト面の基準に則った、一貫した品質保証システムの構築が不可欠である。免疫細胞治療に用いるために加工された細胞は、各患者本人の自己由来の細胞であるため、現行薬事法への適応は困難であるが、高い倫理観に基づいた自主的な取り組みで GMP に準拠して細胞を調整し、質の高い臨床研究を実施している。現在、倫理委員会で承認されたプロトコールに基づき、UMIN 臨床研究登録システムに登録し、東京大学医学部附属病院の各診療科と共同で臨床研究を実施している。2009 年度から肝胆膵外科（國土典宏教授）2010 年度から心臓外科（小野稔教授）2012 年度からは呼吸器外科（中島淳教授）の 3 つの講座を親講座として活動している。

2014 年 11 月 25 日に施行された「再生医療等安全性確保法」に対応するため、2015 年 2 月 25 日に「特定細胞培養加工物製造届書」を受理された（施設番号 DC3140011）。10 月 20 日に開催された第 2 回東京大学認定再生医療等委員会において、7 件の第 3 種再生医療等提供計画の審査を受け承認を得て臨床試験を実施した。

## 診療・研究

当講座の研究内容は、癌に対する免疫細胞治療として、とくに

- ①腫瘍特異的な免疫応答の誘導法の開発
- ② $\gamma\delta$  (ガンマデルタ) T細胞を用いたがんに対する免疫細胞治療
- ③ペプチドワクチン・樹状細胞ワクチン治療に関する研究
- ④抗CCR4抗体+抗PD-1抗体併用治療など免疫制御分子を標的とした治療  
免疫応答を詳細に解析するための
- ⑤免疫モニタリング
- ⑥ネオアンチゲン、免疫シグネチャー解析の開発に関する研究を実施した。

今後の展望は、学内連携だけでなく、広く大学間、拠点病院間をつなぐがん免疫治療研究センターとしての活動を実現するために、理化学研究所、がん研有明病院、都立墨東病院、川崎医科大学、大阪大学、京都大学、名古屋市立大学、愛知医科大学、国立がん研究センター東病院、帝京大学、埼玉医科大学、関西医科大学との共同研究を進める。平成29年10月より、理化学研究所医科学イノベーション推進プログラム、健康医療データ多層統合プラットフォーム推進グループの、がん免疫データ多層統合ユニットとして活動することになり、理化学研究所のAIチームと、東大を中心として、がん患者の臨床データをがん免疫の立場から解析することで、新しい疾患概念や、治療法の開発、また免疫チェックポイント阻害剤の有効性を予測するバイオマーカーの探索などを行う。東京大学のアカデミアにおける科学的な医学研究の裏付け、東大病院の学内外との連携による豊富な臨床症例に、産学連携として企業からのノウハウを導入して、がんに対する免疫治療という新しい医療の研究開発に取り組む。今後この領域を我が国において正しく発展させるための拠点と

して貢献していきたい。

## 出版物等

### 英文論文

- 1) Hoshikawa M, Aoki T, Matsushita H, Karasaki T, Hosoi A, Odaira K, Fujieda N, Kobayashi Y, Kambara K, Ohara O, Arita J, Hasegawa K, Kakimi K, Kokudo N. NK cell and IFN signatures are positive prognostic biomarkers for resectable pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Jan 8;495(2):2058-2065.
- 2) Hosoi A, Takeda K, Nagaoka K, Iino T, Matsushita H, Ueha S, Aoki S, Matsushima K, Kubo M, Morikawa T, Kitaura K, Suzuki R, Kakimi K. Increased diversity with reduced “diversity evenness” of tumor infiltrating T-cells for the successful cancer immunotherapy. *SCIENTIFIC REPORTS.* 2018 Jan 18;8(1):1058.
- 3) Yamamoto M, Nomura S, Hosoi A, Nagaoka K, Iino T, Yasuda T, Saito T, Matsushita H, Uchida E, Seto Y, Goldenring JR, Kakimi K, Tatematsu M, Tsukamoto. Established gastric cancer cell lines transplantable into C57BL/6 mice show fibroblast growth factor receptor 4 promotion of tumor growth. *Cancer Sci.* 2018 May;109(5):1480-1492.
- 4) Imai Y, Hasegawa K, Matsushita H, Fujieda N, Sato S, Miyagi E, Kakimi K, Fujiwara K. Expression of multiple immune checkpoint molecules on T cells in malignant ascites from epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett.* 2018, May;15(5):6457-6468.
- 5) Karasaki T, Qiang G, Anraku M, Sun Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato E, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Sato M, Murakawa T, Kakimi K, Fukayama M, Nakajima J. High CCR4 expression in the

tumor microenvironment is a poor prognostic indicator in lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 2018 Aug;10(8):4741-4750.

- 6) Kawashima M, Sato M, Murakawa T, Anraku M, Konoeda C, Hosoi A, Kakimi K, Nakajima J. Role of Toll-like Receptor 4 Expressed by Fibroblasts in Allograft Fibrosis in Mouse Orthotopic Tracheal Transplantation. *Transplant Proc.* 2018 Dec;50(10):3863-3872.

#### 和文論文

- 1) 垣見和宏、北野滋久、玉田耕治 (司会) 特集 がん免疫療法の新たな展開・がん免疫療法のさらなる発展のために一克服すべき課題と新しい戦略一、最新医学・第73巻・第2号・(2018年2月別冊) Page7 (161) -19 (173)
- 2) 佐藤靖祥、垣見和宏、特集 がん免疫療法の新たな展開 がん免疫療法におけるバイオマーカー開発、最新医学・第73巻・第2号・(2018年2月号別冊) Page98 (252) -104 (258)
- 3) 佐藤靖祥、垣見和宏、Theme 免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用療法 (効果と副作用)、免疫制御分子を標的とした併用療法、がん分子標的治療別冊 Vol.16No.3 Page10 (240) -14 (242)
- 4) 西田 謙太郎、西塔拓郎、浦川 真哉、森 正樹、垣見 和宏、土岐 祐一郎、和田 尚、免疫関連臨床効果判定基準(irRC)を用いたがんワクチン症例の再検討、癌と化学療法 45 巻 10 号 Page1466-1468
- 5) 唐崎隆弘、垣見和宏、特集 がん免疫の最前線 複合がん免疫療法とバイオマーカー、*BIO Clinica* 34 /1 Page35-39

#### 学会・講演会発表

##### 国際学会

- 1) 2018/4/16, AACR(American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2018, McCormick Place North/South Chicago,

Illinois, Akihiro Hosoi, Hirokazu Matsushita, Kazuyoshi Takeda, Ryuji Suzuki, Kazuhiro Kakimi, Diversity evenness of TCR repertoire in the tumor and periphery reflects antitumor activity and immune-related adverse events, respectively

- 2)) 2018/4/18, AACR(American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2018, McCormick Place North/South Chicago, Illinois Hirokazu Matsushita, Kosei Hasegawa, Katsutoshi oda, Shogo Yamamoto, Kayo Asada, Akira Yabuno, Akira Nishijima, Takahiro krasaki, Yuji Ikeda, Keiichi Fujiwara, Hiroyuki Aburatani, Kazuhito Kakimi, Neoantigen load and HLA-class I expression characterize a subset of HR-proficient high-grade serous ovarian carcinomas with favorable prognosis and T cell-inflamed phenotype.
- 3) 2018/6/27, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan, Akihiro HOSOI, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Shoji IKEDA, Diversity evenness of TCR repertoire is associated with anti-tumor immunity and immune-related adverse events
- 4) 2018/6/27, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan, Yukari KOBAYASHI, Kosuke ODAIRA, Kaori KAMBARA, Nao FUJIEDA, AKIhiro HOSOI, Koji NAGAOKA, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Detection of neoantigen-reactive T cell response in mice and human
- 5) 2018/6/28, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and

- Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan Kazuhiro KAKIMI, An Immunogram for the cancer-immunity cycle
- 6) 2018/6/28, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan, Hirokazu MATSUSHITA, Kosei HASEGAWA, Kazuhiro KAKIMI, Neoantigen burden and HLA -class I expression difine a subgroup of HR-proficient high-grade serous ovarian carcinomas with T-cell-inflamed phenotype and better prognosis
  - 7) 2018/6/28, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan, Yasuyoshi SATO, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Yasuyuki SETO, Phase I trial of autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell vaccination therapy after resection of stage IIA(T2N0,T3N0)esophageal cancer
  - 8) 2018/6/28, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan, Koji NAGAOKA, Akihiro Hosoi, Tamaki IINO, Hirokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Dendritic cell vaccines induce phenopically,metabolically and functionally distinct antigen specific memory CD8<sup>+</sup> T cells from those by peptide vaccines
  - 9) 2018/6/28, THE 45th NAITO CONFERENCE ON Immunological and Molecular Bases for Cancer Immunotherapy, SAPPORO, Japan, Kosuke ODAIRA, Ikuo WADA, Hitokazu MATSUSHITA, Kazuhiro KAKIMI, Daisuke NOGUCHI, Integrated analysis of tumor-microenvironment (TIME) and tumor infiltrating cells in gastric cancer
  - 10) 2018/9/25, IASLC 19th World Conference on Lung Cancer, Tronto, Canada T. Karasaki, K. Kitano, K. Nagayama, J. Nitadori, M. Sato, M. Anraku, K. Kakimi, J. Nakajima, Difference of tumor mutational burden is associated with distinct immune microenvironment in the T-cell-inflamed lung adenocarcinoma.
- 国内学会
- 1) 2018/1/13, 第52回 日本成人病(生活習慣病)学会学術集会(プレナリーレクチャー)、東京都千代田区(都市センターホテル)、垣見和宏、がん免疫治療と Immunometabolism
  - 2) 2018/1/13, 第52回 日本成人病(生活習慣病)学会学術集会、東京都千代田区(都市センターホテル)、神原佳織、大平公亮、藤枝奈緒、小林由香利、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、小林史弥、松下博和、垣見和宏、 $\gamma\delta$ T 細胞治療における TIM-3 と Galectin-9 の発現
  - 3) 2018/1/13, 第52回 日本成人病(生活習慣病)学会学術集会、東京都千代田区(都市センターホテル)、藤枝奈緒、大平公亮、小林由香利、神原佳織、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、小林史弥、松下博和、二見淳一郎、垣見和宏、がん免疫細胞治療( $\gamma\delta$ T 細胞治療)におけるバイオマーカーの検索
  - 4) 2018/1/13, 第52回 日本成人病(生活習慣病)学会学術集会、東京都千代田区(都市センターホテル)、松下博和、長谷川幸清、垣見和宏、卵巣がんにおけるネオアンチゲンと腫瘍局所免疫プロファイル
  - 5) 2018/1/14, 第52回 日本成人病(生活習慣病)学会学術集会、東京都千代田区(都市センターホテル)、佐藤靖祥、松下博和、垣見和宏、瀬戸泰之、進行食道癌に対する DCF 療法と活性化自己 $\gamma\delta$ T 細胞治療の併用療法の第I相試験
  - 6) 2018/2/1、先端医療シーズ開発フォーラム 2018 新しい医療へのブレークスルー(口演)、東京都文京区(伊藤国際学術研究センター)、垣見和宏、遺伝子変異産物を標的とした

- がん免疫治療法の開発
- 7) 2018/2/1、先端医療シーズ開発フォーラム 2018 新しい医療へのブレークスルー、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、長岡孝治、松下博和、垣見和宏、ネオアンチゲンを標的とした樹状細胞ワクチン治療
  - 7) 2018/2/10、学術講演会「免疫腫瘍学の集い」がん免疫療法－臨床と基礎の融合をめざして－、岡山県岡山市（ホテルグランヴィア岡山）、垣見和宏、次世代シーケンサーを用いた免疫モニタリング
  - 8) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会（シンポジウム・招待講演）、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、垣見和宏、次世代シーケンサーを用いた腫瘍内免疫応答の評価
  - 9) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、長岡孝治、細井亮宏、飯野環、松下博和、垣見和宏、ペプチドがんワクチンに対する樹状細胞ワクチンの優位性
  - 10) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、飯野環、細井亮宏、藤原光輝、松下博和、垣見和宏、W/O/W 型微小エマルジョンを用いたペプチドがんワクチンの腫瘍特異的免疫応答の誘導
  - 11) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、細井亮宏、長岡孝治、飯野環、竹田和由、北浦一孝、鈴木隆二、松下博和、垣見和宏、腫瘍内浸潤 T 細胞の多様性の増加と均一性の
  - 12) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、小林由香利、細井亮宏、木村真之介、長岡孝治、飯野環、高橋卓也、藤枝奈緒、神原佳織、大平公亮、泉謙道、松下博和、垣見和宏、ネオアンチゲン反応性 T 細胞の検出
  - 13) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、神原佳織、大平公亮、藤枝奈緒、小林由香利、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、小林史也、松下博和、垣見和宏、 $\gamma\delta$  T 細胞治療における TIM-3 と Galectin-9 の発現
  - 14) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、藤枝奈緒、杉本勝俊、竹内啓人、大平公亮、神原佳織、小林由香利、松下博和、垣見和宏、森安史典、糸井隆夫、肝がん局所療法における免疫応答－ラジオ波焼灼療法と不可逆電気穿孔法の比較
  - 15) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、藤枝奈緒、石井健太郎、糸井隆夫、大平公亮、神原佳織、小林由香利、松下博和、垣見和宏、後藤重則、森安史典、切除不能進行膵がんに対するゲムシタピン併用自己樹状細胞腫瘍内局注療法
  - 16) 2018/2/17、第 15 回 日本免疫治療学研究会学術集会、東京都文京区（伊藤国際学術研究センター）、大平公亮、三浪圭太、藤枝奈緒、小林由香利、神原佳織、泉謙道、高橋卓也、木村真之介、松下博和、垣見和宏、ゾレドロン酸、デノスマブを投与した患者の  $\gamma\delta$  T 細胞の増殖
  - 17) 2018/3/23、第 17 回 日本再生医療学会総会（シンポジウム・指定演題）、神奈川県みなとみらい（パシフィコ横浜）、垣見和宏、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療
  - 18) 2018/5/17、第 35 回 日本呼吸器外科学会総会・学術集会、千葉県千葉市（幕張メッセ）唐崎隆弘、福元健人、北野健太郎、長山和弘、似鳥純一、佐藤雅昭、安樂真樹、垣見和宏、中島淳、肺腺癌におけるイムノゲノミクス解析
  - 19) 2018/7/2、Meet the Experts in Tokyo、東京都中央区（野村コンファレンスプラザ日本橋）、垣見和宏、Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point
  - 20) 2018/7/19、第 16 回 日本臨床腫瘍学会学術集会、兵庫県神戸市（神戸国際展示場）、垣見和宏、 $\gamma\delta$  T 細胞を用いたがん免疫治
  - 21) 2018/8/1、第 22 回 日本がん免疫学会総会（中

- 山睿一先生追悼記念 学術講演会)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)、垣見和宏、次世代シーケンサーを用いた免疫モニタリング
- 22) 2018/8/2、第22回 日本がん免疫学会総会(シンポジウム)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)、松下博和、次世代シーケンサーを活用したネオアンチゲンと抗腫瘍免疫応答の解析
- 23) 2018/8/2、第22回 日本がん免疫学会総会(若手研究奨励賞)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)、長岡孝治、唐崎隆弘、長山和弘、中島淳、松下博和、垣見和宏、免疫チェックポイント阻害剤治療による免疫プログラムの変動
- 24) 2018/8/3、第22回 日本がん免疫学会総会(口演)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)、上羽悟史、萩原春、七野成之、菰原義弘、垣見和宏、松島綱治、Fascin and IL-12b provide a definitive cellular and molecular signature for CCR7<sup>+</sup> tumor-infiltrating DCs
- 25) 2018/8/3、第22回 日本がん免疫学会総会(口演)、岡山県岡山市(岡山コンベンションセンター)、二見淳一郎、本莊知子、吉岡実咲、勝河祐希、Ahmadi Hannaneh、木下理恵、藤枝奈緒、垣見和宏、抗がん抗原抗体で腫瘍免疫応答をモニタリングする MUSCAT-Assay
- 26) 2018/9/1、第4回 Immuno-Oncology Forum、東京都中央区(ロイヤルパークホテル水天宮)、垣見和宏、がん免疫治療と腫瘍内免疫応答の評価
- 27) 2018/9/21、第27回 日本組織適合性学会大会、長野県松本市(まつもと市民芸術館)、垣見和宏、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法
- 28) 2018/9/27、第77回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)、都築豊徳、石田高司、小島隆嗣、垣見和宏、飯田真介、岡三喜男、土岐祐一郎、西川博嘉、上田龍三、和田尚、モガムリズマブ、ニボルマブ二剤併用術前免疫療法第I相医師主導治験において得られた免疫組織染色結果の暫定的報告
- 29) 201/9/28、第77回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)、井元清哉、山口類、長谷川嵩矩、林周斗、垣見和宏、宮野悟、山上裕機、茶山一彰、中川英刀、肝臓がんにおける免疫制御機構のゲノム解析
- 30) 2018/9/28、第77回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)、松下博和、織田克利、山本尚吾、浅田佳代、西島明、唐崎隆弘、池田悠至、藤原恵一、油谷浩幸、垣見和宏、卵巣漿液性癌におけるDNA相同組換え修復、ネオアンチゲンおよび局所免疫の関連
- 31) 2018/9/29、第77回 日本癌学会学術総会、大阪府大阪市(大阪国際会議場)、松下博和、野村昌志、田中將太、永江玄太、成田善孝、永根基雄、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、武笠晃丈、垣見和宏、齊藤延人、神経膠腫におけるネオアンチゲンと免疫微小環境の経時変化に関するマルチオミクス解析
- 32) 2018/10/3、Precision Medicine in Lung Cancer ~When and How?~, 愛知県名古屋市(名古屋マリオットアソシアホテル)、垣見和宏、Personalized and Combined Immunotherapy
- 33) 2018/10/12、第36回 京都在がん研究会、京都府京都市(京都教育文化センター)、垣見和宏、がん免疫治療:免疫チェックポイント阻害薬の先にあるものは?
- 34) 2018/10/19、第56回 日本癌治療学会学術集会、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)、垣見和宏、免疫腫瘍学の基礎科学
- 35) 2018/10/18、第56回 日本癌治療学会学術集会、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)、川合剛人、小林由香利、山田大介、佐藤悠佑、松本明彦、井川靖彦、垣見和宏、久米春喜、テムシロリムスは末梢血中のCD8陽性T細胞におけるPD-1の発現を減少させる
- 36) 2018/11/12、日本オミックス医療学会シンポジウム がん免疫療法-最新の展開、東京都文京区(東京医科歯科大学M&Dタワー)、垣見和宏、がん免疫治療の個別化と複合化
- 37) 2018/12/1、第59回 日本肺癌学会学術集会、

- 東京都新宿区(京王プラザホテル)、唐崎隆弘、長山和弘、垣見和宏、中島淳、肺腺癌における tumor mutational burden と癌免疫微小環境の関連性
- 38) 2019/2/23、第 2 回 日本サルコーマ治療研究学会学術集会、東京都千代田区(学術総合センター)、佐藤靖祥、船内雄生、仲野兼司、小林由香利、藤枝奈緒、平良眞一郎、友松純一、早川景子、谷澤泰介、松本誠一、阿江啓介、垣見和宏、高橋俊二、腫瘍浸潤 T リンパ球の解析による肉腫における免疫療法の可能性の探索
- 39) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、垣見和宏、Immunogram for the Cancer-Immunity Cycle
- 40) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、孫長博、長岡孝治、細井亮宏、垣見和宏、The neoantigen landscape of murine lung cancer LLC-1 model
- 41) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、長岡孝治、細井亮宏、孫長博、垣見和宏、抗腫瘍免疫応答における NK 細胞と抗 CTLA-4 抗体の関与について
- 42) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、細井亮宏、長岡孝治、北浦一考、鈴木隆二、垣見和宏、RNA ベースの T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析に基づく腫瘍特異的 T 細胞の検出
- 43) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、黒瀬浩史、大植祥弘、唐崎隆弘、益田武、松下博和、山口博之、福田実、垣見和宏、岡三喜男、Serum Antibody against NY-ESO-1 and XAGE1 Predicts Clinical Responses to Anti-PD-1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer
- 44) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、佐藤靖祥、八木浩一、泉謙道、木村真之介、小林史弥、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、瀬戸泰之、食道癌に対する 5-FU、シスプラチン、ドセタキセル、3 剤併用 (DCF) 治療と活性化自己  $\gamma \delta$  T 細胞治療の併用に関する研究
- 45) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、佐藤靖祥、八木浩一、泉謙道、木村真之介、小林史弥、大塚裕美、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、瀬戸泰之、食道癌に対する活性化自己  $\gamma \delta$  T 細胞治療の有効性および安全性に関する研究
- 46) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、松下博和、長谷川幸清、垣見和宏、高悪性度漿液性腺癌 (HGSC) におけるネオアンチゲンの多寡と予後との関連
- 47) 2019/2/23、第 16 回 日本免疫治療学会学術集会、東京都文京区(東京大学 伊藤国際学術研究センター)、松本明彦、佐藤悠佑、川合剛人、泉謙道、木村真之介、小林史弥、藤枝奈緒、小林由香利、垣見和宏、久米春喜、転移性腎癌に対する自己腫瘍ライセート樹状細胞ワクチンの安全性と有効性の評価

# 免疫療法管理学

## 特任准教授

神田浩子

## 特任助教

井上眞璃子、立石晶子

ホームページ <http://ryumachi.umin.jp/immu.html>

## 沿革と組織の概要

近年、サイトカインや細胞表面分子を標的とした「生物学的製剤」、免疫担当細胞の特定分子を標的とした「低分子化合物」が開発され、種々の自己免疫疾患に対し、大きな成果を上げています。これらの薬剤は「分子標的治療薬」と呼ばれ、対象疾患は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、ベーチェット病、炎症性腸疾患と多岐にわたります。本講座は、患者数の多い関節リウマチおよび乾癬を主に扱っているアレルギー・リウマチ内科、皮膚科、整形外科が母体となり、2013年4月に設立されました。2016年6月より新たに製薬会社6社（田辺三菱製薬、中外製薬、あゆみ製薬、大正富山医薬品、日本化薬、ユーシービージャパン、アッヴィ）の厚意によりII期目を迎えました。

現在、関節リウマチに対し投与可能な「分子標的治療薬」は、TNF- $\alpha$ 阻害剤のインフリキシマブ、インフリキシマブBS、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、エタネルセプト、エタネルセプトBS、IL-6阻害剤のトシリズマブ、サリルマブ、T細胞共刺激抑制剤のアバタセプト、JAK阻害剤であるトファシチニブ、バリシチニブの12剤です。乾癬に対しては、インフリキシマブ、インフリキシマブBS、アダリムマブ、抗IL-12/23p40抗体のウステキヌマブ、抗IL-23p19

抗体のグセルクマブ、抗IL-17A抗体であるセクキヌマブ、イキセキズマブ、抗IL-17受容体抗体であるプロダルマブの8剤です。

「分子標的治療薬」は、新規薬剤が続々と開発されています。抗CD20抗体のリツキシマブは多発血管炎炎症性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎に、抗IL-5抗体のメボリズマブは好酸球性多発肉芽腫症に、抗BlyS抗体のベリムマブは全身性エリテマトーデスに投与可能となりました。一方、これらの「分子標的治療薬」は全ての患者に効果があるわけではなく、重大な副作用も少なからず経験します。どのような患者にどの分子標的薬が効くのか、どのような患者にどのような副作用が出現するかなどを予見することは現時点ではほとんど不可能です。そこで、本講座では、各「分子標的治療薬」による免疫学的変化の解析やバイオマーカーの探索、遺伝子情報の検討を行うことで、個人個人に適した新規治療プロトコールの作成および新規分子標的治療薬の開発の基盤を構築することを目的としています。

## 診療

診療面では、(月)～(金)の午前中に、アレルギー・リウマチ内科外来の中に「バイオ外来」を設け、主に関節リウマチにて生物学的製剤投与中の患者の臨床的管理を行っています。また、他科で

生物学的製剤導入予定の患者に対し、内科的診察や各種検査を行い、導入可能かどうかの判断を行い、連携を図っております。(金)午後には「乾癬性関節炎外来」を設け、診断確定および疾患活動性の評価を臨床的・画像的に行っております。

## 教育

病棟や外来スタッフに対する教育は、新たな薬剤の導入にあわせて施行しています。医学部学生には、BSL・系統講義などを通じて教育を行っています。

## 研究

自己免疫疾患に対する治療薬として重要な「分子標的治療薬」について、免疫への影響、バイオマーカーや遺伝子情報との関連の研究を介して、個人個人の治療法の至適化や新規分子標的治療薬開発の基盤を構築することを目指しています。

## 出版物等

1. Sumitomo S, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Ota M, Ishigaki K, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Suzuki A, Kochi Y, Fujio K, Yamamoto K. A gene module associated with dysregulated TCR signaling pathways in CD4<sup>+</sup> T cell subsets in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 89:21-9, 2018
2. Sakurai K, Ishigaki K, Shoda H, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Sumitomo S, Kanda H, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K, Fujio K. HLA-DRB1 Shared Epitope Alleles and Disease Activity Are Correlated with Reduced T Cell Receptor Repertoire Diversity in CD4<sup>+</sup> T Cells in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 45(7): 905-14, 2018

# ユビキタス予防医学

## 特任准教授

池田祐一

## 特任助教

上田和孝

## 沿革と組織の概要

ユビキタス予防医学講座は東京大学大学院医学系研究科寄附講座として、平成19年(2007年)8月1日より活動を開始した。第一期(平成19年8月~平成22年7月)はトーアエイヨー株式会社、シオノギ製薬株式会社、日本電気株式会社の3社から、第二期(平成22年8月~平成27年7月)はシオノギ製薬株式会社1社から、第三期(平成27年8月~)はシオノギ製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の2社から、第四期(平成30年8月~)はシオノギ製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、株式会社DHI、株式会社CCNグループ、日本アビオメッド株式会社の5社から御支援を頂いている。前身部門は東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニットであり、同部門は平成14年(2002年)に文部科学省科学技術振興調整費人材養成プログラムとして東京大学医学部附属病院内に設置された。平成19年に同ユニットが終了することを受け、これを引き継ぐ形で本講座と臨床疫学研究システム学講座が設置された。なお、両講座とも協力講座は東京大学大学院医学系研究科循環器内科である。

## 講座設置目的

生活習慣の変化により心血管病は癌とともに増加の一途を辿っている。21世紀は予防医学の時代

とも言われており、心血管病の発症予防・早期発見は現代社会において解決すべき重要な課題の一つである。本講座は、心血管病の発症予防を強力に推進していくために、様々な医療技術、医学研究を統合したトータルな予防医学基盤(ユビキタス予防医学)を構築することを目的としている。そのためには東大病院予防医学センターにおける人間ドックの実施を通じた予防医学の実践と、疾患予測型バイオマーカーの開発・予防医学的効果のある新規生理活性物質の同定といった基礎医学研究をバランスよく行い、予防医学分野において臨床と研究を連動させることが肝要である。またそれらを同時に遂行できる人材を養成することも不可欠である。

このような幾つかの異なる分野を統合して行う活動を現有の循環器内科・予防医学センター単体で遂行することは組織的にも経済的にも極めて困難であるため、協力講座である循環器内科、関係講座である予防医学センターと有機的に連携できる本寄附講座の存在意義は極めて高い。

## 研究

研究面においては疾患予測型バイオマーカーの開発に取り組み、その業績により学内外から大いに注目されてきた。第二期途中より、心血管病予防効果の期待できる新規生理活性物質を同定するための基盤技術(アッセイ系)の開発、またそれ

らを用いた天然成分(生体臓器、微生物代謝産物、食品などからの抽出物)や低分子化合物のスクリーニングプロジェクトを開始した。新たな機能を持つ生理活性物質・低分子化合物の発見は研究成果としてインパクトがあるだけでなく、将来的に新規医薬品やサプリメントの開発へと大きく発展する可能性があるため、本探索型研究プロジェクトは予防医学分野においても大変有意義である。

### 期待される研究成果

- (1) 疾患予測型バイオマーカーの臨床応用
- (2) 心血管病に対して予防効果のある新規生理活性物質同定のための基盤技術・アッセイ系の開発及びそれら技術・アッセイ系に対する特許申請、論文発表。
- (3) 心血管病に対して予防効果のある新規生理活性物質・低分子化合物の同定及びそれら新規物質に対する特許申請、論文発表。
- (4) 上記(3)で同定された新規生理活性物質を元にした医薬品、サプリメントの開発及び循環器内科・予防医学センターと連携した臨床研究の推進。

### 診療

臨床面においては関係講座である予防医学センターに心血管ドックを設置するとともに、心血管ドックにおいて未病段階で発見された動脈硬化に対して早期に薬物治療を導入するための検診後外来を開設し、これにより予防医学を実践するための有機的な連携を実現している。

### 教育

本講座の協力講座である循環器内科の大学院生の教育および研究指導を行っている。

### 競争的研究資金獲得状況

1. 武田科学振興財団：医学系研究奨励

脳神経核特異的に GPCR の biased agonism の意義を検証できる実験系の開発 (代表：池田祐一)

H27-

2. 文部科学省科学研究費：基盤研究 (C)  
新規 G タンパク質共役受容体 CXCR7 の心不全改善効果の検討 (代表：原田睦生)  
H28-30: 研究分担者
3. 独立行政法人日本医療研究開発機構  
難治性疾患等実用化研究事業  
マルファン症候群における長期多系統障害増悪機構の解明と新規薬物療法開発に向けた研究 (代表：武田憲文)  
H28-30: 3 年：研究分担者
4. 武田科学振興財団：ビジョナリーリサーチ助成  
脂質性 GPCR リガンド探索研究  
(代表：池田祐一)  
H28-
5. 文部科学省科学研究費：挑戦的研究 (萌芽)  
常在性腸内細菌叢由来生理活性代謝産物の探索 (代表：藤城光弘)  
H29-30：研究分担者
6. 文部科学省科学研究費：基盤研究 (C)  
次世代心不全治療薬の開発：NFATc4 サブタイプ選択的阻害剤の探索 (代表：熊谷英敏)  
H29-31: 3 年：研究分担者
7. 一般財団法人島原科学振興会研究助成金：医薬品研究部門  
Wnt シグナルを介して幹細胞を制御する幹細胞増殖因子 R-spondin の代替低分子化合物の開発 (代表：池田祐一)  
H29-30
8. 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団一般研究助成金  
腸管に発現する化学感覚受容体を標的とした腸内細菌叢由来生理活性代謝産物の網羅的探索 (代表：池田祐一)

H29-30

## 9. 武田科学振興財団：医学系研究奨励

「血管の褐色脂肪化」からとらえる動脈硬化への新たなアプローチ（代表：上田和孝）

H29-

## 10. 一般財団法人東京医学会医学研究助成

エストロゲンによる血管保護作用の新たなメカニズムの解明（代表：上田和孝）

H29-

## 11. 持田記念医学薬学振興財団研究助成

エストロゲンの血管保護作用を「血管の褐色化」から捉えなおす：新世代ホルモン補充療法の開発に向けて（代表：上田和孝）

H29-

## 出版物等

## 2018年度英文論文

1. Aoyama N, Suzuki JI, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Specific periodontopathic bacterial infection affects hypertension in male cardiovascular disease patients. *Heart Vessels*. 33(2):198-204, 2018
2. Aoyama N, Suzuki JI, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Yoshida A, Shiheido Y, Sato H, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I, Minabe M, Izumi Y, Isobe M. Japanese cardiovascular disease patients with diabetes mellitus suffer increased tooth loss in comparison to those without diabetes mellitus -A Cross-sectional Study. *Intern Med*. 57:777-782, 2018
3. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Morita H, Kishihara J, Inuzuka R, Yagi H, Maemura S, Toko H, Harada M, Ikeda Y, Kumagai H, Nomura S, Takimoto E, Akazawa H, Ako J, Komuro I. *Eur J Hum Genet*. 26:1151-1158, 2018
4. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita

H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. Impact of pathogenic *FBN1* variant types on the progression of aortic disease in patients with marfan syndrome. *Circ Genom Precis Med*. 11:e002058, 2018

5. Akimoto S, Suzuki JI, Aoyama N, Ikeuchi R, Watanabe H, Tsujimoto H, Wakayama K, Kumagai H, Ikeda Y, Akazawa H, Komuro I. A novel bioabsorbable sheet that delivers NF- $\kappa$ B decoy oligonucleotide restrains abdominal aortic aneurysm development in rats. *Int Heart J*. 59:1134-1141, 2018
6. Hara H, Takeda N, Kondo M, Kubota M, Saito T, Maruyama J, Fujiwara T, Maemura S, Ito M, Naito AT, Harada M, Toko H, Nomura S, Kumagai H, Ikeda Y, Ueno H, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Hata Y, Uchiyama M, Komuro I. Discovery of a small molecule to increase cardiomyocytes and protect the heart after ischemic injury. *JACC Basic Transl Sci*. 3:639-653, 2018
7. Komuro J, Ueda K, Kaneko M, Nitta S, Kasao M, Yokoyama M. Various cardiac abnormalities caused by bacterial myocarditis. *Int Heart J*. 59:229-232, 2018
8. Ueda K, Takimoto E, Lu Q, Liu P, Fukuma N, Adachi Y, Suzuki R, Chou S, Baur W, Aronovitz MJ, Greenberg AS, Komuro I, Karas RH. Membrane-Initiated estrogen receptor signaling mediates metabolic homeostasis via central activation of protein phosphatase 2A. *Diabetes*. 67:1524-1537, 2018
9. Kaneko M, Ueda K, Nishimae I, Nitta S, Suzuki M, Kasao M, Shirai T. Subendocardial ischemia because of coronary artery spasm causes transient

---

severe mitral regurgitation. **Circ Heart Fail.**

11:e005496, 2018

10. 上田和孝:エストロゲンによる脂肪細胞の褐色化を介した代謝恒常性維持機構の解明. **産科と婦人科** 85(3):347-349, 2018

# ライフサポート技術開発学 (モルテン) 寄付講座

## 特任教授

森武俊

## 特任講師

野口博史

## 特任助教

高橋聡明

ホームページ <http://www.lifesupport.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

本講座は、理学・工学などの自然科学を基盤として、生活に起因する疾患・症候の病態を解明するとともに、直接介入可能な看護学的アプローチから広く生活支援を行う方法論を創り出す Life Support Technology を創設することを目的に、東京大学大学院医学系研究科・医学部に2010年10月1日に設立された株式会社モルテンによる寄付講座である。

かねてから、看護学分野において強力にトランスレーショナルリサーチを進めていた東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻老年看護学／創傷看護分野の真田弘美教授と、医療・福祉機器開発を手がけていた株式会社モルテンの協力のもと、講座の設立が企画され、東京大学大学院情報理工学系研究科土肥健純教授（当時）の仲介もあり、東京大学情報理工学系研究科知能機械情報専攻から、森武俊准教授を招聘することにより本寄付講座が設立された。

その後、2015年10月1日より2期目をスタートしている。2016年2月20日には、設立祝賀パーティが開かれた場所と同じ学士会館にて2期目

開始並びに、森特任教授の就任のお祝いのパーティが開かれた。パーティでは、株式会社モルテンからは、民秋清史代表取締役社長、健康用品事業本部最高執行責任者梶原隆司取締役を含め関係者の方々、また、本学からは健康科学・看護学専攻長の山本則子教授をはじめとする健康科学・看護学の先生方、ならびに、東京大学工学部の名誉教授でもある土肥健純教授をはじめ工学系の先生方もお招きし、非常に盛大に行われた。

2012年より看護学と理工学の融合としての初めての学会である看護理工学会の立ち上げに携わり、2013年10月5日の学会設立と同時に開催された第1回の学術集会を森武俊特任准教授（当時）が大会長として開催し、講座がホスト役として重大な役割を果たした。

組織としては、2010年10月1日に、森武俊特任准教授が着任するとともに、大江真琴特任助教が着任した。その後、2011年4月には、大江真琴特任助教が、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の助教に異動し、入れ替わりで情報理工学系研究科知能機械情報学専攻から、野口博史特任助教が着任した。また、2012年4月には、

看護領域との協力研究促進を目指し、看護学の研究者として、玉井奈緒特任助教が着任した。その後、2012年12月に玉井奈緒特任助教が連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の助教に異動し、代わって、同じく看護学研究者として吉田美香子特任助教が着任した。また、講座の2期目のスタート時に、森が特任教授へと昇進し、野口も特任講師へと昇任している。2016年8月より吉田美香子特任助教は、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の助教に異動し、2017年2月より看護学研究者として筑波大学より荒木大地特任助教が着任した。同年12月に荒木大地特任助教が退職され、翌年2018年4月より高橋聡明特任助教が着任した。また、2017年4月よりグローバルナースリサーチセンターが設立されたのに伴い、森武俊特任教授がケアイノベーション創生部門のロボティクスナースリサーチ分野を兼任している。

よって、現状の講座組織としては、特任教授1名、特任講師1名、特任助教1名である。講座は健康科学・看護学専攻の修士課程・博士課程学生を受け入れており、2014年度末に2名の在籍学生が修士課程を修了している。留学生も受け入れており、2013年度にはメキシコからの留学生を1名半年間受け入れている。2017年度より、韓国からの留学生を1名学部研究生として受け入れており、本年度からは修士課程大学院生として受け入れている。

## 教育

授業としては、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野の修士向け授業である。創傷看護学特論Ⅰでは、医療機器や計測に関係する電子回路やセンサ技術についての講義ならびに、概念モデルや研究デザインについての講義を行った。また、老年看護学特論Ⅰでは、工学系の論文の特徴や読み込み方などについて典型的な2件の論文を

元に授業を行った。また、老年看護学特論Ⅱに、早稲田大学の岩田浩康教授をはじめとする工学専門家をお招きしご講義いただいた。学部演習のラボメソ、学部講義「看護理工学」、「環境人間工学」、駒場向け講義「看護学概論Ⅰ」ならびに、「看護学概論Ⅱ」においても担当講座を補助し講義も分担している。また、リーディング大学院 GCL および GLAFS の講義もそれぞれ年1回担当した。

外部向けの啓発講義・演習としては、医学系研究科附属グローバルナースリサーチセンター主催の第6回看護理工学入門セミナーにおいてに、工学に関する講義を行った。また、今年度からは新たにベイズ統計、ビッグデータ解析の講義を追加している。また、同ハンズオンセミナーには、アドバンストコースとして、外部の方4名に3D計測・造形技術に関する講義・実習を行った。

GNRC 運営に関連し、本寄付講座ではセンターの工学系実験室で、海外から11組、国内から10組、合計21回の研修（見学対応）を行った。

## 研究

講座では、人間の日常生活行動に起因する様々な病気やけがを予防するため、その原因を解明し、効果的なモニタリング・予防機器を開発する研究を進めている。その中で、みまもり工学、看護工学、人間行動計測を中心とした科学・技術を追究している。また、情報工学、メカトロニクス、ロボティクスをベースに、みまもり・看護と工学とを越境する新たな領域の開拓を目指して研究を進めている。特に、みまもり工学としては、日々の生活をさまざまなセンサ技術でみまもることでその人のふだんの状況を把握し、病気・怪我や事故を予見することで、健康で快適な暮らしを支援する方法論を確立することを目指した研究を推進している。

講座における主なテーマとしては、

- ・ベッドにおける生体情報モニタリング・マットレスによる生体情報観察・推定システムの開発
- ・日常生活環境における簡易モニタリング・生活パターンやその変化の推定アルゴリズムの作成
- ・足・下腿の三次元動態モニタリング・褥瘡予防を目的とした足の3次元時変状態計測
- ・排泄障害の実態・管理に関する臨床研究
- ・測域センサによる人位置計測・行動推定
- ・生活行動データベースデザイン・データベース構築

に取り組んでいる。

工学部・工学系・情報理工学系との協調研究としては、

- ・個人用モビリティの運転・操縦の補助・支援
- ・生活行動や運転行動の確率モデル・統計的クラスタリング
- ・次世代モーションキャプチャ・マーカレスモーションキャプチャ

に取り組んできている。

今年度より森特任教授がグローバルナースングリサーチセンターのロボティクス分野を兼任していることもあり、2017年から引き続き、東大病院においてロボットを利用した研究もはじめており、2018年度からは、連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野と協力して学外の療養型病院にもフィールドを広げている。

連携協力講座である老年看護学／創傷看護分野との共同研究として、車椅子バスケット選手の褥瘡発生予防に向けた体圧の分析にも取り組んでいる。その調査、体圧分布解析などをまとめ、連携協力講座の老年看護学／創傷看護分野の修士学生がその内容を「Relationship between pressure ulcers and dynamic buttock pressure distributions during performance in wheelchair basket athletes」としてまとめ、修了している。

なお、研究活動の内、下記テーマについて、受賞している。

森 武俊. 第27回日本創傷・オストミー・失禁管理学会 優秀賞. "褥瘡デジタルカメラ画像の機械学習に基づく DESIGN-R 深さ・サイズの自動推定", 森, 大野, 野口, 真田. 第27回日本創傷・オストミー・失禁管理学会. O-13, 2018. (2018-05-19, 札幌コンベンションセンター)

### 出版物等

1. H. Tanaka S, Yabunaka K, Matsumoto M, Tamai N, Noguchi H, Yoshida M, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Fecal distribution changes using colorectal ultrasonography in older people with physical and cognitive impairment at long-term care facilities: A longitudinal observational study. *Healthcare*, 2018; 6(2): 55. <https://doi.org/10.3390/healthcare6020055>
2. Shikama M, Nakagami G, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Development of personalized fitting device with three-dimensional solution for prevention of NIV oral–nasal mask-related pressure ulcers. *Respir Care*. August 2018, 63 (8) 1024-1032; DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.05691>
3. Manaka Saegusa, Hiroshi Noguchi, Gojiro Nakagami, Taketoshi Mori, Hiromi Sanada. Evaluation of comfort associated with the use of a robotic mattress with an interface pressure mapping system and automatic inner air-cell pressure adjustment function in healthy volunteers. *Journal of Tissue Viability*. 27(3):146-152, 8 2018. [https://www.journaloftissueviability.com/article/S0965-206X\(17\)30131-6/fulltext](https://www.journaloftissueviability.com/article/S0965-206X(17)30131-6/fulltext) DOI : doi: 10.1016/j.jtv.2018.06.002
4. Kase, R.; Amemiya, A.; Okonogi, R.; Yamakawa, H.; Sugawara, H.; Tanaka,

- 
- Y.L.; Komiyama, M.; Mori, T. Examination of the Effect of Suitable Size of Shoes under the Second Metatarsal Head and Width of Shoes under the Fifth Metatarsal Head for the Prevention of Callus Formation in Healthy Young Women. *Sensors* 2018, 18, 3269. <https://doi.org/10.3390/s18103269>
5. Murayama R, Takahashi T, Tanabe H, Yabunaka K, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Exploring the causes of peripheral intravenous catheter failure based on shape of catheters removed from various insertion sites. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(3):170-7.
6. 森 武俊. 医療看護における IoT, AI の応用. *Urology Today*. Vol. 25, No. 3, pp. 150-158. 2018.

# 臨床試験データ管理学

## 特任助教

宮路天平

## 特任研究員

山口拓洋

## 登録研究員

富金原悟、菅波秀規、林行和

## 学術支援職員

寺田規美代、黒崎美雪

ホームページ <http://ctdm.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

臨床試験データ管理学講座は、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野及び東京大学医学部附属病院（東大病院）臨床試験部（現在は臨床研究支援センター）を協力講座として、平成19年度4月に設立されました。平成28年度からは、4期目に入り、ACメディカル株式会社、エイツーヘルスケア株式会社、FMD K&L Japan 株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社CAC クロア、日本たばこ産業株式会社、日本メディア株式会社、メディデータ・ソリューションズ株式会社、ルミナリーメディカル株式会社の寄付を受けて講座を更新させて頂いております。平成30年1月には、医療コミュニケーション学分野が協力講座となり、新たな活動を開始致しました。臨床試験におけるデータ管理は重要であるという共通認識は存在しますが、本邦では十分な教育システムが存在せず試験ごとの対応であったため、試験の多様化・効率化に対応できない状態にあります。これは、統計学や品質管理学に臨床医学の特性を融合したデータ管理学の体系構築が未成熟なことが原因であり、早急に人的およびツ

ール面での支援・人材育成を実施しなければなりません。本講座では、本邦における臨床試験の質向上を目指した臨床データ管理学の研究と体系化を目指した教育の実践及び研究者主導研究支援を行うことを目的として活動を行っております。

## 教育

国内外の組織と連携し、臨床試験データ管理の研究と体系化を目指した教育の実践を行っております。国内においては、産学連携勉強会、公開セミナーを通じて、全国レベルでの教育・人材育成を行っております。平成30年度は、「患者報告アウトカム (PRO) を用いた臨床研究のデザインと実践」というテーマで臨床研究方法論セミナーを企画し、190名近くが受講されました。日本医療研究開発機構主催データマネージャー養成研修では、講師やファシリテーターとして、全国の国立大学病院の新人データマネージャーへの教育にも携わりました。また、当講座が事務局となって全国規模でデータマネジメントの研究に関するネットワークを展開しており、140名以上の方にご登録いただいております。

海外においては、臨床データ管理の国際学会である、Society for Clinical Data Management (SCDM) の Academia Task Force (ATF) の一員として、アカデミア・データマネジャーのグローバルネットワークの構築など、国際共同プロジェクトに参加しています。また、Japan Committee (日本支部) の設立についても、日本側の窓口として役割を果たしております。

東大病院においては、臨床研究支援センターと連携し、統計学を中心とした医学研究のコンサルテーション (研究支援) を実施しております。平成 30 年度は 4 件の統計・医学研究コンサルテーションを受け、東大病院内の医学研究者・看護研究者向けの支援を行いました。統計コンサルテーションは主に、研究後から論文投稿およびレビューア対応で、幅広い領域から依頼を受けております。

## 研究

臨床試験データ管理学の研究として、Risk-Based Monitoring の方法論の研究や ePRO (患者から直接電子的にデータを収集するツール) の開発、臨床研究におけるモバイルヘルスの活用の検討などについて、他大学、製薬企業、CRO、ベンダーと連携しながら、取り組んでおります。

国内外の多数の医学研究に医学統計やデータ管理の専門家として参加しているとともに、当講座がデータセンターとしての役割を果たしている研究もございます。さらに、他センターや他大学が主導している臨床研究についても、研究事務局や研究協力者として、積極的に研究支援を行っております。例としては、「抗がん剤治療中止時に備えるための患者質問支援プログラムの開発に関する実施可能性研究」(研究者代表者:内富庸介、国立がん研究センター中央病院支持療法開発センター)、「シスプラチンベースの化学療法誘発性悪

心・嘔吐の予防に対するオランザピン併用標準制吐療法におけるデキサメタゾン投与日短縮の非劣性を検証するプラセボ対照二重盲検ランダム化第Ⅲ相比較試験」(研究者代表者:中島 貴子、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座)、「乳房再建患者の HRQOL・満足度を調査する多施設共同研究」(研究者代表者:木股 敬裕、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科形成再建外科学講座)などの臨床試験がございます。

これまでの本邦における臨床試験データ管理は、「なぜ、データ管理が必要なのか?」や「どういう人材が必要なのか?」といった本質が論じられることはなく、臨床試験において臨床データが集まった後のテクニカルな入力ミスや変換ミスをなくすことに主眼が置かれ続けてきた感は否めません。しかしながら、これらは臨床データ管理学の役割のあくまで一部分にしか過ぎません。臨床試験実施中の進捗状況やデータを直接眺められるのはまぎれもなくデータ管理担当者であり、その判断により試験をコントロール可能な重要な役割を担っています。従って、これからの臨床データ管理担当者は、自分の専門領域を軸としながらも、IT・統計学・疫学・医学研究者ともコミュニケーションが取れ、臨床試験実施中のデータプロジェクトマネージングができる人材が必要となってきたと考えます。

一方で、特に本邦において「臨床データ管理」に対する認識の差は非常に大きく、企業・実施機関ごとにデータ管理のやり方やアプローチが異なり、優秀な人材が活用されていないあるいは生み出されていないと本講座は考えております。また昨今、研究者主導臨床研究におけるデータ不正に係る事件が相次ぎ、アカデミアによる臨床研究に対する信頼を大きく揺るがす事態になっております。臨床試験を取り巻く規制についても、最近では疫学と臨床試験の倫理指針の統合、Good Clinical Practice の改訂 (ICH E6-R2)、臨床試験

法の成立があり、また、今後は臨床試験の一般指針 (IHC E8) の刷新が予定されており、大きな変革の時期を迎えております。

この状況を打開するためにも、標準的な教育 (臨床、統計学、品質管理、IT、法規制、倫理など) と OJT (On the Job Training) を同時に行える機関の育成が急務であり、本講座が新たな臨床データ管理の潮流を生みだせる機関となるよう研究と教育を続けていく所存です。

### 出版物等

#### 英語論文

1. Yoshida Y, Nidatori J, Shinozaki-Ushiku Y, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Fukayama M, Nakajima J. Comparison between two-dimensional and three-dimensional approaches to solid component measurement as radiological criteria for sublobar resection in lung adenocarcinoma of  $\leq 2$  cm. *Surgery Today* (In press)
2. Akechi T, Yamaguchi T, Uchida M, Imai F, Momino K, Katsuki F, Sakurai N, Miyaji T, Horikoshi M, Furukawa T, Iwata H, Uchitomi Y. Smartphone problem-solving and behavioural activation therapy to reduce fear of recurrence among patients with breast cancer (Smartphone Intervention to Lessen fear of cancer recurrence: SMILE project): protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:e024794.
3. Matsuda Y, Morita T, Miyaji T, Ogawa T, Kato K, Kawaguchi T, Tokoro A, Iwase S, Yamaguchi T, Inoue Y. Morphine for Refractory Dyspnea in Interstitial Lung Disease: A Phase I Study (JORTC-PAL 05). *Journal of Palliative Medicine. J Palliat Med.* 2018 Aug 21. doi: 10.1089/jpm.2018.0272.
4. Zenda S, Yamaguchi T, Yokota T, Miyaji T, Mashiko T, Tanaka M, Yonemura M, Takeno M, Okano T, Kawasaki T, Nakamori Y, Ishii S, Shimada S, Uchitomi Y. Topical Steroid versus Placebo for the Prevention of Radiation Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients receiving Chemoradiotherapy: The Study Protocol of J-SUPPORT 1602 (TOPICS Study), a Randomized Double-blinded Phase 3 Trial. *BMC Cancer.* 2018 Sep 6;18(1):873. doi: 10.1186/s12885-018-4763-1
5. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, Nashimoto A, Yabusaki H, Imano M, Imamoto H, Kodera Y, Uenosono Y, Amagai K, Kadowaki S, Miwa H, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Miyaji T, and Kitayama J, for the Japan Intraperitoneal Chemotherapy Study Group. Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial. *J Clin Oncol* May 10 2018
6. Yasaka M, Koretsune Y, Yamashita T, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T. Recurrent Stroke and Bleeding Events after Acute Cardioembolic Stroke-Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Apr, 27(4):1012-1024. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.002. Epub 2017 Dec 12.
7. Fuji S, Utsunomiya A, Inoue Y, Miyagi T, Owatari S, Sawayama Y, Moriuchi Y, Choi I, Shindo T, Yoshida SI, Yamasaki S, Yamaguchi T, Fukuda T. Outcomes of patients with relapsed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: clinical effectiveness of anti-CCR4 antibody and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2018 May; 103(5):e211-e214. doi: 10.3324/haematol.2017.184564. Epub

- 2018 Jan 25. No abstract available.
8. Ishiki H, Yamaguchi T, Matsumoto Y, Kiuchi D, Satomi E: Effect of early palliative care: complex intervention and complex results. *Lancet Oncol.* 2018 May; 19(5):e221. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30238-9. No abstract available.
  9. Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaruru K, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T: Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a decision analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Jul; 53(7):905-908. doi: 10.1038/s41409-017-0082-4. Epub 2018 Jan 25. No abstract available.
  10. Harada K, Doki N, Miyazaki Y, Wakita A, Ohtake S, Takada S, Komatsu H, Kubo K, Takeshita A, Adachi Y, Kiyoi H, Yamaguchi T, Yoshida M, Naoe T, Ohashi K: Clinical impact of underweight status at diagnosis on elderly patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of JALSG GML200. *Ann Hematol.* 2018 Aug; 97(8):1481-1483. doi: 10.1007/s00277-018-3281-1. Epub 2018 Mar 1. No abstract available.
  11. Hashimoto H, Abe M, Yanai T, Yamaguchi T, Zenda S, Uchitomi Y, Fukuda H, Mori M, Iwasa S, Yamamoto N, Ohe Y: Study protocol for J-SUPPORT 1604 (J-FORCE): a randomized, double blind, placebo-controlled Phase III study evaluating olanzapine (5 mg) plus standard triple antiemetic therapy for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Oct 1; 48(10):950-952. doi: 10.1093/jjco/hyy114.
  12. Yamaguchi T, Kitajima Y, Miyauchi Y, Izawa K, Tanaka M, Hirata M, Sadatsuki Y, Ogawa Y: Assessment of bleeding in patients with disseminated intravascular coagulation after receiving surgery and recombinant human soluble thrombomodulin: A cohort study using a database. *PLoS One.* 2018 Oct 8; 13(10):e0205146. doi: 10.1371/journal.pone.0205146. eCollection 2018.
  13. Kako J, Morita T, Yamaguchi T, Kobayashi M, Sekimoto A, Kinoshita H, Ogawa A, Zenda S, Uchitomi Y, Inoguchi H, Matsushima E: Fan Therapy Is Effective in Relieving Dyspnea in Patients With Terminally Ill Cancer: A Parallel-Arm, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Oct; 56(4):493-500. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.07.001. Epub 2018 Aug 6.
  14. Ishii T, Tanaka Y, Kawakami A, Saito K, Ichinose K, Fujii H, Shirota Y, Shirai T, Fujita Y, Watanabe R, Chiu SW, Yamaguchi T, Harigae H: Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of borteomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov; 28(6):986-992. doi: 10.1080/14397595.2018.1432331. Epub 2018 Feb 15.
  15. Okuyama J, Funakoshi S, Tomita H, Yamaguchi T, Matsuoka H: Longitudinal characteristics of resilience among adolescents: A high school student cohort study to assess the psychological impact of the Great East Japan Earthquake. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Nov; 72(11):821-835. doi: 10.1111/pcn.12772. Epub 2018 Sep 4.
  16. Hirota S, Yamaguchi T: Factors distinguishing important identified risks from important potential risks in orphan and nonorphan drugs: An analysis of safety specifications of Japan and European Union risk management plans. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Nov; 27(11):1231-1238. doi: 10.1002/pds.4646. Epub 2018 Sep 5.
  17. Hamano J, Takeuchi A, Yamaguchi T, Baba

- M, Imai K, Ikenaga M, Matsumoto Y, Sekine R, Yamaguchi T, Hirohashi T, Tajima T, Tatara R, Watanabe H, Otani H, Nagaoka H, Mori M, Tei Y, Hiramoto S, Morita T: A combination of routine laboratory findings and vital signs can predict survival of advanced cancer patients without physician evaluation: a fractional polynomial model. *Eur J Cancer*. 2018 Dec;105:50-60. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.037. Epub 2018 Nov 2.
18. Tanioka H, Miyamoto Y, Tsuji A, Asayama M, Shiraiishi T, Yuki S, Kotaka M, Makiyama A, Shimokawa M, Shimose T, Masuda S, Yamaguchi T, Komatsu Y, Saeki H, Emi Y, Baba H, Oki E, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer (KSCC): Prophylactic Effect of Dexamethasone on Regorafenib-Related Fatigue and/or Malaise: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study in Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer (KSCC1402/HGCSG1402). *Oncology*. 2018; 94(5):289-296. doi: 10.1159/000486624. Epub 2018 Mar 7.
19. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, Arai M, Koretomo R, Matsui A, Hirakata H. A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Enarodustat in Patients with Chronic Kidney Disease Followed by Long-Term Trial. *Am J Nephrol*. 2019; 49(2):165-174. doi: 10.1159/000496929. Epub 2019 Jan 30.
20. Watanabe T, Yagata H, Saito M, Okada H, Yajima T, Tamai N, Yoshida Y, Takayama T, Imai H, Nozawa K, Sangai T, Yoshimura A, Hasegawa Y, Yamaguchi T, Shimozuma K, Ohashi Y: A multicenter survey of temporal changes in chemotherapy-induced hair loss in breast cancer patients. *PLoS One*. 2019 Jan 9; 14(1):e0208118. doi: 10.1371/journal.pone.0208118. eCollection 2019.
21. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Owatari S, Miyagi T, Sawayama Y, Otsuka E, Yoshida SI, Fukuda T: VCAP-AMP-VECP as a preferable induction chemotherapy in transplant-eligible patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a propensity score analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Jan 21. doi: 10.1038/s41409-019-0446-z. [Epub ahead of print].
22. Miura T, Matsumoto Y, Kawaguchi T, Masuda Y, Okizaki A, Koga H, Tagami K, Watanabe YS, Uehara Y, Yamaguchi T, Morita T: Low Phase Angle Is Correlated With Worse General Condition in Patients with Advanced Cancer. *Nutr Cancer*. 2019 Jan 26; 1-6. doi: 10.1080/01635581.2018.1557216. [Epub ahead of print].
23. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, Ohtani S, Taira N, Sakai T, Hasegawa Y, Nakamura R, Akabane H, Shibahara Y, Sasano H, Yamaguchi T, Sakamaki K, Bailey H, Cherbavaz DB, Jakubowski DM, Sugiyama N, Chao C, Ohashi Y: Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan; 173(1):123-133. doi: 10.1007/s10549-018-4964-y. Epub 2018 Sep 21.
24. Inoue A, Yamaguchi T, Tanaka K, Sakashita A, Aoe K, Seki N, Hagiwara K.: Benefits of a Nationwide Palliative Care Education Program on Lung Cancer Physicians. *Intern Med*. 2019 Feb 1, doi: 10.2169/internalmedicine.0872-18. [Epub ahead of print].
25. Wada S, Sadahiro R, Matsuoka YJ, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Shimizu K: Yokukansan for perioperative psychiatric symptoms in cancer patients undergoing high invasive surgery. *J-SUPPORT 1605 (ProD Study): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*. 2019 Feb 8; 20(1):110. doi: 10.1186/

---

s13063-019-3202-1.

26. Imai F, Momino K, Katsuki F, Horikoshi M, Furukawa TA, Kondo N, Toyama T, Yamaguchi T, Akechi T: Smartphone problem-solving therapy to reduce fear of cancer recurrence among breast cancer survivors: an open single-arm pilot study. *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Feb 22. pii: hyz005. doi: 10.1093/jjco/hyz005. [Epub ahead of print].

#### 和論文

1. 宮路天平. Congress Report: 第23回日本薬剤疫学会学術総会. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 2018 46(s1) s46

# ロコモ予防学講座

## 特任教授

吉村典子

## 特任助教

飯高世子

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/index.html>

## 沿革と組織の概要

ロコモ予防学講座は2017年に、中外製薬株式会社、富士フイルム株式会社、味の素株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アルケア株式会社、インターリハ株式会社、アニマ株式会社、帝人ファーマ株式会社、サントリーホールディングス株式会社、久光製薬の寄付金により、22世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座およびリハビリテーション医学分野を協力講座としている。本講座は、変形性関節症、骨粗鬆症、サルコペニアをはじめとする高齢者運動器疾患の大規模統合データベースを構築し、運動器疾患や運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態であるロコモティブシンドロームの予防法の確立や、それ以外に要介護に影響を及ぼすと考えられるフレイルや認知症も含めた原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

## 講座概要

運動器の障害は歩行障害を介して高齢者の生活の質(Quality of life: QOL)を著しく損なうため、超高齢社会に突入したわが国における高齢者のQOLの維持増進や健康寿命の延伸、医療費の低減のためには、運動器疾患の予防対策は喫緊の課題であるといえる。そこで日本整形外科学会は、運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態

をロコモティブシンドローム(locomotive syndrome、以下ロコモ)と定義し、要介護予防の立場から疾患横断的に運動器疾患をとらえ、その予防対策に取り組んでいる。

一般に疾病の予防のためには、まず目的疾患の基本的疫学情報、即ち有病率や発生率、危険因子を把握することが必須である。しかし慢性に進行し経過が長いことが多い運動器疾患は発生の日時を特定することが困難であるため、一般住民の集団を設定して集団全体について経時的に調査を行う必要がある。そのため患者数が極めて多いと考えられるにもかかわらず、運動器障害の疫学エビデンスの集積はまだ十分とは言えない。

我々は2005年からわが国の高齢者運動器疾患およびそれによる要介護移行の予防を目的として、一般住民を対象とした大規模コホート疫学研究を開始しROAD(Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability)プロジェクトと名付けた。本プロジェクトにおける、骨関節疾患を予防目的とした住民コホートは世界最大規模である。本コホートは2015年~2016年に10年目の追跡調査を完了し、現在13年目の追跡調査(2018~2019)を実施中である。

本講座は、ROADプロジェクトの追跡調査結果から、運動器疾患の有病率、発生率などの疫学情報に加えて、筋量減少を認めるサルコペニア、フ

レイル、認知症などについても情報を取得し、これらをあわせた要介護への影響、死亡との関連などの予後情報、加えてこれらの年代別の変化など長期コホートならではの質の高いエビデンスの創出を目指している。

## 研究

### 研究内容

ROAD プロジェクトでは、都市（東京都板橋区）、山村（和歌山県日高川町）、漁村（和歌山県太地町）と、特性の異なる3地域にコホートを設置し、2005年から2007年にかけて総数3,040人からなるベースライン調査を完了した。ベースライン調査に引き続き、ROADでは、2008～2010年に3年目の第1回追跡調査、2012～2013年に7年目の第2回追跡調査、2015～2016年に10年目の第3回追跡調査を完了し、10年間の追跡調査のデータベースが完成した。現在13年目の追跡調査（2018～2019）を実施中である。

### 今後の研究の展望

10年間の追跡調査結果をふまえて、ロコモティブシンドローム、変形性関節症、骨粗鬆症、サルコペニア、フレイル、認知症をはじめとする高齢者運動器疾患の発生率、発生に関わる危険因子、ADL/QOLへの影響、要介護移行率について解析中。これら結果から、要介護予防のためのスクリーニング手法の開発をはかる。

## 出版物等

### 原著論文

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S: Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int* 29, 2181-2190, 2018
2. Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani S, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Serum levels of inflammatory indices, matrix metalloproteinase-3, and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: The ROAD study. *J Bone Miner Metab* 36, 246-253, 2018
3. Wang K, Kim HA, Felson DT, Xu L, Kim DH, Nevitt MC, Yoshimura N, Kawaguchi H, Lin J, Kang X, Zhang Y: Radiographic Knee Osteoarthritis and Knee Pain: Cross-sectional study from five different racial/ethnic populations. *Sci Rep* 8:1 364, 2018
4. Leyland KM, Gates LS, Nevitt M, Felson D, Bierma-Zeinstra SM, Conaghan PG, Engebretsen L, Hochberg M, Hunter D, Jones G, Jordan JM, Judge A, Lohmander S, Roos EM, Sanchez-Santos MT, Yoshimura N, van Meurs JBJ, Batt ME, Newton J, Cooper C, Arden NK: Harmonising measures of osteoarthritis in population-based cohort studies: an international study. *Osteoarthritis Cartilage* 26: 872-879, 2018
5. Maeda T, Hashizume H, Yoshimura N, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Takami M, Tsutsui S, Iwasaki H, Minamide A, Nakagawa Y, Yukawa Y, Muraki S, Tanaka S, Yamada H, Yoshida M: Factors associated with lumbar spinal stenosis in a large-scale, population-based cohort: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 13: e0200208, 2018
6. Yamada K, Satoh S, Hashizume H, Yoshimura N, Kagotani R, Ishimoto Y, Abe Y, Toyoda H, Terai H, Masuda T, Muraki S, Nakamura H, Yoshida M: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is associated with lumbar spinal stenosis requiring surgery. *J Bone Miner Metab* 37: 118-124, 2019

7. Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H: Autoregulation of osteocyte Sema3A orchestrates estrogen action and prevents bone ageing. *Cell Metabolism* 29: 627-637. e5, 2019
8. Horii C, Asai Y, Iidaka T, Muraki S, Oka H, Tsutsui S, Hashizume H, Yamada H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Differences in prevalence and associated factors between mild and severe vertebral fractures in Japanese men and women: the third survey of the ROAD study. *J Bone Miner Metab*, in press
9. Ishimoto Y, Cooper C, Ntani G, Yamada, Hashizume H, Nagata K, Muraki S, Tanaka S, Yoshimura N, Yoshida M, Walker-Bone K: Factory and construction work is associated with an increased risk of severe lumbar spinal stenosis on MRI: A case control analysis within the wakayama spine study. *Am J Ind Med*, in press
10. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Muraki S, Nakagawa Y, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Tanaka S, Nakamura K, Yoshida M: Physical performance decreases in the early stage of cervical myelopathy before the myelopathic signs appear: the Wakayama Spine Study. *Eur Spine J*, in press
11. 飯高世子, 吉村典子: 変形性股関節症と大腿骨頸部骨粗鬆症の相互関係の解明 10年間の地域追跡コホートより. *日本骨粗鬆症学会雑誌* 4(3), 387-390, 2018
12. 吉村典子: フレイル、サルコペニア、ロコモの疫学 -ROADスタディより-. *日本整形外科学会雑誌*, 2018, in press
- りやすい疾患と処方薬の解説[病態・薬物治療編]、pp274-277、アークメディア、2018
2. Yoshimura N, Nakamura K, Tanaka S: Epidemiology of the locomotive organ diseases. *Health Issues and Care System for the Elderly* (Washio M, Kiyohara C, eds.), pp69-82, Springer, 2018
3. 吉村典子: 生活様式が及ぼす骨折への影響. 骨粗鬆症診療-骨脆弱性から転倒骨折防止の治療目標へTotal Careの重要性-(稲葉雅章編), pp24-25, 医薬ジャーナル社、東京、2018
4. 吉村典子: ビタミンD製剤(特にエルデカルシトール) 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド 2018版、ライフサイエンス出版、東京、2018
5. 吉村典子: コホート研究からみた運動器障害. ロコモティブシンドローム, in press, メディカルレビュー社、大阪
6. 吉村典子: 全身疾患とフレイル・ロコモ-ロコモの視点から. 書籍フレイルとロコモ基本戦略編 (葛谷雅文、田中栄、楽木宏実編), in press, 先端医学社、東京

## 総説

1. 吉村典子: ロコモティブシンドローム. *臨床雑誌「内科」高齢者ハンドブック2018*, 内科 121(4), 717-721, 2018
2. 児玉理恵, 吉村典子: 手の変形性関節症の有病率と関連因子 大規模住民コホートROADスタディ. *整形・災害外科* 61(5), 499-503, 2018
3. 吉村典子: ロコモの疫学update. *整形・災害外科* 61(6), 695-702, 2018
4. 吉村典子: ロコモティブシンドロームとサルコペニアの疫学: 住民コホート研究ROADから. *実験医学* 36(7), 1073-1077, 2018
5. 吉村典子: 変形性関節症の疫学. *Clinical Calcium* 28(6), 761-766, 2018
6. 吉村典子: 運動器慢性疼痛の疫学. *Locomotive Pain Frontier* 7(1), 14-18, 2018
7. 吉村典子: 早期OAの定義と疫学 OA疫学と早期OA. *THE BONE* 32(1), 35-38, 2018

## 著書

1. 飯高世子, 吉村典子, 田中栄: 骨軟化症. わか

8. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学update. 日本骨粗鬆症学会雑誌 4(2), 133-137, 2018
9. 吉村典子：フレイル・サルコペニアとロコモティブシンドローム原因疾患(骨粗鬆症)の相互関係. 住民コホート研究ROAD追跡調査から. *Clinical Calcium* 28(9), 1209-1214, 2018.
10. 橋爪洋, 吉村典子, 寺口正年, 岩橋弘樹, 佐々木貴英, 吉田宗人, 山田宏：腰痛の疫学 大規模住民調査の結果より. *関節外科* 37(12), 1304-1309, 2018
11. 飯高世子, 吉村典子, 田中栄：ロコモティブシンドローム. *日本臨床* 76(増刊7 老年医学下), 473-478, 2018
12. 吉村典子：「ロコモティブシンドロームと理学療法」(第1回) ロコモの簡易測定法とその頻度. *理学療法学* 45(5), 342-343, 2018
13. 吉村典子：要介護の原因疾患はお互いに絡まり合っている. *Personal View*, 整形・災害外科, in press
14. 吉村典子：変形性膝関節症の疫学:ROADスタディより. *関節外科*, in press
15. 吉村典子：変形性関節症と骨粗鬆症. *内分泌・糖尿病・代謝内科*, in press
16. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学:地域住民コホートROADスタディより. *リハビリテーション医学会雑誌*, in press

# 社会連携講座 アドバンストナーシングテクノロジー

## 特任准教授

村山陵子

## 特任助教

阿部麻里

## 客員研究員

田邊秀憲

ホームページ <http://ant.m.u-tokyo.ac.jp/index.html>

## 沿革と組織の概要

本講座は患者に「我慢させない療養生活」を実現し人々の健康を早期に取り戻すために、臨床現場を基軸とし、高度な看護技術を創生する学問領域を発展させることを目的に、東京大学大学院医学系研究科社会連携講座として2012年12月に開設された。

看護技術発展における課題として、大学で行う研究と臨床現場で行われている看護技術との乖離があげられる。つまり、大学では研究を通して看護の発展に寄与する方策を持っていても、病院から離れているためにそれを還元することや臨床のニーズを把握することが困難な場合がある。一方で病院では、新しい技術の創生が、看護師の経験に依存する傾向があり、科学的プロセスを経た開発は極めて限定されてきた。看護師が臨床で業務をこなしながら研究ができるような、人材の育成や支援体制は十分といえない点も挙げられる。

これらの課題を解決し、さらなる看護技術の進化をめざし、テルモ株式会社の協力のもと、病院内に研究室が設置された。2018年3月からは、老年看護学／創傷看護学分野、看護部、血液・腫

瘍内科が協力講座となった。病院の看護部、診療科、大学院看護学専攻が協力してチーム医療・研究を推進する、日本の新たな研究基盤のモデルを構築する。そして実践の場のニーズにあった、新しい看護をスピーディーに世界に発信することを目指して取り組む。

講座構成員は、村山陵子特任准教授、阿部麻里特任助教、田邊秀憲客員研究員（テルモ株式会社）である。

また、平成29年4月に東京大学大学院医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンター（Global Nursing Research Center: GNRC）が開設された。本講座教員はGNRCのケアイノベーション創生部門、クリニカルナーシングテクノロジー分野を兼担し、異分野融合型イノベーション看護学研究の推進、およびケアイノベーションを先導できる若手看護学研究者育成に貢献した。

## 教育

研究指導として、老年看護学／創傷看護学分野の大学院生の研究計画について、演習・実習を通して指導協力を行った。

学部、大学院の講義の一部を老年看護学／創傷看護学分野とともに担当した（健康支援実習、老年看護学特論Ⅰ、創傷看護学特論Ⅰ）。

平成 30 年度の修士論文の実績は以下の通りである（1 題）。

“Development of an algorithm using ultrasound-assisted peripheral intravenous catheter placement for reducing catheter failure: a pretest-post-test study”

GNRC が主催する博士研究員、研究者を対象としたセミナーの看護トランスレーショナルリサーチについての講義を担当した（看護理工学入門セミナー、ハンズオンセミナー）。

## 研究

講座では臨床現場に立脚した新しい看護技術を開発し、患者の「我慢させない療養生活」の確立をめざしている。臨床現場のニーズを把握し、病態生理に基づくメカニズム解明を進め、看護技術や医療機器を開発し臨床現場に還元していくという、看護トランスレーショナルリサーチを推進している。東京大学医学部附属病院看護部との共同研究により、輸液療法における点滴トラブルの実態調査をベースとして、点滴トラブルの予防を目指したエビデンスに基づく看護技術への介入研究、また、血管外漏出の早期発見を目指した感温フィルムの開発、実装に向けての人を対象とした臨床研究へと進めている。

看護部のキャリアラダーシステムの中で、看護師を対象とした研修講師や研究指導を行う。研究のコンサルテーションや論文執筆指導を行い、看護師の研究の推進を図っている。また、病院の看護部、診療科、大学院看護学専攻が協力してチーム医療・研究を推進するための「東大看護研究シンポジウム」の企画・運営を行っている。

以下、本講座で平成 30 年度に実施された主な研究テーマを挙げる。

- ・点滴トラブルのメカニズムの解明
- ・点滴トラブルを予防する静脈留置カテーテルの開発
- ・血管外漏出の早期発見を目指した感温フィルムの評価
- ・超音波検査装置を用いた静脈カテーテル留置技術向上のためのプログラム開発

## 出版物等

1. Abe-Doi M, Oe M, Murayama R, Zushi Y, Tanabe H, Sanada H. Impact of squeezing condition to obtain sufficient blood volume for self-monitoring of blood-glucose using an automatic puncturing and sampling system. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2018;12(5):1041-4.
2. Murayama R, Takahashi T, Tanabe H, Yabunaka K, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Exploring the causes of peripheral intravenous catheter failure based on shape of catheters removed from various insertion sites. *Drug discoveries & therapeutics*. 2018; 12(3):170-177. DOI: 10.5582/ddt.2018.01024
3. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Murayama R, Sasaki S. Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and body image are associated with dietary under-reporting in pregnant Japanese women. *Journal of Nutritional Science*. 2018;7,e12:1-10, doi:10.1017/jns.2018.3
4. 川村留美, 大江真琴, 竹原君江, 雨宮歩, 大橋優美子, 野口博史, 村山陵子, 森武俊, 植木浩二郎, 門脇孝, 小見山智恵子, 真田弘美. 糖尿病患者を対象としたサーモグラフィによる靴の適合性の検討. *日本フットケア学会雑誌*. 2018;16(2):75-9.
5. 清水佳子, 村山陵子, 松田美智代, 小柳礼恵, 内田美保, 相馬光代, 大江真琴, 新井梨佳, 山本知孝, 真田弘美, 小見山智恵子. 安全な

---

輸液療法を実施するためのフリーフロー防止策の検討. 看護実践学会誌, 2018;30(2):21-28.

6. 高橋聡明, 村山陵子, 田邊秀憲, 玉井奈緒, 藪中幸一, 真田弘美. 超音波検査とスケッチ技法を用いた末梢静脈カテーテル留置時の観察研究. 看護理工学会誌, 2018;5(1):2-11.

# イメージング看護学

## 特任准教授

藪中幸一

## 特任講師

吉田美香子

## 特任助教

松本勝

## 共同研究員

半田真弓、苅部樹彦

ホームページ <http://www.imagingnursing.m.u-tokyo.ac.jp/index.html>

## 沿革と組織の概要

本講座は患者に「安全安心で快適な療養生活」の実現を目指して、イメージング技術を基盤とする看護ケアの実態調査、看護技術の提案、評価までのトランスレーショナルリサーチを実践し、ケアシステムの開発と臨床現場への適用を目的に、東京大学大学院医学系研究科社会連携講座として富士フィルム株式会社の協力のもと、2017年4月に開設された。また本講座は、老年看護学／創傷看護学分野の協力講座である。

本講座では以下の3つの具体的な目的のもと、イメージング看護技術の確立と発信、患者への還元に向けた研究に取り組んでいる：(1)看護ケアをサポートする超音波技術支援システムの開発(2)診療の補助のためのイメージング技術を用いた遠隔サポートシステムの開発(3)看護における新たなイメージング手法によるイノベーション技術の開発。

講座構成員は、藪中幸一特任准教授、吉田美香子特任講師、松本勝特任助教、半田真弓・苅部樹彦共同研究員（富士フィルム株式会社）である。

また、特任准教授は医学系研究科附属グローバルナースングリサーチセンター ケアイノベーション創成部門 ビジュアライズドナースング分野を兼任している。

## 教育

学部の講義および演習の一部を老年看護学／創傷看護学分野とともに担当した。担当した講義・演習は以下のとおりである。

「解剖示説」(3年次Aセメスター)

「看護理工学」(4年次S2ターム)

大学院の講義および演習の一部を老年看護学／創傷看護学分野とともに担当した。担当した講義は以下のとおりである。

「老年看護学特論Ⅰ」(S1ターム)

「創傷看護学特論Ⅰ」(S2ターム)

研究指導として、老年看護学／創傷看護学分野の大学院生の研究について、演習・実習を通して指導協力を行った。

医学系研究科附属グローバルナースングリサーチセンターが主催する看護理工学入門セミナーでは、特に臨床の看護現場で直面する課題に対し

て、イメージング看護技術を学内外の多くの看護学研究者、臨床看護師に教授した。さらには、本入門セミナー受講者の中で、ハンズオンセミナーを希望する者に対して、看護に有益な超音波技術の実践指導を行った。

外部向けの啓発講義・演習では、福岡県看護協会・京都橘大学 看護教育研修センター・静岡県立静岡がんセンターで行われた皮膚・排泄ケア認定看護師教育課程の講義を担当した。日本看護協会・看護研修学校では特定行為研修の講義をおこなった。また、東京大学で行われた International Summer Program for Skin Integrity で講義を担当した。

## 研究

本講座では、超音波技術を用いた看護アセスメント技術の開発を行い、臨床の現場に直結するイメージング看護学の研究を推進することにある。そのために、超軽量、高画質、広帯域な周波数による汎用型携帯型超音波装置の開発、さらに、画像解析による看護アセスメントコーチングソフトによる看護師のアセスメント支援を実施している。

具体的には、日本医療研究開発機構の研究である“アドバンスドな看護技術を導入した在宅・施設療養者の「食べること」「排便すること」を支える多職種連携システムの構築”において下記の研究を実施した。

- 1) 摂食嚥下を支える在宅・介護施設—病院間多職種連携システムの開発と評価
- 2) 排便を支える在宅・介護施設—病院間多職種連携システムの開発と評価

その他には、超音波装置を使用した排尿自立支援ソフトの開発、超音波装置を使用した深部損傷褥瘡の評価を実施した。また、研究に必要な知識や技術を看護師に提供するため、超音波セミナーを企画・実施した。なお、これらの研究活動のうち、下記のテーマについて受賞している。

- ・第25回日本排尿機能学会 学会賞 発表部門 臨床研究(2018年9月). 吉田 美香子, 松永 明子, 井川 靖彦, 藤村 哲也, 篠田 祐介, 佐藤 悠佑, 亀井 潤, 新美 彩, 渡邊 大仁, 相澤 直樹, 本間 之夫, 芳賀 信彦, 久米 春喜, 真田 弘美. ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術後の尿禁制回復に対する、経会陰超音波画像を用いた術前骨盤底リハビリテーションの有効性検証. 第25回日本排尿機能学会 プログラム・抄録集 2018. 198.
- ・第6回看護理工学会 学会賞 (2018年10月). Komagata K, Yabunaka K, Nakagami G, Ikeda M, Takehara K, Takemura Y, Sanada H. Confirming the placement of nasogastric tubes by hand-carried ultrasonography device (携帯型超音波装置を用いた経鼻胃管の位置確認の検討). 看護理工学会誌, Vol. 5, No. 1, 2018: 52-7.

## 出版物等

1. Ogai K, Matsumoto M, Aoki M, Dai M, Maeba H, Uchide K, Junko S. Comparative study on high-frequency ultrasonography and histological structure of the skin : Relationship between collagen/elastin content and echogenicity. Journal of Nursing Science and Engineering. 2018;5(1):65-73.
2. Matsumoto M, Ogai K, Ohashi R, Tanaka K, Aoki M, Kobayashi M, Sugama J. Influences of different wiping methods cleaning agent removal on the effectiveness of skin dirt removal : A quasi-experimental study. Journal of Nursing Science and Engineering. 2018; 5(1):22-30.
3. Komagata K, Yabunaka K, Nakagami G, Ikeda M, Takehara K, Takemura Y, Sanada H. Confirming the placement of nasogastric tubes by hand-carried ultrasonography device. Journal of Nursing Science and

- Engineering. 2018;5(1):52-7.
4. Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, Tohara H, Noguchi H, Mori T, Sanada H. A Randomized Controlled Trial to Investigate the Effectiveness of the Prevention of Aspiration Pneumonia Using Recommendations for Swallowing Care Guided by Ultrasound Examination. *Healthcare (Basel)*. 2018;6(1):E15.
  5. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Urai T, Yokogawa M, Tawara M, Kobayashi M, Minematsu T, Sanada H, Sugama J. Changes in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. *Skin Research and Technology*. 2018;24(3):407-16.
  6. Yabunaka K, Matsumoto M, Yoshida M, Tanaka S, Miura Y, Tsutaoka T, H, a M, Nakagami G, Sugama J, Okada, Sanada H. Assessment of rectal feces storage condition by a point-of-care pocket-size ultrasound device for healthy adult subjects: a preliminary study. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(1):42-6.
  7. Tanaka S, Yabunaka K, Matsumoto M, Tamai N, Noguchi H, Yoshida M, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Fecal Distribution Changes Using Colorectal Ultrasonography in Older People with Physical and Cognitive Impairment Living in Long-Term Care Facilities: A Longitudinal Observational Study. *Healthcare*. 2018;6(2):E55.
  8. Murayama R, Takahashi T, Tanabe H, Yabunaka K, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Exploring the causes of peripheral intravenous catheter failure based on shape of catheters removed from various insertion sites. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(3):170-7.
  9. Ibuki A, Minematsu T, Yoshida M, Iizaka S, Matsumoto M, Sugama J, Sanada H. Microsatellite polymorphism in the Heme oxygenase-1 gene promoter is associated with dermal collagen density in Japanese obese male subjects. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199994.
  10. Yoshida M, Matsunaga A, Igawa Y, Fujimura T, Shinoda Y, Aizawa N, Sato Y, Kume H, Homma Y, Haga N, Sanada H. May perioperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promote early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy?. *Neurourology and Urodynamics*. 2019;38(1):158-164.
  11. Yoshida M, Igawa Y, Higashimura S, Suzuki M, Sanada H. Effectiveness of a hydrophilic-coated compact catheter in preventing urinary tract infections and improving quality of life in female patients managed with clean intermittent self-catheterization: A prospective multicenter randomized parallel comparative trial. *Japanese Journal Of Wound, Ostomy and Continence Management*. 2018;22(4):335-44.
  12. Kimori K, Konya C, Matsumoto M. Venipuncture-Induced Hematomas Alter Skin Barrier Function in the Elderly Patients. *SAGE Open Nursing*. 2018;4:1-8.
  13. Yabunaka K, Nakagami G, Tabata K, Sugama J, Matsumoto M, Iuchi T, Kido Y, Sanada H. Constipation in the elderly in a Japanese long-term medical facility: An ultrasonographic investigation. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(4):233-8.
  14. Matsumoto M, Tanaka S, Yabunaka K, Yoshida M, Miura Y, Tsutaoka T, H, a M, Nakagami G, Sugama J, Okada S, Sanada H. Ultrasonographic evaluation of functional constipation in healthy adults: A report of two cases. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(5):304-8.

- 
15. 高橋聡明, 村山陵子, 田邊秀憲, 玉井奈緒, 藪中幸一, 真田弘美. 超音波検査とスケッチ技法を用いた末梢静脈カテーテル留置時の観察研究. 看護理工学会誌. 2018;5(1):2-11.
  16. 土紗由美, 松本勝, 須釜淳子. 寝たきり高齢者におけるスモールチェンジシステム搭載型エアマットレスの適用可能性の検討. 看護理工学会誌. 2018;5(2):136-41.
  17. 松本勝, 田中志保, 藪中幸一, 吉田美香子, 蔦岡拓也, 半田真弓, 仲上豪二郎, 三浦由佳, 須釜淳子, 岡田晋吾, 太田秀樹, 真田弘美. 超音波検査法による直腸貯留便の性状と量の評価を試みた高齢患者の3例. 日本老年医学会雑誌. 2018; 55(4): 657-62.

# 医療品質評価学

## 特任教授

宮田裕章

## 特任准教授

縄田寛

## 特任講師

隈丸拓

## 特任助教

一原直昭

## 特任研究員

香坂俊, 遠藤英樹, 福地絵梨子

## 客員研究員

平原憲道, 高橋新, 山本博之

## 登録研究員

西村志織

## 学術支援専門職員

五十棲麗, 藤村知恵子

## 学術支援職員(秘書)

京極七佳, 中村貴代

ホームページ <http://hqa.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

医療品質評価学講座は東京大学大学院医学系研究科 22 世紀医療センターに設置されている寄付講座です。当講座は東京大学医学部附属病院心臓外科・呼吸器外科を協力講座として、2006 年 4 月に発足しました。また、2009 年より同大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学講座が、2010 年より同大学院医学系研究科小児外科学講座が協力講座として加わりました。2012 年からは臨床疫学・経済学講座に代わり同大学院医学系研究科保健社会行動学分野が加わり、現在では心臓外科および保健社会行動学分野の 2 講

座を中心とした様々な部門の支援の下で運営を行っています。

医療の目的は、「患者に対してより良いサービス」を提供することであり、良質なサービスを提供するための医療提供体制の構築や臨床現場の取り組みにおいて、「医療の質向上」の視点が重要視されている。Institute of Medicine が 21 世紀の医療改革にむけて、「患者中心主義」を主軸の 1 つとして提示したように、今後の医療においては患者の価値を中心に考えることがますます重要となります。医療品質評価学講座では、「医療の質向上」というコンセプトを主軸に、臨床現場のスタ

ッフの方々との連携の下で研究・実践活動を行っています。具体的には、以下のような活動を展開しています。

- a. 医療・社会に関わる各専門領域において臨床現場が理解・納得できる指標の同定、継続的に情報を活用するための基盤構築
- b. 「医療の質」を定義・測定・評価するための枠組みの設定、評価指標の検討
- c. 臨床現場が理解・納得して改善に活用するためのベンチマーキング、患者の治療後の予後推定機能の開発（術後の合併症発症率・死亡率等のフィードバック）
- d. 専門医分野別に測定された治療提供体制や診療過程、治療成績のデータに基づく、継続的な医療水準評価
- e. 専門医分野別のアウトカムに対するリスクモデルの開発
- f. 臨床データベースを基盤とした共同研究（外科専門医制度との連携、心臓外科領域における欧米・アジア諸国との連携、臨床データベースを活用した多施設臨床研究（各種投薬や手術手技、医療機器の評価）

## 研究

「医療の質の向上」を考える上では、まず各専門領域における「医療の質」自体を適切に定義し、評価を行うことが必要とされます。専門家の関わりやそれによってもたらされる影響を正しく把握することが、医療の質において必要とされる要素です。これは継続的に専門分野別の治療提供体制（structure）や診療過程（process）、治療成績（outcome）を測定し、臨床現場が理解・納得して改善に活用すること（Plan-Do-Study-Act サイクル）により実現されます。このようなパフォーマンス指標を各領域で明らかにし、全体との比較の下で改善に取り組む、ベンチマーキング手法によって質が向上することは、医療だけでなく製造

業や教育などさまざまな分野で広く実証されています。しかしながら、最近まで日本には、医療の質を示す信頼できる客観的な指標がありませんでした。適切な指標を求めるには臨床現場が理解・納得できる情報を継続的に収集し、その情報を分析・活用するデータベース事業を行うことが極めて重要となります。2010年4月には日本外科学会と関連する10学会の連携のもとで、一般社団法人 National Clinical Database（通称 NCD）が設立されました。2011年1月1日の手術・治療症例から登録が開始され、2018年7月の段階で約5240施設が参加しています。初年度（2011年）の登録症例数は約120万症例に上り、毎年約150万以上の症例の登録を経て現時点で1000万以上の症例が登録されています。2012年からはNCDデータに基づいた外科専門医の認定制度が開始され、さらに、内科領域との連携も活発化しています。専門医制度と連結しながら広範な診療科領域が連携する医療の質向上の取り組みであるNCDの活動は、国内外でも前例がない非常に先進的な活動です。

また、医療の質を考える上で、アウトカム（治療結果）は不可欠な要素です。ただし医療では、患者の個々の状態像が異なるため、アウトカムを考える上では、重症度を考慮した指標を用いることが重要となります。医療品質評価学講座においては、患者のための最善の医療を長期的に提供することができる体制を構築するため、体系的なデータ収集に基づいたアウトカム分析を行っています。当講座では、設立当時より、心臓外科領域の国際的な連携の下で、日本全国から詳細なデータを蓄積し、これらのデータ分析から、心臓外科手術におけるリスクの同定が行われ、冠動脈バイパス術・弁膜症手術・胸部大血管手術の3分野において精緻なリスクモデルを作成しました（JapanSCORE）。医療品質評価学講座はNCDとの共同研究を通じて、この臨床ビッグデータを

医療現場で活用する取り組みとして、前述した心臓外科領域で発展させてきたリスクモデルの開発や各施設へのレポートの実装などを、消化器外科領域や、乳癌領域など、各専門領域における医療水準の把握、診療の質評価の分析を実施し、現場へフィードバック可能な機能として開発・実装に取り組んでいます。2016年には、新たに乳腺外科領域において、これまでの手術リスクモデルと異なる、治療プロセスの評価を行うプロセス型フィードバックを開始しました。このような医療の質に関わる情報は、医療提供者が術前カンファレンスで活用するだけではなく、インフォームドコンセントなどで利用されることにより、患者にとってもよりよく治療を理解するために有用となっています。

今後の展望として、循環器領域における外科・内科の連携だけでなく、他の外科領域とも広く連携し、医療の質向上に向けた実践的取り組みのための支援を行っていく予定です。さらに、今後は治療成績の改善に向けた取り組みの支援とそれらを支える政策提言を行っていきます。また、データベースに登録された症例データのさらなる活用を通じて、手術手技・治療法や、投薬、医療機器の評価などを行う臨床研究も、より積極的に行われる予定です。既に一定の成果を挙げている心臓外科領域についても、国内だけでなくアジア諸国の主要施設と共同研究を進め、アジア全体のデータベース事業および、医療の質向上を体系的に支援する活動にも注力しています。今後は国際的な枠組みの中でも、医療の質向上を体系的に支援する活動を行っていく予定です。

## 出版物等

### ■英文論文

1. 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.
2. Sakai-Bizmark R, Mena LA, Kumamaru H, Kawachi I, Marr EH, Webber EJ, Seo HH, Friedlander SIM, Chang RR,. Impact of pediatric cardiac surgery regionalization on health care utilization and mortality. *Health Serv Res.* 54(4):890-901. 2019 Mar 27.
3. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, Yamaji K, Hirano K, Kohsaka S, Sawano M, Kuno T, Kodaira M, Uemura S, Kadota K, Amano T, Nakamura M; J-PCI Registry Investigators. An overview of percutaneous coronary intervention in dialysis patients: Insights from a Japanese nationwide registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 94(1):E1-E8. 2018 Nov 23.
4. Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Nitta D, Maki H, Bujo C, Saito A, Hosoya Y, Minatsuki S, Hara T, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Morita H, Ono M, Komuro I. Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail.* 6(3):526-535. 2019 Jun.
5. Miura S, Yamashita T, Hanyu M, Kumamaru H, Shirai S, Ando K. Propensity score-matched analysis of patients with severe aortic stenosis undergoing surgical aortic valve replacement. *Open Heart.* 6(1):e000992. 2019 May 21.
6. Kubo S, Yamaji K, Inohara T, Kohsaka S, Tanaka H, Ishii H, Uemura S, Amano T, Nakamura M, Kadota K. In-Hospital Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome With Cardiogenic Shock (from a Japanese Nationwide Registry [J-PCI Registry]). *Am*

1. 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

- J Cardiol. 123(10):1595-1601. 2019 May 15
7. Daimon M, Miyata H, Motomura N, Okita Y, Takamoto S, Kanki S, Katsumata T. Outcomes of Thoracic Aortic Surgery in Patients With Coronary Artery Disease - Based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *Circ J.* 83(5):978-984. 2019 Mar 5.
  8. Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Nakagawa Y, Nakao K, Miyauchi K, Sakamoto T, Tsujita K, Hagiwara N, Miyazaki S, Ako J, Arai H, Ishii H, Origuchi H, Shimizu W, Takemura H, Tahara Y, Morino Y, Iino K, Itoh T, Iwanaga Y, Uchida K, Endo H, Kongoji K, Sakamoto K, Shiomi H, Shimohama T, Suzuki A, Takahashi J, Takeuchi I, Tanaka A, Tamura T, Nakashima T, Noguchi T, Fukamachi D, Mizuno T, Yamaguchi J, Yodogawa K, Kosuge M, Kohsaka S, Yoshino H, Yasuda S, Shimokawa H, Hirayama A, Akasaka T, Haze K, Ogawa H, Tsutsui H, Yamazaki T; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J.* 83(5):1085-1196. 2019 Mar 29.
  9. Higuchi S, Kohsaka S, Shiraishi Y, Katsuki T, Nagatomo Y, Mizuno A, Sujino Y, Kohno T, Goda A, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure (WET-HF) Registry Investigators. Association of renin-angiotensin system inhibitors with long-term outcomes in patients with systolic heart failure and moderate-to-severe kidney function impairment. *Eur J Intern Med.* 62:58-66. 2019 Feb 6.
  10. Isobe S, Itabashi Y, Kawakami T, Kataoka M, Kohsaka S, Tsugu T, Kimura M, Sawano M, Katsuki T, Kohno T, Endo J, Murata M, Fukuda K. Increasing mixed venous oxygen saturation is a predictor of improved renal function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Vessels.* 34(4):688-697. Nov 1.
  11. Toh Y, Yamamoto H, Miyata H, Gotoh M, Watanabe M, Matsubara H, Kakeji Y, Seto Y. Significance of the board-certified surgeon systems and clinical practice guideline adherence to surgical treatment of esophageal cancer in Japan: a questionnaire survey of departments registered in the National Clinical Database. *Esophagus.* 2019 Apr 12.
  12. Shoji S, Shiraishi Y, Sawano M, Katsumata Y, Yuasa S, Kohno T, Fukuda K, Spertus JA, Kohsaka S. Discrepancy between patient-reported quality of life and the prognostic assessment of Japanese patients hospitalized with acute heart failure. *Heart Vessels.* 2019 Mar 18.
  13. Tsuji M, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I. Emergency percutaneous coronary intervention for left main trunk thrombus following orthotopic heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2019 Mar 10.
  14. Okamura K, Nawata K, Shimada S, Ono M. Complete resection of a giant calcifying fibrous tumor of myocardial origin. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Mar 9.
  15. Kumamaru KK, Kumamaru H, Yasunaga H, Matsui H, Omiya T, Hori M, Suzuki M, Wada A, Kamagata K, Takamura T, Irie R, Nakanishi A, Aoki S. Large hospital variation in the utilization of Post-procedural CT to detect pulmonary embolism/Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Total Knee or Hip Replacement Surgery: Japanese Nationwide Diagnosis Procedure Combination Database Study. *Br J Radiol.* 2019 Mar 5.

16. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, Yamaji K, Kohsaka S, Sawano M, Kodaira M, Uemura S, Kadota K, Amano T, Nakamura M; J-PCI Registry Investigators. Comparison of Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients, Including 10 628 Nonagenarians: Insights From a Japanese Nationwide Registry (J-PCI Registry). *J Am Heart Assoc.* 8(5):e011183. 2019 Mar 5.
17. Ikemura N, Kohsaka S, Kimura T, Ueda I, Katsumata Y, Nishiyama T, Aizawa Y, Tanimoto K, Momiyama Y, Akaishi M, Mitamura H, Fukuda K, Spertus JA, Takatsuki S. Assessment of Sex Differences in the Initial Symptom Burden, Applied Treatment Strategy, and Quality of Life in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open.* 2(3):e191145. 2019 Mar
18. Matsushita K, Harada K, Miyazaki T, Miyamoto T, Kohsaka S, Iida K, Tanimoto S, Takei M, Hosoda T, Yamamoto Y, Shiraishi Y, Yoshino H, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Different prognostic associations of beta-blockers and diuretics in heart failure with preserved ejection fraction with versus without high blood pressure. *J Hypertens.* 37(3):643-649. 2019 Mar
19. Kunihara T, Ichihara N, Miyata H, Motomura N, Sasaki K, Matsuhama M, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database. Valve-sparing root replacement and composite valve graft replacement in patients with aortic regurgitation: From the Japan Cardiovascular Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* S0022-5223(19)30357-5. 2019 Feb 15.
20. Saito A, Amiya E, Hatano M, Shiraishi Y, Nitta D, Minatsuki S, Maki H, Hosoya Y, Tsuji M, Bujo C, Nawata K, Kinoshita O, Kimura M, Endo M, Kagami Y, Nemoto M, Ikeda Y, Morita H, Ono M, Komuro I. Controlling Nutritional Status Score As a Predictive Marker for Patients With Implantable Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J.* 2019 Feb 21.
21. Tanaka N, Kohsaka S, Murata T, Akasaka T, Kadota K, Uemura S, Amano T, Shiode N, Morino Y, Fujii K, Hikichi Y, Nakamura M. Treatment strategy modification and its implication on the medical cost of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in Japan. *J Cardiol.* 73(1):38-44. 2019 Jan
22. Sawada N, Nakao T, Daimon M, Nawata K, Tanaka M, Komuro I. Multiple calcified amorphous tumors in a patient with end-stage renal disease. *J Echocardiogr.* 2019 Jan 30.
23. Yoshida N, Yamamoto H, Baba H, Miyata H, Watanabe M, Toh Y, Matsubara H, Kakeji Y, Seto Y. Can Minimally Invasive Esophagectomy Replace Open Esophagectomy for Esophageal Cancer? Latest Analysis of 24, 233 Esophagectomies From the Japanese National Clinical Database. *Ann Surg.* 2019 Jan 31
24. Hara H, Takeda N, Fujiwara T, Yagi H, Maemura S, Kanaya T, Nawata K, Morita H, Komuro I. Activation of TGF- $\beta$  signaling in an aortic aneurysm in a patient with Loeys-Dietz syndrome caused by a novel loss-of-function variant of TGFBR1. *Hum Genome Var.* 6:06. 2019 Jan 18.
25. Kodera Y, Yoshida K, Kumamaru H, Kakeji Y, Hiki N, Etoh T, Honda M, Miyata H, Yamashita Y, Seto Y, Kitano S, Konno H. Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer.* 2019 Jan.

26. Aizawa Y, Tanimoto Y, Hirata Y, Fujisawa T, Fukuoka R, Nakajima K, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Yuasa S, Kohno T, Kohsaka S, Murata M, Maekawa Y, Furukawa Y, Takatsuki S, Fukuda K. Incidence, Clinical Characteristics, and Long-term Outcome of the Dilated Phase of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Keio J Med.* 11(12):e006761. 2018 Dec 29.
27. Honda M, Kumamaru H, Etoh T, Miyata H, Yamashita Y, Yoshida K, Kodera Y, Kakeji Y, Inomata M, Konno H, Seto Y, Kitano S, Watanabe M, Hiki N. Surgical risk and benefits of laparoscopic surgery for elderly patients with gastric cancer: a multicenter prospective cohort study. *Gastric Cancer.* 2018 Dec 11.
28. Sadanaga T, Hirota S, Enomoto K, Kohsaka S, Tsujita K, Ito M, Mitamura H, Fukuda K. Evaluation of sodium intake for the prediction of cardiovascular events in Japanese high-risk patients: the ESPRIT Study. *Hypertens Res.* 42(2):233-240. 2018 Dec 5.
29. Kadowaki H, Amiya E, Hoshino Y, Tamura M, Uehara M, Nakayama A, Nawata K, Domoto Y, Saeki T, Ono M, Komuro I. Enormous Aneurysm in Coronary Artery Fistula With Immunoglobulin G4-Related Disease. *Can J Cardiol.* 35(2):230. 2018 Dec 5.
30. Inohara T, Manandhar P, Kosinski AS, Matsouaka RA, Kohsaka S, Mentz RJ, Thourani VH, Carroll JD, Kirtane AJ, Bavaria JE, Cohen DJ, Kiefer TL, Gaca JG, Kapadia SR, Peterson ED, Vemulapalli S. Association of Renin-Angiotensin Inhibitor Treatment With Mortality and Heart Failure Readmission in Patients With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA.* 320(21):2231-2241. 2018 Dec 4.
31. Sughimoto K, Hirata Y, Hirahara N, Miyata H, Suzuki T, Murakami A, Miyaji K, Takamoto S. Mid-term result of atrio-ventricular valve replacement in patients with a single ventricle. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 27(6):895-900. 2018 Dec 1.
32. Shoji S, Kohsaka S, Kumamaru H, Sawano M, Shiraishi Y, Ueda I, Noma S, Suzuki M, Numasawa Y, Hayashida K, Yuasa S, Miyata H, Fukuda K. Stroke After Percutaneous Coronary Intervention in the Era of Transradial Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 11(12):e006761. 2018 Dec.
33. Yoshitake S, Kinoshita O, Nawata K, Hoshino Y, Itoda Y, Kimura M, Yamauchi H, Ono M. Single-center experience of the bridge-to-bridge strategy using the Nipro paracorporeal ventricular assist device. *J Artif Organs.* 21(4):405-411. 2018 Jun 25.
34. Shiraishi Y, Nagai T, Kohsaka S, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A, Kohno T, Rigby A, Fukuda K, Yoshikawa T, Clark AL, Cleland JGF. "Outcome of hospitalised heart failure in Japan and the United Kingdom stratified by plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide." *Clin Res Cardiol.* 107(12):1103-1110. 2018 Dec.
35. Kanaji S, Takahashi A, Miyata H, Marubashi S, Kakeji Y, Konno H, Gotoh M, Seto Y. Initial verification of data from a clinical database of gastroenterological surgery in Japan. *Surg Today.* 2018 Nov 7.
36. Marubashi S, Ichihara N, Kakeji Y, Miyata H, Taketomi A, Egawa H, Takada Y, Umeshita K, Seto Y, Gotoh M. "Real-time" risk models of postoperative morbidity and mortality for liver transplants. *Ann Gastroenterol Surg.* 3(1):75-95. 2018 Nov 2.
37. Saito A, Kumamaru H, Ono M, Miyata H, Motomura N. Propensity-matched analysis of a side-clamp versus an anastomosis assist device in cases of isolated coronary

- artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 54(5):889-895. 2018 Nov 1.
38. Kumamaru H, Lee MP, Choudhry NK, Dong YH, Krumme AA, Khan N, Brill G, Kohsaka S, Miyata H, Schneeweiss S, Gagne JJ. Using Previous Medication Adherence to Predict Future Adherence. *J Manag Care Spec Pharm.* 24(11):1146-1155. 2018 Nov.
  39. Ono T, Ikemura N, Kimura T, Ueda I, Tanaka H, Tokuda H, Yajima N, Matsumura K, Suzuki M, Fukuda K, Kohsaka S, Takatsuki S. Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry. *J Cardiol.* 73(1):14-21. 2018 Oct 25.
  40. Endo S, Ikeda N, Kondo T, Nakajima J, Kondo H, Shimada Y, Sato M, Toyooka S, Okada Y, Sato Y, Yoshino I, Okada M, Okumura M, Chida M, Fukuchi E, Miyata H. Risk assessments for broncho-pleural fistula and respiratory failure after lung cancer surgery by National Clinical Database Japan. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Oct 16.
  41. Iwatsuki M, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Yoshida K, Konno H, Seto Y, Baba H. Effect of hospital and surgeon volume on postoperative outcomes after distal gastrectomy for gastric cancer based on data from 145,523 Japanese patients collected from a nationwide web-based data entry system. *Gastric Cancer.* 2018 Oct 9.
  42. Takeuchi Y, Shinozaki T, Kumamaru H, Hiramatsu T, Matsuyama Y. Analyzing intent-to-treat and per-protocol effects on safety outcomes using a medical information database: an application to the risk assessment of antibiotic-induced liver injury. *Expert Opin Drug Saf.* 17(11):1071-1079. 2018 Oct 4.
  43. Tanaka TD, Sawano M, Ramani R, Friedman M, Kohsaka S. Acute heart failure management in the USA and Japan: overview of practice patterns and review of evidence. *ESC Heart Fail.* 5(5):931-947. 2018 Oct.
  44. Nagai T, Sundaram V, Rothnie K, Quint JK, Shoab A, Shiraishi Y, Kohsaka S, Piper S, McDonagh TA, Hardman SMC, Goda A, Mizuno A, Kohno T, Rigby AS, Yoshikawa T, Clark AL, Anzai T, Cleland JGF. Mortality after admission for heart failure in the UK compared with Japan. *Open Heart.* 5(2):e000811. 2018 Sep 11.
  45. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Kohsaka S, Kunitomi A, Ohno S, Sonoda K, Hayashi H, Hojo R, Fukamizu S, Nagase S, Ito S, Nakajima K, Nishiyama T, Kimura T, Kurita Y, Furukawa Y, Takatsuki S, Ogawa S, Nakazato Y, Sumiyoshi M, Kosaki K, Horie M, Fukuda K. Sex-Dependent Phenotypic Variability of an SCN5A Mutation: Brugada Syndrome and Sick Sinus Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 7(18):e009387. 2018 Sep 18.
  46. Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, Takano T, Kitai T, Yoshikawa T, Matsue Y. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc.* 7(18):e008687. 2018 Sep 18.
  47. Kohsaka S, Katada J, Saito K, Terayama Y. Safety and effectiveness of apixaban in comparison to warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a propensity-matched analysis from Japanese administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 34(9):1627-1634. 2018 May 30.
  48. Hiraide T, Sawano M, Shiraishi Y, Ueda I,

- Numasawa Y, Noma S, Negishi K, Ohki T, Yuasa S, Hayashida K, Miyata H, Fukuda K, Kohsaka S. Impact of catheter-induced iatrogenic coronary artery dissection with or without postprocedural flow impairment: A report from a Japanese multicenter percutaneous coronary intervention registry. *PLoS One*. 2018 Sep 28.
49. Kimura M, Kohno T, Makino S, Okuda S, Nawata K, Yanagisawa R, Kojima H, Nishiyama T, Aizawa Y, Yuasa S, Murata M, Maekawa Y, Okamoto K, Shimizu H, Fukuda K. A tale of two sisters with hypertrophic cardiomyopathy and recurrent embolism: When is the optimal timing of the intervention for left atrial appendage? *Heart Lung*. pii: S0147-9563(18)30087-6. 2018 Sep 22.
50. Kuno T, Numasawa Y, Sawano M, Katsuki T, Kodaira M, Ueda I, Suzuki M, Noma S, Negishi K, Ishikawa S, Miyata H, Fukuda K, Kohsaka S. Effects of body habitus on contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 13(9):e0203352. 2018 Sep 13.
51. Ohira S, Miyata H, Yamazaki S, Numata S, Motomura N, Takamoto S, Yaku H. Deep sternal wound infection after bilateral internal thoracic artery grafting: Insights from a Japanese national database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. S0022-5223(18)32320-1. 2018 Sep 7.
52. Hasumi E, Fujii K, Kojima T, Kinoshita O, Nawata K, Yamauchi H, Ono M, Komuro I. Novel extraction technique of retained pacemaker and defibrillator lead during heart transplantation. *PLoS One*. 13(9):e0203172. 2018 Sep 6
53. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M, Komuro I. A Useful Scoring System For Predicting Right Ventricular Assist Device Requirement Among Patients with a Paracorporeal Left Ventricular Assist Device. *Int Heart J*. 59(5):983-990. 2018 Aug 29.
54. Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Nagatomo Y, Sujino Y, Fukuoka R, Sawano M, Kohno T, Fukuda K, Anzai T, Shadman R, Dardas T, Levy WC, Yoshikawa T. Validation and Recalibration of Seattle Heart Failure Model in Japanese Acute Heart Failure Patients *J Card Fail*. S1071-9164(18)30868-6. 2018 Aug 10.
55. Nagai T, Sundaram V, Shoaib A, Shiraishi Y, Kohsaka S, Rothnie KJ, Piper S, McDonagh TA, Hardman SMC, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Rigby AS, Quint JK, Yoshikawa T, Clark AL, Anzai T, Cleland JGF. Validation of U.S. mortality prediction models for hospitalized heart failure in the United Kingdom and Japan. *Eur J Heart Fail*. 20(8):1179-1190. 2018 May 30.
56. Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Kohno T, Anzai T, Fukuda K, Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail*. 5(4):610-619. 2018 Mar 9.
57. Imamura M, Hirata K, Unno M, Kamiya K, Gotoh M, Konno H, Shibata A, Sugihara K, Takahashi A, Nishiyama M, Hakamada K, Fukui T, Furukawa T, Mizushima T, Mizuma M, Miyata H, Mori M, Takemasa I, Mizuguchi T, Fujiwara T. Current status of projects for developing cancer-related clinical practice guidelines in Japan and recommendations for the future. *Int J Clin Oncol*. 2018 Aug 24.
58. Tomotaki A, Kumamaru H, Hashimoto H, Takahashi A, Ono M, Iwanaka T, Miyata H. Evaluating the quality of data from the Japanese National Clinical Database 2011

- via a comparison with regional government report data and medicalcharts. *Surg Today*. 2018 Aug 7.
59. Ohashi M, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Hayashida K, Yuasa S, Sano M, Takatsuki S, Fukuda K. Excessive Daytime Sleepiness Is Associated With Depression Scores, But Not With Sleep-Disordered Breathing in Patients With Cardiovascular Diseases. *Circ J*. 82(8):2175-2183. 2018 Jul 25.
60. Kodaira M, Kuno T, Numasawa Y, Ohki T, Nakamura I, Ueda I, Fukuda K, Kohsaka S. Differences of in-hospital outcomes within patients undergoing percutaneous coronary intervention at institutions with high versus low procedural volume: a report from the Japanese multicentre percutaneous coronary intervention registry. *Open Heart*. 5(2):e000781. 2018 Jul 11.
61. Minakawa M, Fukuda I, Miyata H, Motomura N, Takamoto S, Taniguchi S, Daitoku K, Kondo N; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Outcomes of Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism. *Circ J*. 82(8):2184-2190. 2018 Jun 27.
62. Ikemura N, Sawano M, Ueda I, Fukuda K, Kohsaka S. Consequence of reimbursement policy alteration for urgent PCI in Japan. *Lancet*. 391(10136):2208-2209. 2018 Jun 1.
63. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 71(23):2628-2639. 2018 Mar 11.
64. Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, Shiraishi Y, Kohno T, Goda A, Higuchi S, Yagawa M, Nagatomo Y, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators Tokyo, Japan. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term outcomes. *J Cardiol*. 71(6):550-556. 2018 Mar 5.
65. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med*. 11(6):e002058. 2018 Jun
66. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med*. 11(6):e002058. 2018 Jun.
67. Handa N, Kumamaru H, Torikai K, Kohsaka S, Takayama M, Kobayashi J, Ogawa H, Shirato H, Ishii K, Koike K, Yokoyama Y, Miyata H, Motomura N, Sawa Y; Japanese TAVR Registry Participants. Learning Curve for Transcatheter Aortic Valve Implantation Under a Controlled Introduction System - Initial Analysis of a Japanese Nationwide Registry. *Circ J*. 82(7):1951-1958. 2018 May 22.
68. Miyairi T, Miyata H, Chiba K, Nishimaki H, Ogawa Y, Motomura N, Takamoto S;

- Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Influence of Timing After Thoracic Endovascular Aortic Repair for Acute Type B Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg.* 105(5):1392-1396. 2018 May.
69. Sawano M, Kohsaka S, Kimura T, Takatsuki S, Fukuda K. The Case of Dynamic CHA2DS2-VASc Score: Beyond Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol.* 71(17):1942. 2018 May 1.
70. Ozaki Y, Katagiri Y, Onuma Y, Amano T, Muramatsu T, Kozuma K, Otsuji S, Ueno T, Shiode N, Kawai K, Tanaka N, Ueda K, Akasaka T, Hanaoka KI, Uemura S, Oda H, Katahira Y, Kadota K, Kyo E, Sato K, Sato T, Shite J, Nakao K, Nishino M, Hikichi Y, Honye J, Matsubara T, Mizuno S, Muramatsu T, Inohara T, Kohsaka S, Michishita I, Yokoi H, Serruys PW, Ikari Y, Nakamura M; Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) of the Japanese Cardiovascular Interventional Therapeutics (CVIT). CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) in 2018. *Cardiovasc Interv Ther.* 33(2):178-203. 2018 Mar 29.
71. Mizushima T, Yamamoto H, Marubashi S, Kamiya K, Wakabayashi G, Miyata H, Seto Y, Doki Y, Mori M. Validity and significance of 30-day mortality rate as a quality indicator for gastrointestinal cancer surgeries. *Ann Gastroenterol Surg.* 2(3):231-240. 2018 Apr 16.
72. Yoshida T, Miyata H, Konno H, Kumamaru H, Tangoku A, Furukita Y, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Risk assessment of morbidities after right hemicolectomy based on the National Clinical Database in Japan. *Ann Gastroenterol Surg.* 2(3):220-230. 2018 Apr 16.
73. Miyata H, Mori M, Kokudo N, Gotoh M, Konno H, Wakabayashi G, Matsubara H, Watanabe T, Ono M, Hashimoto H, Yamamoto H, Kumamaru H, Kohsaka S, Iwanaka T. Association between institutional procedural preference and in-hospital outcomes in laparoscopic surgeries: Insights from a retrospective cohort analysis of a nationwide surgical database in Japan. *PLoS One.* 13(3):e0193186. 2018 Mar 5.
74. Yoshitake S, Kinoshita O, Nawata K, Hoshino Y, Itoda Y, Kimura M, Yamauchi H, Ono M. Novel driveline route for prevention from driveline infection: Triple tunnel method. *J Cardiol.* 72(4):363-366. 2018 May 3.
75. Ueki C, Miyata H, Motomura N, Sakata R, Sakaguchi G, Akimoto T, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database. Off-pump technique reduces surgical mortality after elective coronary artery bypass grafting in patients with preoperative renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 156(3):976-983. 2018 Apr 12.
76. Hirota Y, Sawano M, Numasawa Y, Ueda I, Noma S, Suzuki M, Hayashida K, Yuasa S, Maekawa Y, Kohsaka S, Fukuda K. Characteristics and in-hospital outcomes in young patients presenting with acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 33(2):154-162. 2018 Apr.
77. Tsuruta H, Hayashida K, Yashima F, Yanagisawa R, Tanaka M, Arai T, Minakata Y, Itabashi Y, Murata M, Kohsaka S, Maekawa Y, Takahashi T, Yoshitake A, Shimizu H, Fukuda K. Incidence, predictors, and midterm clinical outcomes of left ventricular obstruction after

transcatheter aortic valve implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 92(4):E288-E298. 2018 Jan 23.

## ■総説 (和文)

1. 縄田 寛, 小野 稔. 【胸部外科を支えるテクノロジーup to date】 心臓血管領域 植込み型補助人工心臓. 胸部外科. 71 巻 10. Page827-832. 2018.9
2. 宮田 哲郎, 遠藤 将光, 東 信良, 大木 隆生, 古森 公浩, 佐藤 紀, 進藤 俊哉, 石田 敦久, 和泉 裕一, 井上 芳徳, 内田 恒, 黒澤 弘二, 児玉 章朗, 駒井 宏好, 重松 邦広, 渋谷 卓, 杉本 郁夫, 出口 順夫, 錦見 尚道, 保科 克行, 前田 英明, 正木 久男, 三井 信介, 緑川 博文, 山岡 輝年, 山下 裕也, 柚木 靖弘, 高橋 新, 宮田 裕章, 日本血管外科学会 JCLIMB 委員会, NCD JCLIMB 分析チーム. 2015 年 JAPAN Critical Limb Ischemia Database(JCLIMB)年次報告. 日本血管外科学会雑誌. 27(3)155-185. 2018.6.
3. 白井 規朗, 岡本 晋弥, 上原 秀一郎, 小笠原有紀, 古賀 寛之, 佐々木 隆士, 寺脇 幹, 照井 慶太, 藤代 準, 藤野 明浩, 文野 誠久, 古村 眞, 平原 憲道, 岡本 竜弥, 富田 紘史, 藤雄木 亨真, 渡辺 栄一郎, 米倉 竹夫, 家入里志, 伊勢 一哉, 佐々木 英之, 下野 隆一, 高安 肇, 尾藤 祐子, 宮田 裕章, 江角 元史郎. 日本小児外科学会 NCD 連絡委員会. National Clinical Database (小児外科領域) Annual Report 2013-2014. 日本小児外科学会雑誌 . 27(3)155-185. 2018.4
4. 三井 信介, 重松 邦広, 東 信良, 石田 敦久, 和泉 裕一, 井上 芳徳, 内田 恒, 遠藤 将光, 大木 隆生, 隈 宗晴, 黒澤 弘二, 駒井 宏好, 古森 公浩, 渋谷 卓, 進藤 俊哉, 杉本 郁夫, 杉本 昌之, 出口 順夫, 錦見 尚道, 保科 克行, 前田 英明, 緑川 博文, 宮田 哲郎, 山岡 輝年, 山下 裕也, 柚木 靖弘, 高橋 新, 宮田 裕章, 日本血管外科学会 JCLIMB 委員会, NCD JCLIMB 分析チーム. 2016 年 JAPAN Critical Limb Ischemia Database(JCLIMB)年次報告. 日本血管外科学会雑誌. 28 巻 1 号 Page1-28. 2019.2.
5. 宮田 裕章. ビッグデータからみた内視鏡外科手術の意義と展望. 日本内視鏡外科学会雑誌. 23 巻 7 号 Page SPS3-3. 2018.12
6. 志水 秀行, 平原 憲一, 本村 昇, 宮田 裕章, 高本 眞一. 本邦における 2015、2016 年の心臓血管外科手術の現状. 日本心臓血管外科手術データベースからの報告 4. 胸部大動脈手術. 日本心臓血管外科学会雑誌. 49 回 Page [SP03-03]. 2019.2
7. 宮田 裕章. 医療データヘルス改革 医療ビッグデータ構築とデータが生み出す変革の可能性 データヘルス, ICT の改革が実現する次世代ヘルスケア. 医療と社会. 28 巻 3 号 Page 323-332. 2018.12
8. 東 信良, 小櫃 由樹生, 善甫 宣哉, 井上 芳徳, 重松 邦広, 杉本 郁夫, 岡崎 仁, 尾原 秀明, 佐戸川 弘之, 福井 大祐, 保坂 晃弘, 宮田 哲郎, 高橋 新, 宮田 裕章, 日本血管外科学会データベース管理運営委員. 血管外科手術アニュアルレポート 2012 年 日本血管外科学会雑誌 . 27 巻 6 号 Page437-456. 2018.12.
9. 志水 秀行, 平原 憲道, 本村 昇, 宮田 裕章, 高本 眞一. 本邦における心臓血管外科手術の現状 2015 年、2016 年の日本心臓血管外科手術データベースの検討 胸部大動脈手術. 日本心臓血管外科学会雑誌. 48 巻 1 号 Page 18-24. 2019.1.
10. 阿部 知伸, 中野 清治, 平原 憲道, 本村 昇, 宮田 裕章, 高本 眞一. 本邦における心臓血管外科手術の現状 2015 年、2016 年の日本心臓血管外科手術データベースの検討心臓弁膜症手術. 日本心臓血管外科学会雑誌. 48 巻 1 号 Page11-17. 2019.1.
11. 齋藤 綾, 平原 憲道, 本村 昇, 宮田 裕章, 高本 眞一. 本邦における心臓血管外科手術の現状 2015 年、2016 年の日本心臓血管外科手術データベースの検討 単独冠動脈バイパス手術. 日本心臓血管外科学会雑誌. 48 巻 1 号 Page6-10. 2019.1
12. 平田 康隆, 平原 憲道, 村上 新, 本村 昇, 宮

- 田 裕章, 高本 眞一. 本邦における心臓血管外科手術の現状 2015年、2016年の日本心臓血管外科手術データベースの検討 先天性心疾患手術. 日本心臓血管外科学会雑誌. 48巻1号 Page1-5. 2019.1.
13. 隈丸 拓, 宮田 裕章. 医療機器レジストリは薬事申請に利用可能か? 将来の展望と課題 NCD レジストリにおけるデータ収集と質の管理. 日本血管外科学会雑誌. 27巻 Suppl. Page SS1-3. 2018.6
14. 内御堂 亮, 石井 充馬, 重光 秀信, 一原 直昭, 橋本 悟. 【ICUにおけるAIの将来展望】臨床研究におけるICU ビッグデータと機械学習の活用とその課題. ICUとCCU. 43巻2号 Page81-88. 2019.2
15. 一原 直昭. JIPAD 四方山話 2019 診療の質改善に資するデータベースを目指して JIPAD 施設別レポートの可能性. 日本集中治療医学会雑誌. 26巻 Suppl. Page [WS2-4]. 2019.2.
16. 香坂 俊. あなたのギモンに答えます! 循環器診療のハードルを下げる Q&A 31】慢性期外来 虚血性心疾患 (Q07)安定狭心症には「PCI」をしなくて、ホントにいいの? 総合診療. 29巻3号 Page268-269. 2019.3
17. 香坂 俊. 【救急じゃない心電図】健康診断の心電図 そもそも必要なのか?. 治療. 101巻3号 Page269-274. 2019.3.
18. 澤野 充明, 沼澤 洋平, 石井 秀樹, 山地 杏平, 香坂 俊, レジストリー実務小委員会 J-PCI チーム【必携!インターベンションに必要な指標・公式・定義】 J-PCI レジストリー入力項目の定義 特に誤解の多いものは何か. Coronary Intervention. 15巻2号 Page81-88. 2019.3.
19. 宮本 貴庸, 原田 和昌, 宮崎 哲郎, 香坂 俊, 飯田 圭, 谷本 周三, 矢川 真弓子, 松下 健一, 武井 眞, 松田 淳也, 岩崎 陽一, 長友 祐司, 細田 徹, 白石 泰之, 山本 剛, 長尾 建, 高山 守正 入院前投与薬剤は、急性心不全の来院時呼吸状態と院内死亡率に影響を与える. ICUとCCU. 42巻別冊 Page S79-S81. 2018. 12
20. 白石 泰之, 香坂 俊. 【心不全(第2版)上-最新の基礎・臨床研究の進歩-】疫学 コホート研究 日本におけるコホート研究 WET-HF 研究. 日本臨床. 76巻増刊9 心不全(上) Page 76-82. 2018.12.
21. 庄司 聡, 香坂 俊. 【これからの心不全診療への最新アプローチ-予防からチーム医療・先進医療まで】診断 うつ血性心不全の身体所見の重要性. Medicina. 55巻13号 Page2182-2185. 2018.12.
22. 澤野 充明, 香坂 俊, 福田 恵一 Appropriate PCI の実施と検証 現代日本における PCI の質向上のための戦略と課題 KiCS-PCI における試みと J-PCI フィードバックシステムとの比較(英語) 日本心血管インターベンション治療学会抄録集.27回 Page PD6-5.2018.8
23. 香坂 俊, 西原 崇創, 永井 利幸, 水野 篤, 田中 寿一, 山根 崇史 循環器セミナー実況中継 The Reality of Drug Prescription (第11回) 循環器関連薬剤 降圧薬(前編) 降圧薬ならどれでもいいの?. レジデントノート. 20巻15号 Page2648-2651. 2019.1.
24. 西原 崇創, 水野 篤, 田中 寿一, 永井 利幸, 山根 崇史, 香坂 俊. 循環器セミナー実況中継 The Reality of Drug Prescription (第9回) 循環器関連薬剤 抗凝固薬(前編) "shared decision making"とは. レジデントノート. 20巻10号 Page1716-1721. 2018.10
25. 水野 篤, 西原 崇創, 田中 寿一, 永井 利幸, 山根 崇史, 香坂 俊 循環器セミナー実況中継 The Reality of Drug Prescription (第10回) 循環器関連薬剤 抗凝固薬(後編) コミュニケーション重視の時代へ. レジデントノート. 20巻12号 Page2091-2095. 2018.11.
26. 新美 望, 池村 修寛, 香坂 俊. 【循環器疾患におけるディベート】治す 安定冠動脈疾患への介入 ベストはどれか?薬物 vs PCI vs CABG. Heart View. 22巻10号 Page975-980. 2018.10.
27. 池村 修寛, 香坂 俊. 【診断と治療の ABC[134] 心房細動】 (第4章)管理・治療 心房細動の診療・管理と医療経済 最新医学別冊 心房

- 細動. Page194-200. 2018.5.
28. 庄司 聡, 香坂 俊. 【もっともっとフィジカル!-黒帯級の技とパール】循環器系の症候 この心不全,右または左?. *Medicina*. 55 巻 9 号 Page1322-1326. 2018.8
29. 西原 崇創, 永井 利幸, 水野 篤, 田中 寿一, 山根 崇史, 香坂 俊 循環器セミナー実況中継(第8回) 循環器関連薬剤 できること?できないこと?抗不整脈薬. *レジデントノート*. 20 巻 7 号 Page1136-1139. 2018.8.
30. 香坂俊. 慶應循環器内科カンファレンス(第68回) 重症心不全患者の治療を考える 弁置換か?移植か?アブレーションか?. *月刊レジデント*. 11 巻 4 号 Page120-126. 2018.4
31. 西原 崇創, 永井 利幸, 水野 篤, 田中 寿一, 山根 崇史, 香坂 俊. 循環器セミナー実況中継 The Reality of Drug Prescription(第7回) 循環器関連薬剤 よかれと思っていたのに!抗不整脈薬(前編). *レジデントノート*. 20 巻 6 号 Page972-976. 2018.7.
32. 山根 崇史, 西原 崇創, 田中 寿一, 永井 利幸, 水野 篤, 香坂 俊. 循環器セミナー実況中継 The Reality of Drug Prescription(第6回) 循環器関連薬剤 脂質異常症治療薬と抗血小板療法(後編). *レジデントノート*. 20 巻 3 号 Page434-438. 2018.5.
33. 西原 崇創, 山根 崇史, 田中 寿一, 永井 利幸, 水野 篤, 香坂 俊 循環器セミナー実況中継 The Reality of Drug Prescription(第5回) 循環器関連薬剤 脂質異常症治療薬と抗血小板療法 前編. *レジデントノート*. 20 巻 1 号 Page126-130. 2018.4.
34. 庄司 聡, 白石 泰之, 香坂 俊. 【徹底理解・心機能 何をいつ測り、どう活かす?】 診る病歴と身体所見で診る心機能 時間軸を視野にいた心機能評価. *Heart View*. 22 巻 4 号 Page298-302. 2018.4.
35. 小前 兵衛, 井上 堯文, 星野 康弘, 安藤 政彦, 峯岸 祥人, 嶋田 正吾, 木下 修, 山内 治雄, 縄田 寛, 小野 稔. 同所性心移植の周術期に反復した縦隔炎の 1 例. *移植*. 53 巻 4-5 号 Page311-312. 2018.12.
36. 武城 千恵, 網谷 英介, 波多野 将, 辻 正樹, 牧 尚孝, 細谷 弓子, 縄田 寛, 木下 修, 小野 稔, 小室 一成. 心臓移植後の悪性腫瘍の新規発症についての検討. *移植*. 53 巻 4-5 号 Page 310-311. 2018.12.
37. 小前 兵衛, 井上 堯文, 星野 康弘, 安藤 政彦, 峯岸 祥人, 嶋田 正吾, 木下 修, 山内 治雄, 縄田 寛, 小野 稔. 活動性感染性心内膜炎の外科治療の成績. *日本心臓血管外科学会学術総会抄録集*. 49 回 Page [PR29-6]. 2019. 2.
38. 山内 治雄, 縄田 寛, 木下 修, 嶋田 正吾, 安藤 政彦, 峯岸 祥人, 小前 兵衛, 星野 康弘, 木村 光利, 平田 康隆, 大門 雅夫, 武田憲文, 小野 稔 遺伝性結合組織疾患診察の最前線 遺伝性結合組織疾患に対する David-V Reimplantation の中遠隔期予後. *日本心臓血管外科学会学術総会抄録集*. 49 回 Page [SY1-5]. 2019.2.
39. 縄田 寛, 木下 修, 木村 光利, 嶋田 正吾, 安藤 政彦, 井戸田 佳史, 小前 兵衛, 星野 康弘, 秋山 大地, 山内 治雄, 小野 稔. 新たな時代に入った重症心不全に対する外科治療 INTERMACS Profile 1 急性重症心不全に対する治療戦略. *日本心臓血管外科学会学術総会抄録集*. 49 回 Page [SY3-2]. 2019.2
40. 小前 兵衛, 田中 駿, 井上 堯文, 星野 康弘, 安藤 政彦, 峯岸 祥人, 嶋田 正吾, 木下 修, 山内 治雄, 縄田 寛, 小野 稔. 虚血性心筋症に対するハートシート(骨格筋芽細胞シート) 移植効果の検討. *日本心臓血管外科学会学術総会抄録集*. 49 回 Page [OP01-4]. 2019.2
41. 縄田 寛, 木下 修, 木村 光利, 山内 治雄, 嶋田 正吾, 峯岸 祥人, 波多野 将, 網谷 英介, 新田 大介, 平田 康隆, 小室 一成, 小野稔. Stage D 心不全の治療:治療法の最適のターゲットはどこに? 来る DT 時代における植込み型補助人工心臓の治療ターゲット. *日本心臓病学会学術集抄録*. 66 回 Page JS4-5.2018. 9.
42. 小野 稔, 縄田 寛, 木下 修, 木村 光利, 波多野 将, 網谷 英介, 細谷 弓子, 新田 大介, 小

室 一成. 「植込み型補助人工心臓の適応と管理」-適応拡大に挑む- 先天性心疾患に対する植込み型補助人工心臓. 日本心臓病学会学術集会抄録. 66回 Page S11-5. 2018.9.

43. 柏 公一, 黒澤 秀郎, 高橋 舞, 古賀 早也香, 朝倉 陽香, 長江 祐吾, 谷田 勝志, 久保 仁, 加賀美 幸江, 根本 真理子, 遠藤 美代子, 天尾 理恵, 木下 修, 木村 光利, 縄田 寛, 中島 勸, 小野 稔, 植込型補助人工心臓の機器取り扱ひ上のミスを引き起こす要因に関する検討 植込型補助人工心臓装着患者が引き起こすミスを減らすためには?. 体外循環技術. 45巻4号 Page375-379. 2018.12
44. 山内 治雄, 木下 修, 岡村 賢一, 縄田 寛, 瀬戸 泰之, 小野 稔. 下行大動脈浸潤を伴う進行食道癌に対する食道、下行大動脈合併切除の治療経験. 日本血管外科学会雑誌. 27巻 Suppl. Page P55-7. 2018.6.
45. 山内 治雄, 木下 修, 縄田 寛, 小野 稔. 大動脈二尖弁を伴う大動脈弁輪拡張症に対するDavid-V Reimplantation 法の工夫. 日本血管外科学会雑誌. 27巻 Suppl. Page VS3-5. 2018.6

### 【公募科学研究費補助金による研究】

#### 厚生労働省科学研究費補助金

1. 地域医療基盤開発推進研究  
研究テーマ: NCDを活用した医療提供体制の構築に関する研究  
期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日  
参加形態: 研究代表者
2. 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)  
研究テーマ名: 医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究  
期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日  
参加形態: 研究分担者
3. 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
研究テーマ名: 疾患予後と医療の質の改善を目的とした多領域横断的な難治性肺高血圧症症例登録研究

期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態: 研究分担者

#### 4. がん対策推進総合研究事業

研究テーマ名: がんの医療提供体制および医療品質の国際比較: 高齢者がん医療の質向上に向けた医療体制の整備

期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態: 研究分担者

#### 5. 政策科学総合研究事業(統計情報総合研究)

研究テーマ名: 医療行為にかかわる分類の国際比較とその改善や利用価値の向上に資する研究

期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態: 研究分担者

#### 6. 地域医療基盤開発推進研究事業

研究テーマ名: 外科領域における抜本的なタスクシフティングの手法についての研究

期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態: 研究分担者

### 日本医療研究開発機構研究費

#### 1. 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

研究テーマ名: 循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出

期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態: 研究分担者

#### 2. クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業

研究テーマ名: 産学官連携を加速する肺高血圧症患者レジストリJapan PH Registryの活用研究

期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態: 研究分担者

#### 3. 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

研究テーマ名: 循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出

期間: 平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態: 研究分担者

#### 4. 臨床研究ICT基盤構築・人工知能実装研究事業

研究テーマ:SS-MIX 2 を基礎とした大規模診療データの収集と利活用に関する研究

期間:平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態:研究分担者

5. 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 移植医療技術開発研究分野

研究テーマ:臓器移植における交代関連拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究

期間:平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態:研究分担者

6. 臨床研究ICT基盤構築・人工知能実装研究事業

研究テーマ:医療の質向上を目的とした臨床データベースの共通プラットフォームの構築

期間:平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態:研究代表者

**科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金)**

1. 基盤研究 (B) (一般)

研究テーマ名:冠動脈疾患の診療適格化:循環器領域でのPrecision Medicineの実践

期間:平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態:研究分担者

2. 基盤研究 (C)

研究テーマ名:先天性心臓外科手術の全国的データベースの解析およびフィードバックシステムの構築

期間:平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態:研究分担者

3. 基盤研究 (C) (一般)

研究テーマ名:心拍動下冠動脈バイパス術の長期成績:日本心臓血管外科手術データベースを用いた検討

期間:平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態:研究分担者

4. 若手研究

研究テーマ名:医療機器レジストリーを用いた使用成績調査:全国手術データベースを用いたCABG周術期の薬剤使用戦略の改善に向けた研究

期間:平成30年4月1日～平成31年3月31日

参加形態:研究代表者

**【共同研究・受託研究】**

1. 名称:一般社団法人NationalClinicalDatabase  
研究テーマ:NCDを用いた医療の質向上と資源利用の最適化に関する研究

研究期間:平成29年4月1日～平成34年3月31日

参加形態:共同研究

2. ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社メディカルカンパニー

研究テーマ:医療品質評価

研究期間:平成29年10月17日～平成34年3月31日

参加形態:共同研究

3. ニプロ株式会社

研究テーマ:心臓血管外科関連の臨床研究・ヘルスサービスリサーチの手法論開発

研究期間:平成30年1月17日～平成34年3月31日

参加形態:共同研究

# 音声病態分析学講座

## 特任准教授

徳野慎一

## 特任助教

中村光晃

ホームページ <http://www.univ.tokyo/>

## 沿革と組織の概要

音声病態分析学講座は、マツダ株式会社とMK I（三井情報）株式会社の出資により、平成26年9月に社会連携講座として設置された〔設立時の協力講座：生体管理医学講座 救急医学（矢作直樹教授）〕。平成29年9月からはマツダ株式会社とPST株式会社からの出資により運営されている。

〔協力講座：生体管理医学講座 麻酔科学（山田芳嗣 教授）、救急科学（森村尚登 教授）〕。

本講座は救急医療を必要とする人が適時適切な救急医療に到達できる、安心安全な社会を構築するため、音声病態分析を確立し、日常生活における疾病の発症以前（未病）状態から疾病発症時までの救急医療へのアプローチ等を支援する仕組みを構築することを目的としている。

一般に医師は患者の声の質的な変化を聞き分け病状を推察するが、音声病態分析技術とは患者の音声からその病態を可視化し、診断・治療・予防に役立てようとする技術のことである。この技術を学問体系化し、これまであまり省みられなかった音声という生体情報を用いて病気を見える化しようとするのが音声病態分析学である。

教員構成は、徳野慎一 特任准教授（平成26年9月着任）、光吉俊二 特任講師（平成26年12月～平成29年8月）、中村光晃 特任助教（平成29年9月着任）および特任研究員1名と客員研究員

2名である。

## 教育

光吉俊二 特任講師が工学部で音声病態分析技術の概説とその基礎となる音声感情認識技術について講義を行っている。

## 研究

音声には言語成分のような随意的な成分と主として自律神経由来の不随意的な成分が含まれる。この不随意成分をパターン化し評価することで話者の感情を認識する音声感情認識技術は既に確立されている。本講座では、この技術をさらに発展させた音声から心の健康度（うつ傾向・躁傾向）を計測する音声病態分析技術の医学的妥当性の評価と社会実装に向けた研究を行っている。また、この技術をさらに発展させ他の疾患への応用を試みている。

### ■ 音声によるうつ度評価の医学的検証と社会実装に向けた研究

#### 1) 健常者と患者の音声比較

現在のところ、2週間程度の長期の音声を取ることで、患者と健常者の声をほぼ識別することが可能となった。今後、さらに症例数を増やし詳細に検討する。

#### 2) スマートフォンを用いた音声による健康状

- 態のモニタリングに関する研究  
 社会実装研究として、ボランティアによる長期利用の前向き研究を実施中。
- 3) 音声によるストレスチェックの産業衛生現場への導入  
 社会実装に向けた研究として、実際の産業衛生の場面での使用に向けた研究を実施中。
- 4) 他言語での検証  
 日本語以外の言語での有用性を確認するため、外国語の音声データベースや諸外国との共同研究を実施中である。
- 5) 多施設共同研究によるより詳細な検討  
 技術の堅牢性評価のため、多施設での共同研究を実施中である。
- 音声病態分析技術のストレス・うつ病以外への応用  
 出資企業であるP S T株式と共同研究を実施中である。
- 1) 睡眠時無呼吸症候群  
 患者の覚醒時の音声および入眠中のいびきの解析による、睡眠時無呼吸症候群における睡眠の質の計測に関する研究を行っている。
- 2) その他の疾患への応用  
 現在、精神疾患（大うつ病、双極性障害）、神経疾患（パーキンソン病）、認知症（含；アルツハイマー病）、口腔外科疾患（舌癒着症）などについて、研究を実施中である。
- 自動車の運転が心の健康に及ぼす影響に関する研究  
 出資企業であるマツダ株式会社と共同研究を実施中である。
- in Speech Analysis Results by Coding, *Advances in Science, Technology and Engineering Systems Journal* 3(5), 488-491 (2018.10)
2. Higuchi M, Shinohara S, Nakamura M, Omiya Y, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Tokuno S, Study on Indicators for Depression in the Elderly Using Voice and Attribute Information. *Communications in Computer and Information Science*, 869, 127-146, (2018.6)
3. Higuchi M, Shinohara S, Nakamura M, Omiya Y, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Tokuno S, Accuracy Evaluation for Mental Health Indicator Based on Vocal Analysis in Noisy Environments. *Journal of Information and Communication Engineering (JICE)*, 4(1), 217-222, (2018.04)
4. Higuchi M, Tokuno S, Nakamura M, Shinohara S, Mitsuyoshi S, Omiya Y, Hagiwara N, Takano T, Toda H, Saito T, Terashi H, Mitoma H, Classification of Bipolar Disorder, Major Depressive Disorder and Healthy State Using Voice, *Asian J Pharm Clin Res*, Vol 11, Special issue 3, 89-93, 2018

### 出版物等

1. Omiya Y, Hagiwara N, Takano T, Shinohara S, Nakamura M, Higuchi M, Mitsuyoshi S, Toda H, Tokuno S, Difference

# 健康空間情報学

特任准教授

脇 嘉代

特任助教

荷見 映理子

ホームページ <http://uhi.umin.jp>

## 沿革と組織の概要

本講座は、時間的・空間的に分散して取得管理された電子的な健康・医療データを、携帯電話や無線 LAN 端末といったモバイル情報機器と、携帯電話などの情報ネットワークとによって仮想的に統合できる新しい健康情報空間を構築し、その実証実験を行うことを使命とする。医療提供者側に対しては、特に医療機関において診療時間内という限られた時空間でのみではなく、いつでもどこからでも施設内と同様の情報環境にアクセスできる仮想情報空間を提供することを目指し、その医学的効果を検証する。また患者や保健サービス利用者には、どこからでも自身の医療・健康情報を携帯電話や無線 LAN 端末を用いて仮想的に持ち運びできるような環境を提供する。こうした情報環境は、救急時などに確かな病歴・処方情報を医療機関に提示でき、リスクに対して自身を守る大きな価値を持つものと考えられ、このような実証研究の延長として将来的には、医療もしくは保健サービス提供者と、その利用者（患者等）の双方が、同時に物理的に医療機関にいなければ医療ができないという時間的・空間的制約を取り除く将来の診療の在り方そのものへの検討を行うことも目指す。モバイル ICT および周辺機器環境開発を軸とし、これを応用し疫学・情報工学・臨床工学専門家の協力による臨床医学的検証を行う。

## 研究

### (1) ICT を利用した 2 型糖尿病管理システム

我が国において糖尿病が疑われる人・糖尿病の可能性を否定できない人は平成 19 年をピークに減少しているが、依然として約 2,000 万人が該当すると推計される（平成 28 年国民健康・栄養調査）。治療が必要と考えられる糖尿病患者の約 23% が治療を受けておらず、治療体制整備と医療資源の効果的利用が課題である。医療 ICT 技術を用いた mHealth は糖尿病患者の血糖コントロールと QOL を改善するが医療者の業務を増大させるという問題がある。当講座では、安全性を重視し半自動応答により医療者の負担を軽減した糖尿病診療支援システム ダイアルベティックス DialBetics を開発し先端的な mHealth の樹立を目指している。これまでの研究により、安全性ならびに医学的効果を明らかにし、利用意向についても調査した。

平成 30 年度は AMED DKD-ICT 研究の主施設として、糖尿病性腎症 2 期の患者を対象とし糖尿病性腎症の進行抑制を目的とした DialBetics 利用の臨床研究を開始した。2019 年 3 月 20 日現在、8 施設で研究進行中である。

### (2) 2 型糖尿病・糖尿病予備群を対象としたスマホアプリによる臨床研究

Apple 社 ResearchKit を用いたスマホアプリ

Glucote (グルコノート) による臨床研究を 27 年度末より開始した。健診データに加えて、従来の臨床研究では収集することが難しかった、家庭などで計測した血糖値、血圧、体重、活動量などのデータと、食事や運動、睡眠など生活習慣に関する情報を継続的に収集することによって 2 型糖尿病患者・糖尿病予備群の健康状態と日常生活の関連性をより多角的に検討することができるようになる。30 年度は課題である継続性を解決するためにチャット機能を追加し、利便性評価を行った。

### (3) 不整脈のスクリーニングを目的としたスマホアプリの開発

不整脈のスクリーニングを目的としたスマホアプリ Apple 社 ResearchKit を用いた「Heartily (ハーティリー)」の開発。約 15,000 名の被検者を集め、その 1.9% に新規の不整脈を検出。また本アプリの使用により優位に生活習慣の改善が認められ、研究を終了。

### (4) 着衣型心拍計による不整脈検出効率に関する多施設共同前向き観察研究

一般企業の従業員で心房細動の診断がされておらず、高血圧、糖尿病、脳梗塞の既往、心不全などの心房細動を有していた場合など脳梗塞発症のリスクが高い方に対して臨床研究を行った。100 名の被検者に 2 名の新規心房細動を認め、長期の心電図モニタリングにより心房細動を検出できることを証明した。この結果は、現在論文投稿中である。

### (5) 血糖値と呼気アセトン濃度の相関関係の検証

糖尿病においてシックデイなどに見られるケトアシドーシスの判断としてケトン体を測定するが、現状では血液検査や尿検査を行う必要がある。28 年度より、呼気ガスからアセトン濃度を測定できるポータブル呼気アセトン測定装置と、血中ケト

ン体等の指標の相関性について検証するための臨床研究を計画した。これまでに糖尿病患者 120 名を対象に呼気アセトンを測定、同一対象者での変動についても検証し 2017 年日本糖尿病学会にて発表、現在は東京大学 TLO にて特許申請中。

### (6) 特定保健指導対象者に対する DialBetics の有効性の検討

企業 (1 社) における特定保健指導対象者・希望者に対し、DialBeticsLite を使用して 6 か月間のクロスオーバー試験を実施した。また、東大病院として DialBeticsLite を用いた企業における特定保健指導 (1 社) および健康増進プログラム (1 社) を実施した。途中経過は日本糖尿病学会にて発表した。引き続き結果の解析中である。

### (7) 健康増進プログラムに関する総合的な分析

明治安田生命健康保険組合の健康リスク改善研修の参加者を対象として、研修の効果を調べるために、インタビュー調査と測定データの解析を行う。本研究の解析項目は、研修開始時と継続プログラム終了時に行った血液検査結果 (HbA1c、空腹時血糖値、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪値)、生活習慣等に関するインタビュー調査結果と開始時に測定した腹囲、血圧、体重。平成 30 年度は 35 名を対象にインタビュー調査と測定データの解析を行った。

### (8) AI による特定保健指導記録データ分析の精度向上に関する研究。

NTT アドバンステクノロジー社と過去に実施した特定保健指導記録をもとにデータを分析し、今後 AI によってどのように分析・対応できるかの研究を行った。

### (9) 非侵襲血糖測定技術の生体適用に関する研究

現在血糖自己測定 (SMBG) はインスリン治療

において重要であり、1日1~7回指先を穿刺して指頭血を採取して測定を行い、負担を感じる患者は少なくない。このたび開発された装置は針を刺して血液を採取せずとも体に当てるだけで体外からグルコースの存在量（血糖値）を把握できる。実用化に向けて75g経口ブドウ糖負荷試験を行い一定時間内での血糖の変動から測定装置の精度の確認を行う。20~30代の健康人38名を募集、同意書を取得して負荷試験を行い、解析をしている。また、東大TLOに測定機器の特許申請を日本電信電話株式会社と行っている。

今後はこれまでの成果を発展させ、AIなどの技術も取り入れた療養指導の実現に向けて研究活動に取り組む。

## 出版物等

英文論文（原著）

- 1) Makimoto H, Shimizu K, Fujiu K, Lin T, Oshima T, Amiya E, Yamagata K, Kojima T, Daimon M, Nagatomo R, Waki K, Meyer C, Komuro I. Effect of Sympatholytic Therapy on Circadian Cardiac Autonomic Activity in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. Int Heart J. 2018 Nov 28;59(6):1352-1358. doi: 10.1536/ihj.17-561. Epub 2018 Oct 25.
- 2) Hasumi E, Fujiu K, Kojima T, Kinoshita O, Nawata K, Yamauchi H, Ono M, Komuro I. Novel extraction technique of retained pacemaker and defibrillator lead during heart transplantation. PLoS One. 2018 Sep 6;13(9):e0203172. doi: 10.1371/journal.pone.0203172. eCollection 2018.
- 3) Ota S, Horisaki R, Kawamura Y, Ugawa M, Sato I, Hashimoto K, Kamesawa R, Setoyama K, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H. (# These authors equally contributed to this work.) Ghost cytometry. Science. 2018 Jun 15;360(6394):1246-1251. doi: 10.1126/science.aan0096
- 4) Kojima T, Fujiu K, Fukuma N, Matsunaga H, Oshima T, Matsuda J, Matsubara T, Shimizu Y, Oguri G, Hasumi E, Morita H, Komuro I. Periprocedural Complications in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Without Discontinuation of a Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants. Circ J. 2018 May 25; 82(6):1552-1557. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1114. Epub 2018 Apr 13.

# 社会連携講座 スキンケアサイエンス

特任准教授

峰松健夫

特任講師

玉井奈緒

ホームページ <http://skincarescience.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

社会連携講座スキンケアサイエンスは、サラヤ株式会社の協力を得て、平成 29 年 2 月 1 日に開講された教室である。老化や疾患等の影響により機能が低下した脆弱な皮膚に対し、生理学的な状態を評価し、改善する看護技術の開発を目的とし、看護学研究における生物学的基礎研究に積極的に取り組んでいる。

平成 29 年度構成員は、特任准教授 1、特任講師 1 である。

## 教育

学部の講義の一部を老年看護学/創傷看護学分野とともに担当した。担当した講義は以下のとおりである。

「看護学概論 2」(1-2 年次 A セメスター)

「老年看護学」(3 年次 A2 ターム)

「老年看護学 II」(4 年次 S1 ターム)

「老年看護学実習」(4 年次 S2 ターム)

大学院の講義の一部を老年看護学/創傷看護学分野とともに担当した。担当した講義は以下のとおりである。

「老年看護学特論 I」(S1 ターム)

「創傷看護学特論 I」(S2 ターム)

また研究指導として、老年看護学/創傷看護学分野の大学院生の研究について、演習・実習を通して指導協力を行った。

平成 30 年度の修士論文及び卒業論文の実績は以下の通りである。

修士論文 (1 題) : “Relationship between pressure ulcers and dynamic buttock pressure distributions during performance in wheelchair basketball athletes”

卒業論文 (1 題) : 「車いすバスケットボール選手における深部組織損傷の実態」

## 研究

当研究室では、我々が日常的に直接見て触ることのできる臓器である皮膚から見た、健康を守るための看護ケアを中心に研究を行っている。特に、看護理工学の考えに基づき、臨床上の課題を抽出し、そのメカニズムを基礎的に検討し、明らかになった問題に介入するための機器開発ならびに評価を行うという一連のトランスレーショナル・リサーチに取り組んでいる。

また、特任准教授は医学系研究科附属グローバルナースングリサーチセンター ケアイノベーション

ョン創成部門 バイオロジカルナーシング分野を兼任し、看護学研究における分子生物学的アプローチの方法論の確立と普及に努めている。

医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンターが主催する看護理工学入門セミナーでは、特に臨床の看護現場で直面する課題に対して、包括的思考に加えて、分析的思考に基づく生理学や分子生物学的な手法および臨床での応用について、学内外の多くの看護学研究者、臨床看護師に教授した。さらに本入門セミナー受講者のうち、希望者に対して、看護理工学ハンズオンセミナーを行い、質的スケッチ技法や分子生物学的実験方法の具体的な手法の実践指導を行った。

本講座で平成30年度に実施された主な研究テーマを以下に挙げる。中でも、創面ブロッティング法を用いた創傷アセスメント技術は、サラヤ株式会社と共同して取り組んでおり、製品として1月に上市された。また、車椅子アスリートの褥瘡ケアの取り組みを通して、東京2020パラリンピックへの貢献も行っている。

- ・スキンプロッシング法を用いた低侵襲スキンアセスメント技術の開発  
皮膚バリア機能の評価  
脱水症の同定  
褥瘡発生予測
- ・創面ブロッティング法を用いた創傷アセスメント技術の開発と実用化に向けた取り組み  
褥瘡治癒の予測  
バイオフィルムの同定
- ・スカルプケアサイエンスに関する研究  
男性型脱毛症の早期発見と予防  
抗癌剤性脱毛症の頭皮生理機能の変化  
医療用ウィッグの効果検証
- ・車椅子アスリートの褥瘡ケアに関する研究  
車椅子アスリートの皮膚の実態  
競技中の体圧変化と皮膚変化の関連
- ・皮膚再生医療に関する研究

表皮微細構造を再生する足場素材の開発

また、創傷看護学の分野で世界的な権威である Curtin University (オーストラリア) の Keryln Carville 教授との国際的共同研究として、スキントアの予測・予防法の開発に取り組んでいる。

なお、これらの研究活動のうち、下記のテーマについて受賞している。

- ・一般社団法人日本創傷・オストミー・失禁管理学会平成29年度学術論文優秀賞. Nozawa K, Tamai N, Minematsu T, Kitamura A, Saegusa M, Amaike K, Sanada H. Situation of occurrence and morphological characteristics of pressure ulcers among inpatients with mental illness. *J Jpn Soc Wound Ostomy Continence Manag.* 21(1): 10-24, 2017 Apr.

## 出版物等

1. Matsumoto M, Ogai K, Aoki M, Urai T, Yokogawa M, Tawara M, Kobayashi M, Minematsu T, Sanada H, Sugama J. Changes in dermal structure and skin oxidative stress in overweight and obese Japanese males after weight loss: a longitudinal observation study. *Skin Res Technol.* 2018 Aug; 24(3):407-416. doi: 10.1111/srt.12443.
2. Mugita Y, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Influence of digestive enzymes on development of incontinence-associated dermatitis: inner tissue damage and skin barrier impairment caused by lipolytic enzymes and proteases in rat macerated skin. *International Wound Journal.* 2018 Aug;15(4):623-632. doi: 10.1111/iwj.12906.
3. Koyano Y, Nakagami G, Minematsu T, Sanada H. Reliability of the skin blotting method when used on the elderly.

- International Wound Journal. 2018 Oct; 15(5):807-813. doi: 10.1111/iwj.12931.
4. Ibuki A, Minematsu T, Yoshida M, Iizaka S, Matsumoto M, Sugama J, Sanada H. Microsatellite polymorphism in the Heme oxygenase-1 gene promoter is associated with dermal collagen density in Japanese obese male subjects. PLoS One. 2018 Jul 19; 13(7): e0199994. doi: 10.1371/journal.pone.0199994. eCollection 2018.
  5. Aoki M, Ogai K, Kobayashi M, Minematsu T, Nakatani T, Okuwa M, Sanada H, Sugama J. Comparison of ceramide kinetics in the stratum corneum between dry skin and normal skin using animal models with fluorescent imaging method. Skin Research and Technology. 25(2):158-164,2019. doi: 10.1111/srt.12625.
  6. Kitamura A, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Assessment of histopathology of wounds based on protein distribution detected by wound blotting. SAGE Open Medicine. 2018; 6: 2050312118812220. doi: 10.1177/2050312118812220.
  7. Hasegawa Y, Yoshida M, Sato A, Fujimoto Y, Minematsu T, Sugama J, Sanada H. Temporal muscle thickness as a new indicator of nutritional status in elderly individuals. Geriatrics & Gerontology International. 19: 135-140, 2019. doi: 10.1111/ggi.13570.
  8. Higuchi S, Yoshida S, Minematsu T, Ichinose T. Detection of inflammatory cytokines by skin blotting as an objective measure of neonatal skin problems. Journal of Nursing Science and Engineering. 6: 33-40, 2019. doi: 10.24462/jnse.6.1\_33
  9. Nakai A, Minematsu T, Tamai N, Sugama J, Urai T, Sanada H. Prediction of healing in category I pressure ulcers by skin blotting with plasminogen activator inhibitor 1 alpha interleukin-1 alpha, vascular endothelial growth factor C, and heat shock protein 90 alpha: A pilot study. Journal of Tissue Viability. 2019 May; 28(2):87-93. doi: 10.1016/j.jtv.2019.02.002.

# 糖尿病・生活習慣病予防講座

特任教授

門脇孝

特任准教授

加藤秀樹

特任助教

山口聡子

ホームページ <http://prev.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

糖尿病・生活習慣病予防講座は、日本国民の健康増進に資するため、医療データベースなどのビッグデータの解析やICTの活用を通じ、生活習慣病の予防と重症化予防に関する研究を行うことを目的に、朝日生命保険相互会社の出資により、東京大学大学院医学系研究科の社会連携講座として平成30年4月に開設された。協力講座は、東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科（南学正臣教授）および糖尿病・代謝内科（山内敏正教授）である。

糖尿病を始めとする生活習慣病は、医療費の約3割、死因の約6割を占めるといわれている。また、2018年には日本の高齢化率（65歳以上の高齢者が総人口に占める割合）は28.1%にのぼり、世界のどの国も経験したことのない超高齢社会を迎えており、生活習慣病を始めとする疾患を原因として、要介護者が増加している。生活習慣病の発症・進展・重症化の要因について解析することで、糖尿病・生活習慣病、ならびにこれらにより引き起こされる疾患の発症および重症化の予防、さらには要介護者の減少につながり、ひいては医療費の適正化につながると考えられる。

本講座では、医療データベースなどのビッグデ

ータを多角的に解析し、糖尿病を始めとした生活習慣病の重症化予測モデルの構築など、生活習慣病とその重症化の予防に役立つ研究を行う。

本講座では、朝日生命保険相互会社から3名の共同研究員を受け入れている。

## 研究

本講座では以下の研究に取り組んでいる。

### (1) 介護に関する研究

要介護者数は年々増加しており、2018年現在で要介護者・要支援者は約650万人とされているが、介護に至るまでの疾患、要因に関しては不明な点が多く残されている。介護に至る要因を同定し、介護予防に役立てるため、厚生労働省から全国の世帯を対象とした、世帯状況や健康状態に関する国民生活基礎調査の匿名データの提供を受け、要介護の予測因子を同定するための解析を行っている。

### (2) 小児肥満に関する研究

肥満は多くの生活習慣病との関係が知られているが、近年、成人期の肥満は小児期の肥満と強く関連することが報告されており、小児期からの肥

満予防の重要性が注目されるようになった。しかし、本邦での小児期の肥満とその合併症の実態は、まだ明らかにされていない。

小児期の肥満とその合併症の実態を解明するため、医学系研究科 公共健康医学専攻臨床疫学・経済学 康永秀生教授との共同研究で、診療群分類包括評価 (DPC) データベースを用いて、小児期の入院患者において、肥満の程度と肥満合併症の頻度の関係について解析を行っている。

### (3) 糖尿病とがんに関する研究

糖尿病患者では、脳血管疾患、心疾患、腎臓病などのリスクが高まることが知られており、これらの疾患の発症リスクは血糖コントロールに依存することがわかっている。一方、糖尿病患者では、がんの発症リスクも高まることが知られているが、血糖コントロールとの関係についてはまだ明らかにされていない。

この関係を明らかにするため、企画情報運営部 大江和彦教授との共同研究により、院内診療情報データベースを用いて、糖尿病患者における血糖コントロールとがんの発症について解析を行っている。

今後、これらの解析を進めていくとともに、データベースを用いた新たな課題にも取り組んでいく予定である。

### 出版物等

1. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O, Rose L, Liang B, Buchholtz K, Horio H, Kadowaki T. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2885-2893.
2. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Fukayama M, Koike K. Hepatic IRS1 and  $\beta$ -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol* 2018;53:1261-1275.
3. Haneda M, Kadowaki T, Ito H, Sasaki K, Hiraide S, Ishii M, Matsukawa M, Ueno M. Safety and Efficacy of Tenelegliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Renal Function: Interim Report from Post-marketing Surveillance. *Diabetes Ther* 2018;9:1083-1097.
4. Kadowaki T, Haneda M, Ito H, Sasaki K, Hiraide S, Matsukawa M, Ueno M. Relationship of Eating Patterns and Metabolic Parameters, and Tenelegliptin Treatment: Interim Results from Post-marketing Surveillance in Japanese Type 2 Diabetes Patients. *Adv Ther* 2018; 35:817-831.
5. Kadowaki T, Sarai N, Hirakawa T, Taki K, Iwasaki K, Urushihara H. Persistence of oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class, patient characteristics and severity of renal impairment: A Japanese database analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2830-2839.
6. Kadowaki T, Sasaki K, Ishii M, Matsukawa M, Ushirogawa Y. Efficacy and Safety of Tenelegliptin 40 mg in Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of Two Phase III Clinical Studies. *Diabetes Ther* 2018;9:623-636.
7. Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, Awazawa M, Umehara T, Iwane A, Kobayashi N, Okazaki Y, Kubota N, Suzuki R, Waki H, Horiuchi K, Hamakubo T, Kodama T, Aoe S, Tobe K, Kadowaki T.

- Ueki K. The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis. *Mol Cell Biol* 2018;38.
8. Kubota T, Inoue M, Kubota N, Takamoto I, Mineyama T, Iwayama K, Tokuyama K, Moroi M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-induced M2a-subtype macrophage activation in obesity. *Nat Commun* 2018;9:4863.
  9. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Structure and function analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents promoting healthy longevity. *Endocr J* 2018;65:971-977.
  10. Suzuki R, Eiki JI, Moritoyo T, Furihata K, Wakana A, Ohta Y, Tokita S, Kadowaki T. Effect of short-term treatment with sitagliptin or glibenclamide on daily glucose fluctuation in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2274-2281.
  11. Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Yamauchi T, Araki SI, Tanaka N, van Zuydam NR, Ahlqvist E, Toyoda M, Umezono T, Kawai K, Imanishi M, Watada H, Suzuki D, Maegawa H, Babazono T, Kaku K, Kawamori R, Groop LC, McCarthy MI, Kadowaki T, Maeda S, Consortium S. A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2018;13:e0208654.
  12. Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K, Shojima N, Ananiadou S, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:1787-1792.
  13. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1755-1761.
  14. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Weekly Versus Daily Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Therapy for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018;41:e52-e55.
  15. Yanagida K, Igarashi H, Yasuda D, Kobayashi D, Ohto-Nakanishi T, Akahoshi N, Sekiba A, Toyoda T, Ishijima T, Nakai Y, Shojima N, Kubota N, Abe K, Kadowaki T, Ishii S, Shimizu T. The Gα12/13-coupled receptor LPA4 limits proper adipose tissue expansion and remodeling in diet-induced obesity. *JCI Insight* 2018;3.
  16. Yamamura T, Nozu K, Ueda H, Fujimaru R, Hisatomi R, Yoshida Y, Kato H, Nangaku M, Miyata T, Sawai T, Minamikawa S, Kaito H, Matsuo M, Iijima K. Functional splicing analysis in an infantile case of atypical hemolytic uremic syndrome caused by digenic mutations in C3 and MCP genes. *J Hum Genet* 2018;63:755-759.
  17. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:1088-1099.
  18. Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:979-980.

- 
19. Ota S, Horisaki R, Kawamura Y, Ugawa M, Sato I, Hashimoto K, Kamesawa R, Setoyama K, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H. Ghost cytometry. *Science* 2018;360: 1246-1251.

# 認知症先進予防治療学講座

## 特任准教授

橋本唯史

## 特任助教

井原涼子、若林朋子

ホームページ <http://www.neuropathology.m.u-tokyo.ac.jp>

## 沿革と組織の概要

認知症先進予防治療学講座は、小林製薬株式会社の出資により、平成29年7月に設置された社会連携講座です。協力講座を神経病理学分野（岩坪威教授）とし、設置時の教員構成は、橋本唯史特任准教授、井原涼子特任助教の2名でスタートし、小林製薬より伊澤大介博士が共同研究員として参加されました。平成31年1月には新たに若林朋子助教が参加され、また小林製薬からは伊澤研究員に替わり伊藤優太郎研究員が参加されました。

超高齢化社会を迎えた現代、アルツハイマー病をはじめとする高齢者認知症の克服は、人類喫緊の課題ですが、未だ認知症のメカニズムに即した治療薬はなく、解決の目処は立っていません。認知症先進予防治療学講座では、認知症の分子レベルの病態解明と臨床評価法の開発を並行して進めることにより、認知症の新規予防・治療標的を同定し、薬剤や機能性食品による認知症の予防・進行遅延法の確立を目指しています。さらに、本講座では、認知症の基礎・臨床研究に関する教育を行い、社会啓発の推進を図ることも目的としています。

## 教育

平成30年度、認知症先進予防治療学講座では、

神経病理学分野（岩坪威教授）と協力のもと、同分野に在籍する2名の医学系博士課程大学院生、1名の薬学系博士課程大学院生、1名の医学学系修士課程大学院生、及び1名のMD研究者育成プログラムに在籍する医学部生に対して研究指導を行いました。また、東京大学大学院薬学系研究科「医療薬学特論」においてアルツハイマー病を始めとする認知症研究の最先端について薬学系大学院生に講義を行った。

## 研究

アルツハイマー病の脳では、広汎な神経細胞死に加えて、アミロイドβタンパク質（以下Aβ）がアミロイド線維となって蓄積した、老人斑と呼ばれる病理学的構造物が出現することが特徴です。これまでに、アルツハイマー病の発症メカニズムに関して、Aβがその原因であると考えられる「アミロイド仮説」が広く支持されていますが、Aβが神経細胞死を導く詳細な分子メカニズムは明らかになっていません。近年、ヒトでのアミロイドPETイメージング技術の進歩により、脳内においてAβ病理の進行と症状発現の間に時間的なギャップが存在することが明らかとなりましたが、Aβ蓄積の病理過程がどのようなメカニズムで神経細胞死を招来し、アルツハイマー病の発症に至るのかは未だ明らかではありません。このため、アルツハイ

マー病発症の予防法、あるいは進行を遅延する方法が確立されるには至っていません。そこで、認知症先進予防治療学講座では、発症メカニズムに基づいた認知症予防法創出のため、以下の5つのテーマについて研究を進めています。

- ① A $\beta$ の脳内ダイナミクスに関わる分子機構の解明
- ② apolipoprotein E (apoE) がアルツハイマー病発症に与える影響の解明と apoE を標的としたアルツハイマー病予防法の開発
- ③ 三次元培養を利用した新規アルツハイマー病モデル実験系の構築と脳内 A $\beta$ 代謝を標的としたアルツハイマー病予防法の開発
- ④ アルツハイマー病の臨床・認知機能データの解析
- ⑤ 糖尿病、インスリンシグナルとアルツハイマー病を繋ぐ分子機構の解明

① A $\beta$ の脳内ダイナミクスに関わる分子機構の解明

アルツハイマー病発症の鍵分子である A $\beta$ は、神経細胞に発現する A $\beta$ 前駆体タンパク質 (A $\beta$  precursor protein、以下 APP) から、 $\beta$ -secretase、次いで $\gamma$ -secretase による切断を受けて「産生」され、細胞外へ「放出」されます。放出された A $\beta$ は速やかに「クリアランス」を受け分解、あるいは脳外へ排出されますが、何らかの理由でクリアランスを免れた A $\beta$ は「凝集」を開始し、アミロイド線維を形成して老人斑として「蓄積」します。このように「産生」、「放出」、「クリアランス」、「凝集」、「蓄積」などの素過程からなる A $\beta$ の脳内ダイナミクスがどのような分子機構によって担われているか明らかにすることは、アルツハイマー病発症機序を解明し、その予防・治療法を開発する上で肝要です。しかし、脳内の A $\beta$ 濃度はピコモルレベルと極めて微量であるため、

各過程を解析するには鋭敏な測定技術が必要となります。

そこで私たちは、神経病理学分野と協力して、A $\beta$ の脳内ダイナミクスを評価する最新の実験系を取り入れ、その分子機構の検討に着手しました。1,000 kDa カットオフの微小透析膜をマウス脳海馬に埋め込み、脳間質液を回収して、その A $\beta$ 濃度を経時的に測定する *in vivo* 微小透析膜法により、A $\beta$ の産生とクリアランスを *in vivo* レベルで測定することが可能です (Yamamoto K, *et al.*, *Cell Rep.*, 2015)。また、予め A $\beta$ の凝集核を脳内に接種し、その後に形成される A $\beta$ 蓄積を評価する *in vivo* seeding 実験系 (Hori Y, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2015) も利用可能です。これまでに、これらの実験系を用い、加齢と共に脳内に A $\beta$ 蓄積を呈するアルツハイマー病モデルである APP トランスジェニックマウス (以下 APP tg マウス) 脳を解析し、200 kDa 以上の高分子量 A $\beta$ オリゴマーに A $\beta$ 蓄積誘導能が存在することを明らかにしました (Hashimoto T, *Soc for Neuroscience meeting* 2017)。今後さらに、A $\beta$ 蓄積や毒性発揮に関わる A $\beta$ 分子種を明らかにすると共に、A $\beta$ の脳内ダイナミクスに関与する分子機構の解明を進めます。

② apolipoprotein E (apoE) がアルツハイマー病発症に与える影響の解明と apoE を標的としたアルツハイマー病予防法の開発

apoE は中枢神経系では主にアストロサイトで産生され、脳内の脂質輸送を担うタンパク質です。ヒト *APOE* 遺伝子には  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  の3つの遺伝多型が存在することが知られており、それらがコードする apoE2, apoE3, apoE4 の3種のアイソフォームは apoE2 (112Cys, 158Cys)、apoE3 (112Cys, 158Arg)、apoE4 (112Arg, 158Arg) と112位と158位のアミノ酸が異なっています。この中で、本邦では *APOE*  $\epsilon 4$  のアレル頻度は健

常人において約 8%であるが、アルツハイマー病患者では、約 31%と著しく高値を示すことが分かり、*APOE ε4*は、アルツハイマー病発症の強力な遺伝的危険因子であると考えられるに至りました。しかし、これまでに apoE4 がどのようなメカニズムによってアルツハイマー病の発症リスクを上昇させているかは不明であり、apoE を標的としたアルツハイマー病予防・治療法は存在していませんでした。

そこで私たちは、ヒト apoE2、apoE3、apoE4 をそれぞれ発現するノックインマウス(以下 apoE KI マウス)を APP tg マウスと交配し、ヒト apoE が Aβの脳内ダイナミクス、それぞれの過程において、どのようにアイソフォーム特異的に作用するかを明らかにしようとしています。そして、脳内で apoE が Aβに及ぼす作用を修飾する方法を開発し、アルツハイマー病発症の予防への応用を目指します。これまでに、APP tg マウスと比較して、ヒト apoE3 KI / APP tg マウス脳では、Aβ斑が有意に減少することを見出し、さらに本年度、*in vivo seeding* 実験により、ヒト apoE3 は、マウス apoE に比べ、Aβの蓄積過程を抑制することを見出した。一方、*in vivo* 微小透析膜法を用いて脳間質液中の Aβ濃度を測定したところ、APP tg マウスとヒト apoE3 KI / APP tg マウス間に差異がみられないことを明らかにしました。

また、私たちは apoE と Aβの相互作用に注目し、bi-molecular complementation assay 法によって apoE と Aβの結合を簡便に、かつ特異的に測定する実験系を樹立してきました。そこで、本実験系を利用し、apoE と Aβの相互作用に介入することにより、アルツハイマー病の発症を抑制する新たなアルツハイマー病予防薬の開発を行うことを計画しています。

③ 三次元培養を利用した新規アルツハイマー病モデル実験系の構築と脳内 Aβ代謝を標的とし

たアルツハイマー病予防法の開発

これまで、アルツハイマー病の Aβ病理を解析するモデル実験系として、APP tg マウスを用いて Aβ蓄積を評価する *in vivo* レベルの解析や、*in vitro* で合成 Aβの凝集を測定する実験系が用いられてきましたが、培養細胞系で Aβの凝集・蓄積を評価可能な実験系はありませんでした。そこで私たちは、マトリゲルを用いた立体培養系を利用し、ヒト由来神経幹細胞 ReNcell-VM を神経細胞に分化させ、三次元培養系を樹立することにしました。本年度、本実験系を用い、APP を発現した ReNcell-VM では、内因性のタウがリン酸化され、さらに突起中に集積することを見出しました。さらに、本実験系を用い、Aβ産生や、Aβ蓄積を標的とした認知症治療薬の開発を目指します。

④ アルツハイマー病の臨床・認知機能データの解析

私たちは、臨床的には正常であるがバイオマーカーでアミロイド蓄積が示される、前臨床期アルツハイマー病(プレクリニカル AD)に着目し、Japanese ADNI (J-ADNI) 研究によって得られたデータの解析を行っています。プレクリニカル AD に相当する高齢者は、正常高齢者と比して、MMSE や論理的記憶といった認知機能検査の学習効果を欠くことを見出しました。米国 ADNI 研究のデータも用いて、認知機能低下に関する国際比較の検討も進めています。

⑤ 糖尿病、インスリンシグナルとアルツハイマー病を繋ぐ分子機構の解明

多くの疫学的研究から、2型糖尿病がアルツハイマー病(AD)の発症リスクを約2倍に高めることが報告されています。また、糖尿病の中心的病態であるインスリン抵抗性は、アミロイド蓄積と相関する可能性が、ヒト剖検脳やイメージング解析ならびにモデルマウスを用いた研究から示唆

されています。一方、アルツハイマー患者脳の解析から、AD 脳ではインスリンシグナルの障害が生じている可能性が示され、インスリン抵抗性が両疾患に共通の病態である可能性が考えられています。これを基にインスリンシグナルの脳における賦活化が AD 治療の新たな標的として模索されつつある。そこで私たちは、糖尿病などの代謝異常に伴うインスリンシグナル障害と、遺伝的なインスリンシグナル抑制それぞれが、アミロイド病態形成に及ぼす影響とその分子機序を解明することを目的に研究を進めています。本年度は、APP tg マウス (A7 系統) に対し、3 ヶ月齢より高脂肪食 (high-fat diet: HFD) を与えることで糖尿病様の病態を惹起し、5, 9, 15, 18 ヶ月齢において解析を行いました。その結果、このマウスは体重、血中インスリンレベル、血糖値の増加と、インスリン抵抗性を示しました。さらに、腹腔へのインスリン投与により脳のインスリン受容体の活性化を評価した結果、HFD 群においてインスリン受容体のリン酸化が有意に低下しており、脳のインスリン応答性低下も生じていることがわかりました。更にこの時、グルコースクランプ法による血中へのインスリン持続投与と *in vivo* 微小透析膜法による脳間質液の回収を組み合わせることで、HFD 負荷マウスではインスリンの末梢から脳への移行が低下している可能性を示しました。脳においては、5 ヶ月齢では A $\beta$ 量に有意な変化は認めなかったものの、アミロイド蓄積前の 9 ヶ月齢で可溶性、不溶性 A $\beta$ レベルが HFD 負荷により亢進し、高齢の脳においては、HFD 群においてアミロイド蓄積の有意な増加を認めました。9 ヶ月齢において *in vivo* 微小透析膜法により脳間質液中 A $\beta$ の半減期を測定すると、HFD 群で半減期が有意に延長していた。このことから、A $\beta$ クリアランスの低下に伴い蓄積が亢進したと考えられました (Wakabayashi T, Mol Neurodegener. 2019)。

## 出版物等

1. Mann DMA, Davidson YS, Robinson AC, Allen N, Hashimoto T, Richardson A, Jones M, Snowden JS, Pendleton N, Potter MC, Laquerriere A, Prasher V, Iwatsubo T, Strydom A: Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplication and missense mutations in APP gene, Down Syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 136(4): 569-587, 2018
2. Bannai T, Mano T, Chen X, Ohtomo G, Ohtomo R, Tsuchida T, Koshi-Mano K, Hashimoto T, Okazawa H, Iwatsubo T, Tsuji S, Toda T, Iwata A: Chronic cerebral hypoperfusion shifts the equilibrium of amyloid  $\beta$  oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Scientific Reports*, 9(1): 2827, 2019
3. Wakabayashi T, Yamaguchi K, Matsui K, Sano T, Kubota T, Hashimoto T, Mano A, Yamada K, Matsuo Y, Kubota N, Kadowaki T, Iwatsubo T: Differential effects of diet-and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1): 15, 2019
4. Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, the Japanese ADNI: Effects of sex, education, background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. *Alzheimer's and Dementia* 12:4: 65-774, 2018.
5. Ihara R, Vincent BD, Baxter MR, Franklin EE, Hassenstab JJ, Xiong C, Morris JC, Cairns NJ: Relative neuron loss in hippocampal sclerosis of aging and

- 
- Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 84(5): 741-753, 2018
6. Ihara R, Iwata A, Suzuki K, Ikeuchi T, Kuwano R, Iwatsubo T, the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Clinical and cognitive characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Alzheimer's and Dementia*, 4, 645-651, 2018
  7. Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Iwatsubo T, Toda T, Iwata A, the Alzheimer's disease neuroimaging initiative, the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative: Lower serum calcium as a potentially associated actor for conversion of mild cognitive impairment to early Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(2): 777-788. 2019

# ヘルスサービスリサーチ講座

## 特任准教授

城 大祐

## 特任助教

道端 伸明

## 特任助教

山名 隼人

ホームページ <http://webpark1902.sakura.ne.jp/wp/>

## 沿革と組織の概要

ヘルスサービスリサーチ講座は、超高齢社会における持続可能な医療の実現に向けて、臨床医学・疫学・医療経済等の学際領域であるヘルスサービスリサーチを発展させるとともに、ヘルスサービスリサーチに関わる研究者やアナリストの人材育成を目的として、株式会社ツムラの出資により社会連携講座として平成 28 年 4 月に開設された。協力講座は、臨床疫学・経済学講座（康永秀生教授）と呼吸器内科学（長瀬隆英教授）である。

設立時の構成教員は、城 大祐 特任准教授（平成 28 年 4 月着任）、道端 伸明 特任助教（平成 28 年 4 月着任）、笹渕 裕介 特任助教（平成 28 年 4 月着任）の 3 名である。平成 29 年の構成教員は、城と道端の 2 名であったが、平成 30 年 4 月から助教の山名隼人が加わり、構成教員は、城と道端と合わせて 3 名となった。

## 教育

ヘルスサービスリサーチ講座では、協力講座の臨床疫学・経済学講座にて行われる公共健康医学専攻学生の講義や指導のサポートを行った。また、協力講座の呼吸器内科学の学部学生の系統講義の一部を担っている。

- ・公共健康医学専攻学生の講義（臨床疫学・経済学演習）のサポート；城、道端、山名
- ・公共健康医学専攻学生の指導；城、道端、山名
- ・東京大学医学系研究科大学院生（呼吸器内科学、呼吸器外科学）の指導；城、道端、山名
- ・医学部 M4 エレクティブクラークシップ；城、道端、山名
- ・医学部 M2 系統講義：「間質性肺疾患と膠原病肺」；城

## 研究

ヘルスサービスリサーチとは、疾患の疫学や医療技術の効果等に関する臨床疫学研究から、医療サービスの構造・プロセス・アウトカム分析、医療の質評価、医療経済分析、医療サービス資源配分や財政分析に至るまでを幅広くカバーする学際的領域である。本講座は大規模データベースを用いて以下の研究課題に取り組んでいる。

- (1) 呼吸器疾患を中心とした各種疾病の臨床疫学研究
- (2) 西洋医学・漢方医学を含めた多くの要素技術に関する効果分析、医療経済分析
- (3) 超高齢化による人口動態変動と医療サービス必要量に関する分析

#### (4) 医療従事者、医療施設・設備等の医療サービス資源の効率的配分に関する分析

具体的には、以下に示すような研究をおこない平成30年に論文報告した。

##### 1) 肺がん化学療法患者におけるシスプラチン/ネダプラチンとカルボプラチン投与による静脈血栓のリスクの比較

化学療法が担がん患者の静脈血栓症 (VTE) の危険因子となることはよく知られており、その中でもシスプラチン (CDDP) は最もよく研究されている。しかしながら、この CDDP が、カルボプラチン (CBDCA) やネダプラチン (CDGP) と比較して、VTE のより大きな危険因子であるかどうかについてはよく分かっていない。この研究では、VTE の院内発症を呈した肺がん患者の特徴を解析し、関連する危険因子の同定、さらに CDDP と CBDCA/CDGP を使用した際のリスクの比較を行うことを目的とした。

DPC データベースで、2012年4月から2015年3月までにプラチナ製剤ベースの化学療法を施行した肺がん患者を抽出した。一般化推定方程式によるロジスティック回帰を用いて、化学療法の内容を含む様々な因子と VTE 発症との関係を解析した。

235,104名の患者のうち、675名 (0.29%) の患者において、プラチナ製剤ベースの化学療法施行後に VTE を院内発症した。多変量解析では、年齢・ADL・侵襲的治療が VTE の有意な危険因子であった。さらに、CDDP ベースの化学療法は、CBDCA/CDGP ベースのものよりも、VTE の発症頻度が高かった (adjusted odds ratio, 1.35; 95% confidence interval, 1.08-1.68;  $P < 0.01$ )。

肺がん患者において、CDDP ベースの化学療法は、CBDCA/CDGP ベースの化学療法と比べて、VTE のより大きな危険因子であると結論付

けた。

##### 2) パーキンソン症候群が高齢肺炎患者の転帰に及ぼす影響についての検討

肺炎はパーキンソン病の患者さんが入院の原因で最も多いものである。本研究は、肺炎で入院した高齢者においてパーキンソニズムが及ぼす影響について評価することを目的とした。

60歳以上の肺炎入院患者について、日本の入院データベースを用いて後ろ向きコホート研究を行った。年齢、性別について、パーキンソニズムがある症例とない症例を、1対4でマッチングした。多変量回帰分析により、在院死亡、在院日数、自宅退院について評価した。

パーキンソニズムのある症例はない症例と比較して、有意に低い在院死亡率 (オッズ比, 0.81; 95% 信頼区間, 0.74-0.89) を示した。パーキンソニズムのある症例では、在院日数は、8.1%長かった。パーキンソニズムのある症例は、自宅退院率が低かった (オッズ比, 0.62; 95% 信頼区間, 0.58-0.67)。

パーキンソニズムは、肺炎の患者において、在院死亡の独立した危険因子ではなかったが、在院日数の延長と自宅以外への退院と関連していない

##### 3) プロベンシテスコア法と操作変数法を用いた、術後 stage II-III A 非小細胞肺がん患者における術後補助化学療法としての経口フルオロウラシル療法とシスプラチン+ナベルピン療法の比較検討

術後 stage II-IIA 非小細胞肺がん患者における術後補助化学療法はシスプラチン+ナベルピン療法が標準治療であったが、近年経口フルオロウラシル療法も代替療法としての報告がみられる。両者についてプロベンシテスコア法と操作変数法を用いて、比較を行った。

2010年7月から2015年3月までに術後補助化学療法を受けた術後 stage II-III A 患者を

DPC データより抽出した。シスプラチン+ナベルピン群と経口フルオロウラシル群の両群をプロペンシティスコアで調整後、多変量解析にて無再発生存期間を比較した。未測定の間接因子に対応するため操作変数法も併用した。

シスプラチン+ナベルピン群が 384 例、経口フルオロウラシル群が 268 例であった。若年症例と N2 陽性症例にてシスプラチン+ナベルピン療法が実施される割合が多かった。高齢症例と T3N0 症例では経口フルオロウラシル療法が実施される割合が多かった。プロペンシティスコア法にて調整した 172 組での検討では、経口フルオロウラシル群では術後補助化学療法が開始されるまでの期間がシスプラチン+ナベルピン群と比較して有意に短く、またその無再発生存期間が有意に延長していた。操作変数法でも同様の結果を得た。

DPC データでの検討では、術後 stage II-III A 非小細胞肺癌症例において、経口フルオロウラシル療法はシスプラチン+ナベルピン療法と比較して無再発生存期間を延長させ、代替レジメンとして有用であると考えられた。

引き続き、大規模データベースを用いた様々な分析を進めている。

### 出版物等

1. Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Clinical features and practice patterns of gastroschisis: a retrospective analysis using a Japanese national inpatient database. *Pediatr Surg Int*. 2018.
2. Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Postoperative Small Bowel Obstruction Following Laparoscopic or Open Fundoplication in Children: A Retrospective Analysis Using a Nationwide Database. *World J Surg*. 2018.
3. Hiraishi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Yasunaga H, Yamauchi Y. Hospital Volume and Mortality following Diagnostic Bronchoscopy in Lung Cancer Patients: Data from a National Inpatient Database in Japan. *Respiration*. 2018;1-9.
4. Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Sasabuchi Y, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Influence of Parkinsonism on outcomes of elderly pneumonia patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018.
5. Kishimoto M, Yamana H, Inoue S, Noda T, Akahane M, Inagaki Y, Matsui H, Yasunaga H, Kawaguchi M, Imamura T. Suspected periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty under propofol versus sevoflurane anesthesia: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2018; 65(8):893-900.
6. Mitani A, Jo T, Yasunaga H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Urushiyama H, Yamauchi Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Venous thromboembolic events in patients with lung cancer treated with cisplatin-based versus carboplatin/nedaplatin-based chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2018; 29(6):560-4.
7. Mouri H, Jo T, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Continuous Neuromuscular Blockade and Mortality in Subjects With Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Respir Care*. 2018.
8. Nakaharai K, Morita K, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: A population-based cohort study using a nationwide database in Japan. *J Infect Chemother*. 2018.
9. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K,

- Yasunaga H. Cholinergic Crisis Caused by Cholinesterase Inhibitors: a Retrospective Nationwide Database Study. *J Med Toxicol*. 2018;14(3):237-41.
10. Ohbe H, Jo T, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1258-65.
  11. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Sundel RP, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association Between Dose of Glucocorticoids and Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):1052-7.
  12. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Yoshida K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effects of Glucocorticoids on Hospitalized Children With Anaphylaxis. *Pediatr Emerg Care*. 2018.
  13. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Jo T, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Japanese Herbal Kampo Hochu-Ekki-To or Juzen-Taiho-To after Surgery for Hip Fracture Does Not Reduce Infectious Complications. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:8620198.
  14. Shinkawa H, Yasunaga H, Hasegawa K, Matsui H, Fushimi K, Michihata N, Kokudo N. Mortality and morbidity after hepatic resection in patients undergoing hemodialysis: analysis of a national inpatient database in Japan. *Surgery*. 2018; 163(6):1234-7.
  15. Tadokoro F, Morita K, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Association between sugammadex and anaphylaxis in pediatric patients: A nested case-control study using a national inpatient database. *Paediatr Anaesth*. 2018.
  16. Tsuchiya A, Yamana H, Kawahara T, Tsutsumi Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Tracheostomy and mortality in patients with severe burns: A nationwide observational study. *Burns*. 2018.
  17. Uda K, Okubo Y, Shoji K, Miyairi I, Morisaki N, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Trends of neuraminidase inhibitors use in children with influenza related respiratory infections. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(6): 802-8.
  18. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Matsui H, Hasegawa W, Takeshima H, Sakamoto Y, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Oral fluorouracil vs vinorelbine plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for stage II-IIIa non-small cell lung cancer: Propensity score-matched and instrumental variable analyses. *Cancer Med*. 2018.
  19. Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Michihata N, Yamana H, Matsui H, Hasegawa W, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T, Yamauchi Y. Effect of Hangeshashin-To (Japanese Herbal Medicine Tj-14) on Tolerability of Irinotecan: Propensity Score and Instrumental Variable Analyses. *J Clin Med*. 2018;7(9).
  20. Yamana H, Kodan M, Ono S, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Imamura T, Yasunaga H. Hospital quality reporting and improvement in quality of care for patients with acute myocardial infarction. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):523.

# リピドミクス社会連携講座

## 特任教授

清水孝雄、小田吉哉

## 特任准教授

徳舛富由樹

## 特任助教

徳岡涼美

ホームページ <http://lipidomics.m.u-tokyo.ac.jp/>

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

## 沿革と組織の概要

リピドミクス講座は、株式会社島津製作所と小野薬品工業株式会社の出資により、平成23年4月に設置された社会連携講座です〔設立時の協力講座：生化学・分子生物学講座 細胞情報学教室（清水孝雄 教授）・国際保健学専攻 生物医化学教室（北潔 教授）〕。

教員構成は、清水孝雄 特任教授（平成23年10月着任）、北芳博 特任准教授（平成23年6月着任）、徳岡涼美 特任助教（平成23年6月着任）の3名でスタートし（平成25年12月に北芳博は医学系研究科ライフサイエンス研究機器支援室准教授に異動）、平成26年4月には、徳舛富由樹 特任准教授が、平成30年5月には、小田吉哉 特任教授が着任しました。この他、客員研究員（2名）、研究補佐（2名）、大学院生（1名）により研究活動等を行いました。

## 教育

リピドミクス講座では、以下の学部生講義および大学院生向けの講義等を担当しました。

・学部講義：「生理活性脂質（清水）」「脂質と生体

膜（北）」

- ・医科学修士講義：「プロテオーム・メタボローム（北）」
- ・博士講義（医学共通講義）：「質量分析の原理と応用（北）」

## 研究

リピドミクス講座では、最新の質量分析技術の開発を通して、脂質代謝を基盤とする生命現象や疾患メカニズムの解明に取り組んでいます。具体的には、以下に示すようなテーマについて研究を行っています。

## 脂質メディエーターの高感度一斉定量解析技術の開発と応用

プロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイド（アラキドン酸代謝物）に代表される脂肪酸系の生理活性脂質、血小板活性化因子（PAF）に代表されるリゾリン脂質系生理活性脂質など、多数の脂質メディエーターが疾患や生理に関わる分子として注目されています。疾患等のメカニズムの研究において、既知の脂質メディエーター群の包括的定量解析は仮説に基づかない発

見的手法として有効であると同時に、脂質メディエーター群の量的なバランス「定量的脂質メディエータープロファイル」が、病態を特徴づけるパラメータとして有用です。私たちはこれまでLC-MS法による脂質メディエーターの高感度一斉定量法を独自に開発してきましたが、さらに高感度に、より多くの成分を、より短時間で一斉定量解析することにより、大規模臨床検体解析やハイスループットスクリーニングに対応可能な技術として確立することを目指しています。

#### 脂質バイオマーカー探索法の開発と応用

LC-MS法による未知の生理活性脂質や脂質バイオマーカー探索においては、クロマトグラフィー手法による脂質分離と、質量分析計による検出～同定解析(MS<sup>n</sup>解析、精密質量分析、等)を高度に融合させる必要があります。分析装置メーカーとの協働により、脂質のクロマトグラフィー分離の抱える問題点(多数の分離困難な脂質が存在)の解決をはかると同時に、LC-MSにおける検体間の差分解析および特徴抽出技術の開発、データベースとリンクした測定システムの構築を目指しています。

#### 臨床検体からの脂質解析基盤技術の開発と応用

血液、尿、便、バイオプシー試料などのヒト臨床検体を対象としたリポドミクス解析は、動物実験と比べて個人差によるデータのばらつきが大きく、試料の採取・保存の条件が必ずしもリポドミクス解析に最適化されていないことが問題です。我々は、リポドミクス解析に供する臨床試料の取り扱い技術を開発し、実用性の高いリポドミクス解析手法の創出に取り組んでいます。

#### 脂質代謝解析法の開発

シンプルなりポドミクス解析により膨大な脂質プロファイルデータが得られますが、それだけでは脂質代謝経路(パスウェイ)の状態を知るには不十分です。代謝流量(生成・分解の速度)の変

化が必ずしも代謝物の静的な量に反映されないためです。この問題を解決するために、安定同位体を用いたメタボリックラベリング法を細胞や個体のリポドミクス解析に応用するための技術基盤の開発に取り組んでいます。

#### マウス疾患モデルを用いた脂質バイオマーカー／脂質メディエーター探索

生活習慣病を含む各種疾患のマウスモデルの解析に最新のリポドミクス技術を応用して、脂質バイオマーカー探索を行います。各種遺伝子欠損マウス、遺伝子導入マウスを用いた比較解析も併せて実施することで、重要な脂質マーカー、脂質メディエーター、および脂質代謝プロファイルの発見を目指しています。

#### 新規脂質メディエーター代謝経路の探索

これまで、脂質メディエーターの代謝は、産生酵素や分解酵素の研究により主要な経路が明らかにされていますが、生体内には、組織や細胞種に特異的な脂質メディエーター代謝経路が存在する可能性があります。実際、私たちは、遺伝子欠損マウスの解析から従来の知見とは異なる新たな脂質メディエーターの産生経路の存在を示唆するデータを得ています。培養細胞や動物モデルに対し、新たなリポドミクス技術を用いることで、新規脂質代謝経路の存在とその意義を明らかにします。

#### 熱帯熱マラリアの脂質プロファイルとエネルギーリサイクリング機構の解析

マラリアは毎年50万人近くの犠牲者を出す世界3大感染症の一つですが、薬剤耐性という大きな問題を抱えており、新規薬剤開発が急務です。我々は、脂質分子プロファイリングと高解像度バイオイメーキング、生物物理学的解析を組み合わせ、生化学的に解明することが困難な寄生虫タンパク質輸送に関わる膜システムの形成機構と膜物性、それらに依存する寄生虫タンパク質の分子局在のバイオロジー、そして様々な環境(ヒトや蚊

の体内) を行き来する寄生虫のエネルギー再利用メカニズムを解明します。

### 出版物等

1. Tabe S, Hikiji H, Ariyoshi W, Hashidate-Yoshida T, Shindou H, Shimizu T, Okinaga T, Seta Y, Tominaga K, Nishihara T. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 4 is involved in chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *Sci Rep*, 7, 16701(2017)
2. Kimura H, Suzuki M, Konno S, Shindou H, Shimizu T, Nagase T, Miyazaki T, Nishimura M. Orchestrating role of apoptosis inhibitor of macrophage in the resolution of acute lung injury. *J Immunol*, 199, 3870-3882 (2017)
3. Iizuka-Hishikawa Y, Hishikawa D, Sasaki J, Takubo K, Goto M, Nagata K, Nakanishi H, Shindou H, Okamura T, Ito C, Toshimori K, Sasaki T, Shimizu T. Lysophosphatidic acid acyltransferase 3 tunes the membrane status of germ cells by incorporating docosahexaenoic acid during spermatogenesis. *J Biol Chem*, 292, 12065-12076 (2017)
4. Shindou H, Koso H, Sasaki J, Nakanishi H, Sagara H, Nakagawa MK, Takahashi Y, Hishikawa D, Iizuka-Hishikawa Y, Tokumasu F, Noguchi H, Watanabe S, Sasaki T, Shimizu T. Docosahexaenoic acid preserves visual function by maintaining correct disc morphology in retinal photoreceptor cells. *J Biol Chem*, 292, 12054-12064 (2017)
5. Takeda T, Komiya Y, Koga T, Ishida T, Ishii Y, Kikuta Y, Nakaya M, Kurose H, Yokomizo T, Shimizu T, Uchi H, Furue M, Yamada H. Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration. *J Biol Chem*, 292, 10586-10599 (2017)
6. Shindou H, Shiraishi S, Tokuoka MS, Takahashi Y, Harayama T, Abe T, Bando K, Miyano K, Kita Y, Uezono Y, Shimizu T. Relief from neuropathic pain by blocking of platelet-activating factor-pain loop. *FASEB J*, 31, 2973-2980 (2017)
7. Shimura M, Shindou H, Szyrwiell L, Tokuoka SM, Hamano F, Matsuyama S, Okamoto M, Matsunaga A, Kita Y, Ishizaka Y., Yamauchi K, Kohmura Y, Lobinski R, Shimizu I, Shimizu T. Imaging of intracellular fatty acids by scanning X-ray fluorescence microscopy. *FASEB J*. 30 4149-4158 (2016) Epub.
8. Kita Y, Yoshida K, Tokuoka MS, Hamano F, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Shimizu T. Fever is mediated by conversion of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol to prostaglandin E2. *PLoS ONE*, 10, e0133663 (2015)
9. Harayama T, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Ikeda K, Chiba S, Weaver T, Shimizu T. Establishment of LC-MS method for the analysis of palmitoylated surfactant proteins. *J. Lipid Res.*, 56, 1370-1379 (2015)
10. Yamada M, Kita Y, Kohira T, Yoshida K, Hamano F, Tokuoka SM, Shimizu T. A comprehensive quantification method for eicosanoids and related compounds by using liquid chromatography/mass spectrometry with high speed continuous ionization polarity switching. *J. Chrom. B*, 995, 74-84 (2015)
11. Hashidate-Yoshida T, Harayama T, Hishikawa D, Morimoto R, Hamano F, Tokuoka SM, Eto M, Tamura-Nakano M, Yanobu-Takanashi R, Mukumoto Y, Kiyonari H, Okamura T, Kita Y, Shindou H, Shimizu T. Fatty acyl-chain remodeling by LPCAT3 enriches arachidonate in phospholipid membranes and regulates triglyceride transport. *eLife*, 4, e06328 (2015)
12. Hayakawa EH, Tokumasu F, Usukura J, Matsuoka H, Tsuboi T, Wellem TE. Imaging of the subsurface structures of "unroofed"

- plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Exp. Parasitol.*, 153, 174-179 (2015)
13. Asahara M, Ito N, Yokomizo T, Nakamura M, Shimizu T, Yamada Y. The absence of the leukotriene B4 receptor BLT1 attenuates peripheral inflammation and spinal nociceptive processing following intraplantar formalin injury. *Molecular Pain*, 11.11 (2015)
  14. Chagas AC, McPhie P, San H, Narum D, Reiter K, Tokumasu F, Brayner FA, Alves LC, Ribeiro JM, Calvo E. Simplagrin, a platelet aggregation inhibitor from *Simulium nigrimanum* salivary glands specifically binds to the Von Willebrand factor receptor in collagen and inhibits carotid thrombus formation in vivo. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 8, e2947 (2014)
  15. Tokumasu F, Crivat G, Ackerman H, Hwang J, Wellems TE. Inward cholesterol gradient of the membrane system in *P. falciparum*-infected erythrocytes involves a dilution effect from parasite-produced lipids. *Biol. Open*, 3, 529-541 (2014)
  16. Yoshioka W, Kawaguchi T, Fujisawa N, Aida-Yasuoka K, Shimizu T, Matsumura F, Tohyama C. Predominant role of cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice. *Sci. Rep.*, 4, 4042 (2014)
  17. Tarui M, Shindou H, Kumagai K, Morimoto R, Harayama T, Hashidate T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Nagase T, Shimizu T. Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2. *J. Lipid Res.*, 55, 1386-1396 (2014)
  18. Harayama T, Eto M, Shindou H, Kita Y, Otsubo E, Hishikawa D, Ishii S, Sakimura K, Mishina M, Shimizu T. Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo. *Cell Metab.*, 20, 295-305 (2014)
  19. Morimoto R, Shindou H, Tarui M, Shimizu T. Rapid production of platelet-activating factor is induced by protein kinase C $\alpha$ -mediated phosphorylation of lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 protein. *J. Biol. Chem.*, 289, 15566-15576 (2014)
  20. Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, Koga T, Sugimoto Y, Yokoyama C, Nakamizo S, Kabashima K, Narumiya S, Shimizu T, Yokomizo T. 12-Hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via BLT2 receptor. *J. Exp. Med.*, 211, 1063-1078 (2014)

# 附属病院

## 敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m<sup>2</sup>、建物総面積は、294,247 m<sup>2</sup>である。

## 組織

病院長の下に、内科、外科、感覚・運動機能科、小児・周産・女性科、精神神経科、放射線科の6診療部門および薬剤部、看護部、検査部、手術部、放射線部、救急部、企画情報運営部、事務部（総務課、管理課、経営戦略課、医事課）等の中央施設部門、臨床研究支援センター等の臨床研究部門からなり、常勤職員数は教員711名、看護師・医療技術職員1,797名、事務職員等215名の計2,723名（平成30年4月1日現在）である。

運営体制は、病院諮問機関としての病院運営審議会（総長指名3名、医学系研究科長、医学系研究科副研究科長、病院長、事務部長、病院長指名2名、外部有識者2名の計11名から構成）を置き、病院の運営に対する意見を外部からも取り入れ、病院運営に反映させている。

病院執行部は、病院長、副院長、病院長補佐、事務部長、看護部長、その他病院長が必要と認める者で病院運営審議会での承認を得た者により構成され、病院運営に関する最終的な意思決定を行っている。また、診療科（部）長は病院長指名とし、任期1年を設定し、適宜、病院体制の見直しが可能となるようにしている。さらに、各診療科（部）の運営は、診療運営組織（入院診療運営部、外来診療運営部、中央診療運営部）と運営支援組織の指導下に入り、各診療科（部）は病院全体の機能と調和しながら、それぞれの役割を果たしている。なお、運営支援組織は、人事部、医療評価・

安全部、教育・研修部、企画経営部、研究支援部で構成されている。

平成30年度には、救急部を改組し診療部門に救急科診療部門、救急科、事務部に研究支援課、ゲノム医学センターを改組し、ゲノム診療部、ゲノム医学研究支援センター（以上いずれも4月）、強皮症センター（5月）、骨粗鬆症センター（6月）、Hip Fracture Board（12月）を設置した。

また、救命救急センターを救命救急センター・ERに、検診部を予防医学センターに改称した。

## 診療実績

平成30年度の入院延患者数は353,647名、1日平均969名、外来延患者数は685,156名、1日平均2,808名であった。

平均在院日数は、一般病棟で12.5日、新入院患者数は27,637人であった。

手術件数11,124件、厚生労働省の先進医療承認件数は13件で、高度医療機関としての機能を果たしている。

救急患者16,552名をはじめ、小児・周産期分野においては、分娩件数1,101件であった。

臨床検査件数は、8,404,942件、うち血液学的検査1,194,808件、生化学的検査5,454,903件、内分泌学的検査325,885件、免疫学的検査579,702件、微生物学的検査120,097件、生理機能検査115,617件、採血・採液等検査234,767件であった。

放射線検査・治療患者数は282,520名、うちX線CT検査50,779件、MRI検査20,087件であった。

平成30年度中の死亡患者数は271名、うち病

理解剖を行ったものは35件、剖検率は12.92%で、外部からの受託解剖が3件あった。

### 病院再開発計画

現在、未来の研究・開発の拠点となる「東京大学クリニカルリサーチセンター」建築構想に向けた活動を一層推進している。

本院の再開発は昭和56年以来、将来計画委員会病院部会を軸として営々と継続されており、その一環として昭和63年に中央診療棟1、平成6年に外来診療棟がオープンした。その後、平成13年7月には本院・分院の組織統合が行われ、同年9月に入院棟Aがオープンした。

さらに、旧中央診療棟において診療を行っていた救急部や光学医療診療部、生理学検査、リハビリテーション部等の診療体制の充実を図るための中央診療棟Ⅱ期工事が平成14年度から計画され、平成17年度末に竣工、翌18年度より順次運用が開始された。この中央診療棟2には、旧中央診療棟に配置されていた部門や手術部、病理部、院内学級、組織バンク、CPC等の部門が配置されている他、平成16年より活動を開始した22世紀医療センターの拠点となっている。

22世紀医療センターは、本院をフィールドとして新たな臨床医学や医療関連サービスの研究と開発を行う組織である。本センターは予防医学、疫学研究、臨床試験、医療安全、機器等をテーマとする16講座（寄付講座12、社会連携講座3）・1プロジェクト（平成29年7月現在）によって構成されており、すべて企業からの寄附を基礎として設置されており、産学連携の一大拠点となっている。

また、平成27年12月には、臨床研究棟A-I期が完成し、平成28年2月には、産学連携プロジェクトを推進するための全学の拠点である分子ライフイノベーション棟が病院地区に竣工した。これらの新研究棟は、基礎研究や臨床研究を大き

く前進させるための拠点となることが期待されている。

平成29年度には新しい入院棟「入院棟B」がオープンし、既存の入院棟Bにあった病棟の移転が完了した。入院棟Aと合わせて診療機能が一段と強化され、超急性期から予防医学まで、多様なニーズを有する個々の患者に最適な医療をシームレスに提供することを目指している。

平成31年3月には南研究棟のリニューアル工事が完成した。

# 検査部（臨床病態検査医学）

## 教授

矢富 裕

## 講師

蔵野 信、大門雅夫、高井大哉、湯本真人

## 助教

佐藤雅哉、中尾倫子、西川真子、安本篤史

## 技師長

佐藤智明

ホームページ <http://lab-tky.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

昭和 30 年（1955 年）6 月 15 日、東大病院の近代化の一環として臨床検査を中央化して熟練技術者の手により、大量かつ高度の検査を集中的にしかも迅速精密に行い、総合病院としての医療水準を向上させる目的で東大病院に臨床検査部が開設された。

当初は、一般・細菌・血清・病理組織・生化学の 5 検査室にすぎなかったが、その後設備の充実に伴って各種の臨床生理、臨床血液、内視鏡などの諸検査室が逐次開設活動を始めた。昭和 34 年（1959 年）4 月より 2 部の組織に分けられ細菌・血清・病理組織・生化学の検体を主として扱う 4 検査室は中央検査部に、X線診断を含め、患者を扱うその他の検査室は中央診療部に包括された。その後、幾多の改変を経て、中央診療部は解消し、中央検査部（現在の検査部）は検体検査の第 1 部と患者検査（生理検査）の第 2 部で構成されることになった。管理機構としては病院長に直属する部長（現在は大学院医学系研究科臨床病態検査医学分野の教授が兼任）が全体を統括し、各検査室では教員はじめ、必要に応じ各領域の専門家の協

力を得てこれを運営している。昭和 50 年（1975 年）10 月、検査第 1 部の病理組織検査室が病理部として分離独立した。

昭和 57 年（1982 年）7 月中央検査部に専用の汎用コンピュータが導入されて以降、着実にシステム化が進み、また、検査機器の発展に伴って作業内容も年々変わってきており、これらの変化に対応するため、昭和 58 年（1983 年）4 月一般検査室は、生化学 2 検査室、従来の生化学検査室は生化学 1 検査室に改称するとともに作業の合理化が図られた。昭和 63 年（1988 年）1 月から新中央診療棟（現在の中央診療棟 1）に検体検査部門が移った。昭和 63 年 10 月検査部の機構を改め、新たに検体管理部門、緊急検査室、微量物質分析検査室が設置された。昭和 63 年 11 月 1 日より各科共通の外部委託検査の窓口が検査部となり、これらの検査結果も検査部内の検査結果と同様にデータベースに貯えられ、オンライン検索できるようになった。

また、医療の 24 時間態勢に臨み、平成元年（1989 年）3 月から時間外及び休祝日検査体制を試行し、同年 6 月より宿日直業務が開始された。

次いで平成4・5年度の両年に亘り総合検体検査システムが導入されることになり検体自動搬送検査システムが構築稼働し、検査オーダーリングと検査結果報告の迅速化が実現した。また平成5年10月から外来患者の採血を主として検査部技師が担当し、平成6年(1994)7月1日から遺伝子検査室を開設した。平成8年(1996)10月1日から生理検査総合受付(24)が開設した。平成8年(1996)各科配属の技師が中央化され、検査部・輸血部・病理部に所属する臨床検査技師系職員は技師長のもとに一元化され一体となって運営されるようになった。平成10年(1998)に総合検体検査搬送システムが更新されることになり、平成11年(1999)10月に同システムは完成し稼働した。更新に際して一般検査室と採血室にも搬送システムが導入された。平成11年(1999)4月より輸血部・検査部の技師による輸血検査の宿日直業務を開始した。

平成13年(2001)4月、細菌検査室が感染制御部のもとに移され、検査部・輸血部・病理部・感染制御部の四部は、それぞれ独立した組織ではあるが、技師人事なども含め、お互いに連携をとりながら一体となって運営されることになった。平成13年4月に本院と分院が組織的に統合され、実質的には7月より分院の職員が加わった。同年4月消化器内科に技師を2名派遣し腹部超音波検査を開始した。同年9月22日、新入院棟が完成し、それに伴い各科から検査部への検体搬送は、中型搬送システムを用いて行われることとなり、また緊急検査室へはエアースューターが使われることとなった。分院との統合により検体数が増加した。さらに病棟に常駐して検査を実施するため病棟検査部門を新設し、平成14年(2002)12月より2名の病棟検査技師を配置した。平成15年(2003)4月からは3名に増員した。国立大学病院検査部門の人事交流が開始され、平成14年度(2002)は東大と筑波大・山梨大との間で、

平成15年度(2003)は東大と筑波大・東京医科歯科大との間で技師を1名ずつ1年間入れ換え配置し、交流を実施した。平成15年7月から病棟採血血管システムが稼働し、検査部で入院患者の翌日分の採血・採尿管を準備して病棟へ配信するサービスを開始した。

平成16年(2004)4月、国立大学の法人化に伴い、人事院規則から労働基準法に準拠することになった。公務員は非公務員となり、従来の当直は夜勤として位置づけられ、教員の講師以上は裁量労働制になるなど、労働形態が大きく変化した。また病院の独立採算制推進により、検査においても従来にも増して検査の適正化、医療経済の観点からの効率化が求められるようになった。さらに平成16年度からスタートした研修の必修化と、特定機能病院におけるDPCの導入によってもさまざまな影響が出現している。2005年4月、東大病院検査部は創立50周年を迎えた。1955年に設立された東大病院検査部が歩んできたこの半世紀は、そのまま我が国の臨床検査の歴史でもあった。東大病院検査部も牽引役となった中央検査システムの導入は、その後の我が国の医療の発展に大きな貢献をなし、以後の全国大学病院検査部門の先駆けとなった。

2006年11月、検査部生理検査部門が新しい中央診療棟2へ移転した。これまで、旧診療棟に分散していた生理検査室は、有機的に統合されることとなった。この長年の念願が達成できるとともに、以下の拡充・新設がなされた。1) Vascular Board 支援のための無侵襲血管検査の拡充(頸動脈・下肢血管エコー、ABI/CAVI)、2) 腹部エコー検査中央化、3) 生理機能検査の依頼状・結果報告の電子化、4) 光トポグラフィー、磁気刺激(CMCT)検査の開始、5) He併用フローボリューム曲線(アイソフロー)検査の開始

2007年1月、検査部検体検査部門が、ISO 15189「臨床検査室・品質と能力に関する特定要求

事項」の認定を受けた。本規格は、臨床検査室の質の向上と認定のための国際基準を提供する目的で作成されたもので、国際的に臨床検査室の認定基準として広く受け入れられているものである。東大検査部は、本規格の品質マネジメントシステムにより、臨床検査室としてのさらなる質の向上を目指すとともに、臨床検査のグローバルな標準化や検査データの共有化に寄与したいと考えており、現在も本 ISO 規格の更新を継続している。また、2018年12月1日より、検体検査の品質・精度を確保するための改正医療法が施行されているが、これを機に、検査部は、東大病院における診療に供する検査全体の品質・精度に責任を持つ体制を構築し、同病院の質の高い医療を支えている。

## 診療

東大病院の中央診療部門の1つとして、院内の臨床検査業務を担当している。大きく、検体検査部門、生理検査部門より構成される。

検体検査部門は、採血室(検体管理)、システム、一般、生化学、微量分析、免疫、血液、血栓止血・血糖、遺伝子、緊急、P1ユニットの検査室により成る。迅速な検査結果の報告、検体の随時受付、外来での診察前検査の実施、また外来採血の検査部での完全実施、遺伝子検査や新しい検査項目の導入、検査インフォメーションの開始など、多方面にわたっての質の高い業務拡大を展開している。

緊急検査室は常時オープンしており、夜間・休日は宿日直者を配置して対処している。

生理検査部門は、平成18年11月より中央診療棟2の2階に循環機能、血管エコー、呼吸機能、神経筋電図、腹部超音波全てが統一して配置された。Vascular Boardを支える血管検査が充実してきている。また、検診部におけるエコー検査も担当している。

## ・教育

教員は、臨床検査医学の講義(系統講義、臨床統合講義)を担当するほか、M4のクリニカルクラクシブ教育に携わっている。横断的学問としての臨床検査医学の基本を伝えるとともに、各種の先端検査にも触れる機会を提供し、急速な発展を続けている臨床検査医学の新しい息吹を伝えることができるよう工夫している。エレクトィブクラクシブなどでは、学生が病院検査部や研究室に出入りする機会を作っており、好評を得ている。各部署ごとに勉強会やカンファレンスを開いており、検査部全体としては症例検討会を適宜開催し、学会前には予行を行っている。臨床各科のカンファレンスにも出席して研讃を積んでいる。当検査部では、多くの大学、検査技術学校の学生の臨地実習を引き受けており、主任技師が中心となって実習指導を行っている。また時に、諸外国やJICAから研修実習の依頼があり協力している。

臨床検査専門医は19ある日本専門医機構基本領域の専門医の一つであるが、私たちの教室では、全国的に見て、多くの臨床検査専門医を育成している。これらの臨床検査専門医は、院内はもちろんのこと、虎の門病院、三井記念病院、がん研究会有明病院等の検査部門で活躍している。

## ・研究

病院検査部と大学院臨床病態検査医学は密な協力関係の下、臨床検査医学に関連するテーマを中心として研究を行っている。臨床検査医学は、単に検査にとどまらず、疾病の原因解明・病態解析・予防など非常に広い範囲を包含する横断的な学問分野であり、また、基礎医学と臨床医学の架け橋という側面も有しているが、この学問的特性を踏まえた、新しい検査法の開発・改良、各種病態の解析を行っている。具体的には、以下の研究テーマが進行中である。

- リゾリン脂質性メディエーターの病態生理学的意義の解明とその測定の臨床検査医学的応用
- 血小板生物学の構築と臨床検査医学的応用
- AI、臨床検査関連データマイニング
- 遺伝子検査
- 還元型・酸化型アルブミン測定系の開発研究：臨床検査への応用
- 超音波による心機能の解析
- 呼吸機能と種々の病態との関連
- がんにおけるエピジェネティクス異常と診療への応用
- 脳磁図による視聴覚統合の神経機構の研究

#### 出版物等

1. Araoka, H., Baba, M., Okada, C., Kimura, M., Sato, T., Yatomi, Y., Moriya, K., and Yoneyama, A. Risk factors for recurrent *Helicobacter cinaedi* bacteremia and the efficacy of selective digestive decontamination with kanamycin to prevent recurrence. *Clin. Infect. Dis.* 67: 573-578, 2018.
2. Araoka, H., Baba, M., Okada, C., Kimura, M., Sato, T., Yatomi, Y., Moriya, K., and Yoneyama, A. First evidence of bacterial translocation from the intestinal tract as a route of *Helicobacter cinaedi* bacteremia. *Helicobacter* 23:e12458, 2018.
3. Hikita, H., Sato, M., Sato, M., Soroida, Y., Kobayashi, T., Gotoh, H., Iwai, T., Nakagomi, R., Tateishi, R., Komuro, T., Sone, S., Koike, K., Yatomi, Y., and Ikeda, H. Disappearance of Perihepatic lymph node enlargement achieving hepatitis C viral eradication using direct acting antivirals. *J. Viral Hepat.* 15: 329-334, 2018.
4. Hiyama, N., Ando, T., Maemura, K., Sakatani, T., Amano, Y., Watanabe, K., Kage, H., Yatomi, Y., Nagase, T., Nakajima, J., and Takai D. Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit is associated with cisplatin resistance in lung adenocarcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 48: 303-307, 2018.
5. Honjo, M., Igarashi, N., Kurano, M., Yatomi, Y., Igarashi, K., Kano, K., Aoki, J., Weinreb, R.N., and Aihara, M. Autotaxin-Lysophosphatidic Acid Pathway in Intraocular Pressure Regulation and Glaucoma Subtypes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 59: 693-701, 2018.
6. Honjo, M., Igarashi, N., Nishida, J., Kurano, M., Yatomi, Y., Igarashi, K., Kano, K., Aoki, J., and Aihara, M. Role of the Autotaxin-LPA Pathway in Dexamethasone-Induced Fibrotic Responses and Extracellular Matrix Production in Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 59: 21-30, 2018.
7. Ikeda, H., Kobayashi, M., Kumada, H., Enooku, K., Koike, K., Kurano, M., Sato, M., , T., Kobayashi, T., Ohkawa, R., Shimamoto, S., Igarashi, K., Aoki, J., and Yatomi, Y. Performance of autotaxin as a serum marker of liver fibrosis. *Ann. Clin. Biochem.* 55: 469-477, 2018.
8. Igarashi, N., Honjo, M., Kurano, M., Yatomi, Y., Igarashi, K., Kano, K., Aoki, J., and Aihara M. Increased aqueous autotaxin and lysophosphatidic acid levels are potential prognostic factors after trabeculectomy in different types of glaucoma. *Sci. Rep.* 8: 11304, 2018.
9. Kurano, M., Hasegawa, K., Kunimi, M., Hara, M., Yatomi, Y., Teramoto, T., and Tsukamoto, K. Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation. *Biochim. Biophys. Acta* 1863: 191-198, 2018.
10. Kurano, M., Miyagaki, T., Miyagawa, T., Igarashi, K., Shimamoto, S., Ikeda, H., Aoki, J., Sato, S., and Yatomi Y. Association between serum autotaxin or

- phosphatidylserine-specific phospholipase A1 levels and melanoma. **J. Dermatol.** 45: 571-579, 2018.
11. Kurano, M., Tsuneyama, K., Morimoto, Y., Shimizu, T., Jona, M., Kassai, H., Nakao, K., Aiba, A., and Yatomi, Y. Apolipoprotein M Protects Lipopolysaccharide-Treated Mice from Death and Organ Injury. **Thromb. Haemost.** 118: 1021-1035, 2018.
  12. Kurano, M., Ikeda, H., Iso-O, N., Hara, M., Tsukamoto, K., and Yatomi, Y. Regulation of the metabolism of apolipoprotein M and sphingosine 1-phosphate by hepatic PPAR $\gamma$  activity. **Biochem. J.** 475: 2009-2024, 2018.
  13. Kuwajima, K., Sumitani, M., Kurano, M., Kano, K., Nishikawa, M., Uranbileg, B., Tsuchida, R., Ogata, T., Aoki, J., Yatomi, Y., and Yamada, Y. Lysophosphatidic acid is associated with neuropathic pain intensity in humans: An exploratory study. **PLoS One** 13: e0207310, 2018.
  14. Lee, S.C., Daimon, M., Di Tullio, M.R., Homma, S., Hasegawa, T., Chiou, S.H., Nakao, T., Hirokawa, M., Mizuno, Y., Yatomi, Y., Yamazaki, T., and Komuro I. Beneficial effect of body weight control on left ventricular diastolic function in the general population: an analysis of longitudinal data from a health check-up clinic. **Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging** 19: 136-142, 2018.
  15. Lei, C., Kobayashi, H., Wu, Y., Li, M., Isozaki, A., Yasumoto, A., Mikami, H., Ito, T., Nitta, N., Sugimura, T., Yamada, M., Yatomi, Y., Di Carlo, D., Ozeki, Y., and Goda, K. High-throughput imaging flow cytometry by optofluidic time-stretch microscopy. **Nat. Protoc.** 13: 1603-1631, 2018.
  16. Maemura, K., Watanabe, K., Ando, T., Hiyama, N., Sakatani, T., Amano, Y., Kage, H., Nakajima, J., Yatomi, Y., Nagase, T., and Takai D. Altered editing level of microRNAs is a potential biomarker in lung adenocarcinoma. **Cancer Sci.** 109: 3326-3335, 2018.
  17. Makita, K., Mikami, Y., Matsuzaki, H., Narumoto, O., Takai, D., Yatomi, Y., and Nagase, T. Utility of bronchoscopy in the definitive diagnosis of patients with haematological malignancies presenting with radiological abnormalities. **Clin. Respir. J.** 12: 1381-1388, 2018.
  18. Makimoto, H., Shimizu, K., Fujiu, K., Lin, T., Oshima, T., Amiya, E., Yamagata, K., Kojima, T., Daimon, M., Nagatomo, R., Waki, K., Meyer, C., and Komuro, I. Effect of Sympatholytic Therapy on Circadian Cardiac Autonomic Activity in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. **Int. Heart J.** 59: 1352-1358, 2018.
  19. Mishima, Y., Kurano, M., Kobayashi, T., Nishikawa, M., Ohkawa, R., Tozuka, M., and Yatomi, Y. Dihydro-sphingosine 1-phosphate interacts with carrier proteins in a manner distinct from that of sphingosine 1-phosphate. **Biosci. Rep.** 38: BSR20181288, 2018.
  20. Muro, K., Ishihara, S., Kawai, K., Kaneko, M., Sasaki, K., Otani, K., Yasuda, K., Nishikawa, T., Tanaka, T., Kiyomatsu, T., Hata, K., Nozawa, H., Satoh, Y., Kurihara, M., Yatomi, Y., and Watanabe, T. Significance of carcinoembryonic antigen mRNA in peritoneal lavage determined by transcription-reverse transcription concerted method in patients with low rectal cancer. **Asian J. Surg.** 41: 321-327, 2018.
  21. Nakao, T., Yasumoto, A., Tokuoka, S., Kita, Y., Kawahara, T., Daimon, M., and Yatomi Y. The impact of night-shift work on platelet function in healthy medical staff. **J. Occup. Health.** 60: 324-332, 2018.
  22. Nakatani, S., Yasukawa, K., Ishimura, E.,

- Nakatani, A., Toi, N., Uedono, H., Tsuda, A., Yamada, S., Ikeda, H., Mori, K., Emoto, M., Yatomi, Y., and Inaba, M. Non-mercaptalbumin, Oxidized Form of Serum Albumin, Significantly Associated with Renal Function and Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Sci. Rep.* 8: 16796, 2018.
23. Nitta, N., Sugimura, T., Isozaki, A., Mikami, H., Hiraki, K., Sakuma, S., Iino, T., Arai, F., Endo, T., Fujiwaki, Y., Fukuzawa, H., Hase, M., Hayakawa, T., Hiramatsu, K., Hoshino, Y., Inaba, M., Ito, T., Karakawa, H., Kasai, Y., Koizumi, K., Lee, S., Lei, C., Li, M., Maeno, T., Matsusaka, S., Murakami, D., Nakagawa, A., Oguchi, Y., Oikawa, M., Ota, T., Shiba, K., Shintaku, H., Shirasaki, Y., Suga, K., Suzuki, Y., Suzuki, N., Tanaka, Y., Tezuka, H., Toyokawa, C., Yalikun, Y., Yamada, M., Yamagishi, M., Yamano, T., Yasumoto, A., Yatomi, Y., Yazawa, M., Di, Carlo, D., Hosokawa, Y., Uemura, S., Ozeki, Y., and Goda, K. Intelligent Image-Activated Cell Sorting. *Cell* 175: 266-276.e13, 2018.
24. Ohkawa, R., Kurano, M., Sakai, N., Kishimoto, T., Igarashi, K., Hosogaya, S., Ozaki, Y., Dohi, T., Miyauchi, K., Daida, H., Aoki, J., Okubo, S., Ikeda, H., Tozuka, M., and Yatomi Y. Measurement of plasma choline in acute coronary syndrome: importance of suitable sampling conditions for this assay. *Sci. Rep.* 8: 4725, 2018.
25. Sasada, K., Yamamoto, N., Masuda, H., Tanaka, Y., Ishihara, A., Takamatsu, Y., Yatomi, Y., Katsuda, W., Sato, I., and Matsui, H. Inter-observer variance and the need for standardization in the morphological classification of myelodysplastic syndrome. *Leuk. Res.* 69: 54-59, 2018.
26. Sakoda, M., Kaneko, M., Ohta, S., Qi, P., Ichimura, S., Yatomi, Y., and Ito, T. An Injectable Hemostat Composed of a Polyphosphate-Conjugated Hyaluronan Hydrogel. *Biomacromolecules.* 19: 3280-3290, 2018.
27. Shimizu, K., Soroida, Y., Sato, M., Hikita, H., Kobayashi, T., Endo, M., Sato, M., Gotoh, H., Iwai, T., Tateishi, R., Koike, K., Yatomi, Y., and Ikeda H. Eradication of hepatitis C virus is associated with the attenuation of steatosis as evaluated using a controlled attenuation parameter. *Sci. Rep.* 8: 7845, 2018.
28. Tokuhara, Y., Shukuya, K., Tanaka, M., Sogabe, K., Ejima, Y., Hosokawa, S., Ohsaki, H., Morinishi, T., Hirakawa, E., Yatomi, Y., and Shimosawa T. Absorbance measurements of oxidation of homogentisic acid accelerated by the addition of alkaline solution with sodium hypochlorite pentahydrate. *Sci Rep.* 8: 11364, 2018.
29. Uranbileg, B., Nishikawa, T., Ikeda, H., Kurano, M., Sato, M., Saigusa, D., Aoki, J., Watanabe, T., and Yatomi, Y. Evidence Suggests Sphingosine 1-Phosphate Might Be Actively Generated, Degraded, and Transported to Extracellular Spaces With Increased S1P2 and S1P3 Expression in Colon Cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 17: e171-e182, 2018.
30. Watanabe, K., Yasumoto, A., Amano, Y., Kage, H., Goto, Y., Yatomi, Y., Takai, D., and Nagase, T. Mean platelet volume and lymphocyte-to-monocyte ratio are associated with shorter progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated by EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoS One* 13: e0203625, 2018.
31. Yasukawa, K., Shimosawa, T., Okubo, S., and Yatomi, Y. A simple, rapid, and validated high-performance liquid chromatography method suitable for clinical

- measurements of human mercaptalbumin and nonmercaptalbumin. **Ann. Clin. Biochem.** 55: 121-127, 2018.
32. Yasunaga, M., Taoka, K., Nakagawa, H., Yamada, A., Abe, H., Jona, M., Nishikawa, M., Nakazaki, K., Yatomi, Y., Fukayama, M., Koike, K., and Kurokawa, M. Eculizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review. **Ann. Hematol.** 97: 1513-1515, 2018.
33. Xu, B., Kawata, T., Daimon, M., Kimura, K., Nakao, T., Lee, S.C., Hirokawa, M., Yoshinaga, A., Watanabe, M., Yatomi, Y., and Komuro I. Prognostic Value of a Simple Echocardiographic Parameter, the Right Ventricular Systolic to Diastolic Duration Ratio, in Patients with Advanced Heart Failure with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. **Int. Heart J.** 59: 968-975, 2018

# 手術部

## 教授

安原洋（部長）

## 准教授

深柄和彦

## 講師

室屋充明

村越智

福島亮治（非常勤）

## 助教

齋藤祐平

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/syujutsu/index.html>

## はじめに

手術部では手術の医療面をあつかう手術医学をとおりして周術期の教育、研究、診療活動を行っている。

2001年7月の本院と分院との統合により、手術部も本院と分院が統合された。この統合と2001年9月の新病棟開設により手術件数が増加したため、新中央診療棟2が完成するまでの措置として、2001年10月から新病棟4階のICU・HCU処置室を手術室15号室、外来棟1階の整形外科外来の手術室を手術室16号室として使用した。手術室16号室においては、整形外科の外来手術も併せて行った。

手術列に関しては2001年9月までは定時手術枠9.5列/日であったが、2001年10月からは手術室2室の増設に伴い12列/日とした。2006年10月からは新中央診療棟2の手術部完成により定時手術枠14列/日で運用を開始した。その後、2007年6月16列/日、2008年7月18列/日、2009年5月18.5列（外来手術0.5列）/日、2010年5月

19.5列（外来手術0.5列）/日、2011年7月20.5列（外来手術0.5列）/日、2013年5月21.5列（外来手術0.5列）/日、2019年4月22列と順調に手術室の使用枠を拡張している。2009年10月からは一部を外来手術枠として運用を開始し、2011年11月からロボット支援手術も導入し、2014年5月からはハイブリッドアンギオ手術室の稼働が始まった。さらに2015年6月からは午後の手術室の効率的運用を目指して「午後オンコール枠」の運用を開始した。

## 診療

手術部は、入院患者及び救急患者の手術環境を提供し、その管理と運用を行なっている。

総手術件数は、2006年度8,485件、2007年度9,550件、2008年度9,921件、2009年度9,944件、2010年度10,397件、2011年度10,170件、2012年度10,752件と増加し、2013年度11,235件、2014年度11,150件、2015年度10,960件、2016年度11,161件、2017年度11,014件、2018

年度 11,124 件と上限に達している。

手術申込および術後の手術情報は、電子カルテと連動して、全てコンピュータ管理され、1999 年 5 月より、手術申込は各診療科の診療用コンピュータ端末より行うようになった。術後の実施入力も、2000 年 3 月より手術部内の専用の端末から行っている。手術予定は、1997 年 5 月より翌日の予定を手術部ホームページに掲載していたが、2000 年 11 月からは翌週の週間手術予定を手術部のホームページに掲載するようになった。現在は、翌週以降の空枠情報をホームページ上に掲載して外科系全診療科が閲覧可能とし、手術室のさらなる有効利用に取り組んでいる。

最近の手術の特徴として、先進的な手術機器を使用する高難度の先進手術や肝臓、心臓、肺などの移植手術の施行、腹腔鏡・胸腔鏡下手術や MIDCAB 手術に代表される低侵襲手術の施行、重篤な合併症を有する患者の手術の増加がある。先進的な手術機器を使用する手術では、補助心臓装置装着や脳神経外科、整形外科、耳鼻科手術領域へのナビゲーション手術、ロボット支援手術などがある。さらに、2014 年 5 月からはハイブリッドアンギオ装置を用いたカテーテルによる心臓治療が開始された。

周術期の患者ケアを充実させるため、2014 年からは、麻酔科術前コンサルト外来にくわえて、手術部の 3 階部分を利用した周術期管理外来を開始している。

## 教 育

高度先進医療を安全で効率的に行うためには、手術部の看護職員、臨床工学技士をはじめとしたメディカルスタッフへの教育が重要である。また、感染症の手術においては、院内感染症や職業性感染を防止するための教育や予防対策の実施を行っている。針刺し事故防止のためには、感染制御部の指導のもと、診療科と協力して術野に neutral

zone を設置するなどの工夫も実行している。

医学部学生の教育として、M2 学生を対象に外科系統講義と手術部での手洗い実習を担当している。系統講義では無菌操作、消毒・滅菌法、感染防止法、外科感染症に加えて、侵襲と生体反応、周術期の栄養管理についても講義を行っている。外科系診療科のベットのサイド教育が開始される前に手術前手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法などについての実習指導も行っている。

1999 年 6 月より術野の動画を LAN 経由で、各診療科ヘリアルタイムで配信している。1997 年 2 月からは、術中写真、標本写真などの静止画像も配信可能となり、それらは教育にも役立っている。

新研修医の教育として、毎年 4 月に無菌操作、消毒・滅菌法、感染防止法、手術時手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法について講義を行い、手術時手洗い法について指導している。さらに、先進的な機器が手術部に導入された時には、医療機器管理部と協力して、関連診療科の医師、看護師を対象に講習会を開催し、医療機器管理部の協力のもと、正しい機器の取扱法を周知徹底している。

看護職員の教育は、手術室認定看護師を中心として、新規入職者を対象として 3 年間のカリキュラムを作成し、手術介助の基本、無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法などをマンツーマン方式で教育している。

看護学生への教育としては、手術介助の基本ならびに無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法、手術室の建築学、周術期栄養管理などについて講義を行っている。

臨床工学技士および臨床工学技士専門学校生には各種手術用 ME 機器、特に体外循環法、手術用電気メス・レーザー機器、手術室電気安全工学などについての講義と実習を支援している。また、手術用 ME 機器は、マニュアルを作成し、看護職員を対象に安全な使用方法を周知徹底している。

その他の手術部メディカルスタッフの教育としては、手術部で使用される医療材料やこれらの在庫管理をとおして手術部内の医療経済についての情報を共有している。さらに医療機器の故障・破損についても保守点検情報を共有して医療安全を推進している。

## 研究

「手術医学」に関する次の課題について研究を行っている。

- (1) 手術部内のリスク管理
- (2) 手術室の効率的運用
- (3) コンピュータによる術中患者監視装置開発
- (4) ロボット支援手術の運用支援
- (5) 手術部における職員の効率配置
- (6) 顕微鏡、内視鏡を用いた手術の支援
- (7) 内視鏡外科用手術機器の保守・管理の効率化
- (8) 術中映像・画像の高度画像処理、共有化
- (9) 標識による手術器具や医療材料の個別管理
- (10) 洗浄・消毒、滅菌法の徹底と周術期感染制御
- (11) 手術室の空調管理、環境工学
- (12) 手術用ME器機の保守・管理
- (13) 周術期の栄養管理
- (14) その他

## おわりに

手術手技および手術を取り巻く技術の急速な進歩により手術はますます、高度化、複雑化、長時間化している。それにともない、手術に用いられる医療機器や医療材料も急速に進歩している。このような大きな変化のなかで、手術室を安全、かつ効率的に運用し、手術患者へ提供する医療サービスの質を向上することは、今後の手術部の重要な役割となっている。

## 出版物等

1. Higashizono K, Fukatsu K, Watkins A, Watanabe T, Noguchi M, Tominaga E, Ri M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Effects of short-term fasting on gut-associated lymphoid tissue and intestinal morphology in mice. *Clinical Nutrition Experimental* 18:6-14, 2018
2. Higashizono K, Fukatsu K, Watkins A, Watanabe T, Noguchi M, Ri M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Influences of Short-Term Fasting and Carbohydrate Supplementation on Gut Immunity and Mucosal Morphology in Mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Sep 27. doi: 10.1002/jpen.1446. [Epub ahead of print], 2018
3. Miyakuni T, Fukatsu K, Ri M, Murakoshi S, Inoue Y, Kurihara S, Takayama T, Yasuhara H. Cystine and Theanine Improve Survival after Gut Ischemia-Reperfusion. *Ann Nutr Metab.* 73(2):131-137,2018
4. Nakamura K, Fukatsu K, Sasayama A, Yamaji T. An immune-modulating formula comprising whey peptides and fermented milk improves inflammation-related remote organ injuries in diet-induced acute pancreatitis in mice. *Biosci Microbiota Food Health.* 37(1):1-8, 2018
5. Moriya T, Fukatsu K, Noguchi M, Nishikawa M, Miyazaki H, Saitoh D, Ueno H, Yamamoto J. Effects of semielemental diet containing whey peptides on Peyer's patch lymphocyte number, immunoglobulin A levels, and intestinal morphology in mice. *J Surg Res.* 222:153-159, 2018

# 放射線部

教授（部長）

阿部 修

講師（副部長）

佐藤次郎

助教

桂 正樹

ホームページ <http://www.ut-radiology.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

放射線部は、中央診療施設の一つとして 1964 年（昭和 39 年）8 月に新設された。現在は、放射線診断部門（画像診断）、核医学部門、放射線治療部門の 3 部門および管理業務を行う診療放射線管理室からなる。放射線部の構成員のうち、阿部教授（部長）が平成 28 年 10 月に着任した。そのほかの構成員は、佐藤次郎講師（副部長）1 名、桂正樹助教（医局長）1 名、白木尚技師長以下診療放射線技師 75 名、放射線管理担当技術専門職員 1 名である。これに放射線科教官や放射線科医師（大学院生、研修医）が加わり、さらに各診療科の医師や診療検査部所属の看護師や臨床工学技士が協力して、各種画像検査・放射線治療・放射線安全管理等の放射線診療業務に従事している。近年放射線診療業務は増加傾向にあり、業務の効率化・人員配置の最適化・新規装置の導入等によって対応を図っている。

放射線診療の進歩・改善のための技術開発は、医師や診療放射線技師が協力して行っている。画像検査や放射線治療の分野はもちろんのこと、近年では画像管理システムの構築、画像処理や画像転送システムの開発が重要なテーマとなっている。放射線オーダーおよび画像診断レポートの電子化

が平成 6 年になされており、これに加えて平成 15 年 5 月からは院内全体で PACS（picture archiving and communication system）が稼働している。平成 24 年度より、読影負担軽減と均霑化を進める試みとして高機能読影システムの試験的導入を進め、平成 27 年度より次期読影システムの試験的運用を開始している。

## 診療

### 1) 放射線診断部門

業務内容： 単純 X 線撮影（骨・胸腹部・頭部・小児・乳腺・骨盤計測）、各種造影検査（消化管・尿路）、手術室撮影、救急外来、病室出張（ポータブル）撮影、歯科口腔撮影、骨塩定量、CT、MRI、血管造影・interventional radiology（IVR）、画像解析・画像処理（3D 画像作成等）

大部分は中央診療棟 1 の 1 階にある放射線診断部門で施行され、一部は中央診療棟 2 の MRI 室・手術室・救急部や 2、3 の診療科でも行われている。いずれの検査においても撮影件数は増加傾向にあり、特に CT および MRI の件数が飛躍的に増加している。CT は 6 台のマルチスライス CT 装置（320 列×1 台、160 列×1 台、64 列 CT×2 台、80 列×2 台）MRI は 7 台（3T MRI×5 台、

1.5T MRI×2台)で検査に対応している。また、血管撮影は6台(ハイブリットアンギオ装置1台:手術部を含む)で検査に対応している。

## 2) 核医学部門

業務内容: 各種核医学検査(ガンマカメラ・SPECT・PET)、放射性医薬品管理、加速器を用いたPET用核種の製造、標識合成、品質検定、放射性汚染物管理、アイソトープ内部照射療法

中央診療棟1地下1階にある核医学部門で非密封放射性核種を用いた各種医療業務を実施している。核医学検査には、骨・腫瘍・腎・甲状腺シンチグラフィ、心筋SPECTや脳SPECTが含まれ、トレーサ法を応用した機能画像や統計処理画像も診療に供されている。近年、悪性腫瘍症例のFDG-PETを中心として、PET検査の需要が増加している。小型サイクロトロンで製造したポジトロン核種(18F)で標識したトレーサを用いるPET検査が血流・代謝の評価やレセプターイメージング、脳内アミロイド蓄積量の有無の評価等に利用されている。また、中央診療棟2の開設に伴い、PET-CT装置の導入およびサイクロトロンの増設が行われた。平成21年度からは、放射性同位元素を用いた骨転移除痛療法や悪性リンパ腫に対する放射免疫療法が行われている。平成23年度にGMP基準のホットラボ室が備えられた。

## 3) 放射線治療部門

業務内容: 深部放射線治療、ガンマナイフ治療、密封小線源治療、RI内用療法

中央診療棟2の地下3階で業務を施行している。また入院棟A9階にはRI内用療法用の専用病室を完備している。放射線治療部門では、リニアック3台、イリジウム小線源治療装置、頭部定位放射線照射用ガンマナイフ、治療計画専用CT撮影装置、治療計画装置等を用い放射線治療を行っている。全てのリニアックには位置照合のためのCT撮影機能が装備されており、精度の高いイメージガイド

下放射線治療が可能となっている。また、平成26年度にリニアック1台の更新が行われ、Tomotherapyが導入された。これはヘリカル式強度変調放射線治療専用装置であり、頭頸部、全身照射、全身皮膚照射等の高精度放射線治療が実施されている。また、平成24年度より医療安全の観点から導入された治療RISは、がん治療の総合管理システムの構築を目指し運用を進めている。平成30年2月にガンマナイフ装置が更新された。

## 4) その他

診療放射線管理室にて、院内のX線発生装置の管理・放射性汚染物の管理・放射線教育・健康管理(ガラスバッジ管理等)を扱っており、医療法・障害防止法等に沿った管理運営を行っている。

## おわりに

平成14年度に画像診断装置がフルデジタル化され、翌年には病院情報システムを介した画像及び診断レポート配信によるフィルムレス化が実現した。中央診療棟2(平成18年竣工)への救急部・MRI撮影室、放射線治療部門の移転や最新機器の導入なども行われた。平成30年1月の入院棟Bの稼働開始に際して、ポータブル撮影等の体制を整えた。

デジタル技術による診断装置と画像処理、画像診断・放射線治療技術は高度化が進んでいる。今後も、放射線部は診断各科に対するサービスの向上を通じて東大病院の診療レベルの向上に寄与すべく努力を続けていく。

論文発表は、放射線医学講座の項を参照されたい。

## 部門統計 (平成30年度実績)

項目	入院(人)	外来(人)	合計(人)
一般撮影(単純)	88192	78756	166948
一般撮影(透視)	4208	1172	5380
血管撮影検査	3112	10	3122
X線CT検査	15659	35120	50779
MRI検査	5172	14915	20087
核医学検査(インビボ)	1642	2421	4063
骨塩定量	485	2965	3450
放射線治療	5231	9833	15064
治療計画	306	341	647
合計	124007	145533	269540

# 薬剤部

## 教授

鈴木洋史

## 講師

高田龍平、本間雅

## 助教

雨宮貴洋、池淵祐樹、大野能之、苅谷嘉顕、黛 知子、山梨義英

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~todayyak/>

## 沿革と組織の概要

薬剤部の2019年1月1日現在の構成員はスタッフ9名、薬剤師職員80名、薬学系研究科大学院生8名、薬学部生6名である。

## 診療

薬剤部は以下の6部門に分類される。

### 1) 情報・研究部門

医療従事者からの医薬品に関する疑問に対する薬品情報の提供、入院患者への薬剤管理指導業務等の支援を行っている。また、薬事委員会で薬剤の採用・削除の審議を行うための資料作成、および定期的に「DIニュース」などを作製、刊行している。

### 2) 調剤部門

適正使用に基づいた全ての処方せんの鑑査の後に調剤が行われる。患者に対して窓口、あるいは個室にて医薬品の適正使用のための情報提供を行っている。調剤に際しては効率化を目的にコンピュータを導入したオーダリングシステムおよびこれらとリンクした自動分包機、注射薬に関しては自動調剤機、バーコードラベルプリンターが導入されている。

### 3) 製剤部門

注射剤、点眼剤、消毒剤等の無菌製剤ならびに錠剤、カプセル剤、軟膏剤、坐剤等の一般製剤、入院患者および在宅療養患者のための中心静脈栄養（IVH）輸液の調製を行っている。また、抗悪性腫瘍剤の注射薬の調製を、処方鑑査支援システム（各診療科から提出されたプロトコル、患者情報、調剤済み処方せんをデータベース化）を利用した厳重な処方鑑査の上で行っている。さらに、高度先進医療をサポートするため、必須であるが市販されていない製剤の開発および患者個別の特殊製剤の開発、それらの物理的特性試験および含有量均一性試験、安定性などの品質管理試験を行い、品質保証された薬剤の安定供給を行っている。

### 4) 薬務・薬品管理部門

薬務室は病院採用医薬品（院内、院外採用）の定期的見直し、薬剤部内の購入物品等の帳票の処理、薬剤業務の諸統計資料作成、薬事委員会事務ならびに部内外との連絡調整などの事務的な事項の処理を行っている。薬品管理室は院内取扱い医薬品2,515品目の供給・管理（医薬品管理システム）、外来診療棟において繁用される処置薬の供給・管理（外来処置薬管理システム）、手術部における術式毎の麻酔関連の医薬品の供給・管理（手術部医薬品集中管理システム）及び各病棟・処置

室における管理医薬品（筋弛緩薬、向精神薬、毒薬）の管理を行っている。

#### 5) 麻薬管理部門

麻薬管理者（薬剤部長）の指導・監督の下に、麻薬について管理、記録、報告、鑑査、指導などを行い、調剤用薬および注射剤を調剤室、各診療科にそれぞれ定数配置している。

#### 6) 病棟部門

以下の業務を通じて、薬剤師の立場から得られた情報を医療スタッフ間で共有し、あるいは薬剤師の専門的立場から情報を提供し、薬物治療への参画を通してチーム医療に貢献している。

- ① ICU 部門に常駐し、急性期患者の薬剤処方支援、注射薬の無菌調製、在庫管理、スタッフ教育などを行っている。
- ② 血液・腫瘍内科および無菌病棟を対象とした注射薬の混合調製を病棟のスタッフステーションで行っている。
- ③ すべての病棟に薬剤師を配置しており、処方支援、診療科のカンファレンスへの参加、服薬指導、その他の薬学的管理（薬剤の投与量、投与方法、投与速度、相互作用、重複投与、配合変化等に関する確認ならびに効果、副作用等に関する状況把握）など種々の薬剤業務を行っている。個々の患者に有効で安全な薬物療法が行われるように、チーム医療の一員として、医師ならびにその他の医療スタッフと協働して薬の適正使用の推進に貢献している。
- ④ 病棟在庫薬の調査・管理
- ⑤ 院内 NST への参加により、患者の栄養管理に貢献している。
- ⑥ 緩和ケアチームへの参加により、医療用麻薬などの適正使用に貢献している。
- ⑦ ICT・AST への参加により、院内ラウンド、院内での抗菌薬使用状況データの管理、スタッフ教育を行っている。

数値データ（2018 年度）

院内採用薬品	2,515 品目
処方せん枚数 or 件数	
外来	374,855 枚
(院外)	: 319,484 枚
(院内)	: 55,371 枚
外来化学療法	: 12,224 枚
入院	: 244,747 枚
注射	: 184,066 枚
IVH	: 2,666 件
化学療法	: 10,610 件
TDM 件数	18,264 件
薬剤管理指導件数	18,532 件

## 教育

医学部附属病院薬剤部では、本学医学部医学科、医学部健康総合科学科、および薬学部の学生の医療薬学関連の教育を担当するとともに、独自の薬剤師卒後研修制度を主宰している（2009 年度までは一年間、2010 年度以降は半年間）。

医学部医学科学生の教育としては「病因・病理学」の選択講義を担当し、薬物療法に関する基盤知識、特に臨床的に重要な薬物動態学および薬力学的な考え方を教育している。また 5・6 年次に医学部臨床実習の一部として、3 日間の臨床薬剤学実習を実施し、適正な処方設計とそのリスクマネジメントなど薬物療法を実践するために必要な知識を教育している。医学部健康総合科学科学生に対しては、必須講義「薬理学・毒性学」の臨床薬物動態学を担当している。

一方、薬学部学生に対しては、2 年次に「医療薬学」(必修)の講義を通し、臨床現場での薬剤使用に関して、薬理学、薬物動態学的知識を教育している。薬学系大学院では、協力講座（臨床薬物動態学講座）として、講義「基礎薬科学特論 IV」「クリニカルサイエンス特論」「医療薬学特論（偶数年度開講）」を担当し、医療における薬学の実践

を教育している。なお、薬学部からは卒業研究、修士及び博士後期課程の学生を多数受け入れ、活発な研究活動を進めている。

病院薬剤部の担う薬剤師教育の重要性は、平成18年度より開始した薬学部6年制教育への移行により、ますます高まっている。薬剤部ではこれまでに入職前の薬剤師に対し独自の薬剤師卒後研修制度を行ってきた歴史がある。従来の一年度の研修期間を半年に短縮しながらも、6年制の卒業生に対して同様の制度を継続中である。平成30年度には、研修生6名がこのプログラムを修了している。

外部に対しては、定期的に「薬薬連携スキルアップセミナー」および「処方と薬の情報研究会」を開催し、地域医療を担う薬剤師のレベルアップを図るなど、薬剤師生涯教育の一端を積極的に担っている。

## 研究

各生体要素の分子レベルでの機能と、生命活動全体において果たしている機能の関係は、単純な一対一対応では理解できないことが判ってきており、薬物と単一標的分子の関係のみの理解では臨床効果を評価・予測する上では不十分である。薬物、標的分子を取り巻く他の多種分子がどのように組み上がって全体を構成し、どこに位置して機能し、全体としてどのように動作しているのかを明らかにする必要がある、これはすなわち生命活動を「システムとして理解」することに対応する。

薬効標的・副作用と想定される複数候補分子の中から、最も密接に関連する標的分子を同定する、あるいは創薬段階の初期において、発現しうる効果・副作用を包括的に予測するなど、現在では未だ解決困難な問題点に関して、システム薬理学の手法を用いて解決することを目指し、以下のような研究を進めている。

1. 脂質・胆汁酸・尿酸などの生体内輸送を制御す

る分子メカニズムを解明し、それらの統合的理解に基づく生活習慣病治療法の確立を目指した研究

2. 骨吸収・骨形成に関わるシグナル分子の動的制御メカニズムを解明し、それらの統合的理解に基づく骨代謝疾患治療法の確立を目指した研究
3. 創薬段階で意図しなかった分子に対する作用を包括的に考慮した、分子標的抗がん剤の薬理・毒性発現メカニズムの定量的理解と、臨床応用・新規創薬手法の確立を目指した研究
4. 大規模オミクス解析を用いて、薬物の副作用発現に関わる分子メカニズムを解明し、それらの定量的な理解に基づく副作用発現の予防・治療法の確立を目指した研究
5. 薬物の体内動態に関連する分子機能の精密な定量化に基づく臨床薬理動態学研究

## 出版物等

- (1) Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, Kariya Y, Kato G, Tabata Y, Penninger JM, Udagawa N, Aoki K, Suzuki H. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. *Nature*. 2018;561:195-200.
- (2) Kusunoki T, Nakagawa H, Tsukamoto M, Toyoda Y, Kamiya K, Okada H, Hara S, Hatakeyama K, Furukawa M, Ikeda K. Possible association between middle ear cholesteatoma and a single nucleotide polymorphism 538G>A in ABCC11, a human earwax type determinant. *J Mol Genet Med*. 2018;12:362.
- (3) Nakagawa H, Toyoda Y, Albrecht T, Tsukamoto M, Praetorius M, Ishikawa T, Kamiya K, Kusunoki T, Ikeda K, Sertel S. Are human ATP-binding cassette transporter C11 and earwax associated with the incidence of cholesteatoma? *Med Hypotheses*.

---

2018;114:19-22.

- (4) Nakamura M, Fujita K, Toyoda Y, Takada T, Hasegawa H, Ichida K. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;33:77-81.
- (5) Takada T, Yamamoto T, Matsuo H, Tan JK, Ooyama K, Sakiyama M, Miyata H, Yamanashi Y, Toyoda Y, Higashino T, Nakayama A, Nakashima A, Shinomiya N, Ichida K, Ooyama H, Fujimori S, Suzuki H. Identification of ABCG2 as an exporter of uremic toxin indoxyl sulfate in mice and as a crucial factor influencing CKD progression. *Sci Rep.* 2018;8:11147.
- (6) Tashiro Y, Sakai R, Hirose-Sugiura T, Kato Y, Matsuo H, Takada T, Suzuki H, Makino T. Effects of Osthol Isolated from *Cnidium monnieri* Fruit on Urate Transporter 1. *Molecules.* 2018;23.
- (7) Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Associations between lifestyle-related diseases and transporters involved in intestinal absorption and biliary excretion of cholesterol. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 2018;41:1-10.

# リハビリテーション部

## 教授

芳賀信彦（部長）

## 講師

篠田裕介

## 助教

唐沢康暉、管心、藤原清香

ホームページ <http://todaireh.umin.ne.jp>

## 沿革と組織の概要

リハビリテーション部は昭和38年（1963年）にリハビリテーション診療を目的として中央診療部に運動療法室が開設されたことに由来する。その後1966年に水治療法室、作業療法室等を増設整備してリハビリテーション・センターと改称、さらに1970年からリハビリテーション部と改称された。1984年に専任部長職（教授）が設置されたが、正式名称は理学療法部のままであった。リハビリテーションは患者の生命の延長だけでなく生活の充実を重視するようになった近代の保健医療サービスの流れの中で誕生した診療部門である。20世紀半ばに主として米国より導入されたが、わが国独自の医療環境によりニーズの急速な拡大にもかかわらず、普及が遅れた。厚生労働省によりリハビリテーション科が標榜科名として認可されたのは1996年のことである。

本学においてはようやく大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座内にリハビリテーション医学分野が設置された2001年度に病理学療法部もリハビリテーション部への名称変更が文部科学省により認められた。しかし、教員の配置は配慮されないまま今日に至っている。したがって、大学院のスタッフは教授1名のみで、大

学院生数名が在籍する。

部の名称変更に伴い、関連職種を統合し、診療部としての整備が行われた。関連して2002年度から精神科デイホスピタル部門（DH）がリハビリテーション部の所属となった。現在のスタッフとして、医師部門は教授1名、講師1名、助教3名、特任臨床医2名である。メディカルスタッフについては、理学療法士22名（うち2名は心臓リハビリテーション専門）、作業療法士9名（うち4名は精神科リハビリテーション関係）、言語聴覚士7名（うち4名は耳鼻咽喉科と顎歯科で診療）である。さらにアレルギーリウマチ内科に所属していた鍼灸マッサージ師4名が所属している。その他にDHには、看護師、臨床心理士などが活動している。

## 診療

2006年11月にリハビリテーション部は旧中央診療棟2階から新中央診療棟6階に移転した。

リハビリテーション部は中央診療部として活動し、原則として入院患者を対象としているが、一部患者については退院後も外来で治療を継続したり、経過を追跡したりする。また、紹介外来患者の診療も行う。東大病院は、1996年度よりリハ

ビリテーション診療総合承認施設に指定され、保険診療を行ってきた。2006年4月にリハビリテーション診療に関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、運動器リハビリテーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に2007年11月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2010年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患者数は入院・外来合わせて約4,700人で、入院患者の約25～30%に相当する250～300人程度を常時担当し、リハビリテーション診療を行っている。外来通院でのリハビリテーション診療対象は1日約30人である。入院患者へのサービスのニーズ拡大に対応することを優先するため、外来通院患者数の比率は減少傾向にある。臨床各科からの依頼に応じて入院患者の診療を行うのが主であり、ほぼ全科から依頼がある。診療件数の多い主な診療科は、整形外科、精神科、循環器内科、心臓外科、神経内科、脳神経外科、小児科などである。

近年の東大病院の対象患者の特徴は、重症疾患が多く、安静臥床による運動障害が目立つことである。悪性腫瘍を有する患者も増加し、全体の約20%に達している。肢体不自由だけでなく、呼吸・循環など全身の医学的管理と運動量コントロールを必要とする例が大半を占める。訓練開始時にはリハビリテーション部の訓練室まで来られない患者も多く、各セラピストが病棟に出張して訓練する例が増加している。毎朝、前日の新患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去1週間の入院新患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーション診療については、作業療法士4名が専門的に担当している。精神科作業療法室は主として入院患者の治療を分担している。また、精神科デイホスピタルは精神科より移籍した医師を中心に、精神科の医師スタッフ等と連携して外来でのデイケアを施行している。デイケアでは主として統合失調症を有する人々が約40名登録されている。彼らはメンバーと呼ばれ、月曜から金曜まで来院し、さまざまな活動に参加している。

鍼灸は東洋の伝統的治療手技であり、東大病院でも過去数十年来にわたり実施してきた。2005年4月からは自由診療として外来診療を行っている。

## 教 育

卒前教育はM2への系統講義、M3・4の臨床実習（クリニカルクラークシップ）等を行っている。系統講義は、リハビリテーション医学総論、切断と義肢、代表的疾患としての脳血管障害、神経筋疾患、骨関節疾患、小児疾患、呼吸障害のリハビリテーション医学・医療をテーマとして年間7単位行っている。臨床実習は各グループに対して水曜から金曜までの3日間行っている。この必修の臨床実習に加えて、数名の希望者に対して専門病床を有する外部機関（国立療養所東京病院、JR 東京総合病院、東京都リハビリテーション病院、荏原病院）の協力により、4週間のエレクトティブ・クリニカルクラークシップを実施している。さらに、メディカルスタッフの学生教育として、年間20名以上の長期臨床実習生を受け入れ指導を行っている。

医師卒後臨床教育としては、全国に先駆けてリハビリテーション部を発足させた当時は他大学からの研修希望者を多く受け入れていたが、近年は私学を中心として他大学にリハビリテーション医学講座が増えてきたこともあり、入局者は一時減

少していた。しかし2012年度以降、増加傾向にある。初期研修は、卒後初期2年間の臨床研修義務化に伴い、2年目のローテート研修医十数名を受け入れ指導している。後期研修に関しては、2018年度より新専門医制度が開始となり、従来より連携施設を増やした研修プログラムを設定し、臨床医として学会専門医の取得を目標とした教育を行っている。

2001年度に、大学院にリハビリテーション医学分野が設置されたことから、正式に大学院生を受け入れている。2006年にはリハビリテーション医学に初めて研究室が設置され、大学院生に対する教育体制を整えている。

## 研究

リハビリテーション部が新中央診療棟2に移転するとともに、研究室の設置が初めて認められたこともあり、リハビリテーション部としての研究体制は整いつつある。特に今までも利用していた動作解析システムが一部更新され、運動器の障害に対する研究を中心に発展させていく予定である。また、リハビリテーションという多くの分野にまたがる医学・医療の特長を生かして、病院内の他診療科、東大の他学部、外部の各種機関との共同研究を進めている。以下に、2017年現在進行中の研究を幾つか挙げる。

- 1) 三次元動作解析を用いた運動器疾患研究
- 2) 感覚障害と運動コントロールの関係に関する研究
- 3) 骨系統疾患のリハビリテーション、長期予後に関する研究
- 4) 先天性四肢形成不全の病態、治療に関する研究
- 5) DPC データを用いたリハビリテーション効果に関する研究

## 出版物等

1. Endo S, Takahashi T, Sato M, Noya Y, Obana M: Effects of l-Carnitine Supplementation, Botulinum Neurotoxin Injection, and Rehabilitation for a Chronic Stroke Patient. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27: 3342-3344, 2018
2. Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K, Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Validation and reliability of the Timed Up and Go test for measuring objective functional impairment in patients with long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis* 21: 1793-1800, 2018
3. Taya M, Amiya E, Hatano M, Maki H, Nitta D, Saito A, Tsuji M, Hosoya Y, Minatsuki S, Nakayama A, Fujiwara T, Konishi Y, Yokota K, Watanabe M, Morita H, Haga N, Komuro I: High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure. *Heart Vessels* 33: 752-759, 2018
4. Tanaka T, Ito H, Oshima H, Haga N, Tanaka S: Total hip arthroplasty in a patient with oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia, planned by three-dimensional motion-analyses and full-scale three-dimensional plaster model of bones. *Case Reports in Orthopedics* 2018 Jan 23; 2018:8384079. eCollection 2018
5. Sawada Y, Sasabuchi Y, Nakahara Y, Matsui H, Fushimi K, Haga N, Yasunaga H: Early rehabilitation and in-hospital mortality in community-acquired pneumonia patients admitted to an intensive care unit: propensity-matched analysis. *Am J Crit Care* 27: 97-103, 2018

6. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Adaptive behaviour and motor skills in children with upper limb deficiency. *Prosthet Orthot Int* 42: 236-240, 2018
7. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Hashimoto S, Haga N: Congenital limb deficiency in Japan: A cross-sectional nationwide survey on its epidemiology. *BMC Musculoskelet Disord* 19: 262, 2018
8. Mano H, Takiakwa K, Haga N: Intellectual characteristics using WISC-IV in children with myelomeningocele. *Cogent Med* 5: 1151827, 2018
9. Kojima T, Ishikawa H, Tanaka S, Haga N, Nishida K, Yukioka M, Hashimoto J, Miyahara H, Niki Y, Kimura T, Oda H, Asai S, Funahashi K, Kojima M, Ishiguro N: Target setting for lower limb joint surgery using the Timed Up and Go test in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Int J Rheum Dis* 21: 1801-1808, 2018
10. Kaneoka A, Yang S, Inokuchi H, Ueha R, Yamashita H, Nito T, Seto Y, Haga N: Presentation of oropharyngeal dysphagia and rehabilitative intervention following esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus* 31: 1-11, 2018
11. Ueha R, Takano T, Hirata Y, Sato T, Goto T, Kaneoka A, Nito T, Yamasoba T: Management of laryngeal cleft in mechanically ventilated children with severe comorbidities. *Auris Nasus Larynx* 45:1121-1126, 2018
12. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, Kawai A: Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients. *J Orthop Sci pii: S0949-2658(18)30317-8*, 2018.11
13. Oka H, Matsudaira K, Takano Y, Kasuya D, Niiya M, Tonosu J, Fukushima M, Oshima Y, Fujii T, Tanaka S, Inanami H: A comparative study of three conservative treatments in patients with lumbar spinal stenosis: lumbar spinal stenosis with acupuncture and physical therapy study (LAP study). *BMC Complementary and Alternative Medicine* 18(1):19, 2018
14. Suga M, Kawakubo Y, Nishimura Y, Hashimoto K, Yumoto M, Kasai K: Lack of correlation between phonetic magnetic mismatch field and plasma D-serine levels in humans. *Clinical Neurophysiology* 129(7): 1444-1448, 2018

# 材料管理部

## 部長

深柄和彦

## 副部長

村越 智

ホームページ <http://www.cc.h.u-tokyo.ac.jp/mulins/zairyobu/>

## 概要

材料管理部は、手術器械を始めとするリユース品の再生処理（確実な洗浄・消毒・滅菌）を行い、手術部・外来・病棟に安全かつ安心できる器材を提供する使命を担っている中央診療部門である。必要な器材なしには医療の実践は不可能であり、安全な器材なしには感染制御の土台が崩れ、再生処理なしには膨大なコストを要する。病院運営の根幹を担っているという責任感のもとスタッフは業務にあたっている。

## 沿革

昭和39年（1964）4月、現在の材料管理部の前身といえる組織が設置され、当初は手術部のリネン類のランドリーを主業務としていた。昭和40年（1965）6月中央材料部と改称し、病院全体の診療に必要な器材の消毒・滅菌の再生処理業務及び補給業務を開始。昭和50年（1975）12月より器械セット類の供給業務を開始、昭和62年（1987）12月に中央診療棟Ⅰの3階に移転し、昭和63年（1988）4月、中央材料部から材料部に改称、近代的な材料部となり、外科病棟への中型自動搬送機システム（東京大学で開発）の稼動を開始した。平成6年（1994）7月、新外来診療棟移転・開設と同時に、外来で使用した器械セットについても、中型自動搬送機システムによる供

給・回収システムを確立した。

職業感染予防策としてのスタンダードプリコーションを遵守し、平成9年（1997）には医療現場での一次洗浄を廃止した。更に平成10年（1998）には4槽式トンネル型自動洗浄機（ウォッシャーディスインフェクター）を導入し洗浄効率が格段に向上した。

平成13年（2001）4月には、組織再編に伴い、材料部及びその一部門であったME部門が部に昇格し、医療機器・材料管理部と改組された。（ME部門は、国立大学附属病院の中で、初めて正式に認められた。）

平成17年（2005）材料管理部と医療機器管理部とに分離し、現在に至っている。

## 業務内容

自動洗浄機は、4槽型ウォッシャーディスインフェクター2台、2槽型2台、単槽型3台、自動真空超音波洗浄機1台、ステリライザー2台が稼動中である。滅菌機は、オートクレーブ6台（うち手術部専用3台）、エチレンオキサイドガス滅菌機2台、プラズマ滅菌機1台、過酸化水素滅菌機1台、低温蒸気ホルムアルデヒド滅菌機1台が設置されている。

これらの機械をフル稼動し、さらに手洗い洗浄を加え、手術部での年間1万件を超える手術で使

用する鋼製小物をはじめとするリユース品の再生処理をおこなっている。また、ロボット支援手術システム導入に対応し、instrument の再生処理工程も確立した。

自動洗浄機の洗浄試験、滅菌器の化学インジケータ・生物学的インジケータ使用により、作業工程の確実性を担保し、器械のセット組みにあたっては、細心の注意を払い正確な作業を心掛けている。

材料管理部における処理負荷は年々増加の一途をたどり、平成 26 年度には洗浄業務の 24 時間体制を導入した。平成 30 年度には、手術部分のコンテナ作成数が 29447 点、外来・病棟分の回収コンテナ数が 14332 件におよんだ。また、平成 23 年度から開始した材料管理部職員による手術部回収廊下における使用器械の再カウントは、平成 26 年度から委託業者スタッフに引き継がれ（平成 30 年度実施実績は 5765 件）器械の紛失・体内遺残防止等、医療安全に大きく貢献し、手術部看護師の負担軽減にも役立っている。

院内の感染対策ラウンドにもスタッフが加わり、器材の正しい管理に力を尽くしている。

## 教育

現在、材料管理部には手術部との兼任で、深柄部長（准教授）、村越副部長（講師）の計 2 名の教官が所属し、手術部教官と共に、研修医や学生に対して手術部での手洗い実習等を担当している。

## 研究

安全かつ効率的な作業工程確立に向けて、洗浄方法の見直しを適宜おこない、残留たんぱく質、ATP レベル測定等で、その効果を判定している。また、器材の適正な流通数の見直しを図っている。これらの実践的な研究成果は、関連学会で報告されている。さらに、外科侵襲と生体反応に関する基礎研究も手術部・他の診療科・学外施設との共

同のもとおこなっている。

## 出版物等

1. Higashizono K, Fukatsu K, Watkins A, Watanabe T, Noguchi M, Tominaga E, Ri M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Effects of short-term fasting on gut-associated lymphoid tissue and intestinal morphology in mice. *Clinical Nutrition Experimental* 18:6-14, 2018
2. Higashizono K, Fukatsu K, Watkins A, Watanabe T, Noguchi M, Ri M, Murakoshi S, Yasuhara H, Seto Y. Influences of Short-Term Fasting and Carbohydrate Supplementation on Gut Immunity and Mucosal Morphology in Mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Sep 27. doi: 10.1002/jpen.1446. [Epub ahead of print], 2018
3. Miyakuni T, Fukatsu K, Ri M, Murakoshi S, Inoue Y, Kurihara S, Takayama T, Yasuhara H. Cystine and Theanine Improve Survival after Gut Ischemia-Reperfusion. *Ann Nutr Metab.* 73(2):131-137,2018
4. Nakamura K, Fukatsu K, Sasayama A, Yamaji T. An immune-modulating formula comprising whey peptides and fermented milk improves inflammation-related remote organ injuries in diet-induced acute pancreatitis in mice. *Biosci Microbiota Food Health.* 37(1):1-8, 2018
5. Moriya T, Fukatsu K, Noguchi M, Nishikawa M, Miyazaki H, Saitoh D, Ueno H, Yamamoto J. Effects of semielemental diet containing whey peptides on Peyer's patch lymphocyte number, immunoglobulin A levels, and intestinal morphology in mice. *J Surg Res.* 222:153-159, 2018

# 病理部・病理診断科

## 部長

牛久哲男（人体病理学・病理診断学 准教授）

## 副部長

池村雅子（「総合医学教育のための CPC 教育推進室」準備室 講師）

牛久綾（病理部 講師）

## 教授

深山正久（人体病理学・病理診断学）

## 特任教授

佐々木毅（次世代病理情報学連携講座、地域連携推進・遠隔病理診断センター長）

## 講師

阿部浩幸（人体病理学・病理診断学）

## 助教

堂本裕加子、田中麻理子（病院講師）

日向宗利、山澤翔、三角健人（病理部）

山内直子、牧瀬尚大（人体病理学・病理診断学）

## 特任助教

西東瑠璃（福島関東病理解法医連携プログラム「つなぐ」）

## 医員

市村香代子

ホームページ <http://pathol.umin.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

病院病理部と病因病理学専攻人体病理学・病理診断学分野は、一つのユニットとして機能し、東大病院の病理診断業務（剖検・病理診断）と、人体病理学に関する教育、研究にあたっている。

平成 25 年度より「遠隔病理診断・地域連携推進センター」を立ち上げた。さらに病理診断科を開設し、病理外来を開始し、乳がん患者に病理診断の説明を行っている。

平成 30 年 2 月に東大病院ががんゲノム医療中核拠点病院に選定された。8 月より先進医療とし

て「**Todai OncoPanel** の臨床性能試験」が開始され、エキスパートパネルの構成員としてがんゲノム医療に貢献している。来年度からは複数のパネル検査が保険収載される見込みである。

平成 28 年度末から日本病理学会による「AI 等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像（**P-WSI**）の収集基盤整備と病理支援システム開発」に協力し、人工知能による病理診断補助システムの開発を目指して **whole slide image** を含めた症例登録を行った。

## 診療（病理診断・病理解剖）

平成 30 年度は、組織 16,947 件、細胞診 16,212 件、迅速診断 1,108 件、迅速細胞診 393 件、院内病理解剖 35 例（病理解剖率 12.9%）、受託病理解剖 3 例であった。

手術症例については、以下のカンファランスを行っている（カッコ内は責任スタッフ名）。呼吸器外科（牛久講師、日向助教）、肝臓・胆膵（山内助教、田中病院講師）、肝転移（阿部講師）、婦人科（池村講師、堂本病院講師）、乳腺（池村講師）、整形外科（牛久准教授、牧瀬助教）。生検について臨床各科と定期的にカンファランスを行っている臓器は、腎臓（堂本病院講師、日向助教）、皮膚（田中病院講師）、血液（牛久綾講師）である。

先進医療として実施しているがんパネル検査においては、解析に用いる病理組織検体の管理や作製を行い、月 2 回開催される臨床病理ゲノムカンファランス（エキスパートパネル）において病理組織の提示や議論を行い、円滑ながんゲノム診療の実施に貢献している。

我々の業務上の責務は、正確な診断を可能な限り早く臨床に提供することである。また、報告書、スライドのレビューを全例について行い、精度管理に努めている。また、バーチャルスライド・スキャナーを用い、すべての生検標本をデジタル情報として保存し、診断時に既往検体として参照できるようにしている。

病理解剖に関しては、全例について毎週月曜日に臨床・病理所見を検討し、毎月 1 回、2 症例について病院 CPC を実施している。

## 教育

M2 を対象に系統病理学講義、実習を行っている。クリニカルクラークシップ (CC) は M4 を対象に行っている。エレクトィヴ・クラークシップでは例年 3~6 名程度受け入れているが、本年度

はカリキュラム変更による移行期間のため、受け入れはなかった。

卒後臨床研修制度で各研修医に義務付けられている CPC レポートの指導を行った。CPC スライドのダイジェスト版を院内に公開しており、また、臨床研修医が自ら問題を解決して、CPC の内容を理解できるよう、CPC e-learning コースを作成している（池村講師）。

また、研修二年目のプログラムとして、平成 30 年度には 8 名の研修医（延べ 19 ヶ月）を病理部に受け入れた。

## 研究

厚生労働科学研究費「病理デジタル画像・人工知能技術を用いた、病理画像認識による術中迅速・ダブルチェック・希少がん等病理診断支援ツールの開発（代表佐々木）」の実施、ならびに「Deep Learning 技術を用いた腎生検病理画像の自動分類による病理診断の効率化と診断補助に関する研究（代表大江和彦教授）」への協力など、人工知能を活用した病理診断補助システム開発を進めている。

AI 搭載ロボットを用いた病理検体の自動切出しシステムの開発を工学部（光石衛教授）および産業技術総合研究所（鎮西清行部門長）と共同で行っている。

病理解剖を補助する手段として、オートプシー補助 CT 室に設置した CT 装置を用い死後画像を撮影し、画像所見と病理解剖結果を対比し、病態理解の向上に役立てるべく検討を行っている（堂本病院講師・阿部講師）。

日常の病理診断および臨床各科とのカンファランス等を通して得られる知見をもとに、腫瘍性疾患の概念整理、病理形態学的解析に取り組んでいる。

## 出版物等

(原著論文は人体病理学・病理診断学参照)

1. Nakagama Y, Inuzuka R, Ichimura K, Hinata M, Takehara H, Takeda N, Kakiuchi S, Shiraga K, Asakai H, Shindo T, Hirata Y, Saitoh M, Oka A. Accelerated Cardiomyocyte Proliferation in the Heart of a Neonate With LEOPARD Syndrome-Associated Fatal Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(4)
2. Muro K, Kawai K, Hata K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Otani K, Tanaka T, Ikemura M, Nozawa H. A case of anastomotic stenosis of the small intestine caused by cholesterol crystal embolism. *Surg Case Rep*. 2018;4(1):29.
3. Yonenaga A, Hasumi E, Fujiu K, Ushiku A, Hatano M, Ando J, Morita H, Watanabe M, Komuro I. Prognostic Improvement of Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis (ANEM) Through a Rapid Pathological Diagnosis and Appropriate Therapy. *Int Heart J*. 2018;59(3):641-646.
4. Suzuki Y, Koya J, Ebisawa K, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Kurokawa M. Sequential development of monoclonal B cell lymphocytosis-derived small lymphocytic lymphoma and plasma cell leukemia. *Ann Hematol*. 2018;97(5):917-919.
5. Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, Chiba A, Fujioka Y, Kurokawa M, Koike K, Fukayama M. Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder. *Pathol Res Pract*. 2018;214(7):1051-1055.
6. Suzuki Y, Honda A, Nakazaki K, Mizuno H, Ikemura M, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, Fukayama M, Kurokawa M. Histological transformation of MALT lymphoma to plasma cell leukemia after rituximab-containing therapy. *Ann Hematol*. 2018;97(7):1297-1298.
7. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Spontaneous Transformation from EGFR and ALK Wild-Type Lung Adenocarcinoma to Neuroendocrine Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2018;13(7):e126-e128.
8. Yasunaga M, Taoka K, Nakagawa H, Yamada A, Abe H, Jona M, Nishikawa M, Nakazaki K, Yatomi Y, Fukayama M, Koike K, Kurokawa M. Eculizumab treatment for ischemic enteritis accompanied with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and literature review. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1513-1515.
9. Shinozaki-Ushiku A, Higashihara T, Ikemura M, Sato J, Nangaku M, Ushiku T, Fukayama M. Glomeruloid hemangioma associated with TAFRO syndrome. *Hum Pathol*. 2018;82:172-176.
10. Fukayama M, Miyagaki T, Akamata K, Suzuki S, Tanaka M, Sato S. Japanese familial anetoderma: A report of two cases and review of the published work. *J Dermatol*. 2018;45(12):1459-1462.
11. Yamaguchi N, Mano T, Ohtomo R, Ishiura H, Almansour MA, Mori H, Kanda J, Shirota Y, Taira K, Morikawa T, Ikemura M, Yanagi Y, Murayama S, Shimizu J, Sakurai Y, Tsuji S, Iwata A. An Autopsy case of familial neuronal intranuclear inclusion disease with dementia and neuropathy. *Intern Med*. 2018;57(23):3459-3462.
12. Nejo T, Tanaka S, Ikemura M, Nomura M, Takayanagi S, Shin M, Ushiku T, Shibahara J, Saito N, Mukasa A. Maffucci

- syndrome complicated by three different central nervous system tumors sharing an IDH1 R132C mutation: case report. *J Neurosurg.* 2018. [Epub ahead of print]
13. Kume A, Yamashita H, Nishida M, Abe H, Fukayama M, Seto Y. A mass-forming cystic appearance of peritoneal recurrence of gastric adenocarcinoma *Journal of Cancer Research and Practice* 2018;5(4): 169-171.
  14. Sawada N, Nakao T, Daimon M, Nawata K, Tanaka M, Komuro I. Multiple calcified amorphous tumors in a patient with end-stage renal disease. *J Echocardiogr.* 2019. [Epub ahead of print]
  15. Saito K, Nakai Y, Ushiku T, Saito T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Koike K. Successful diagnosis of primary peritoneal serous carcinoma by endoscopic ultrasound-guided through-the-needle forceps biopsy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019. [Epub ahead of print]
  16. Abe M, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Abe T, Fujihara Y, Amano Y, Zong L, Wang CP, Kubo E, Inaki R, Kinoshita N, Yamashita S, Takai D, Ushijima T, Nagase T, Hoshi K Identification of a metastatic lung adenocarcinoma of the palate mucosa through genetic and histopathological analysis: a rare case report and literature review. *BMC Cancer.* 2019;19(1):52.
  17. Fukayama M, Asano Y, Shinozaki-Ushiku A, Sato S. Estrogen dermatitis: Case report and examination of estrogen receptor- $\beta$  in the skin. *J Dermatol.* 2019. [Epub ahead of print]
  18. Hakozaki M, Ito S, Fujii T, Kiya Y, Udagawa H, Fukayama M, Fukusato T. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with angiosarcomatoid change: A case report with immunohistochemical study. *Pathol Int.* 2019;69(2):110-116.
  19. Watanabe K, Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Kohsaka S, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Spontaneous Transdifferentiation from Small Cell Lung Carcinoma to Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2019;14(2):e31-e34.
  20. Kadowaki H, Amiya E, Hoshino Y, Tamura M, Uehara M, Nakayama A, Nawata K, Domoto Y, Saeki T, Ono M, Komuro I. Enormous Aneurysm in Coronary Artery Fistula With Immunoglobulin G4-Related Disease. *Can J Cardiol.* 2019;35(2):230.e1-230.e3.
  21. Hirakawa Y, Miura R, Sasaki Y, Yoshida Y, Mimura I, Katsura M, Shintani-Domoto Y, Ogawa M, Hayashi A, Nangaku M. Nutcracker Syndrome with the Superimposition of Thin Basement Membrane Syndrome. *Intern Med.* 2019;58(3):411-414.
  22. Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, Nishi H, Honda K, Hinata M, Toyama K, Nangaku M, Kurokawa M. Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease. *Ann Hematol.* 2019. [Epub ahead of print]

# 角膜移植部

## 部長・教授

相原 一

## 副部長・講師

宮井 尊史

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kakumaku.html>

## 沿革と組織の概要

角膜移植部は角膜移植手術の実施と角膜に関する研究の発展、進歩を目的として昭和51年に東大病院中央診療施設内に設置された部である。構成は部長（教授：相原 一）、副部長（講師：宮井 尊史）2名からなる。

## 診療

診療は眼科診療科の一部として運営され、特に角膜移植および角膜疾患に関する診察、治療を重点的に担当しているが、眼科のスタッフとして眼科の一般診察も担当している。

専門外来としては月曜（午後）、水曜（午前）、木曜（午前）、金曜日（午前）に角膜外来を担当し、角膜疾患全般の外来診療および角膜移植手術の適応の決定、術後の管理を行っている。また、円錐角膜や角膜移植などの角膜の特殊症例に対するコンタクトレンズ外来や円錐角膜に対する新しい治療である角膜クロスリンクを行う円錐角膜外来は毎週木曜（午後）に行われている。平成30年の角膜移植は73件であった。従来の全層角膜移植に加えて、角膜移植の最も多い適応疾患である水疱性角膜症に対しては、角膜内皮移植を導入し、良好な結果を得ている。移植提供眼は保存期間内に可能な限り速やかに移植手術を行う必要があるため、原則として臨時（救急）手術として

行っている。

角膜移植部の活動として、附属病院での角膜移植手術の実施以外に、各地のアイバンクの協力のもとに提供眼の摘出、医学的検査、移植眼を必要としている他の医療機関への眼球の再送があげられる。患者の希望により一部海外アイバンクの角膜を使用する角膜移植も実施している。さらに、現在当移植部では角膜移植手術の安全性と術後成績を向上させるため、以下の点について重点的に検討を行っている。

- 1) 角膜提供者の感染症、特に肝炎ウイルス、梅毒、その他感染症の判明率の向上、提供者の生前の病歴については、当該医療機関への問い合わせを徹底し、また動脈血採血による検査を組み合わせることでほぼ100%の判明率が得られている。
- 2) 全層角膜移植術、表層角膜移植術および角膜内皮移植術などの手術成績の評価を定期的に行っている。
- 3) 各種角膜移植術の術後成績に影響を及ぼす因子の検討を行っている。

## 教育

学生への講義としてクリニカルクラークシップで角膜疾患および角膜移植に関する教育を担当している。各地域の眼科医に対して、角膜に対する

最新の診断、治療法に関する啓蒙活動を行うほか、大学の研修医、助教、および角膜専門外来を担当する臨床医に対しては、実践的な角膜診療についての教育を行っている。

7(6):37.doi: 10.1167/tvst.7.6.37. eCollection 2018 Nov.

## 研 究

角膜移植部では角膜内皮移植の術後成績についての臨床研究、角膜クロスリンキングの術後成績についての臨床研究、前眼部 OCT を用いた角膜のバイオメトリーに関する臨床研究をおこなっており、また角膜血管新生や遺伝性角膜疾患に対する核酸医薬の点眼剤の開発、遺伝性角膜疾患に対する遺伝子解析・遺伝子治療の開発なども行われている。

## 出版物等

- 1: Miyai T. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy and Mitochondria. *Cornea*. 2018 Nov;37 Suppl 1: S74-S77.
- 2: Yoshida J, Murata H, Miyai T, Shirakawa R, Toyono T, Yamagami S, Usui T. Characteristics and risk factors of recurrent keratoconus over the long term after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Dec; 256(12):2377-2383
- 3: Omoto T, Sakisaka T, Toyono T, Yoshida J, Shirakawa R, Miyai T, Yamagami S, Usui T. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty for Failed Penetrating Keratoplasty: Influence of the Graft-Host Junction on the Graft Survival Rate. *Cornea*. 2018 Apr;37(4):462-465
- 4: Ohtomo K, Arita R, Shirakawa R, Usui T, Yamashita H, Seto Y, Yamagami S; TS-1 Multicenter Study Group. Quantitative Analysis of Changes to Meibomian Gland Morphology Due to S-1 Chemotherapy. *Trans Vis Sci Technol*. 2018 Dec 28;

# 無菌治療部

## 部長

黒川峰夫

## 講師

樋渡光輝

## 助教

遠山和博、牧宏彰

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/mukin/>

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

## 沿革と組織の概要

無菌治療部は1995年6月に院内措置によって設置され、1996年5月に文部省(当時)により正式に東大病院中央診療施設として承認されました。発足時は入院棟B(旧北病棟)8階に無菌室8室(8床)を有する無菌病棟が設置されましたが、その後入院棟A5階にやはり8室(8床)の無菌室を有する無菌病棟が設備されました。2018年1月に入院棟B8階に移転し、造血幹細胞移植を中心とした医療を行っています。無菌治療部のスタッフの数は、部長1、講師1、助教2です。

## 診療

同種および自家造血幹細胞移植を中心とした診療を行っています。1995年以降2017年末まで約1000例の造血幹細胞移植を行ってきました。尚、1996年に骨髄移植財団認定施設、1998年に国際間骨髄移植認定施設、2000年にHLAミスマッチ骨髄移植認定施設となっています。2017年には自家造血幹細胞移植が17件、同種造血幹細胞移植(臍帯血移植を含む)が26件実施されました。このうち、小児患者に対する移植は8件(同種造

血幹細胞移植)でした。成人患者(あるいはドナー)については血液・腫瘍内科が、小児患者(あるいはドナー)については小児科(血液腫瘍グループ)が担当科となり、両科・グループが緊密に無菌治療部スタッフと連携をとりながら診療にあたっています。また、末梢血幹細胞採取に関しては輸血部スタッフと、骨髄採取に関しては手術部スタッフと、放射線照射には放射線科スタッフとの連携が重要であり、その他無菌集中治療に関係する各診療科・診療部との緊密な協力のもとに運営されています。

## 自家・同種造血幹細胞移植

(骨髄・末梢血幹細胞、臍帯血)

自家造血幹細胞移植は化学療法後の骨髄回復期に患者様の末梢血または骨髄から造血幹細胞を採取凍結し、改めて大量化学療法・放射線療法をした後に、造血幹細胞を輸注する治療法です。さらに、他人の造血幹細胞を大量化学療法・放射線療法後に移植する同種移植も患者様の病態に応じて積極的に行っています。もとなる造血幹細胞としては血縁者・骨髄バンク・臍帯血などあらゆる種類のものから患者様の状態とご希望に基づいて

最適なものを選択し使用します。

### 高齢者移植

同種造血幹細胞移植は、疾患の治癒まで期待できる非常に有効な治療法ではありますが、大量化学療法・放射線療法などの治療に関連した副作用、合併症により、高齢者においてはその適応が制限されています。しかし近年、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植（ミニ移植）の確立や、支持療法の進歩に伴い、高齢者に対する移植適応は拡大しています。無菌治療部においては、倫理委員会の承認を得て、55-60歳以上の高齢者に対する同種造血幹細胞移植を積極的に行っており、疾患予後の改善を目指しています。

### 教育

無菌治療部のスタッフは、M2を対象とする血液内科学系統講義、M3を対象とするクリニカルクラークシップといった学生教育においても、血液・腫瘍内科および小児科・血液腫瘍グループのメンバーと共同して取り組んでいます。

### 研究

新しい造血幹細胞移植法開発を目指した臨床的および基礎的研究に重点を置いています。造血幹細胞の生成・維持機構の解明、造血器腫瘍発症機構の研究を行っています。さらにはリプログラミング技術を用いた造血器腫瘍細胞のiPS細胞化の研究を行っています。また、特に小児領域では、乳児白血病、神経芽細胞腫や横紋筋肉腫などの固形腫瘍の発症機構の研究に注力しています。

### 出版物等

- Hiwatari M, Seki M, Akahoshi S, Yoshida K, Miyano S, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Ogawa S, Takita J. Molecular studies reveal MLL-MLLT10/AF10 and ARID5B-MLL gene fusions displaced in a case of infantile acute lymphoblastic leukemia with complex karyotype. *Oncol Lett.* 2017; 14:2295-2299.
- Yanada M, Yano S, Kanamori H, Gotoh M, Emi N, Watakabe K, Kurokawa M, Nishikawa A, Mori T, Tomita N, Murata M, Hashimoto H, Henzan H, Kanda Y, Sawa M, Kohno A, Atsuta Y, Ichinohe T, Takami A. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58:1061-1067.
- Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Ohashi K, Fukuda T, Hidaka M, Kobayashi N, Iwato K, Sakura T, Onizuka M, Ozawa Y, Eto T, Kurokawa M, Kahata K, Uchida N, Atsuta Y, Mizuta S, Kako S. Improved prognosis with additional medium-dose VP16 to CY/TBI in allogeneic transplantation for high risk ALL in adults. *Am J Hematol.* 2018; 93:47-57.
- Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, Sato Y, Nakazawa A, Suzuki H, Yoshida K, Seki M, Hiwatari M, Isobe T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Koh K, Hanada R, Oka A, Hayashi Y, Ohira M, Kamijo T, Nagase H, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Ogawa S, Takita J. Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. *Oncotarget.* 2017; 8: 107513-107529.
- Watanabe K, Kato M, Ishimaru T, Hiwatari M, Suzuki T, Minosaki Y, Takita J, Fujishiro J, Oka A. Perioperative management of severe congenital protein C deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017; 28:646-649.

# 光学医療診療部

## 准教授

中井 陽介

## 助教

吉田俊太郎

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kogaku/index.html>

## 沿革と組織の概要

病院検査部に所属していた内視鏡部門は、1996年4月より院内措置として、1997年4月より正式に光学医療診療部として独立した。消化管内視鏡検査を中心に年間約2万件の内視鏡が行われている。専任教員は准教授1名、助教1名であるが、消化器内科、胃食道外科、大腸肛門外科、肝胆膵外科、呼吸器内科・外科、耳鼻咽喉科、女性外科等の医師が各分野の内視鏡診断・治療を担当している。

## 診療

上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査、気管支鏡検査、喉頭鏡検査、婦人科検査等が行われている(表1)。近年は、各内視鏡分野において緩やかに検査件数の増加がみられる。特に消化管内視鏡では、より精度の高い画像強調拡大観察による診断内視鏡、消化管腫瘍に対する内視鏡的粘

膜下層剥離術などの治療内視鏡の件数が増加している。この他に、光学医療診療部では、外来、手術室、放射線部等、他部門で使用される全ての内視鏡の洗浄消毒を行っている。2018年度より人間ドックにおける内視鏡検査は、予防医学センターへ移行されている。

## 教育

光学医療診療部を使用する各診療科における学生教育の一部として、内視鏡に関する教育を光学医療診療部で行っている。卒後教育については、各診療科の教育プログラムに沿って、内視鏡の研究が行われている。

## 研究

光学医療診療部を使用する各診療科と共同で、多岐にわたる研究を行っている。

c

表 1. 光学医療診療部検査件数の年次推移

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
上部内視鏡	10682	10556	10963	11376	11840	11740	11874	11944	11490	11699 (2177)
下部内視鏡	4996	5152	5208	5688	6000	6043	6394	6814	5921	5530 (109)
気管支鏡	226	255	197	196	169	218	228	362	350	316
ERCP	959	943	1072	956	912	1035	946	1206	1137	1057
超音波内視鏡	518	551	630	698	763	766	882	1084	1023	923
小腸内視鏡	181	181	282	282	375	396	310	86	304	138
耳鼻咽喉科	75	70	108	83	128	102	105	125	114	92
婦人科	307	361	378	365	404	327	295	417	430	414
合計	17944	18069	18838	19644	20591	20627	21034	22038	20769	20169

\* ( ) 内件数は予防医学センターにおいて実施

## 出版物等

1. Niikura R, Yamada A, Maki K, Nakamura M, Watabe H, Fujishiro M, Oka S, Esaki M, Fujimori S, Nakajima A, Ohmiya N, Matsumoto T, Tanaka S, Koike K, Sakamoto C Associations between drugs and small-bowel mucosal bleeding: Multi-center capsule-endoscopy study. Dig Endosc. 2018 Jan;30(1):79-89.
  2. Kodashima S, Tanaka K, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H. First progress report on the Japan Endoscopy Database project. Dig Endosc. 2018 Jan;30(1):20-28
  3. Matsuda K, Tanaka K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M,
- \*
4. Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K,

- Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Tajiri H. Design paper: Japan Endoscopy Database (JED): A prospective, large database project related to gastroenterological endoscopy in Japan. Dig Endosc. 2018 Jan; 30(1):5-19
5. Kinoshita Y, Kato M, Fujishiro M, Masuyama H, Nakata R, Abe H, Kumagai S, Fukushima Y, Okubo Y, Hojo S, Kusano M. Efficacy and safety of twice-daily rabeprazole maintenance therapy for patients with reflux esophagitis refractory to standard once-daily proton pump inhibitor: the Japan-based EXTEND study. J Gastroenterol. 2018 Jul;53(7):834-844
  6. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for Helicobacter pylori: a retrospective cohort analysis. Gut. 2018 Oct;67(10):1908-1910
  7. Arakawa K, Hata K, Yamamoto Y, Nishikawa T, Tanaka T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Yoshida M, Fukuhara H, Fujishiro M, Morikawa T, Yamasoba T, Koike K, Fukayama M, Watanabe T. Nine primary malignant neoplasms-involving the esophagus, stomach, colon, rectum,

- prostate, and external ear canal-without microsatellite instability: a case report. *BMC Cancer*. 2018 Jan 4;18(1):24.
8. Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, Ishihara S, Shichijo S, Ozawa T, Ohnishi T, Fujishiro M, Matsuo K, Fujisaki J, Tada T. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer*. 2018 Jul;21(4):653-660.
  9. Mizutani H, Ono S, Ushiku T, Kudo Y, Ikemura M, Kageyama N, Yamamichi N, Fujishiro M, Someya T, Fukayama M, Koike K, Onodera H. Transparency-enhancing technology allows three-dimensional assessment of gastrointestinal mucosa: A porcine model. *Pathol Int*. 2018 Feb;68(2):102-108.
  10. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Konishi M, Suzuki N, Ihara S, Yamada A, Ushiku T, Fujishiro M, Fukayama M, Koike K. Distinct Chemopreventive Effects of Aspirin in Diffuse and Intestinal-Type Gastric Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 May;11(5):279-286
  11. Ohki D, Tsuji Y, Shinozaki T, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Kinoshita H, Niimi K, Ono S, Hayakawa Y, Yoshida S, Yamada A, Kodashima S, Yamamichi N, Hirata Y, Ushiku T, Fujishiro M, Fukayama M, Koike K. Sessile serrated adenoma detection rate is correlated with adenoma detection rate. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Mar 15;10(3):82-90.
  12. Niikura R, Yamada A, Hirata Y, Hayakawa Y, Takahashi A, Shinozaki T, Takeuchi Y, Fujishiro M, Koike K. Efficacy of Vonoprazan for Gastroesophageal Reflux Symptoms in Patients with Proton Pump Inhibitor-resistant Non-erosive Reflux Disease. *Intern Med*. 2018 Sep 1;57(17):2443-2450
  13. Niikura R, Nagata N, Yamada A, Doyama H, Shiratori Y, Nishida T, Kiyotoki S, Yada T, Fujita T, Sumiyoshi T, Hasatani K, Mikami T, Honda T, Mabe K, Hara K, Yamamoto K, Takeda M, Takata M, Tanaka M, Shinozaki T, Fujishiro M, Koike K. A multicenter, randomized controlled trial comparing the identification rate of stigmata of recent hemorrhage and rebleeding rate between early and elective colonoscopy in outpatient-onset acute lower gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Apr 3;19(1):214.
  14. Mitsui T, Yamashita H, Aikou S, Niimi K, Fujishiro M, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar 16;3:17
  15. Takiyama H, Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Shichijo S, Nomura S, Miura M, Tada T. Automatic anatomical classification of esophagogastroduodenoscopy images using deep convolutional neural networks. *Sci Rep*. 2018 May 14; 8(1):7497.
  16. Tsuji Y, Sakaguchi Y, Fujishiro M, Koike K. Preventive measures against stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection: Halfway through the journey to the best method. *Dig Endosc*. 2018 Sep; 30(5):600-601.
  17. Sakaguchi Y, Yamamichi N, Tomida S, Takeuchi C, Kageyama-Yahara N, Takahashi Y, Shiogama K, Inada KI, Ichinose M, Fujishiro M, Koike K. Identification of marker genes and pathways specific to precancerous duodenal adenomas and early stage adenocarcinomas. *J Gastroenterol*. 2019 Feb; 54(2):131-140.
  18. Minatsuki C, Yamamichi N, Inada KI, Takahashi Y, Sakurai K, Shimamoto T,

- Tsuji Y, Shiogama K, Kodashima S, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Niwa T, Ohata K, Matsuhashi N, Ichinose M, Fujishiro M, Tsutsumi Y, Koike K. Expression of Gastric Markers Is Associated with Malignant Potential of Nonampullary Duodenal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2018 Oct;63(10):2617-2625.
19. Matsuda R, Yamamichi N, Shimamoto T, Sumida H, Takahashi Y, Minatsuki C, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Saito I, Kataoka Y, Asada-Hirayama I, Kakimoto H, Yakabi S, Takeuchi C, Matsumoto Y, Tamaki Z, Fujishiro M, Asano Y, Sato S, Koike K. Gastroesophageal Reflux Disease-Related Disorders of Systemic Sclerosis Based on the Analysis of 66 Patients. *Digestion.* 2018;98(4):201-208.
20. Suzuki H, Takizawa K, Hirasawa T, Takeuchi Y, Ishido K, Hoteya S, Yano T, Tanaka S, Endo M, Nakagawa M, Toyonaga T, Doyama H, Hirasawa K, Matsuda M, Yamamoto H, Fujishiro M, Hashimoto S, Maeda Y, Oyama T, Takenaka R, Yamamoto Y, Naito Y, Michida T, Kobayashi N, Kawahara Y, Hirano M, Jin M, Hori S, Niwa Y, Hikichi T, Shimazu T, Ono H, Tanabe S, Kondo H, Iishi H, Ninomiya M; Ichiro Oda for J-WEB/EGC group. Short-term outcomes of multicenter prospective cohort study of gastric endoscopic resection: 'Real-world evidence' in Japan. *Dig Endosc.* 2019 Jan;31(1):30-39
21. Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Ozawa T, Ishihara S, Kumagai Y, Fujishiro M, Maetani I, Fujisaki J, Tada T. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointest Endosc.* 2019 Jan;89(1):25-32.
22. Nakayama C, Yamamichi N, Tomida S, Takahashi Y, Kageyama-Yahara N, Sakurai K, Takeuchi C, Inada KI, Shiogama K, Nagae G, Ono S, Tsuji Y, Niimi K, Fujishiro M, Aburatani H, Tsutsumi Y, Koike K. Transduced caudal-type homeobox (CDX) 2/CDX1 can induce growth inhibition on CDX-deficient gastric cancer by rapid intestinal differentiation. *Cancer Sci.* 2018 Dec;109(12):3853-3864.
23. Oda I, Hoteya S, Fujishiro M. Status of Helicobacter pylori infection and gastric mucosal atrophy in patients with gastric cancer: Analysis based on the Japan Endoscopy Database. *Dig Endosc.* 2019 Jan;31(1):103
24. Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Saito H, Kumagai Y, Shichijo S, Aoyama K, Tada T. Novel computer-assisted diagnosis system for endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2019 Feb;89(2):416-421.e1.
25. Niikura R, Yamada A, Fujishiro M, Tanaka K, Matsuda K, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kato M, Kida M, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Ryozaawa S, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, Fujimoto K, Uemura N, Kaminishi M, Shinozaki T, Tajiri H, Koike K. The Effects of Direct Oral Anticoagulants, Warfarin, Aspirin and Thienopyridine on the Performance of Immunochemical, Faecal, Occult Blood Tests. *Digestion.* 2018 Nov 8:1-10
26. Rokutan H, Abe H, Nakamura H, Ushiku T, Arakawa E, Hosoda F, Yachida S, Tsuji Y, Fujishiro M, Koike K, Totoki Y, Fukayama M, Shibata T. Initial and crucial genetic events in intestinal-type gastric intramucosal neoplasia. *J Pathol.* 2019 Apr; 247(4):494-504.

27. Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, Aoyama K, Endo Y, Ozawa T, Hirasawa T, Yoshio T, Ishihara S, Fujishiro M, Tamaru JI, Mochiki E, Ishida H, Tada T. Diagnosis using deep-learning artificial intelligence based on the endocytoscopic observation of the esophagus. *Esophagus*. 2019 Apr;16(2):180-187.
28. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Tanaka S, Koike K, Tada T. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb;89(2):357-363.e2
29. Nishioka Y, Yoshioka R, Gonoï W, Sugawara T, Yoshida S, Hashimoto M, Shindoh J. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an objective substitute for CT morphologic response criteria in patients undergoing chemotherapy for colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 May;43(5):1152-1158.
30. Toyoshima O, Hata K, Yoshida S, Arita M. New-generation chromoendoscopy may increase confidence in the DISCARD2 study. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1742-1743.
31. Yamamoto S, Ikeda M, Fujimoto F, Okamoto K, Wakabayashi Y, Sato T, Tatsuno K, Kaburaki T, Yoshida S, Okugawa S, Koike K, Moriya K. Bilateral Candida endophthalmitis accompanying Candida lusitanae bloodstream infection: A case report. *J Infect Chemother*. 2018 Feb;24(2):147-149.
32. Toyoshima O, Tanikawa C, Yamamoto R, Watanabe H, Yamashita H, Sakitani K, Yoshida S, Kubo M, Matsuo K, Ito H, Koike K, Seto Y, Matsuda K. Decrease in PSCA expression caused by Helicobacter pylori infection may promote progression to severe gastritis. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(3):3936-3945.
33. Toyoshima O, Nishizawa T, Arita M, Kataoka Y, Sakitani K, Yoshida S, Yamashita H, Hata K, Watanabe H, Suzuki H. Helicobacter pylori infection in subjects negative for high titer serum antibody. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 7;24(13):1419-1428.
34. Sakitani K, Nishizawa T, Arita M, Yoshida S, Kataoka Y, Ohki D, Yamashita H, Isomura Y, Toyoshima A, Watanabe H, Iizuka T, Saito Y, Fujisaki J, Yahagi N, Koike K, Toyoshima O. Early detection of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication due to endoscopic surveillance. *Helicobacter*. 2018 Aug;23(4):e12503.
35. Nishioka Y, Shindoh J, Inagaki Y, Gonoï W, Mitsui J, Abe H, Yoshioka R, Yoshida S, Fukayama M, Tsuji S, Hashimoto M, Hasegawa K, Kokudo N. Host MICA Polymorphism as a Potential Predictive Marker in Response to Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Dig Dis*. 2018;36(6):437-445
36. Tomita M, Saito S, Makimoto S, Yoshida S, Isayama H, Yamada T, Matsuzawa T, Enomoto T, Kyo R, Kuwai T, Hirata N, Shimada M, Hirakawa T, Koizumi K, Saida Y. Self-expandable metallic stenting as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction: pooled analysis of 426 patients from two prospective multicenter series. *Surg Endosc*. 2019 Feb;33(2):499-509.
37. Kuwai T, Yamaguchi T, Imagawa H, Yoshida S, Isayama H, Matsuzawa T, Yamada T, Saito S, Shimada M, Hirata N, Sasaki T, Koizumi K, Maetani I, Saida Y. Factors related to difficult self-expandable metallic stent placement for malignant colonic obstruction: A post-hoc analysis of a

---

multicenter study across Japan. Dig Endosc. 2019 Jan;31(1):51-58.

38. Ishibashi R, Niikura R, Obana N, Fukuda S, Tsuboi M, Aoki T, Yoshida S, Yamada A, Hirata Y, Koike K. Prediction of the Clinical Outcomes of Sigmoid Volvulus by Abdominal X-Ray: AXIS Classification System. Gastroenterol Res Pract. 2018 Nov 15;2018: 8493235

# 血液浄化療法部

## 教授

南学正臣

## 講師

松本明彦

浜崎敬文

## 特任臨床医

一色玲

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/touseki/>

## 沿革と組織の概要

本部門は本院中央診療施設の一つとして平成12年に設置、稼働するようになったもので、東京大学医学部附属病院としては比較的新しい部門の一つである。従来、腎不全は各科でそれぞれ対応してきたが、このような対応は設備・人的資源の面から非効率的であるため、関係各科の連携を企図して設立された。

平成18年12月より中央診療棟2での診療を新たに開始し、現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室1床を含む12床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し、血液透析のみならず、血漿交換療法、免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で、機器情報・生体情報・会計情報を電子情報として確保し、当院の院内システムとの情報のリンクを可能とした。同時に当部門が業務担当しているICUでの持続的血液濾過透析、血漿交換等の機器情報・生体情報についても、多方面よりモニターを可能とするプラットフォームを作製した。更に、機器統一を図ることで、高度の安全性・透明性・教育性を確保している。

## 診療

末期腎不全の透析導入、各科に検査・治療目的で入院した維持血液透析患者の入院透析、ICUの急性腎障害症例等への持続的血液濾過透析及び血液透析、神経疾患・自己免疫疾患・固形臓器移植（肝移植や腎移植など）前後の血漿交換、免疫吸着療法、血球成分除去療法など多彩な血液浄化療法を行っている。腹膜透析の導入および維持管理も腎臓・内分泌内科と連携しながら積極的に行っている。また、担癌患者などの難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法（CART）を各科と協力の上で行っている。国際的にはAKIN（Acute Kidney Injury Network）、ADQI（Acute Dialysis Quality Initiative）に参加している。

## 教育

卒前教育はM2の系統講義等を行っており、内容は、急性腎障害及び急性腎不全の病態の理解と重症度分類や鑑別診断の運用である。急性腎障害は、我が国で年間約100万症例が高齢者を中心に発症していると推定され、慢性腎臓病化しやすいため、近年注目を集めている。BSLは血液浄化療法部としては行っていないが、腎臓・内分泌内科

での教育における腎不全治療に関しての内容を担当している。卒後研修教育では、後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から、日々行われている持続的血液濾過療法、血漿交換、DFPP, LCAP, GCAP などの特殊治療における病態の把握と処方決め方を実践的に教えており、これらをアフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの2部構成にマニュアル化した。中国の基幹病院・大学病院からのニーズに応えるべく中文化も完了した。また、救急部・集中治療部との合同で臨床研究者育成プログラムに Critical care nephrology コースを推進している。

## 研究

当院の特殊性を生かして、肝移植後に血漿交換療法を行った症例における予後を決める因子の解明を移植外科の協力の下に行った。また、救急部・集中治療部や他施設と連携しながら、ICUにおける急性腎障害や CRRT 症例における、バイオマーカーを中心とした予後予測因子の同定を行っている。更に、ネフローゼ症候群感受性遺伝子に関与する Genome wide association study 及びその機能解析、関連解析が進行している。腎代替療法導入期の因子と長期予後との関連を明らかにするための研究を進めている。Cardio-renal-anemia syndrome は進行性腎障害における臨床的なトピックスのひとつであるが、その存在を基礎的に解明した研究はないため、動物実験モデルでの証明を行った。基礎研究では、急性腎障害の病態解明、急性腎障害モデルを用いた再生医療の研究、マウス進行性腎障害モデルの樹立等をおこない、ヒト型 L-FABP を中心とした腎疾患バイオマーカーと病態の分子生物学的、生理学的研究、疫学研究、更には尿バイオマーカーによる国際協力を広く行っている。

## 出版物等

1. Yoshida T, Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshimoto K, Hamasaki Y, Noiri E, Morimura N, Nangaku M, Doi K. Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. *Nephrology (Carlton)*. 24, 287-293 (2019).
2. Miyamoto Y, Hamasaki Y, Matsumoto A, Doi K, Noiri E, Nangaku M. Prediction of immunoglobulin M reduction via therapeutic dose of simple plasma exchange and double filtration plasmapheresis using membrane separation in patients with hyperviscosity syndrome caused by Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Apher*. 33, 611-615 (2018).
3. Nakamura Y, Kurata Y, Hamasaki Y, Nangaku M. Extraperitoneal Placement of a Peritoneal Dialysis Catheter. *Intern Med*. 58, 147-148 (2019).
4. Isshiki R, Asada T, Sumida M, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Doi K. Modest Impact of Serial Measurements of Acute Kidney Injury Biomarkers in an Adult Intensive Care Unit. *Nephron*. 139, 243-253 (2018).
5. Matsuura R, Srisawat N, Claire-Del-Granado R, Doi K, Yoshida T, Nangaku M, Noiri E. Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 3, 677-683 (2018)
6. Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Isshiki R, Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Morimura N, Doi K. Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care*. 8, 8 (2018)
7. Komaru Y, Inokuchi R, Ueda Y, Nangaku M, Doi K. Use of the anion gap and intermittent

- hemodialysis following continuous hemodiafiltration in extremely high dose acute-on-chronic lithium poisoning: A case report. *Hemodial Int.* 22, E15-E18 (2018)
8. Iwagami M, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Noiri E, Nangaku M, Doi K. Impact of end-stage renal disease on hospital outcomes among patients admitted to intensive care units: A retrospective matched-pair cohort study. *Nephrology (Carlton)*. 22, 617-623 (2017)
  9. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis. *Blood Purif.* 42, 9-17 (2016)
  10. Isshiki R, Asada T, Sato D, Sumida M, Hamasaki Y, Inokuchi R, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E, Doi K. Association of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin With Long-Term Renal Outcomes in ICU Survivors: A Retrospective Observational Cohort Study. *Shock*. 46, 44-51 (2016)
  11. Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Doi K. IMPACT OF CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY INTENSITY ON SEPTIC ACUTE KIDNEY INJURY. *Shock*. 45, 133-138 (2016)
  12. Hasegawa S, Kato H, Hamasaki Y, Koiwa T, Nangaku M. Positron emission tomography in the diagnosis of cyst infections. *Kidney Int.* 91, 759 (2017)
  13. Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, Negishi K, Sugaya T, Nangaku M, Noiri E. Interstitial renal fibrosis due to multiple cisplatin treatments is ameliorated by semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibition. *Kidney Int.* 89, 374-385 (2016)
  14. Yamashita T, Noiri E, Hamasaki Y, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Erythropoietin concentration in acute kidney injury is associated with insulin-like growth factor-binding protein-1. *Nephrology (Carlton)*. 21, 693-699 (2016)
  15. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant*. 30, 988-995 (2015)
  16. Okamoto K, Honda K, Doi K, Ishizu T, Katagiri D, Wada T, Tomita K, Ohtake T, Kaneko T, Kobayashi S, Nangaku M, Tokunaga K, Noiri E. Glypican-5 Increases Susceptibility to Nephrotic Damage in Diabetic Kidney. *Am J Pathol.* 185, 1889-1898 (2015)
  17. Sumida M, Doi K, Ogasawara E, Yamashita T, Hamasaki Y, Kariya T, Takimoto E, Yahagi N, Nangaku M, Noiri E. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Dynamin-Related Protein-1 in Acute Cardiorenal Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 26, 2378-2387 (2015)
  18. Shimizu K, Doi K, Imamura T, Noiri E, Yahagi N, Nangaku M, Kinugawa K. Ratio of urine and blood urea nitrogen concentration predicts the response of tolvaptan in congestive heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 20, 405-412 (2015)
  19. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Choice of renal replacement therapy modality in intensive care units: data from a Japanese Nationwide Administrative Claim Database. *J Crit Care.* 30, 381-385 (2015)

- 
20. Hanafusa N, Torato T, Katagiri D, Usui T, Matsumoto A, Noiri E, Nangauku M. Deep vein puncture under ultrasonographic guidance-an alternative approach for vascular access of apheresis therapies. *J Clin Apher.* 30, 380-381 (2015)
  21. Ito T, Hanafusa N, Iwase S, Noiri E, Nangaku M, Nakagawa K, Miyagawa K. Effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) on symptom relief of malignancy-related ascites. *Int J Clin Oncol.* 20, 623-628 (2015)

# 地域医療連携部

## 教授（部長）

笠井清登（兼任）

## 准教授（副部長）

住谷昌彦（兼任）

## 助教

稲島司

ホームページ <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/chikiiryou/>

## 沿革と組織の概要

1997年4月に退院支援専門部署として「医療社会福祉部」が医学部附属病院内に設置され、2000年4月全国国立大学で初めて正式に認可されました。2005年4月に紹介患者の外来受診の支援を開始し、部署の名称を「地域医療連携部」に改めました。

## 診療

「受診支援（紹介・前方支援）」地域医療機関から紹介された患者の外来受診を前方連携として支援しています。受診予約、受診手続き、資料作成・送付、返書などの諸手続を行っています。現在、一般初診の外来枠の他、専門外来枠、医師個人枠の受付も行っています。

「退院支援（逆紹介・後方連携）」退院が困難な入院患者の地域への円滑な移行を支援しています。医療依存度の高い重症、難病の患者が多く、在宅では往診医や訪問看護の調整、転院では一般床やホスピス（緩和ケア病棟）への支援が増加しています。

「在宅療養支援（在宅支援外来）」外来に通院している患者の在宅療養を支援するために、2003年1月より在宅支援外来を開設しています。在宅

サービスの導入や調整、また、在学が困難になった際の転院先や入所先を紹介しています。

「外来学紹介の機能強化」当院と地域医療機関の役割分担を明確化し、また、地域医療機関と連携して高度急性期医療を提供することに取組み、外来患者の逆紹介率は80%以上を維持しています。

## 教育

院外から社会福祉士履修コース学生を受入れ、教育活動に従事しています。

## 研究

- ・高度急性期病院における退院支援数の適正数の把握、
- ・重症、難病患者の就労支援についての研究、等に取り組んでいます。

# 臨床研究支援センター

## 教授（センター長）

南学 正臣（～4月）、森豊 隆志（5月～）

## 准教授（副センター長、P1ユニット長）

坂中 千恵

## 特任講師（副センター長）

上田 哲也（～9月）

## 助教

高田 宗典（～6月）、上村 夕香理、小栗 岳、川原 拓也

## 特任助教

澁谷 美穂子、上田 恵子

ホームページ <http://www.ut-crescent.jp/>

## 沿革と組織の概要

臨床研究支援センターの前身である臨床試験部は、平成13年4月、従来の「治験管理センター」（平成10年設置）を改組し、治験に加えて、研究者主導の臨床試験（自主臨床試験）をも支援する組織とした。さらに院内の臨床研究が盛んになるにつれ、多施設共同研究の事務局の支援、新規医療技術のエビデンス確立研究、トランスレーショナルリサーチ等と支援する臨床研究が多様化した。その多様化に対応し、支援をより充実させ臨床研究の円滑な実施を推進する基盤として、平成22年4月に臨床試験部を改組して臨床研究支援センターを設立した。

センター内には、院内での臨床試験の実施を支援する「サイト管理ユニット（従来の臨床試験部に相当）」と、多施設共同研究などの研究事務局を支援する「中央管理ユニット」を設置した。

サイト管理ユニットには「事務局部門」、「治験薬・安全性情報管理部門」、「コーディネーター部門」を設置した。中央管理ユニットには、従

来の「コンサルテーション部門」に加えて、「生物統計部門」と「データ管理部門」、「安全性情報部門」、「オペレーション部門」、「モニタリング部門」を設置した。

平成23年7月には、厚生労働省「早期・探索的臨床試験拠点（精神・神経疾患領域、医薬品）」に採択され、平成24年5月にfirst-in-human試験を含む臨床第I相試験を実施することが可能な施設（臨床試験棟、525 m<sup>2</sup>、13床）と組織（P1ユニット）を開設した。

これにより、臨床研究支援センターは、治験と治験以外の臨床研究を同一組織で支援し、臨床研究から治験へのシームレスな支援が可能な組織となった。

平成27年4月に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した規則・手順書の改訂を行い、東大病院のガバナンス機能強化を目的に臨床研究に係る機能の再配置として、平成27年1月に臨床研究ガバナンス部を設立し、その中に臨床研究支援センターとは独立した部署

として、監査信頼性保証室を設置した。また各診療科における臨床研究の品質向上を目指し、平成27年5月から各診療科員1-2名を臨床研究指導員として任命し、臨床研究支援センター兼務とすることで診療科内の指導・監督体制を強化した。次に審査支援と申請・実施支援を切り分け透明性を確保することを目的に、侵襲介入試験（特定臨床研究）の審査を平成28年4月より医学部倫理委員会に移管した（特定臨床研究倫理委員会）。病院にあるIRBは治験・医師主導治験のみを審査する治験審査委員会（IRB）となり、IRBの事務局は引き続き臨床研究支援センターが担うことになった。これに合わせて治験と特定臨床研究の規則類を新たに制定した。さらに、病院長のガバナンス体制として、特定臨床研究に関わる部署の人員で構成される特定臨床研究運営委員会、また外部より評価をうける特定臨床研究監査委員会を設置し、利益相反管理体制の強化、臨床研究に関わる者の教育受講整備、臨床研究支援センターと医療評価・安全部との連携による安全管理体制の基盤強化等の臨床研究に対する一元管理体制が評価され、平成28年3月に臨床研究中核病院の承認を得た。臨床研究中核病院として日本で第1例目となる患者申出療養対応を実施し、規則改定により中央IRBとして一括審査を可能とするなど継続して臨床研究中核病院としての役割を果たしている。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行に基づき、東大本部に特定認定再生医療等専門委員会を設置し、臨床研究支援センターがその申請支援と東大病院案件の事務局機能を担うこととなった。

また、臨床研究支援センターが幅広く関与する機能の強化を目指し、平成27年度に、ユニット外に教育研修部門、研究実施部門、大学病院ネットワーク推進部門を設置した。平成29年度は、サイト管理ユニットの治験薬・安全性情報管理部

門の安全性情報と中央管理ユニットの安全性情報を統合して新たに安全性情報部門としてユニット外に設置し、サイト管理ユニットに残る部門は名称を試験薬管理部門とした。さらにコンサルテーション部門もユニット外に移設した。平成29年度には、中央管理ユニット内に薬事戦略部門を新設した。

臨床研究支援センターでは、ガバナンス体制及び機能強化を目指し、一元管理担当、先進医療担当を新設し、臨床研究ガバナンス部と共同して適正な研究実施を管理している。

平成30年4月から施行された臨床研究法に対応するため、臨床研究施設事務局を新設し、また、臨床研究法対応のための総則、規則を制定し、運用を開始した。

平成31年3月現在の構成員は、教員は7名（教授1名、准教授1名、助教3名、特任助教2名）、サイト管理ユニット配属の専任職員は29名（薬剤師11名、看護師7名、臨床検査技師3名、臨床心理士3名、学術支援専門職員3名、事務員（派遣）2名）、中央管理ユニット配属の専任の職員は21名（特任専門員5名、特任専門職員1名、薬剤師1名、臨床検査技師1名、学術支援職員3名、医療技術職員4名、専門業務に従事する派遣職員5名、事務員（派遣）1名）、安全性情報部門は職員5名（薬剤師4名（うち2名は兼務）、事務員（派遣）1名）、P1ユニット配属の職員は19名（看護師9名、臨床検査技師8名、学術支援専門職員1名、事務員（派遣）1名）である。

## 診療・業務

臨床研究支援センターは、治験審査委員会の事務局業務を含め、申請前の相談から、実施の支援、試験の終了まで幅広い支援業務を行っている。

### <サイト管理ユニット>

サイト管理ユニットでは、臨床試験部時代の平成14年度より従来からの治験に加えて薬物治療

に関する介入等研究および未承認薬等の臨床使用に対する支援を開始した（未承認薬等の臨床使用に関しては平成 27 年より医学部倫理委員会に移行し、更に平成 30 年より未承認新規医薬品等評価委員会に移行。）。これらの質の向上を図るため、世界的標準である ICH-GCP を準用することとし、以下の指針、手順書、様式、手引き等を整備した。

- 1) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針（平成 28 年 4 月より特定臨床研究実施に関する指針）
- 2) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書（平成 28 年 4 月より特定臨床研究実施に関する手順書）
- 3) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き（平成 28 年 4 月より特定臨床研究の実施計画書作成の手引き）
- 4) 自主臨床試験等の説明文書・同意文書作成の手引き（平成 28 年 4 月より特定臨床研究の説明文書・同意文書作成の手引き）
- 5) 医師主導の治験ならびに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領

平成 21 年からは、すべての侵襲的介入試験を支援対象にしている。

治験についても、申請から承認までの期間を短縮し、かつ審査内容を充実させるために、委員会に先立ちプロトコル説明会を行っている。これにより、情報不足のために治験審査委員会で再審査となることはほぼ無くなった。

治験審査委員会事務局業務として、平成 30 年度治験については、新規申請 27 件、平成 29 年度からの継続申請 81 件、一部変更申請 359 件、重篤有害事象・安全性情報報告 974 件、終了・中止・中断報告 20 件、モニタリング・監査結果報告 94 件であった。介入等研究については、平成 30 年度に施行された臨床研究法における特定臨床研究を含めて新規申請 15 件、法施行前より実

施している介入等研究の法移行（経過措置）は、当院が主施設となる研究 19 件、当院が分担施設となる研究 35 件であった。

治験の新規申請に先立って行うプロトコル説明会は平成 30 年度にはのべ 25 回、自主臨床試験の申請前に行うコンサルテーションはのべ 29 回、ガイダンスは 66 回行った。研究の計画段階から専門的な助言を行うため、ガイダンスからの相談を推奨している。

臨床研究支援センターで試験薬等を管理・調剤するプロトコル数は、平成 30 年度医薬品治験 91 件、医療機器治験 4 件、製造販売後臨床試験 6 件、自主臨床試験 21 件、未承認薬の臨床使用 4 件、再生医療製品 4 件であった。処方枚数は、治験・製造販売後臨床試験 1672 件、自主臨床試験等 274 件であった。多施設共同試験の中央試験薬管理も 3 試験で担当し 7 回の発送を行った。二重盲検試験のマスキングを 1 件行った。

臨床研究コーディネーターは、平成 14 年度から医療機器を含む原則すべての治験・製造販売後臨床試験を担当している。また、平成 16 年度より医師主導型臨床研究についても一部の業務の支援を開始した。平成 17 年度には、医師主導型臨床研究に対し受益者負担によるコーディネーター支援の制度を整備した。平成 24 年度には、健康人を対象とした臨床薬理試験の支援を開始した。平成 29 年度からは、当院が主施設で実施する先進医療 B の臨床試験について支援を開始した。担当する年間のべ被験者数は、平成 30 年度 6122 人（外来 4,344 名+入院 1,778 名）であった。モニタリングおよび監査対応のべ件数は、平成 30 年度 873 件であった。

患者への啓発活動等の一環としては、患者向けホームページの更新、パンフレットの作成・外来各受付カウンター等への配置を行った。また、これらに被験者募集中の試験を掲載している。

また、患者相談・臨床倫理センター、がん相談

支援センター、地域医療連携部、医事課等と連携を図りながら、当院で実施中の治験や臨床研究に参加中もしくは参加を希望している患者もしくはその家族等からの相談対応を行っており、平成30年度の相談件数は244件であった。

#### ＜中央管理ユニット＞

中央管理ユニットは、平成22年度に設立され、平成23年度に開始された厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業などを活用して体制整備を行ってきた。平成26年12月に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠するため、平成27年度5月より、院内の臨床研究を、ガイドライン作成を目指す研究等（検証研究）とそれ以外（探索研究）に分類し、検証研究については中央管理ユニットで全面的に支援することにした。探索研究については、モニタリングとデータ管理を各診療科で実施することになったため、それを中央管理ユニットが管理監督するQC体制を開始した。平成30年度までの支援対象プロジェクトは累計57件である。内訳は医師主導治験21件（自施設13件）、先進医療B9件などである。また他施設支援は13件（うち医師主導治験8件）である。主要な成果の一つに小児用補助人工心臓がある。これは、平成24年2月に医師主導治験が開始され、平成26年11月に製造販売承認申請が行われて平成27年6月18日に承認を受けた。

#### ＜安全性情報部門＞

試験が安全に実施されるよう、重篤な有害事象報告の管理や安全性情報の報告支援などを行っている。

#### ＜PIユニット＞

P1ユニットは、平成24年5月の開設時より、様々な臨床薬理試験に対応できるようスタッフの研修、訓練を実施し、手順書・マニュアル類の整備、院内の各部署との連携体制の構築、健常被験者の募集に必要な準備を行い、平成24年10月か

らユニットでの試験を開始している。また、平成30年9月には、1月に新たに開院した入院棟Bの12階フロアに、30床（15床1室、5床3室）の臨床研究専用病棟として増床移転した。平成30年度は、アルツハイマー病のリスクを有する被験者を対象とした国際共同第II/III相治験を開始した。さらに、アルツハイマー病治療薬の患者対象第I相国際共同治験、アルツハイマー病患者・軽度認知障害対象の自主臨床観察試験、平成28年9月より開始された健常高齢成人を対象としたアルツハイマー病治療薬の第III相国際共同治験を引き続き実施中である。

#### ＜大学病院臨床試験アライアンス＞

平成18年2月に関東地区6国立大学（東京大学、新潟大学、群馬大学、筑波大学、東京医科歯科大学、千葉大学）の治験管理部門により、大学病院臨床試験アライアンス（UHCT Alliance）を設立した。平成19年2月には信州大学、平成25年2月には山梨大学、そして平成27年2月には東京大学医科学研究所附属病院が加わり8大学9病院となった。

平成26年4月より第2期の事業として臨床研究における教育・研修とシーズ開発における連携を強化する体制を構築するなど、さらなる展開を図った。

アライアンスの活動の一環として東京大学が担当し、臨床研究を支援するための臨床研究支援システム（UHCT ACReSS）を富士通と共同開発し、平成23年度運用を開始した。当システムは、研究者によるカスタム化が容易なシステムである。平成31年3月現在、281試験の臨床試験が本システムを使用して稼働中である。現在、クラウド化を検討し、アライアンス会員校以外の研究者への利用拡大を進めている。

また、「系統的臨床研究者・専門家の生涯学習研修」カリキュラム（CREDITS）を臨床研究支援センター内の教育・研修部門と共同で平成27年

度より策定した。現在、アライアンス会員校外の利用拡大を進めている。

アライアンス会員校のシーズ育成として、平成 27 年度より東京大学 TR 拠点地域ネットワークと連携した活動を開始した。

#### ＜国立大学附属病院臨床研究推進会議＞

平成 24 年 10 月には東京大学が中心となり国立大学病院臨床試験推進会議（のち国立大学附属病院臨床研究推進会議に改称）を立ち上げた。事務局は平成 24 年 7 月の設立準備会よりアライアンス事務局（東京大学内）が支援している。

推進会議は全国の国立大学病院の教育の共通プログラムの一つとして、アライアンスの教育カリキュラム（前述）を共有することを検討した。平成 28 年に国立大学附属病院長会議より各大学へ情報提供を行った。

医師主導臨床研究のフィジビリティ調査システムを構築し、国立大学附属病院の臨床研究推進の支援を開始した。

医師主導臨床研究契約書の雛形を作成し、国立大学附属病院長会議より各大学病院に雛形として提供した。臨床研究法対応の契約書雛形を作成し、大学病院に提供した。

各大学が実施したユニークな取り組みを冊子にまとめ、また、HP に掲載し情報を共有した。

## 教 育

平成 25 年度より、医学部医学科の M3/M4 の全学生を対象とする臨床実習クリニカルクラークシップが必修化され受け入れを行っている。また、文部科学省 未来医療人材育成養成拠点事業 医療イノベーションイニシアティブコース参加の医学部・薬学部・工学系の学部生・修士・博士課程の中から希望者に対して 2 日間の実習での受け入れ、および薬学系大学院および学部生の東大内外からの受け入れを行った。平成 29 年度より新たに医学部医学科の M2 系統講義「臨床研究」を担当し

ている。また、卒後の初期臨床研修カリキュラムの一環としては、初期研修医の受け入れを行っている。

平成 27 年度より新規に教育研修部門が設置され、研究者や学生への臨床研究に関する教育・研修を実施することとなった。特に、大学病院臨床試験アライアンス（前述）と共同で臨床研究の人材育成のために CREDITS「系統的臨床研究者・専門家の生涯学習研修」カリキュラムを提供しており、約 5900 名が登録を行っている。

平成 27 年度より臨床研究指導員制度を設置し、各診療科から推薦された臨床研究指導員は、各科と兼任で教育・研修部門に所属し、所属科内の臨床研究に関する情報の一括管理と教育研修等の情報発信を目的に定期的な研修会を行っている。

文部科学省より委託を受け全国国公立大学病院臨床研究（治験）コーディネーター養成研修を平成 22 年度から東大病院主催で開催しており、平成 30 年度は 6 月に 5 日間の実習を開催し、99（東大 4 名）名が参加した。また、関東甲信越アライアンス 8 大学と共同開催の講習会として、臨床研究者養成講習会（東大のみ全 6 回）、モニタリング講習会（全 1 回）、臨床研究レクチャーシリーズ（全 6 回）を開催し、それぞれのべ 185（東大 155 名）名、29（東大 16 名）名、457（東大 140 名）名が参加した。国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医療技術実用化総合促進事業の一環として平成 29 年度より東京大学医学部附属病院主催で臨床研究・治験従事者研修会を開催し、平成 30 年度は、30 名（東大外部のみ）が参加した。

また平成 28 年度から国内で不足する医療現場の生物統計家を育成するため国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）により病院内に生物統計情報学講座が設置され、さらに平成 30 年度開始の修士コースも学際情報学府に設置されることとなり、臨床研究支援センターはその実習の

現場として体制を整えている。

臨床研究の研究者を対象とした公開セミナー「臨床試験セミナー」を当センター主催で毎年3月に開催しており、企業や大学から約200名が参加した。

## 研究

平成19年4月に「臨床試験データ管理学講座」(寄付講座)を生物統計学分野と当センターが親講座となり開設した。

平成30年度の学会等研究発表は38件、うち筆頭演者は34件であった：国際学会7件(坂中、上村、川原、小栗、影山、小出)、日本臨床薬理学会3件(筋野、荒山、仲村)、CRCと臨床試験のあり方を考える会議1件(若林)、日本臨床試験学会4件(上村、川原、高田、田中)、ARO協議会学術集会2件(上村、川原)、日本薬剤疫学会学術総会2件(上村、川原)等であった。

投稿論文等出版物については、42報(英文論文32報、和文論文10報)であった。

## 出版物

- Jensen B, Moritoyo T, Kaufer-Horwitz M, Peine S, Norman K, Maisch MJ, Matsumoto A, Masui Y, Velázquez-González A, Domínguez-García J, Fonz-Enríquez E, Salgado-Moctezuma SG, Bosy-Westphal A. Ethnic differences in fat and muscle mass and their implication for interpretation of bioelectrical impedance vector analysis. *Appl Physiol Nutr Metab*, 24: 1-8, 2018
- Suzuki R, Eiki JI, Moritoyo T, Furihata K, Wakana A, Ohta Y, Tokita S, Kadowaki T. Effect of short-term treatment with sitagliptin or glibenclamide on daily glucose fluctuation in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 20(9): 2274-2281, 2018
- Okimoto N, Uemura Y, Yoshioka T, Arita S, Tsurukami H, Otomo H, Nishida S, Ogawa T, Hirao K, Ikeda S, Matsumoto H, Toten Y, Katae Y, Okazaki Y, Nakagawa T, Sakai A. Treatment with Once-Weekly Alendronate Oral Jelly Compared with Once-Weekly Alendronate Oral Tablet for Japanese Patients with Primary Osteoporosis: an Open-label, Prospective, Observational Study. *Health Science Reports*, 2(1): e107, 2018
- Lee Y, Ohno T, Uemura Y, Osanai A, Miura S, Taketani T, Fukuda S, Ono M, Takamoto S. Impact of Complete Revascularization on Long-term Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Circulation Journal*, 83(1): 122-129, 2018
- Naya M, Uemura Y, Matsumoto N, Momose M, Kato T, Hida S, Yamauchi T, Nakajima T, Suzuki E, Tamaki N; J-COMPASS Extended Follow-Up Study Group. Long-term events after physician-referred initial tests by myocardial perfusion imaging or computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, 29(7): 539-546, 2018
- Higashitani M, Uemura Y, Mizuno A, Utsunomiya M, Tetsuo Y, Matsui A, Ozaki S, Tobita K, Tosaka A, Oida A, Suzuki K, Kodama T, Jujo K, Doijiri T, Takahashi Y, Matsuno S, Kaneko N, Moriguchi A, Kishi S, Anzai H. Cardiovascular outcome and mortality in patients undergoing endovascular treatment for symptomatic peripheral artery disease: short term results of the Toma-Code Registry. *Circulation Journal*, 82(7): 1917-1925, 2018
- Yamasue H, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, Matsumoto K,

- Kuwabara H, Mori D, Okamoto Y, Yoshimura Y, Kawakubo Y, Arioka Y, Kojima M, Yuhi T, Owada K, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Eriguchi Y, Kawano N, Uemura Y, Yamamoto M, Kano B, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H. Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Molecular Psychiatry*, 2018
8. Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, Yoshimura N, Hibi T. Efficacy of Bifidobacterium breve fermented milk in maintaining remission of ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 63(7): 1910-1919, 2018
  9. Nakayama A, Morita H, Nagayama M, Hoshina K, Uemura Y, Tomoike H, Komuro I. The Cardiac Rehabilitation Protects against the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm. *J Am Heart Assoc*. 27: 7(5), 2018
  10. Urabe M, Hiroharu Y, Uemura Y, Tanabe A, Yagi K, Akikou S, Seto Y. Non-linear association between long-term outcome and preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients undergoing curative resection for gastric cancer: A retrospective tetrachotomous analysis of 1335 case. *Japanese Clinical Journal of Oncology*. 48(4): 343-349, 2018
  11. Hagiwara Y, Shiroya T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of adverse events on health utility and health-related quality of life in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results from SELECT BC Study. *Pharmacoeconomics*. 36(2): 215-223, 2018
  12. Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, Yoshimura N, Hibi T. Efficacy of Bifidobacterium breve fermented milk in maintaining remission of ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 63(7): 1910-1919, 2018
  13. Nakayama A, Morita H, Nagayama M, Hoshina K, Uemura Y, Tomoike H, Komuro I. The Cardiac Rehabilitation Protects against the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm. *J Am Heart Assoc*. 7(5): e007959, 2018
  14. Shimoi T, Shimomura A, Shien T, Uemura Y, Kato H, Kitada M, Toyama T, Aihara T, Mukai H. Open-label Phase II Study of Everolimus Plus Endocrine Therapy in Post-Menopausal Women with ER+, HER2-Metastatic Breast Cancer. (Chloe trial). *Open Access Journal of Clinical Trials*. 10: 13-8, 2018
  15. Sugawara K, Kawaguchi Y, Nomura Y, Kawasaki K, Uemura Y, Koike D, Nagai M, Furuya T, Tanaka N. Perioperative Factors Predicting Prolonged Postoperative Ileus After Major Abdominal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 22(3): 508-515, 2018
  16. Yamada D, Kume H, Miyazaki H, Tanaka M, Takata M, Uemura Y, Morikawa T, Enomoto Y, Suzuki M, Nishimatsu H, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Igawa Y, Homma Y. A prospective randomized controlled study on Suppression of Prostate Cancer by Naftopidil (SNAP). *Preventive Medicine and Community Health*, 1(1): 1-6, 2018
  17. Fujimoto C, Egami N, Kawahara T, Uemura Y, Yamamoto Y, Yamasoba T, Iwasaki S. Noisy Galvanic Vestibular Stimulation Sustainably Improves Posture in Bilateral Vestibulopathy. *Frontiers in neurology* 9: 900, 2018
  18. Kawahara T, Fukuda M, Oba K, Sakamoto J, Buyse M. Meta-analysis of randomized clinical trials in the era of individual

- patient data sharing. *Int J Clin Oncol*. 23(3):403-409, 2018
19. Kawahara T, Shimozuma K, Shirowa T, Hagiwara Y, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Patient-reported outcome results from the open-label randomized phase III SELECT BC trial evaluating first-line S-1 therapy for metastatic breast cancer. *Oncology*. 94(2): 107–115, 2018
  20. Kawahara T, Shimozuma K, Shirowac T, Hagiwarad Y, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukudac T, Ohashi Y, Mukai H. Patient-Reported Outcome Results from the Open-Label Randomized Phase III SELECT BC Trial Evaluating First-Line S-1 Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Oncology*. 94(2): 107-115, 2018
  21. Fujimoto C, Kawahara T, Kinoshita M, Kikkawa YS, Sugasawa K, Yagi M, Yamasoba T, Iwasaki S, Murofushi T. Aging Is a Risk Factor for Utricular Dysfunction in Idiopathic Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Frontiers in neurology*. 9: 1049, 2018
  22. Yamamoto K, Kawahara T, Akai A, Isaji T, Akagi D, Miyahara T, Hoshina K. Increase in skin perfusion pressure predicts amputation-free survival after lower extremity bypass surgery for critical limb ischemia. *Vascular medicine (London, England)* 23(3): 243-249, 2018
  23. Shiozawa Y, Inuzuka R, Shindo T, Mafune R, Hayashi T, Hirata Y, Shimizu N, Inatomi J, Yokoyama Y, Namai Y, Oda Y, Takamizawa M, Harita Y, Kawahara T, Oka A. Effect of i.v. immunoglobulin in the first 4 days of illness in Kawasaki disease. *Pediatrics international*. 60(4): 334-341, 2018
  24. Nakao T, Yasumoto A, Tokuoka S, Kita Y, Kawahara T, Daimon M, Yatomi Y. The impact of night-shift work on platelet function in healthy medical staff. *Journal of occupational health*. 60(4): 324-332, 2018
  25. Tsuchiya A, Yamana H, Kawahara T, Tsustumi Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Tracheostomy and mortality in patients with severe burns: A nationwide observational study. *Burns* 2018; 44(8): 1954-1961.
  26. Niikura R, Nagata N, Yamada A, Doyama H, Shiratori Y, Nishida T, Kiyotoki S, Yada T, Fujita T, Sumiyoshi T, Hasatani K, Mikami T, Honda T, Mabe K, Hara K, Yamamoto K, Takeda M, Takata M, Tanaka M, Shinozaki T, Fujishiro M, Koike K. A multicenter, randomized controlled trial comparing the identification rate of stigmata of recent hemorrhage and rebleeding rate between early and elective colonoscopy in outpatient-onset acute lower gastrointestinal bleeding: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 19(1): 214, 2018
  27. Ueda K & Merabet L. “Chapter 2 Selection of Research Question” *Critical Thinking Skills in Clinical Research*, Edt. Fregni F & Illigens B, Oxford Medicine, 2018
  28. Ueda K. “Chapter 17: Fetal cardiac disease Management of fetuses with congenital heart disease” *Maternal and Fetal Cardiovascular Disease*, Edt. Ikeda T & Kamiya C, Springer Japan, 2018
  29. Uchino Y, Watanabe M, Takata M, Amiya E, Tsushima K, Adachi T, Hiroi Y, Funazaki T, Komuro I. Effect of Oral Branched-Chain Amino Acids on Serum Albumin Concentration in Heart Failure Patients with Hypoalbuminemia: Results of a Preliminary Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 18(4): 327-332, 2018
  30. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, Wada H, Uchida Y,

- Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T, Nangaku M. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 22(5): 1088-1099, 2018
31. Ando T, Ooba N, Mochizuki M, Koide D, Kimura K, Lee SL, Setoguchi S, Kubota K. Positive predictive value of ICD-10 codes for acute myocardial infarction in Japan: a validation study at a single center. *BMC Health Serv Res.* 18(1):895, 2018
32. Kubota K, Ooba N, Kamijima Y, Sato K, Koide D. The use of anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation between 2005 and 2014: A drug utilization study using claims data in Japan. *PLoS One.* 13(9):e0203380, 2018
33. 何俊郎, 森豊隆志. ドラッグリポジショニング-新たな治療戦略~Key words 医師主導治験~. *カレントセラピー.* 36(5): 485, 2018
34. 坂中千恵, 石井伸弥, 上田恵子, 亀山祐美, 岸暁子, 切原賢治, 鈴木一詩, 高田宗典, 田中基嗣, 和田千賀子, 伊藤誠, 西村優理子, ベボスタチンベシル酸塩 OD 錠 10mg 「日医工」の健康成人における生物学的同等性試験. *診療と新薬.* 55(2): 91-99, 2018
35. 坂中千恵. 臨床研究セミナー記録 日本外科学会第 20 回臨床研究セミナー 第 1 部 臨床研究の基礎講座 3. 臨床研究の実践: 支援センターの役割. *日本外科学会雑誌.*119(6); 719-720, 2018
36. 上田哲也, 小栗岳, 岸暁子, 山崎力. 【新薬展望 2018】(第 I 部)新薬創出を取り巻く環境変化 GCP・倫理指針そして臨床研究法の下での臨床研究実施のための体制整備. *医薬ジャーナル.* 54(増刊):415-422, 2018
37. 小栗岳. RBA (risk based approach) とは. *脳・心・腎血管疾患クリニカル・トライアル Annual Overview 2018 ライフサイエンス出版*
38. 田中司朗, 上村夕香理. 骨粗鬆症論文で理解する生物統計学 —代表的な手法とその結果の解釈—第 9 回データベース研究と交絡. *The Journal of Japan Osteoporosis Society.* 4(1): 19-23, 2018
39. 上田恵子. 「第 22 章 レギュラトリーサイエンス」脳卒中病態学のスズメ (下畑亨良編), 2018
40. 小出大介. ビッグデータを活用した安全対策. *Precision Medicine.* 1(1):40-3, 2018
41. 岩上将夫, 青木事成, 赤沢学, 石黒智恵子, 今井志乃ぶ, 大場延浩, 草間真紀子, 小出大介, 後藤温, 小林典弘, 佐藤泉美, 中根早百合, 宮崎真, 久保田潔. 「日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース」報告書. *薬剤疫学.* 23(2): 95-146, 2018
42. 小出大介. 薬剤疫学 過去・現在・未来-From Big Data to Knowledge. *薬剤疫学.* 23(2): 147-151, 2018

# 企画情報運営部

## 教授

大江和彦

## 講師

田中勝弥、新秀直、河添悦昌、横田慎一郎（特任講師（病院））、  
井田有亮特任講師

## 助教

毛利王海、土井俊祐、山田恵子、長江祐吾

ホームページ <http://www.m.u-tokyo.ac.jp/medinfo/>

## 沿革と組織の概要

企画情報運営部は、東京大学医学部附属病院が医療制度のさまざまな変革や大学病院組織の変革の動きに対して戦略的かつ迅速に対応するとともに医療情報を最大限活用した運営を行うため、2002年度まで中央医療情報部、新病院整備企画室（院内措置）、経営改善企画室（院内措置）、医事課、管理課などに分散していた病院運営支援部門を統合し、2003年（平成15年）4月に新設された。前身である中央医療情報部は、1975年、東京大学医学部附属病院に院内措置として設置された情報処理部をその前身としている。1983年、文部省（当時）により正式に東京大学医学部附属病院の中央診療施設のひとつとして中央医療情報部が設置された。同時に大学院第一基礎医学として博士課程の学生の受け入れが可能となりました。初代教授、中央医療情報部長は日本の医療情報学を確立した開原成允（故人）であり現在は二代目である。1997年には中央医療情報部に所属していた教授1と助教1が大学院重点化に伴い大学院を本務とするようになり、2003年に前述したように企画情報運営部となった。

企画情報運営部では、これまで中央医療情報部

が行ってきたオーダーリングシステムを中核とする病院情報システムの調達、開発、導入、運用を行っていくことに加えて、電子カルテシステムの導入などにより診療情報の電子化を進めていきます。さらに病院全体での戦略的な情報管理・分析を行い、それにもとづいた運営支援を行うとともに、中長期計画の立案とその実行支援、企画調整をも任務としている。

具体的には

- 1) オーダーリングシステムと電子カルテシステムの導入による診療データの電子化管理
- 2) 診療データと経営データを含めた病院情報の一元化をすること
- 3) 一元管理された病院情報の活用による病院運営分析、及びそれに基づいた経営企画案及び経営戦略案の策定を病院執行部の諮問を受けて提示すること
- 4) 病院執行部が決定した運営方針に基づいた施設整備計画案、物品の調達案などの策定をすること
- 5) 診療スタッフが安全で質の高い医療を、ゆとりをもって実践できる環境づくり、及びそのために必要な部門間意見調整と運営支援を行

うこと

などの業務を行っている。

以上の業務を円滑に行うため、企画情報運営部は「医療情報管理部門」と「企画調整部門」の2つで構成されている。

#### ■「医療情報管理部門」の職務とスタッフ

- ・電子カルテシステムなど病院情報管理システム
- ・運用・管理・開発指導・運用監督
- ・情報化に関わる院内教育
- ・プライバシー保護教育等
- ・各種病院情報管理システムの運用に関する日常管理業務全般
- ・各種病院情報管理システムの仕様見直しに関する業務
- ・経営分析に関する各種資料・データ収集
- ・各種病院情報管理システムの運用に関する事務業務全般

担当：大江和彦教授（部長、H29年度は途中から病歴管理部長とパブリックリレーションセンター長を兼務）、田中勝弥講師（副部長）、河添悦昌講師、横田慎一郎特任講師（病院）、笠井暁史助教、土井俊祐助教、北川陽一郎技術専門員、佐藤陽水技術専門員

#### ■「企画調整部門」の職務

関係部署とともに企画経営部に参画し、下記の業務をおこなう。

- ・病院経営情報の分析
- ・戦略的管理会計分析
- ・病院経営分析手法の研究・教育
- ・病院経営シミュレーション実施による将来分析
- ・病院将来計画に関する院内意見調整・ヒアリング等
- ・調査・統計、整備計画に関する企画事務
- ・診療報酬等病院収入及び決算に関する調査・分析・統計類の作成
- ・経営改善案に関する調査、分析、報告書の作成

担当：新秀直講師（企画経営部副部長、パブリックリレーションセンター副部長兼務）、毛利王海助教、天羽宏治技術専門員

#### 業 務

医療情報システム関係では、2017年度（2017/12/28-2018/01/04）にシステム更新を行い、1994年来継続して使用し発展的に改良と更新を続けてきた独自のオーダシステムと電子カルテシステムの使用を終了し、富士通社製EgMAING-GXシリーズのパッケージシステムに更新した。全面的なシステム更新でありデータ移行等で困難な面もあって、更新当初は大きく運用が混乱したが、数ヶ月かけて収束し稼働した。

また厚労省医薬品食品局とPMDAとの合同事業である医療情報データベース基盤整備事業MID-NETの協力機関として事業に参画してきたが、平成30年度から本格運用が開始され、正式に運用の事業受託を開始した。

また2014年度から稼働している国立大学病院災害時医療データバックアップシステムは引き続き当部が主幹世話部門として2017年度も継続して運用している。2018年度補正予算でシステム更新が決定し、2019年度中に更新する予定となっている。

2017年度途中から文科省経営のできる医療人材育成事業が開始され、当部教員（井田特任講師、山田助教）が運営委員会に参加して同事業の推進をサポートしている。

#### 教育・研究・出版物等

社会医学専攻医療情報学分野を参照ください。

# 大学病院医療情報ネットワーク研究センター

## 教授

木内貴弘

## 准教授

石川ひろの

## 特任講師

岡田昌史

## 特任助教

加藤美生

奥原剛

ホームページ <http://www.umin.ac.jp/>

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

## 沿革と組織の概要

昭和の終わり頃には、すべての国立大学病院に電算機が導入されるようになっていた。当時東大病院中央医療情報部長だった開原教授らによって、これらの計算機をネットワークで接続して情報共有やコミュニケーションに活用することが構想されるようになった。開原教授他関係者の努力によって、文部科学省に予算が認められ、大学医療情報ネットワーク（UMIN=University Medical Information Network、後に現在の名称に改称）が、東京大学医学部附属病院中央医療情報部内に設置され、平成元年3月に公式にサービスの運用が開始した。その開設目的としては、下記が掲げられていた（6は後に追加）

1. 最新の医学・医療情報の提供
2. 医学・医療上の交流の支援
3. 大学病院共通の作業の共同化
4. 医学研究の情報支援
5. データ標準化及び諸統計の収集
6. 医学教育及び臨床研修の情報支援

当初のシステムは、大型汎用機を N1 という無手順のプロトコールで相互接続するものであった。平成元年5月の櫻井恒太郎が新設された UMIN 専任の助教授ポスト（純増）として着任した。

平成6年度には、当時普及が始まっていたインターネットによるサービスを開始した。電子メールを中心に利用者・利用件数が次第に増加してきた。

平成8年度には、北海道大学に栄転した櫻井恒太郎に代わり、木内貴弘が着任し、システムは全面的に Web ベースのものに更新していった。その後、インターネットの急速な普及の助けもあり、飛躍的に利用者・利用件数が増加していった。主要な情報サービスとして、医療・生物学系電子図書館（ELBIS）のサービスが1997年より、インターネット医学研究データセンター（INDICE）が2000年より、オンライン臨床研修評価システム（EPOC）が2004年より、開始されている。

平成14年4月には、院内措置により、大学病院医療情報ネットワーク研究センターとして、中

中央医療情報部から独立した。平成 15 年度には、文部科学省から正式に予算措置がなされ、大学病院医療情報ネットワーク研究センターが設置された。純増によって教授ポスト 1 が認められ、平成 16 年 4 月 1 日付で、木内貴弘が昇任した。

平成 19 年 4 月には、公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野として、大学院講座化された（詳細は、医療コミュニケーション学分野の項目参照）。

## 診 療

本センターは、制度上、東京大学医学部附属病院の中央診療施設として位置づけられているが、いわゆる診療活動は実施しておらず、全国の医学・医療関係者に対してサービスを行っている。現在、登録利用者数約 47 万名、月間 WWW アクセス件数 1 億 2000 万ページビューに達しており、世界最大規模のアカデミック医学情報センターに発展している。そのサービスは、研究・教育・診療・病院業務等にまたがり、下記のように非常に多岐に及んでいる。

○研究 <http://www.umin.ac.jp/research>

AC・学会情報

ELBIS・医療・生物学系電子図書館

FIND・各種助成等公募情報

INDICE・インターネット医学研究データセンター

ROCOLS・教職員・学生公募情報

CTR・臨床試験登録システム

ICDR・症例データレポジトリ

○教育 <http://www.umin.ac.jp/education/>

SUPERCOURSE・オンライン講義集

EPOC・オンライン卒後臨床研修評価システム

Debut・オンライン歯科卒後臨床研修評価システム

Web-QME・オンライン教育評価システム

ARIA・オンライン案内・募集情報システム

○診療 <http://www.umin.ac.jp/u hosp/>

中毒データベース

医療材料データベース

看護度分類

文部科学省文書広報システム

大学病院に関する統計資料収集システム群

各種業務担当者・委員会等名簿

各種官職指定・業務指定 HP 及び ML

○総合

(1)情報提供・検索

医療・生物学系リンク集

医療用語集

医学研究機関・医療機関データベース

(2)情報提供支援

一般公開ホームページサービス

会員制ホームページサービス

永久保存ホームページサービス

(3)情報交流支援

電子メール

メーリングリスト開設

電子会議室

ファイル交換システム

## 教 育

大学院・学部教育については、公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

## 研 究

公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

## 出版物等

公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

# 臓器移植医療部

部長

長谷川 潔

臓器移植医療部は、平成15年4月より、中央施設の一つとして、活動を開始している。欧米においては、肝臓、腎臓、心臓、肺、膵臓、小腸などの移植医療は、一般的な治療法として広く受け入れられており、年間20,000例を越える移植が行われている。一方、本邦では平成9年10月臓器移植法が施行され、国家的プロジェクトとして、臓器の分配機関、臓器提供施設、臓器移植実施施設などの体系的な基幹整備の枠組みが構築された。平成22年度の臓器移植法改正後、脳死ドナーからの移植数は一定の増加をみたものの、年間70例程度の実施に留まっている。今後、臓器提供者や、移植施設の確保など環境整備及び啓蒙活動が課題となっている。移植医療では、概して全身状態不良の臓器不全患者に対し移植手術を行うものであり、術後も拒絶反応、感染症、血栓症など様々な合併症に気を配る必要がある。すなわち、通常の外科手術に比べ、術後早期に死亡する危険も高い。

東大病院では、これまで臓器移植医療に積極的に関与している。昭和41年(1966)、慢性腎不全に対する移植としては、本邦初の成功を収めた。また、平成8年(1996)1月より、生体肝移植の実施を開始し、平成30年(2018)12月までに609例、また脳死肝移植を28例施行している。その成績も良好であり、全国平均を10%程上回る成績を維持している。東大病院は、本邦における心臓移植実施10施設の1つでもあり、他に治療法のないと診断された末期重症心不全患者の治療

に積極的に取り組んでいる。平成30年(2018)12月現在小児10例を含む111例の脳死移植を行い、10年生存率は約90%である。さらに平成26年3月には全国で9番目の肺移植実施施設として認定され、肺移植適応患者登録を開始し、生体肺移植2例、脳死肺移植を18例行った。腎移植については、生体腎移植60例、献腎移植(脳死、心停止)17例を施行した。このように、臨床成績のさらなる向上を目指し、国内はもとより国際的にも通用する積極的な基礎そして臨床研究活動を行っている。

我が国の特徴として、心臓以外の臓器移植は、生体ドナーがほとんどを占めているという状況がある。ドナーの受ける肉体的、精神的負担は決して軽視できるものではなく、レシピエント、ドナー家族を含めた社会的、精神的サポートは極めて重要であり、これらなくして臓器移植は成立しない。臓器移植医療部には、5名の看護師が専属のレシピエント移植コーディネーターとして配属され、脳死臓器移植、生体臓器移植を受けるレシピエント、生体ドナー、そして家族に対する支援を行っている。また、院内外における移植医療の啓蒙活動にも積極的に参加してきた。今後も、いまだ発展途上にある臓器移植医療の一層の拡充を目指し、機能していく必要がある。これらの一貫として東大病院臓器移植医療シンポジウムを計10回開催しており、院内外から多数の参加者を変え、移植医療の発展に貢献している。

---

### References (2018)

1. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N. Response to: Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare. *Ann Surg*. 2018[Epub ahead of print]
2. Kaido T, Shinoda M, Inomata Y, Yagi T, Akamatsu N, Takada Y, Ohdan H, Shimamura T, Ogura Y, Eguchi S, Eguchi H, Ogata S, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamamoto M, Morita S, Uemoto S. Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: A multicenter, randomized controlled trial. *Nutrition*. 2018;54:68-75.
3. 赤松延久、長谷川潔 成人生体肝移植の現状と展望 外科 80 巻 2 号 138-143, 2018
4. 日本移植学会臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版
5. Miyazaki T, Sato S, Kondo T, Kusaka M, Gotoh M, Saiki Y, Ono M, Kokudo N, Enosawa S, Satoh S, Soeda E, Furukawa H, Kobayashi E, Nagayasu T. National survey of de novo malignancy after solid organ transplantation in Japan. *Surg Today* 2018; 48: 618-624.
6. Hasumi E, Fujiu K, Kojima T, Kinoshita O, Nawata K, Yamauchi H, Ono M, Komuro I.: Novel extraction technique of retained pacemaker and defibrillator lead during heart transplantation. *PLoS One*. 2018;13: e0203172.

# 予防医学センター

## センター長・准教授

山道 信毅

## 特任准教授

池田 祐一（ユビキタス予防医学講座）

## 助教・副センター長

松本 ルミネ

## 医師

大関 敦子、新美 恵子、升田 紫、松崎 博崇、山口 敏弘、竹内 千尋

水野 由子（生物統計情報学講座）

上田 和孝（ユビキタス予防医学講座）

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kenshin/index.html>

<https://www.todai-yobouigaku.com/>

## 組織の沿革

2006年11月の東京大学医学部附属病院における新中央診療棟（中央診療棟2）開設を機に、2007年1月1日、検診部が中央診療部門の中に組織された。同年1月9日に検診部設立ワーキング・グループ、4月1日に検診部運営委員会が設置され、6月4日からの約1カ月の試験開業（院内向け）を経て、7月より一般向けサービスを正式に開始した。

検診部設立の理念は以下の4つであるが、これらは現在の予防医学センターにも引き継がれている。(1) 各種検診や予防的介入の有効性・有用性を科学的に証明する。(2) 膨大な検査データおよび健康関連情報を統合し、より質の高い disease management のモデルを開発する。(3) 上記のことを通じて、より質の高い予防医学・健康増進医学を推進し、もって国民衛生の向上に寄与する。(4) 上記のことを実践できる人材を養成する。

正式開業後、検診部の受診者は順調に増加し、

2018年3月までの11年間に、1日あたりの受診者数は10人から12人へと増加した。2018年4月に「検診部」から「予防医学センター」へと改組され、同年9月に入院棟B15階に移転した。スペースの拡大に伴い、受け入れ受診者枠を大きく増枠し、同年10月に16人、翌2019年4月に20人へと増枠した。移転によって、一部の放射線検査を除くほとんどの検査を専有フロア内で実施することが可能となり、受診者にとっての利便性が大きく増した。

予防医学センターの管理機構としては、病院長に直属するセンター長が全体を統括する。検査には予防医学センターに加えて、3つの部（中央検査部、放射線部、光学医療診療部）、および、7つの診療科（消化器内科、乳腺・内分泌外科、女性外科、眼科・視覚矯正科、神経内科、老年病科、顎口腔外科・歯科矯正歯科）の支援から成り立っている。

予防医学センターのスタッフは、医師が11名

(うち 8 名が専任、3 名が関連寄付講座等に所属)からなり、専任医師 1 名は上部・下部消化管内視鏡検査に専従している。その他、看護師は 9 名が専任、事務補佐員は 5 名が専任、高度医療クラーク 1 名が兼任である。

## 診 療

全員が受診する基本検診の他に、1) 心血管ドック、2) 脳血管ドック、3) もの忘れ検診、4) 大腸がん検診、5) 子宮がん検診、6) 乳がん検診、7) 肺がん検診、8) 腫瘍マーカー検診、9) 胃がんリスク検診、10) 口腔歯科検診のオプション検診を提供している。受診者のニーズに応える形で、オプション検査項目を追加し、充実させてきた経緯がある。

診察、検査結果の判定、総合評価、受診者への説明は、全て予防医学センター医師が行っている。一人あたり十分な時間をかけて丁寧な診察・説明を行うこと、異常があった際に速やかに院内東大病院への紹介を、当人間ドックサービスの大きな特徴としている。正式には結果報告書として約 3 週間で受診者に書面で報告するが、結果の解釈や精密検査の受診相談（無料のコンサルテーション）にも応じている。

## 教 育

2017 年度より、医学部 5～6 年生に対する臨床実習として、「検診学実習」を開始した。センター長による予防医学に関連する講義に続き、受診者への医師の結果説明の見学を通して、予防医学の実践に触れる他、接遇についても学ぶ機会となっている。

## 研 究

人間ドックサービスの提供のみならず、エビデンスに基づいた科学的検診を推進することも東京大学医学部附属病院は社会から期待されている。

科学的データに裏付けられた疾患予防の確立は、予防医学センターの使命の一つである。当センターは学術面においては、臨床データをもとにしたデータベースの構築と疫学研究の推進を目指しており、これまでの蓄積データをもとに、様々な横断的・縦断的解析を行ってきた。また、蓄積されたデータを生かし、院内各科や他施設との共同研究も進行中である。

## 活動実績

2018 年度（2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日）の受診者総数は 7152 人（基本検診とオプション検診受診者）であった。各検査項目の受診者数は、基本検診 2,742 人、心血管ドック 509 人、脳血管ドック 606 人、もの忘れ検診 72 人、大腸がん検診 109 人、子宮がん検診 543 人、乳がん検診 648 人、肺がん検診 610 人、腫瘍マーカー検診 1069 人、胃がんリスク検診 226 人、口腔歯科検診 15 人、上部消化管内視鏡後日実施 3 人であった。なお、口腔歯科検診は 2018 年 8 月に中止した。一方、大腸がん検診は 2018 年 9 月～2019 年 3 月の休止期間を経て、2019 年 4 月に再開している。

予防医学センターの最大の役割の一つは、検査異常が認められた際の臨床への橋渡しである。精密検査および治療目的で、院内各科あるいは他院受診の際には、受診者の希望に応じて紹介状を発行している。迅速に東大病院の各診療科への紹介が得られることが受診者の満足度に大きく貢献している。2018 年度の紹介状発行数は院内宛てが 867 通、院外宛てが 33 通であった。

広報活動も積極的に行っており、2018 年度のパンフレットの配布部数は 15,000 部であった。また、ポスターも作製し、院内および東京大学学内に広く貼付した。また、従来のホームページ（上記 URL）のほかに、当センター独自のホームページ（<https://www.todai-yobouigaku.com/>）を作

成・随時更新し、受診者向けに最新の情報を発信している。

## 出版物等

### 英文論文

- Mizutani H, Ono S, Ushiku T, Kudo Y, Ikemura M, Kageyama N, Yamamichi N, Fujishiro M, Someya T, Fukayama M, Koike K, Transparency-enhancing technology allows three-dimensional assessment of gastrointestinal mucosa: A porcine model. *Pathol Int*. 2018 Feb; 68(2):102-108. doi: 10.1111/pin.12627. Epub 2018 Jan 17.
- Matsumoto L, Suzuki K, Mizuno Y, Ohike Y, Ozeki A, Ono S, Takanashi M, Sawaki D, Suzuki T, Yamazaki T, Tsuji S, Iwata A. Association of subclinical carotid atherosclerosis with immediate memory and other cognitive functions. *Geriatrics & Gerontology International* 18(1):65-71, 2018.
- Lee SC, Daimon M, Di Tullio MR, Homma S, Hasegawa T, Chiou SH, Nakao T, Hirokawa M, Mizuno Y, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Beneficial effect of body weight control on left ventricular diastolic function in the general population: an analysis of longitudinal data from a health check-up clinic. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19(2):136-142, 2018.
- Ohki D, Tsuji Y, Shinozaki T, Sakaguchi Y, Minatsuki C, Kinoshita H, Niimi K, Ono S, Hayakawa Y, Yoshida S, Yamada A, Kodashima S, Yamamichi N, Hirata Y, Ushiku T, Fujishiro M, Fukayama M, Koike K Sessile serrated adenoma detection rate is correlated with adenoma detection rate. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Mar 15; 10(3):82-90.
- Mitsui T, Yamashita H, Aikou S, Niimi K, Fujishiro M, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar 16; 3:17.
- Sakaguchi Y, Yamamichi N, Tomida S, Takeuchi C, Kageyama-Yahara N, Takahashi Y, Shiogama K, Inada KI, Ichinose M, Fujishiro M, Koike K. Identification of marker genes and pathways specific to precancerous duodenal adenomas and early stage adenocarcinomas. *J Gastroenterol*. 2019 Feb; 54(2):131-140. doi:10.1007/s00535-018-1489-4. Epub 2018 Jun 28.
- Matsuda R, Yamamichi N, Shimamoto T, Sumida H, Takahashi Y, Minatsuki C, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Saito I, Kataoka Y, Asada-Hirayama I, Kakimoto H, Yakabi S, Takeuchi C, Matsumoto Y, Tamaki Z, Fujishiro M, Asano Y, Sato S, Koike K. Gastroesophageal Reflux Disease-Related Disorders of Systemic Sclerosis Based on the Analysis of 66 Patients. *Digestion*. 2018; 98(4):201-208.
- Ito T, Oura S, Nagamine S, Takahashi M, Yamamoto N, Yamamichi N, Earashi M, Doihara H, Imoto S, Mitsuyama S, Akazawa K. Radiofrequency Ablation of Breast Cancer: A Retrospective Study. *Clin Breast Cancer*. 2018 Aug ; 18(4): e495-e500.
- Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, Yamakawa T, Takahashi Y, Yamamichi N, Hata K, Seto Y, Koike K, Watanabe H, Suzuki H. Serum anti-Helicobacter pylori antibody titer and its association with gastric nodularity, atrophy, and age: A cross-sectional study. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 21; 24(35):4061-4068.
- Takahashi Y, Yamamichi N, Inada KI,

- Shiogama K, Sakurai K, Takeuchi C, Mizutani Y, Tsutsumi Y, Koike K. Nectin1 expression is frequently decreased in gastric cancers. *Pathol Int.* 2018 Oct; 68(10):557-562.
11. Minatsuki C, Yamamichi N, Inada KI, Takahashi Y, Sakurai K, Shimamoto T, Tsuji Y, Shiogama K, Kodashima S, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Niwa T, Ohata K, Matsubishi N, Ichinose M, Fujishiro M, Tsutsumi Y, Koike K. Expression of Gastric Markers Is Associated with Malignant Potential of Nonampullary Duodenal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci.* 2018 Oct; 63(10):2617-2625.
  12. Togo R, Yamamichi N, Mabe K, Takahashi Y, Takeuchi C, Kato M, Sakamoto N, Ishihara K, Ogawa T, Haseyama M. Detection of gastritis by a deep convolutional neural network from double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *J Gastroenterol.* 2019 Apr; 54(4): 321-329. doi: 10.1007/s00535-018-1514-7. Epub 2018 Oct 3.
  13. Nakayama C, Yamamichi N, Tomida S, Takahashi Y, Kageyama-Yahara N, Sakurai K, Takeuchi C, Inada KI, Shiogama K, Nagae G, Ono S, Tsuji Y, Niimi K, Fujishiro M, Aburatani H, Tsutsumi Y, Koike K. Transduced caudal-type homeobox (CDX) 2/CDX1 can induce growth inhibition on CDX-deficient gastric cancer by rapid intestinal differentiation. *CancerSci.* 2018 Dec; 109(12):3853-3864.
- に資する抗体法適正化に関する多施設研究 (原著論文): 日本ヘリコバクター学会誌 (2187-8005) 19 巻 2 号 Page133-138 (2018.01)
2. 望月 暁(品川胃腸肛門内視鏡クリニック), 山道 信毅, 竹内 千尋, 平野 千賀也, 和田 亮一, 一瀬 雅夫, 光島 徹  
胃がんリスク診断におけるLタイプワコーH.ピロリ抗体・J及びスフィアライトH.ピロリ抗体・Jの有用性(原著論文) 日本消化器がん検診学会雑誌 (1880-7666) 56 巻 2 号 Page110-119(2018.03)
  3. 権頭 健太(東京大学医学部附属病院 消化器内科), 高橋 悠, 山道 信毅, 和田 亮一, 光島 徹 H.ピロリ-ラテックス「生研」の胃癌リスク判定における有用性の検討(原著論文) 日本消化器がん検診学会雑誌 (1880-7666)56 巻 5 号 Page618-624(2018.09)

#### 国内学会

#### 和文論文

1. 河合 隆(東京医科大学 消化器内視鏡学), 伊藤 公訓, 青山 伸郎, 村上 和成, 加藤 勝章, 大泉 晴史, 古田 隆久, 笹島 雅彦, 吉村 理江, 伊藤 慎芳, 青木 利佳, 岡 政志, 安田 貢, 山道 信毅, 杉山 敏郎, 胃がんリスク評価に資する抗体法適正化委員会胃がんリスク評価
1. 第 104 回消化器病学会総会 (2018 年 4 月 19 日 東京)  
山道信毅  
逆流性食道炎有病率の四半世紀の変遷とピロリ菌感染との関連 セッション名: パネルディスカッション 5 「GERD 診断、治療の最前線」
2. 第 95 回日本消化器内視鏡学会 ワークショップ (2018 年 5 月 10 日 品川)  
新美 恵子, 三ツ井 崇司, 小池 和彦  
胃腫瘍に対する非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 NEWS の現状
3. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2018 年 5 月 東京)  
升田紫, 矢作直也, 武内謙憲, 和田亘弘, 呼延宜人, 李恩旭, 沢田義一, 村山友樹, 朴賢英, 會田雄一, 西真貴子, 泉田欣彦, 飯塚陽子, 位高啓史, 片岡一則, 島野仁, 門脇孝  
多価不飽和脂肪酸 (PUFA) による SREBP-1 特異的な抑制機序の解明
4. 第 18 回 EMRESO 研究会 (2018 年 7 月 15 日 東京)

新美恵子、齋藤格、皆月ちひろ、奥村康弘、  
愛甲丞、山下裕玄、山道信毅、藤城光弘、瀬  
戸泰之、小池和彦

NEWSの現状と今後の展開

5. 第50回日本動脈硬化学会総会（2018年7月 大阪）

升田紫、矢作直也、武内謙憲、和田亘弘、呼  
延宜人、李恩旭、沢田義一、村山友樹、朴賢  
英、會田雄一、西真貴子、泉田欣彦、飯塚陽  
子、位高啓史、片岡一則、島野仁、門脇孝  
多価不飽和脂肪酸（PUFA）によるSREBP-1  
特異的な抑制機序の解明

6. 第59回日本人間ドック学会学術大会（2018年8月30日～31日、新潟）

水野由子、小出大介、大門雅夫、山道信毅、  
小室一成 人間ドック受診者における脂肪肝  
と脂質関連因子および動脈硬化の検討

# ティッシュ・エンジニアリング部

## 部長・教授

星 和人

## 副部長

疋田温彦

## 特任准教授

疋田温彦、松本卓巳

## 特任教員

浅輪幸世、古村 眞、矢野文子

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/t-e/>

## 沿革と組織の概要

東京大学医学部附属病院において、平成 13 年 10 月に特殊診療部としてティッシュ・エンジニアリング部が設立され、入院棟 B8 階に約 800 m<sup>2</sup>の完備した研究室が設置された。平成 28 年 3 月には、新たに完成した分子ライフイノベーション棟に移転した。ティッシュ・エンジニアリング部は、骨・軟骨再生医療寄付講座（アベニューセル・クリニック、カネカ、ロート製薬、ニチレイ）、セル&ティッシュ・エンジニアリング寄付講座（富士ソフト株式会社）、小児再生医療研究室の 2 つの寄付講座および 1 つのプロジェクトとから構成されている。各講座には 1 名の特任准教授と 1 名の特任教員が配置され、多くの大学院生とともに、トランスレーショナル・リサーチの拠点として機能すべく研究を行っている。

現在、国家的プロジェクトとして認識されている再生医療の実現には、企業とのタイアップと技術移転、開発技術の特許化、GMP レベルでの治療用材料の生産、安全性の評価研究、治験のための組織化などが必要とされている。産学官連携が強く求められるとともにベンチャーカンパニーの設

立・運営も必須とさえ言われており、まさに国レベルでの取り組みが必要と思われる。広くティッシュ・エンジニアリング技術あるいは再生医療が発展することにより、内科、外科を問わず、すべての領域の治療や創薬に大いに寄与することが期待される。

2001 年 10 月 東京大学医学部附属病院に特殊診療科としてティッシュ・エンジニアリング部が設立

2002 年 6 月 HOYA ヘルスケア(株)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座が設立

2002 年 7 月 第一製薬(株)の寄付により血管再生医療寄付講座が設立

2002 年 7 月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座が設立

2002 年 9 月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座が設立

2002 年 11 月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座が設立

2002 年 11 月 メニコン(株)の寄付によりメニコン軟骨・骨再生医療寄付講座が設立

2003 年 3 月 入院棟 B8 階に細胞プロセッシング

センター部研究室開設

2005年6月 アムニオテック(株)(後、アルブラスト(株)に社名変更)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座(アルブラスト)更新

2005年7月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2005年9月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座更新

2005年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

2005年11月 富士ソフト ABC(株)の寄付により、メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座から富士ソフト ABC 軟骨・骨再生医療寄付講座へ更新

2007年1月 小児外科学講座が母体となり、小児再生医療研究室が設立

2007年7月 日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2008年11月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

2012年3月 医療法人善仁会の寄付により先端腎臓・再生医学寄付講座が設立

2016年4月 分子ライフイノベーション棟4階に移転し、名称を細胞プロセッシング・バンキングセンターに変更

2017年11月 軟骨・骨再生医療寄付講座よりセル&ティッシュ・エンジニアリング寄付講座へと名称変更

2018年7月 アベニューセル・クリニック、カネカ、ロート製薬、ニチレイの4社の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新

## 研究

骨・軟骨再生医療寄付講座に関しては、2018年7月から講座の更新に伴い、ヒト脂肪組織由来幹細胞(ASC)を用いた変形性膝関節症治療法の研究開発をおこなっている。ヒトASCの軟骨保護作用効果をさらに解明するためにマウスの膝関節

痛の評価系を確立していく予定である。高性能なヒト間葉系幹細胞を安定して効率よく増殖させる培地の開発を行っている。その基盤研究として(1)変形性関節症の分子メカニズムの解明と(2)関節の恒常性維持と変形性関節症発症における組織幹細胞の役割の解明を行っている。骨再生への取り組みとして、骨形成促進効果をもつ奈のシートの骨再生治療応用の検討を行っている。現在、臨床応用を目指して、大動物を用いた検討に取り組んでいる。

セル&ティッシュ・エンジニアリング寄付講座においては、安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出・現実的な生産体制と品質管理法の確立・臨床治験の推進と日常診療への導入を目標としている。これらを実現するために、間葉系組織の成人幹細胞に関する細胞生物学研究・軟骨の組織修復に関する分子生物学研究・軟骨・骨再生における新規足場素材の開発・再生組織への三次元形態付与方法の開発・生体内における軟骨・骨再生組織の動向の評価・軟骨・骨再生組織の臨床治験と医療導入の研究を行っている。先行して行われたヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」で得られた知見を基に、医師主導治験である「インプラント型自己細胞再生軟骨の安全性及び有効性を確認する臨床試験」を行った。また、開発した再生軟骨を気管狭窄症治療に応用する医師主導治験を開始した。さらには、脂肪幹細胞の抗炎症作用、組織修復作用を期待した、新規顎関節症治療についての臨床研究の準備を進めている。

小児再生医療研究室においては、気道の組織再生研究を行っており、臨床研究の為の基盤技術を開発している。また、気管軟化症に対するサイトカイン療法の臨床研究を行うための基礎研究を行っている。

## 臨床研究

研究成果として特に注目すべき点は、基礎研究の結果として、臨床研究が開始されていることである。骨・軟骨再生医療寄付講座では、非荷重部の骨欠損に対するヒト臨床研究（承認番号#1310）、東大病院を中心とした大規模臨床治験を行った。また、セル&ティッシュ・エンジニアリング寄付講座において、口腔顎顔面外科・矯正歯科と協力し、医師主導治験である「インプラント型自己細胞再生軟骨の安全性及び有効性を確認する臨床試験」を行った。このように、組織工学・再生医学の医療現場への展開に向けて、順調にトランスレーショナル・リサーチ活動を進めていると考えられる。

## 病院に対する貢献

ティッシュ・エンジニアリング部は、病院の共同研究施設として、共焦点レーザー顕微鏡・細胞解析装置・細胞ソーター等の非常に高価で各研究室で揃えることの難しい特殊機器を共用として病院の職員に開放し、若干のコスト負担で使用できるようにしている。実際に、この施設を利用して、様々な診療科が研究を進めている。

## 出版物等

- Hoshi K, Fujihara Y, Yamawaki T, Harai M, Asawa Y and Hikita A. Biological aspects of tissue-engineered cartilage. *Histochem Cell Biol*, 2018 Apr, 149(4):375-381.
- Sugiyama M, Nakatsuka T, Saijo H, Fujihara Y, Kanno Y, Hikita A, Takato T and Hoshi K. Clinical Findings of a Cantilever Iliac Bone Graft for Secondary Correction of Cleft Lip-Nose Deformities. *J Craniofac Surg*, 2018 May, 9(3):741-746.
- Inaki R, Fujihara Y, Kudo A, Misawa M, Hikita A, Takato T, and Hoshi K. Periostin contributes to the maturation and shape retention of tissue-engineered cartilage. *Sci Rep*, 2018 Jul 25, 8(1):11210
- Uto S, Nishizawa S, Hikita A, Takato T and Hoshi K. Application of induced pluripotent stem cells for cartilage regeneration in CLAWN miniature pig osteochondral replacement model. *Regenerative Therapy*, 2018 Dec 9, 58-70. 9:58-70
- Komura M, Komura H, Komuro H, Konishi K, Obana K, Ikebukuro K, Hikita A, Hoshi K and Takato T. Long-term follow-up of tracheal cartilage growth promotion by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. *J Pediatr Surg*, 2018 Dec, (12):2394-2398.
- Chang SH, Mori D, Kobayashi H, Mori Y, Nakamoto H, Okada K, Taniguchi Y, Sugita S, Yano F, Chung UI, Kanayama JK, Yanagita M, Economides A, Canalis E, Chen D, Tanaka S, and Saito T\*. Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- $\kappa$ B pathway. *Nat Commun*, 2019 Mar 29, 10(1):1442. doi: 10.1038/s41467-019-09491-5.
- Izawa N, Kurotaki D, Nomura S, Fujita T, Omata Y, Yasui T, Hirose J, Matsumoto T, Saito T, Kadono Y, Okada H, Miyamoto T, Tamura T, Aburatani H and Tanaka S\*. Cooperation of PU.1 with IRF8 and NFATc1 defines chromatin landscapes during RANKL-induced osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res*, e3689, 2019. doi: 10.1002/jbmr.3689.
- Chijimatsu R, Yano F, Saito T, Kobayashi M, Hamamoto S, Kaito T, Kushioka J, Hart DA, Chung UI, Tanaka S, Yoshikawa H and Nakamura N\*. Effect of the small compound TD-198946 on glycosaminoglycan synthesis and chondrogenesis of human synovial derived stem cell in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019. doi: 10.1002/term.2795.

9. Murahashi Y, Yano F, Nakamoto H, Maenohara Y, Iba K, Yamashita T, Tanaka S, Ishihara K, Okamura Y\*, Moro T\* and Saito T\*. Multi-layered PLLA-nanosheets loaded with FGF-2 induce robust bone regeneration with controlled release in critical-sized mouse femoral defects. *Acta Biomaterialia*, 85:172-179, 2019. doi: 10.1016/j.actbio.2018.12.031.
10. Murahashi Y, Yano F, Kobayashi H, Makii Y, Iba K, Yamashita T, Tanaka S, and Saito T\*. Intra-articular administration of I $\kappa$ B $\alpha$  kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF- $\kappa$ B/HIF-2 $\alpha$  axis. *Sci Rep* 8:16475, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-34830-9.
11. Saitou K, Tokunaga M, Yoshino D, Sakitani N, Maekawa T, Ryu Y, Nagao M, Nakamoto H, Saito T, Kawanishi N, Suzuki K, Ogata T, Makuuchi M, Takashima A, Sawada K, Kawamura S, Nakazato K, Kouzaki K, Harada I, Ichihara Y, and Sawada Y. Local Cyclical Compression Modulates Macrophage Function In Situ and Alleviates Immobilization-Induced Muscle Atrophy. *Clinical Science* (in press).]
12. Makii Y, Asaka M, Setogawa S, Fujiki S, Hosaka Y, Yano F, Oka H, Tanaka S, Fukui N, Yanagihara D, and Saito T\*. Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically-induced knee osteoarthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2018 May-Aug, 26:2309499018768017. doi: 10.1177/2309499018768017.
13. Goto H, Nishio M, To Y, Oishi T, Miyachi Y, Maehama T, Nishina H, Akiyama H, Mak TW, Makii Y, Saito T, Yasoda A, Tsumaki N, and Suzuki A. Loss of Mob1a/b in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEADs-dependent repression of SOX9. *Development*. 145(6), 2018. (in press) doi: 10.1242/dev.159244.
14. Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, Chang SH, Yano F, Tanaka S and Saito T\*. A Mouse Intervertebral Disc Degeneration Model by Surgically-Induced Instability. *Spine (Phila Pa 1976)*, 43:E557-564, 2018. doi: 10.1097/BRS.0000000000002427.
15. Matsumoto T, Maenohara Y, Chang SH, Hirose J, Takuo J, Ito K and Tanaka S. Lateral collapse of the tarsal navicular in patients with rheumatoid arthritis: implications for pes planovarus deformity. *Mod Rheumatol* 28(5):800-807, 2018
16. Matsumoto T, Gross C and Parekh SG: Short-term radiographic outcome after distal chevron osteotomy for hallux valgus using intramedullary plates with an amended algorithm for the surgical management of hallux valgus. *Foot Ankle Spec*, 12(1):25-33, 2018
17. Taii T, Matsumoto T\*, Tanaka S, akamura I, Ito K and Juji T. Wrist arthrodesis in rheumatoid arthritis using an LCP metaphyseal locking plate versus an AO wrist fusion plate. *Int J Rheumatol*, 2018 Jul 10, 2018:4719634.
18. Hosoi I, Kobayashi E, Chang SH, Matsumoto T, An Q, Anzai E, Ohta Y and Sakuma I. Development of intraoperative plantar pressure measuring system considering weight bearing axis. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 14(2):385-395, 2018
19. Chang SH, Matsumoto T, Okajima K, Naito M, Hirose J and Tanaka S: Heterotopic Ossification of the Peroneus Longus Tendon in the Retromalleolar Portion with the Peroneus Quartus Muscle: A Case Report. *Case Rep Orthop*, 2018:7978369.
20. Matsumoto T, Chang SH, Takeda R, Tanaka S and Juji T: Bilateral stress fractures of the talus associated with adult-acquired flatfoot deformities. *Case Rep Orthop*, 2018: 5376384.

21. Maenohara Y, Matsumoto T\*, Chang SH, Hirose J and Tanaka S, Guideposts for Inserting Intercuneiform Joint Arthrodesis Screws: Analysis Using Multiplanar Reconstructed Computed Tomography. *Foot Ankle Spec*, 2018 Nov 28 [Epub ahead of print]
22. Izawa N, Hirose J, Fujii T, Oka H, Uehara K, Naito M, Matsumoto T, Tanaka S, and Tohma S. The utility of 25-question Geriatric Locomotive Function Scale for evaluating functional ability and disease activity in Japanese rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study using NinJa database. *Mod Rheumatol*, 29(2):328-334, 2019
23. Kasai T, Matsumoto T\*, Iga T and Tanaka S: Complications of implant removal in ankle fractures. *J Orthop*, 2019 Feb 28, 16(3):191-194.
24. Matsumoto T, Naito M, Hirose J, Tanaka S, et al. Gorham–Stout syndrome of the shoulder girdle successfully controlled by antiresorptive agents: A report of two cases. *JBJS Case Connect* [In press]
25. Suzuki K, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, Gohara T, Komura H and Nakayama Y. Engineering and repair of diaphragm using biosheet (a collagenous connective tissue membrane) in rabbits. *J Pediatr Surg*, 53(2): 330-334, 2018;
26. Komura M, Komura H, Komuro H, Konishi K, Obana K, Ikebukuro K, Hikita A, Hoshi K and Takato T. Long-term follow-up of tracheal cartilage growth promotion by intratracheal injection of basic fibroblast growth factor. *J Pediatr Surg*, 53(12):2394-2398, 2018
3. 齋藤琢 疾患感受性候補遺伝子 RSPO2 の発現と機能 *整形外科* 69:517-519, 2018.

**【著書】**

1. 松本卓巳：整形外科手術 名人の know-how 「蹠側板損傷の修復」*整形・災害外科* 第 61 巻 第 2 号 2018 年 金原出版
2. 松本卓巳、田中栄：リウマチの痛みと骨粗鬆症の最新治療 *医学と薬学* 第 75 巻 第 8 号 2018 年 自然科学社

**【総説】**

1. 齋藤琢 最新の骨粗鬆症薬 一次世代創薬の展望ー カレントセラピー 36(10), 2018.
2. 齋藤琢 特集 軟骨研究と変形性関節症 (編集) *Clinical Calcium* 28(6), 2018.

# 臨床研究ガバナンス部

部長・特任教授

宇井英明

助教

一橋和義

ホームページ <http://clinicalresgov.umin.jp>

## 沿革と組織の概要

近年の臨床研究を取り巻く諸問題について適切かつ機動的に対応し、研究倫理問題・研究不正を未然に防止し、信頼性の高い臨床研究を推進できるよう、臨床研究の管理役を果たす「臨床研究ガバナンス部門」が、「臨床研究実施支援部門」と独立して2015年1月1日付で設置された。臨床研究ガバナンス部は、高度医療を提供する大学附属病院が推進する臨床研究の倫理を遵守し研究の信頼性を確保するために、率先して臨床研究を管理して推進する体制を構築することを目的としている。

臨床研究ガバナンス部は現在、①企画・戦略推進室、②臨床研究公正推進室、③監査信頼性保証室の3つの室から構成され、相互連携し、ガバナンス機能の推進、強化に当たる。

企画・戦略推進室は、(1) 東大病院の研究開発に関する総合戦略案の検討、(2) 大型研究事業公募時の対応本部機能、(3) 研究費獲得や知財に関する窓口相談、(4) 臨床研究拠点の財務面における自立戦略の検討、(5) 臨床現場におけるニーズや研究シーズ発掘、(6) 東大病院の研究活動の調査とデータベース化、(7) 臨床研究に関する外部機関からの情報収集、(8) 東大病院における利益相反に関する業務、(9) 先端医療開発支援管理委

員会にかかる事務局業務、(10) 特定臨床研究運営委員会にかかる事務局業務を行う。

臨床研究公正推進室は、(1) 臨床研究における不適正事案への対応、(2) 臨床研究者教育に関する業務、(3) 研修会開催要領の提供を行う。

監査信頼性保証室は、(1) 臨床試験・研究の監査の実施、(2) 臨床試験・研究の信頼性に関わる指導と助言、(3) 監査結果および信頼性に関する定期的状況分析と病院長への報告、本院の信頼性確保の体制構築に関する提案、(4) 規制当局による適合性調査等への対応支援および結果の一元管理、(5) 外部監査機関に業務を委託した場合の一元管理、(6) 本院に対する外部機関による監査結果の一元管理、(7) 調査および監査の指摘事項への是正措置・予防措置の対応状況の確認、(8) 信頼性に関わる法規制情報の収集、問題事例等の分析、教育の提供、(9) 橋渡し拠点間ネットワーク監査ワーキング事務局に関する業務を行う。

2019年3月時点の構成員は、部長(専任)1名、企画・戦略推進室について、職員1名(助教・URA1名)、監査信頼性保証室について、職員4名(特任専門員、特任専門職員、学術専門職員、医療技術職員各1名)及び派遣職員3名(監査専門派遣1名、監査補助1名、事務1名)の7名である。臨床研究公正推進室の職員は配属なく、部長が兼

任している。

## 活動状況

企画・戦略推進室は、2018年度に、以下の業務を実施した。

- 1) 臨床研究関連組織調整業務：医療法上の臨床研究中核病院承認維持対応（業務報告、医療監視）、特定臨床研究運営委員会運営（事務局）、特定臨床研究監査委員会対応
- 2) その他：研究論文発表活動調査、先端医療シリーズ開発フォーラム開催協力等

監査信頼性保証室は、2018年度に、以下の業務を実施した。

- 1) 監査の実施：①東大病院内の医師主導治験に対して4件、特定臨床研究試験に対して3件、その他の試験に対して2件の合計9件の監査を実施した。②東大病院が主施設の医師主導治験に対して、1件の監査を実施した。③他大学病院から受託の多施設医師主導治験に対して、1件の監査を実施した。④その他、受託済みではあるが、今期は監査計画上実施していない試験や準備中（実施計画書作成支援、監査手順書・計画書作成支援している試験）のものが複数ある。
- 2) 各種調査への対応：拠点調査、AMED 実地調査、中核実地調査等の関係当局による調査に参加し、信頼性保証体制について説明を行った。
- 3) 一元管理：監査について、当室が関わっていないが東大に対して臨床研究・医師主導治験に関する監査結果等も当室が情報を収集し、一元管理を推進している。また、医薬品等の申請後に実施される規制当局による適合性調査（GCP 実地調査）については、東大病院に対して行われた調査の結果等の一元管理を行っている。
- 4) アドバイザリー等：中央管理ユニット、サイト管理ユニット等からの信頼性に関わる種々の

相談を受けアドバイスをを行い、アドバイザリーログとして記録を室内で管理している。

- 5) 橋渡し事業：2017年6月に「橋渡し研究戦略的プログラム：拠点間ネットワーク監査ワーキンググループの取り組み」の事務局として東大が採択された。10 拠点からの監査担当者等（1-3 名）から構成される監査ワーキングにつき、年3回のWG全体会合（5月18日、11月6日、3月12日）を開催し、監査担当者教育研修（3月5日）を実施し、3つのテーマ、①監査担当者教育、②監査に関する課題収集と検討、③監査のあり方について、サブワーキング会議計24回を開催した。
- 6) その他の活動：①UCHT アライアンス活動として、8 大学間で相互ビジットを行い、実施体制の評価を行った。②国立大学附属病院臨床研究推進会議の活動として信頼性体制の検討に参画した。③日本 QA 研究会へ参加した。

# こころの発達診療部

## 准教授

金生由紀子

## 助教

江里口陽介、石井礼花、川久保友紀

ホームページ <http://kokoro.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

こころの発達診療部は、特別教育研究経費による「こころの発達」臨床教育センターに対応する診療部門として、2005年4月に、院内措置で開設された。「こころの発達」臨床教育センターは、児童精神医学・脳科学を基礎としながら幅広い職種におけるこころの発達に関する専門家の育成を目的とした。精神神経科（小児部）での37年間にわたる発達障害の治療教育などの蓄積を踏まえつつ、精神神経科、小児科はもちろん教育学研究科、さらにはこころの発達や発達障害に関わる他の教育機関・診療機関とも連携して活動を展開してきた。こころの発達診療部は、このセンターの実践的な教育・育成の場であると同時に、こころの発達に関わる様々な問題を有する患者の診療の場として機能してきた。

2009年度で「こころの発達」臨床教育センターが期間満了を迎えると同時に、2010年度から医学系研究科脳神経医学専攻統合脳医学講座にこころの発達医学分野が開設された。それに伴って、こころの発達診療部は、専門性の高い児童精神医療及び児童精神医学の発展に資する人材の育成と共に研究に対応することにも重点を置くこととなった。こころの発達医学分野の教員に加えて、こころの発達診療部専任の診療要員として特任臨床医3名、心理職3名（うち2名が特定有期雇用）が

配置されている。また、主としてこころの発達診療部の業務を行う精神保健福祉士1名（医事課・地域連携部）が勤務している。

## 診療

こころの発達診療部では、2018年度には常勤・非常勤を合わせて8名の医師が診療に携わり、また、常勤・非常勤を合わせて6名の心理職が診療を担当してきた。

診療の対象は、こころの発達に関する多様な問題であり、その中でも発達障害に比較的の重きを置いている。ここで言う発達障害とは、自閉症を中心とする自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder: ASD）、注意欠如・多動症（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）、学習障害（learning disabilities: LD）、知的能力障害（intellectual disability: ID）、さらにはチック症やその近縁の児童思春期強迫症（obsessive-compulsive disorder: OCD）までも含めたかなり幅広いものである。新来は、一部が医学生実習に対応している一般外来と、チック/強迫外来からなる。新来患者数は278名であり、2017年度より約40名増加していた。ASD、ADHD、チック症をあわせると新来患者の約2/3を占めていた。この3疾患の比重が大きいことは2017年度と変わりなかったが、知的能力障害、不安症/

強迫症/身体症状症がそれぞれ約8%認められ、患者がより多様になっていることがうかがわれた。年齢別では、小学生年代が114名、中学生年代が43名であり、両者を合わせると過半数に達していた。幼児は85名であり、2017年から微増しており、早期診断・早期介入へのニーズに対応していることを反映していた。

再来も一般外来と専門外来（チック/強迫外来）に分けられる。一般外来では、治療期間を区切って専門的な診断・評価に基づいて治療方針を策定して実施し、一定の方向性を明らかにして地域の医療・療育・教育機関につなぐ。専門外来は、専門的な診療への高いニーズに応えると同時に研究にも対応する外来となっている。

児童精神科医による外来では、薬物療法や精神療法だけでなく、心理教育、学校などの関連機関との連携を含めて行っている。

心理職は心理検査に加えて心理相談も担当している。対象の多くは発達障害児・者であり、発達の観点を重視して一人一人の患者に合わせて行っている。多くの場合に、心理相談では、(1)発達の評価、(2)療育指導（患児に対して、教育的手段を用いて精神機能の障害や行動の異常の改善を図る）、(3)療育相談（親を中心とする関係者に対して、適切な対応法などの相談にのる）及び環境調整を主治医と相談しつつ行っている。環境調整には精神保健福祉士が関与することもある。時に、強迫や不安などに焦点を当てた認知行動療法が行われる。

療育については、早期療育の重要性が高まってきたことに対応して、3歳代までの幼児を対象とした個別療育が、毎週約10回で4クール実施された。

2011年度から開始されたADHD学童の親を対象とするペアレントトレーニングプログラムは、小集団で実施し、参加者が、育てにくさを持つ子どもへの理解を深めて、適切な対応の仕方を学ぶ

ことを目指している。

これらの他に、精神神経科病棟を使用した発達障害検査入院も実施している。うつなどの精神症状を有するもののその基盤にASDやADHDなどの発達障害の存在が疑われて精査を希望する成人を対象とする。精密な評価の結果に基づいて、こころの発達診療部の医師・心理職から患者本人に障害特性及びその対応法への説明を行う。

また、小児科をはじめとする院内他科とのリエゾン活動にも力を入れている。

## 教 育

医学生に対して、小児新患見学または小児新患ポリクリとASD幼児療育実習を行っている。心理系大学院生に対して、ASD幼児療育研修を行っている。

2018年度は、初期研修医（小児科重点コース履修者など）の1ヶ月間の研修として、新患の予診とり、再来の陪席、治療教育の見学、地域の児童精神関連施設の見学などを組み合わせたプログラムを実施した。また、研修医を含む一般精神科医に対しては、「発達回診」及び「発達障害検査入院プログラム」の機会を活用して、発達障害の知識と経験を得られるようにした。

成人の発達障害への関心の高まりに対応して、医師や心理職などを対象とする発達障害研修会を毎年開催しているが、2018年度は、第59回日本児童青年精神医学会総会を主催したことに伴い、そのプログラム内で2018年10月に実施し、200名以上が参加した。

## 研 究

これまで精神神経科が発達障害に関わる他の研究機関・教育機関・診療機関と連携して行ってきたASDやADHDの原因究明と効果的発達支援・治療法の開発を目指す研究に引き続き参加すると共に、こころの発達診療部の診療活動の特性

を生かした研究も進めている。

#### ・臨床評価、治療

ASD 幼児を対象にする療育の効果を検討し続けている。特に、早期介入（子どもの療育に加えて、親支援も含む）の検討を深めている。高機能 ASD 成人に対する集団認知行動療法のプログラムに関する多施設共同の RCT のデータの解析も行っている。

また、トゥレット症候群（多様な運動チックと音声チックを有する慢性のチック症）や児童思春期 OCD を対象としてチックや強迫症状などを評価して症状間の関連を検討する研究が進行している。成人後も重症なチックが持続する難治性トゥレット症候群について、脳深部刺激治療を実施している脳外科医などと一緒に多施設共同研究も行っている。さらに、チックに対する包括的行動介入（Comprehensive Behavioral Intervention for Tics: CBIT）の予備的検証も行ってきた。一般の幼児におけるチック及び関連行動の調査、チックの客観的な計測も行っている。

#### ・神経心理

ASD、ADHD、トゥレット症候群を対象とした神経心理学的研究が行われて、臨床評価との関連を検討したり、患者の健常同胞と比較したりして解析を行ってきた。

#### ・遺伝

遺伝と環境との相互作用にも注目しており、親の年齢と発達障害との関連について検討している。また、ASD の多発家系についてエクソンシーケンスによる解析を行ってきた。トゥレット症候群の遺伝子解析も進めている。

#### ・脳画像

ASD を主な対象として、MRI による形態画像

研究、NIRS や fMRI による機能画像研究を行っている。ADHD 成人及びトゥレット症候群成人を対象として遅延報酬課題を用いて fMRI 計測したデータの解析も行ってきた。

### 出版物等

1. Owada K, Kojima M, Yassin W, Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Yamasue H. Computer-analyzed facial expression as a surrogate marker for autism spectrum social core symptoms. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0190442.
2. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Kasai K, Kakiuchi C. Novel rare variations in genes that regulate developmental change in N-methyl-D-aspartate receptor in patients with schizophrenia. *Hum Genome Var*. 2018; 5: 17056.
3. Yoshikawa A, Nishimura F, Inai A, Eriguchi Y, Nishioka M, Takaya A, Tochigi M, Kawamura Y, Umekage T, Kato K, Sasaki T, Ohashi Y, Iwamoto K, Kasai K, Kakiuchi C. Mutations of the glycine cleavage system genes possibly affect the negative symptoms of schizophrenia through metabolomic profile changes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 72(3): 168-179.
4. Todokoro A, Tanaka SC, Kawakubo Y, Yahata N, Ishii-Takahashi A, Nishimura Y, Kano Y, Ohtake F, Kasai K. Deficient neural activity subserving decision-making during reward waiting time in intertemporal choice in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018; 72(8): 580-590.
5. Tanaka SC, Yahata N, Todokoro A, Kawakubo Y, Kano Y, Nishimura Y, Ishii-Takahashi A, Ohtake F, Kasai K. Preliminary evidence of altered neural

- response during intertemporal choice of losses in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6703.
6. Sakakibara E, Takizawa R, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kono T, Hamada K, Okuhata S, Eguchi S, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in children: A twin study using near-infrared spectroscopy. *Brain Behav*. 2018; 8(6): e00980.
  7. Kano Y, Matsuda N, Nonaka M, Fujio M, Kono T, Kaido T. Sensory phenomena and obsessive-compulsive symptoms in Tourette syndrome following deep brain stimulation: Two case reports. *J Clin Neurosci*. 2018; 56: 199-201.
  8. Shaw P, Ishii-Takahashi A, Park MT, Devenyi GA, Zibman C, Kasperek S, Sudre G, Mangalmurti A, Hoogman M, Tiemeier H, von Polier G, Shook D, Muetzel R, Chakravarty MM, Konrad K, Durston S, White T: A multicohort, longitudinal study of cerebellar development in attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018; 59(10): 1114-1123.
  9. Okada N, Yahata N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in early adolescents with subclinical psychotic experiences. *Transl Psychiatry*. 2018; 8(1): 254.
  10. 信吉真璃奈, 金生由紀子, 松田なつみ, 河野稔明, 野中舞子, 藤尾未由希, 下山晴彦. 日本語版感覚ゲート尺度 (SGI) の信頼性と妥当性の検討. *心理学研究*. 2018; 89(5):507-513.
  11. 金生由紀子. チック症から診断と社会を考える. *日本社会精神医学会雑誌*. 2018; 27(4): 269-270.
  12. 金生由紀子. チック. *こころの科学*. 2018; 200: 61-64.
  13. 金生由紀子. トウレット症候群. *精神医学*. 2018; 60(10): 1129-1134.
  14. 金生由紀子. チック症、吃音. *小児科診療*. 2018; 81(増刊): 902-904.
  15. 金生由紀子. チック, Tourette 障害. *小児内科*. 2018; 50(増刊): 832-833.
  16. 黒田美保. 自閉スペクトラム症の評価. *そだちの科学* 2018; 31: 77-81.
  17. 黒田美保. 成人の発達障害の臨床アセスメント : とくに認知症と適切に鑑別するために. *老年精神医学雑誌*. 2018; 29 (9): 965-972.
  18. 濱本優, 金生由紀子. トウレット症候群. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩*. 2018; 70(11): 1237-1245.

# 緩和ケア診療部

## 部長

住谷昌彦（准教授）

## 副部長

ホームページ <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kanwa/>

## 沿革と組織の概要

2008年度における日本のがんによる死亡者数は34万人を超えており、死因の第1位を占めています。このような背景により、わが国では1984年度から「対がん10カ年総合戦略」、1994年度には「がん克服新10カ年戦略」、2004年度には「第3次対がん10カ年総合戦略」が策定され、実施されてきました。さらに、2006年6月に「がん対策基本法」が成立、日本のがん対策の基本方針を定める法律が策定されております。

これらのがん対策のなかで、緩和ケアは重要な位置を占めており、がん対策基本法では「自宅や施設においても、適切な医療や緩和ケアを受けることができる体制の整備を進めること」と、がん医療における緩和ケアが重要視されていることが示されています。さらに2012年にはがん対策推進基本計画が見直され、「がんと診断された時からの緩和ケアの推進」を重点課題とし、癌治療の中での緩和ケアの位置づけはますます重要なものとなっております。

東大病院緩和ケア診療部では、緩和ケアチームを中心として、単に身体症状のコントロールだけでなく、こころのケアや社会的なサポートも同時に行い、患者さんのQOL（Quality of life）を総合的に高めることを目的として活動を行っています。また、医学部生などの教育や緩和医療学研究所の拠点ともなっています。

2003年に中央診療部門の一部として発足した緩和ケア診療部は、2013年度に10周年を迎えました。院内外のがん緩和ケアへのニーズの高まりに応じて、当診療部の人員も医師、看護師、臨床心理士ともに順次増員されて参りました。2014年度からは疼痛医学を専門とする専任の准教授が部長に就任し、診療、教育、研究すべてにおいて益々実績を積み上げています。

## 診療

東大病院では、日本緩和医療学会認定指導医を含む専従医師2名、専任医師2名、がん専門看護師および緩和ケア認定看護師、臨床心理士を中心に多分野の専門家で構成される緩和ケアチームが病棟および外来へ赴き、がん治療医のチーム、病棟および外来の看護師、精神科リエゾンチーム、リハビリテーション部、地域医療連携部などと連携して、がん治療を受けている患者さんに緩和ケアを提供しています。依頼される内容としては、疼痛コントロールなど身体症状に関するものが多い結果となっておりますが、精神症状や臨床心理の専門家を擁したコンサルテーション・チームとなっているため、患者さんとご家族に対する全人的な側面からのサポートを行うことが可能となっております。

これまで、緩和ケアチームではのべ5,000件以上の新規依頼を受けており、2016年度には新規依

頼数 900 件以上を達成後、2017 年度にもその件数を増やし、国立大学中最多の対応件数となっています。緩和ケア外来加算が算定可能となった 2012 年度からは緩和ケア外来も開かれており、2013 年度には「がん治療期の痛み外来」と「がん性疼痛セカンドオピニオン外来」も新たに開設し診療しています。「がん治療期の痛み外来」ではがん化学療法による神経障害性疼痛患者とがん術後遷延性疼痛の受診が多く、院内外から患者さんを受入れています。

さらに、がん患者の身体的苦痛や気持ちのつらさにごん診療医や看護師が対応した場合に算定可能な「がん患者指導管理料 2」とがん薬物療法を文書を用いて説明した場合に算定可能な「がん患者指導管理料 3」の院内体制整備を担当し、院内全体での緩和ケア診療と充実したインフォームドコンセントの普及に貢献しています。

## 教 育

緩和ケア診療部における医師に対する初期研修は、第 1 年次、第 2 年次に選択科目として、1 ヶ月、2 ヶ月、4 ヶ月、8 ヶ月間行うことができ、緩和ケアチームに同行し平日に毎日行われる緩和ケアのカンファレンスに参加することで緩和ケアの基礎知識を学ぶことができます。

### 1) 緩和ケア研修プログラム

#### (1 か月\*) 2 ヶ月 (選択) 研修コース

- 全ての研修医を対象とした、緩和ケアの基礎知識および基礎技術の習得を目的としたプログラム。\*「内科総合」選択の中でのみ

#### 4 ヶ月、8 ヶ月 (選択) 研修コース

- 臨床腫瘍医ないしは緩和ケア医を目指す医師のための基礎知識および基礎技術とコミュニケーション・スキルを身につけるためのプログラム

2008 年度より、緩和医療学会により“認定研修施設”に認定され、都内または地域の施設から緩和

ケアの研修生を受け入れており、がん拠点病院の指定要件にもなる「緩和ケア講習会」の開催も年 2 回行っております。また、がんプロフェッショナル基盤養成プランからも緩和ケアの研修を受け入れております。

### 2) 教育課程

#### 研修医配置及び研修内容

- 研修医は全て緩和ケアチームに配属されます。緩和ケアチームの病棟および外来診療にチームの一員として参加し、基本的な緩和ケアの理論および実践について習得します。
- 4 ヶ月および 8 ヶ月コースでは、担当患者の緩和ケアの診療計画を立て、病棟主治医、病棟スタッフらと担当患者の緩和ケアについて議論し、診療計画を実施して行きます。
- 週に一度の Research meeting を行い、緩和ケアにおける介入試験、質問紙調査などを推進しております。

#### 研修内容と到達目標

- 病棟診療（コンサルテーションでの診療患者は 1 日約 40-50 名）：消化器がんなどが国で頻度の高い疾患について、一般病棟で提供できる身体症状のコントロール、精神症状のコントロールの概要を習得。全人的ケア、家族ケアおよび地域連携についての概要も習得します。
- 症例データベース登録：東大病院において緩和ケアチームが診療する患者は終末期であることが多く、日々状態が変わっていくことも珍しくありません。このように身体的に精神的に変化する患者さんに対して、提供された緩和ケアの内容は、簡潔かつ明瞭にデータベースに入力されなければなりません。臨床研究とも直結する緩和ケアのデータ管理の概要を習得します。
- コミュニケーション・スキル：臨床医は患者を診るすべての過程で頻回に「悪い知らせ」

を伝えなければなりません。がんの診断、進行、予後についての正確な情報を患者に伝えることは、臨床医にとって非常に困難でストレスの多い仕事といえます。臨床医は、「悪い知らせ」と「患者の希望や期待」とのバランスを取らなければならない一方で、治療が上手く行かなかったときに、患者の喪失感や悲嘆に対処する必要があります。緩和ケア診療部では、コミュニケーション・スキルによって患者さんご家族の心理的援助を行うべく、サイコオンコロジー学会によって推奨されるコミュニケーション・プロトコルを積極的に実践しています。

#### 教育に関する行事

- ・ 初期研修医に対する集中講義、以下の講義がスタッフにより行われます。
  - 疼痛コントロール
  - せん妄コントロール
  - ガイドラインの紹介と使用方法
  - 緩和ケア薬物療法の基本
  - 日本人のスピリチュアル・ケア
  - がん患者の心理社会的サポート
  - キャンサーサバイバーシップ

#### 臨床研修スケジュール

- ・ カンファレンス：月～金（毎日）9:00-10:00
- ・ 病棟診療：月～金（毎日）カンファレンス終了後～依頼患者の診療終了まで。

#### 指導体制

- ・ 病棟診療：指導医3名（准教授1名、助教2名、診療登録医1名）、緩和ケア認定看護師1名、がん性疼痛認定看護師1名、薬剤師2名、研修医1-2名、臨床心理士1名からなる診療チーム（緩和ケアチーム）を構成し、緩和ケアチームで1日約50例～60例の入院患者の診療に当たります。
- ・ カンファレンス：毎日のカンファレンスには病棟をラウンドする緩和ケアチームのメンバ

ー以外に麻酔科医、精神科医、心療内科医、麻薬専門薬剤師、リサーチレジデント、東大大学院医学系研究科の教員が参加し、緩和ケアチームの提供する緩和ケアが集学的に議論され、専門的な見地からの指導が行われます。

#### 研究

緩和ケア診療から集積された内容は、簡潔かつ明瞭にデータ・ベース化され、臨床研究の成果として、国内外の専門誌に発表されています。

以下の研究領域は、緩和ケア診療部で実施されてきたものです。

- 1) 専門緩和ケアチームの評価と質保証
- 2) キャンサーサバイバーシップ
- 3) 痛みによる脳認知機能の修飾
- 4) がん治療による神経系合併症の機序解明
- 5) 痛みによる睡眠障害の誘発機序
- 6) 神経障害性疼痛の評価
- 7) 在宅ケアと地域連携
- 8) がん患者を支える診療プランの確立
- 9) 緩和ケアにおける臨床研究と質問紙調査

#### 出版物等

1. Osumi M, Sumitani M, Otake Y, Morioka S. Fear of movement modulates the feed-forward motor control of the affected limb in complex regional pain syndrome (CRPS): a single-case study. *Medical Hypotheses* 2018; 110: 114-9
2. Yokoshima Y, Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Kato R, Hozumi J, Abe H, Azuma K, Tsuchida R, Yamada Y, Japanese TR-Cancer Pain research Group. Gamma-aminobutyric acid transaminase genetic polymorphism is a candidate locus for responsiveness to opioid analgesics in patients with cancer pain: an exploratory study. *Neuropsychopharmacology Reports* 2018;

- 38: 175-81*
3. Sumitani M, Nishizawa D, Ikeda K, Abe H, Kato R, Ueda H, Yamada Y. Association between polymorphisms in the purinergic P2Y12 receptor gene and severity of both cancer pain and postoperative pain.  
*Pain Med 2018; 19: 348-54*
  4. Osumi M, Sumitani M, Otake Y, Morioka S. A “matched” sensory reference can guide goal-directed movements of the affected hand in central post-stroke sensory ataxia.  
*Exp Brain Res 2018; 236: 1263-72*
  5. Nikaido T, Sumitani M, Sekiguchi M, Konno S. The Spine pain DETECT questionnaire: development and validation of a screening tool for neuropathic pain caused by spinal disorders.  
*PLoS ONE 2018; 13: e0193987*
  6. Abe H, Sumitani M, Uchida K, Ikeda T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Yamada Y. Association between mode of anaesthesia and severe maternal morbidity during scheduled caesarean delivery: a nationwide population-base study in Japan.  
*Br J Anaesth 2018; 120: 779-89*
  7. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokoawa T, Fukui S. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: Second by the Japanese Society of Pain Clinicians.  
*J Anesth 2018; 32: 463-78*
  8. Matsuishi Y, Hoshino H, Shimojo N, Enomoto Y, Kido T, Hoshino T, Sumitani M, Inoue Y. Verifying the validity and reliability of the Japanese version of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Behavioral Scale.  
*PLoS ONE 2018; 13: e0194094*
  9. Otake Y, Yozu A, Fukui T, Sumitani M, Haga N. Relationships between toe flexion movement and center of pressure position.  
*Int J Foot Ankle 2018; 2: 15*
  10. Kuwajima K, Sumitani M, Kurano M, Kano K, Nishikawa M, Uranbileg B, Tsuchida R, Ogata T, Aoki J, Yatomi Y, Yamada Y. Lysophosphatidic acid is associated with neuropathic pain intensity in humans: an exploratory study.  
*PLoS ONE 2018; 13: e0207310*
- (And, 20 Japanese articles)

# がん相談支援センター

## センター長

野村幸世

## 副センター長

分田貴子

## 相談員

安田恵美、福田桂子、若尾邦江

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/gansoudan/>

## 沿革と組織の概要

我が国のがん対策として、全国どこに居住していても適切ながん医療を受けられるように「がん診療連携拠点病院」の整備が進められています。東大病院は平成20年度より地域がん診療連携拠点病院に指定され、がん患者さんおよびご家族あるいは地域住民のがんに関する相談事を伺い、適切な部門や施設へ誘導できるよう「がん相談支援センター」を開設しました。

## サービス

### 1. がんになったときに必要な情報の提供

がんになったら、まずがんについての情報を集める必要があります。相談支援センターでは各種のがんに関する情報・冊子を提供しています。

また、医師が提示する治療法の中から自分に最適な治療を選択するためには、医師の説明を正確に理解する必要があります。難しい医学用語をやさしく説明し、医師の話を理解する手助けをします。

### 2. がん療養上の各種相談

がんになると、どこでどのような治療を受けるのかという医学的な問題以外にも、医療費、退院

後の過ごし方、介護サービス、仕事・就労など、療養上の問題が発生してきます。社会的な悩み事に対する相談支援を行います。

### 3. セカンドオピニオンの情報提供

セカンドオピニオンの受け方やセカンドオピニオンを行っている施設について情報提供します。

### 4. がん治療中の外見変化に関する相談

脱毛や、肌の色素沈着など、がん治療に伴う見た目の変化に対し、ウィッグやカバーメイクなどの相談支援を行います。

### 5. がんに関する一般的な情報の提供と相談

がんには罹ってはいませんが、がんの治療やがん検診などについて知りたい方のために情報発信・情報提供を行います

## 体制

センター長の医師1名、副センター長の医師1名、看護師3名の体制です。相談は看護師が対応します。

電話相談は予約の必要はありませんが、対面相談は原則として予約が必要です。

- 
- ・受付：平日 9 時～16 時（12 時～13 時除く）
  - ・電話：03-5800-9061
  - ・相談料：無料

## 研究

がん治療に伴う外見変化による QOL（生活の質）の低下と、そのケアに関する研究を行っています。

## 出版物等

1. 女性のがんと外見ケア 法研出版 分田貴子 (2018.9)
2. 院内美容ボランティアの重要性、第 26 回日本乳癌学会、分田 貴子、野村 幸世 (2018.5)
3. 院内外見ボランティアサービスの重要性、第 56 回日本癌治療学会学術集会、分田 貴子、柘植 美恵、春木 ひかる、三浦 恵美子、安田 恵美、野村 幸世 (2018.10)

# 臨床ゲノム情報部門

部長・教授

門脇 孝

## 組織

ゲノム医学およびその基礎となる臨床疫学調査といった要請に重点的に対応するため、2003年に発足した組織である。本部門は、臨床疫学のデータ収集と管理を確立して、近年発展しているゲノム研究の結果を適切かつ効果的に臨床応用に結び付けるための機能を担っている。さらにゲノム・疫学統計に関する研修や教育にも貢献している。本部門は、教授1が置かれ、糖尿病、腎臓病、循環器、疫学等の専門家が参加して構成されている。

## 活動

日本人集団の2型糖尿病の遺伝素因を解明するために、理研、バイオバンク・ジャパン、大阪大学などと協力し、20万人規模の2型糖尿病のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施した (2型糖尿病 36,614例および対照群 155,150例)。本研究で解析対象となった検体はバイオバンク・ジャパン、東北大学東北メディカル・メガバンク機構、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構、多目的コホート研究、日本多施設共同コホート研究より提供された。大規模 GWAS の結果、88の遺伝子領域がゲノムワイドの有意水準をもって2型糖尿病と関連しており、うち28領域はこれまでに報告のない新規領域であることを報告した (Nat Genet. 2019,51(3),379-386)。糖尿病治療薬の標的分子である GLP-1 受容体のミスセンス variant など、2型糖尿病の危険性を高める遺伝的 variant を新たに同定した。2型糖尿病の

遺伝において、日本人集団と欧米人集団に共通する、または相違がある分子生物学的パスウェイを明らかにした。最近の欧米人集団の2型糖尿病を対象とした90万人規模のGWASで、新規に135領域が報告されたが、本研究グループが日本人集団で新規に同定した28領域との重なりは8領域のみであった。残り20領域は日本人集団におけるGWASにおいてのみ有意な関連が認められる領域であることが確認された。本研究成果は2型糖尿病の遺伝要因の理解を深めるとともに、将来的には糖尿病の発症予測・発症前予防の応用につながることを期待される。本論文は、日本学術会議 ゲノム関連委員会分科会 2019年の提言「ゲノム医療・精密医療の多層的・統合的な推進」において、文献6として引用され、政策提言に関わった。

研究における個人の遺伝情報の結果返却に関する倫理的・法的・社会的課題について、AMEDの先導的 ELSI プロジェクトにおいて、インタビューを受けて報告書の作成に協力した。

また、理研、バイオバンク・ジャパン、琉球大学などと協力し、バイオバンク・ジャパンの糖尿病性腎症の症例を対象としたGWASにて1領域を同定し、報告した (PLoS One. 2018, 19, 13(12), e0208654)。さらに、理研、バイオバンク・ジャパン、大阪大学などと協力し、網膜症や腎症の合併症がない2型糖尿病の症例、網膜症の進行した2型糖尿病の症例、および顕性腎症や透析中など腎症が進行した2型糖尿病の症例について、本年

度までに合計 1,335 症例の全ゲノムシーケンスを実施しデータの解析を進めた。東京医科歯科大学、理研、バイオバンク・ジャパン、大阪大学などと協力し、罰則付き機械学習等のアルゴリズムを活用した、糖尿病の発症や重症化の予測手法の開発に着手した。

心血管疾患の領域としては、冠動脈狭窄や心筋梗塞など動脈硬化性疾患に重点をおいている。臨床的に役立つために、実臨床において得られる臨床データベースと遺伝因子のデータを蓄積して解析することが重要と考えられる。これらのデータの活用により、動脈硬化性疾患やその治療効果についての遺伝因子の詳細が明らかになることが期待される。

院内外の複数の科と連携して、生活習慣病の extreme phenotype を示す症例について、若年発症成人型糖尿病や脂肪萎縮症などについて遺伝素因について、次世代シーケンサーを用いたパネル解析を実施し、遺伝や重症化の予測や対応について明らかにした。

## References

1. Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Hosoe J, Shojima N, Hozawa A, Kadota A, Kuriki K, Naito M, Tanno K, Ishigaki Y, Hirata M, Matsuda K, Iwata N, Ikeda M, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Ikegawa S, Maeda S, Murakami Y, Wakai K, Tsugane S, Sasaki M, Yamamoto M, Okada Y, Kubo M, Kamatani Y, Horikoshi M, Yamauchi T, Kadowaki T. Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet.* 2019, 51(3), 379-386, doi:10.1038/s41588-018-0332-4.
2. Taira M, Imamura M, Takahashi A, Kamatani Y, Yamauchi T, Araki SI, Tanaka N, van Zuydam NR, Ahlqvist E, Toyoda M, Umezono T, Kawai K, Imanishi M, Watada H, Suzuki D, Maegawa H, Babazono T, Kaku K, Kawamori R; SUMMIT Consortium, Groop LC, McCarthy MI, Kadowaki T, Maeda S. A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2018, 19, 13(12), e0208654, doi:10.1371/journal.pone.0208654.
3. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, Okamura T, von Eynatten M, Wanner C, Koitka-Weber A. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Diabetes Investig.* 2019 May;10(3):760-770. doi: 10.1111/jdi.12971.
4. Yanagida K, Igarashi H, Yasuda D, Kobayashi D, Ohto-Nakanishi T, Akahoshi N, Sekiba A, Toyoda T, Ishijima T, Nakai Y, Shojima N, Kubota N, Abe K, Kadowaki T, Ishii S, Shimizu T. The Gα12/13-coupled receptor LPA4 limits proper adipose tissue expansion and remodeling in diet-induced obesity. *JCI Insight.* 2018 Dec 20;3(24). pii: 97293. doi: 10.1172/jci.insight.97293.
5. 門脇孝, 山内敏正, 庄嶋伸浩. 総論 糖尿病の精密医療の実現にむけて. *Medical Science Digest.* 2018, 44, 6, 9-10.
6. 細江隼, 庄嶋伸浩, 山内敏正, 門脇孝. インスリン受容体異常症とインスリン受容体の機能ドメイン. *糖尿病学* 2018. 2018, 72-75.
7. 細江隼, 庄嶋伸浩, 山内敏正, 門脇孝. 著明なインスリン抵抗性を認めた症例におけるインスリン受容体の遺伝子型—表現型の関連. *内分泌・糖尿病・代謝内科.* 2018, 47(1), 60-64.

# ゲノム解析部門

部門長・教授

南学 正臣

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

ゲノム医学センター・ゲノム解析部門は、平成23年に、東大病院の共同利用施設として発足した。次世代シーケンサーとして、HiSeq 2500 3台、Pacific Bioscience RS II 1台、Pacific Biosciences Sequel 1台、Oxford Nanopore MinION システム、MiSeq 1台、Droplet Digital PCR、サンプル処理を自動化するロボット、さらにゲノムインフォマティクスに必要な計算サーバを整備し、共同利用施設としての活動を行っている。特にゲノムインフォマティクスについては、新領域創成科学研究科の森下真一教授の研究室との共同研究体制を構築して実施している。

## ゲノム解析実績

院内の共同利用施設として、多くの診療科からの解析依頼を受託して exome シーケンシング、全ゲノムシーケンシングを実施している。さらに、文部科学省の新学術領域研究先進ゲノム支援や、厚生労働科研費に基づき、学外の研究機関からの依頼も積極的に受託している。年間2,000件程度の解析を行っている。

## 研究成果

様々な診療科、研究室との共同研究から、シャルコー・マリー・トゥース病 2A2A, 2K, 2Z, 脊髄症変性症 42 型, 巣状糸球体硬化症 9 型の臨床遺伝学的検討, トウレット症候群の関連遺伝子候補の発見, 大脳病変を伴う脊髄性筋萎縮症の原

因遺伝子 TBCD の発見の報告を行った。また、5件の症例報告を行った。

## 出版物等

1. Ando M, Hashiguchi A, Okamoto Y, Yoshimura A, Hiramatsu Y, Yuan J, Higuchi Y, Mitsui J, Ishiura H, Umemura A, Maruyama K, Matsushige T, Morishita S, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. *J Peripher Nerv Syst.* 2017 Sep;22(3):191-199.
2. Yoshimura A, Yuan J.-H., Hashiguchi A, Hiramatsu Y, Ando M, Higuchi Y, Nakamura T, Okamoto Y, Matsumura K, Hamano T, Sawaura N, Shimatani Y, Kumada S, Okumura Y, Miyahara J, Yamaguchi Y, Kitamura S, Haginoya K, Mitsui J, Ishiura H, Tsuji S, Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease caused by GDAP1 variants. *Clin Genet.* 2017 Sep;92(3):274-280.
3. Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Yuan J-H, Hiramatsu Y, Higuchi A, Hashiguchi a, Mitsui J, Ishiura H, FukumuracS, Matsushima M, Ochi N, Tsugawa J, Morishita S, Tsuji S and Takashima H. Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z

- caused by MORC2 variants in Japan. *Eur J Neurol*. 2017 Oct;24(10):1274-1282.
4. Kimura M, Yabe I, Hama Y, Eguchi K, Ura S, Tsuzaka K, Tsuji S, Sasaki H. SCA42 mutation analysis in a case series of Japanese patients with spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet*. 2017 Sep;62(9):857-859.
  5. Udagawa T, Jo T, Yanagihara T, Shimizu A, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Onai R, Miura K, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Oka A, Hattori M, Harita Y. Altered expression of Crb2 in podocytes expands a variation of CRB2 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 May;32(5):801-809.
  6. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano Y. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017 Oct;174(7):712-723.
  7. Ikeda T, Nakahara A, Nagano R, Utoyama M, Obara M, Moritake H, Uechi T, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Kenmochi N, Morishita S, Nishino I, Tsuji S, Nuno H. TBCD may be a causal gene in progressive neurodegenerative encephalopathy with atypical infantile spinal muscular atrophy. *J Hum Genet*. 2017 Apr;62(4):473-480.
  8. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N, Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. *Diabetes*. 2017 Oct;66(10):2713-2723.
  9. Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, Sugie K, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 May 22;4(6):415-421.
  10. Yamashita T, Mitsui J, Shimosawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15;375:424-429.
  11. Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, Tsuji S. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet*. 2017 Feb 24;3(2):e138.
  12. Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, Bannai T, Kawabe M, Ishiura H, Terao Y, Shimizu J, Murayama K, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Goto J. Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:6-10.

# ゲノム診療部

部門長・教授

南学 正臣

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

ゲノム医療に関連する広範・多様な要請に対応するため、既存の臓器・系統別診療体制の枠を越えた横断的組織として、2003年に臨床ゲノム診療部として発足した。2017年改組によりゲノム診療部となりより一層、多くの診療科・部門との連携が図られるようになった。遺伝病・難病部門、がん部門、とそれぞれの専門性を生かしつつ、領域にとらわれない連携したゲノム医療の実践に取り組んでいる。責任者として教授1（併任）が置かれ、内科、外科、小児科、産婦人科、検査部、病理部などの医師だけでなく看護部や企画情報運営部、認定遺伝カウンセラーなどが参加している。本診療部は、附属病院におけるゲノム医療の中核をなすとともに、臨床遺伝専門医制度の教育研修実施としての役割も担っている。

## 診療

外来棟2階内科外来ブースエリアに専用診察室（200番診察室）を設けて、遺伝性疾患部門とがん部門として、多くの診療科とも協力して、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリング（完全予約制）を行っている。また、他科からの確定診断のためのゲノム解析などのコンサルトへの対応も行っている。

検討会（毎月第1月曜日）にて、遺伝カウンセリングを行った全例について検討している。

## 活動

遺伝医療における遺伝カウンセリングの実施、確定診断のためのゲノム解析の支援も行っている。また、心臓外科、循環器内科、小児科、眼科、整形外科・脊椎外科により開始された横断的なマルチファン外来との連携で、遺伝カウンセリングの対応、遺伝子診断及び臨床研究での協力支援を進めている。2018年にがんゲノム医療中核拠点病院に指定され、がんゲノム医療実装（先進医療B：がん遺伝子パネル検査「Todai OncoPanel」の臨床性能試験等）のための院内整備並びにがんゲノム医療連携病院との体制整備も行なっている。八栗遺伝学の診療への応用については、検査部、薬剤部、関連臨床各科、企画情報運営部との連携によって、プロトンポンプ阻害剤、ワーファリン、イリノテカン、タクロリムスについての薬理遺伝学的検査を診療システムへ導入し、稼動している。患者が希望した場合に、遺伝学的検査が実施できるよう検査項目の充実並びにリスク低減手術や確定診断後のフォローアップ体制の構築も進めている。

## 出版物など

1. Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, Aizu K, Kawamura T, Miyata I, Satomura K, Ito T, Hara K, Tanaka M, Ishiura H, Tsuji S, Suzuki K, Takakura M, Boroevich KA, Tsunoda T, Yamauchi T, Shojima N,

- 
- Kadowaki T. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. *Diabetes*. 2017 Oct;66(10):2713-2723.
2. Sato NS, Maekawa R, Ishiura H, Mitsui J, Naruse H, Tokushige SI, Sugie K, Tate G, Shimizu J, Goto J, Tsuji S, Shiio Y. Partial duplication of DHH causes minifascicular neuropathy: A novel mutation detection of DHH. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 May 22;4(6):415-421.
  3. Yamashita T, Mitsui J, Shimozawa N, Takashima S, Umemura H, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Matsukawa T, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Abe K. Ataxic form of autosomal recessive PEX10-related peroxisome biogenesis disorders with a novel compound heterozygous gene mutation and characteristic clinical phenotype. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15;375:424-429.
  4. Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, Tsuji S. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet*. 2017 Feb 24;3(2):e138.
  5. Matsukawa T, Koshi KM, Mitsui J, Bannai T, Kawabe M, Ishiura H, Terao Y, Shimizu J, Murayama K, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Goto J. Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:6-10.

# 医工連携部

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~ikourenk/>

## 医工連携部紹介

先端生命科学を応用した新規技術開発が 21 世紀における重要課題となっている。次世代新医療技術開発に向けて、臨床の現場である東京大学医学部附属病院で、医学と工学を横断的に融合した新しい研究教育を行うことを目的として医工連携部が設立された。病院診療科と東京大学の工学系研究者とで共同提案されたプロジェクトであること、研究室の設備・運営費用は使用者負担とすることという基本事項に基づいて公募されたプロジェクトが、医工連携研究室で活発な活動を続けている。

## 参加ユニット

### 医学部附属病院

循環器内科、糖尿病・代謝内科、大腸肛門外科、血管外科、肝胆膵・人工臓器移植外科、心臓外科、呼吸器外科、脳神経外科、泌尿器科・男性科、整形外科・脊椎外科、顎口腔外科・歯科矯正歯科、放射線科、ティッシュ・エンジニアリング部、臨床疫学研究システム学講座、骨・軟骨再生医療講座、軟骨・骨再生医療講座、免疫細胞治療学（メディネット）講座、関節機能再建学講座

### 工学系・薬学系研究科

工学系研究科（化学システム工学専攻、機械工学専攻、機械工学専攻流体工学研究室、精密工学専攻医用精密工学研究室、システム量子工学専攻、原子力国際専攻、化学生命工学、マテリアル工学専攻）、医療福祉工学開発評価研究センター、情報理工学系研究科（知能機械情報学専攻）、新領域創

成科学研究科（バイオメカニクス分野）、薬学系研究科薬品代謝化学教室、医学系研究科疾患生命工学センター（再生医療工学部門、臨床医工学部門）、原子力工学研究施設、先端科学研究センター、生産技術研究所

## 沿革と組織の概要

2002 年 6 月 東京大学医学部附属病院の特殊診療部として医工連携部の設立が病院運営会議で承認される。

2002 年 9 月 病院の関連する診療科の中から選定された委員で医工連携部運営委員会が組織され、医工連携部への参加の基本原則（前記）が決定される。

2002 年 10 月 医工連携プロジェクトの公募開始。18 件の応募があり、審査の結果承認される。プロジェクトの代表からなる医工連携部利用者連絡会議が組織され、管理研究棟の地下と 1 階のスペース 554.4 m<sup>2</sup>に研究室の配置を決める。

2003 年 5 月 医工連携部工事完成。工事費用は参加グループが分担する。

2003 年 5 月 22 日 第一回医工連携研究会開催。研究活動開始。

2004 年 9 月 3 日 第二回医工連携研究会開催。

2005 年 9 月 13 日 第三回医工連携研究会開催。

2006 年 12 月 21 日 第四回医工連携研究会開催。

（第三回先端医療開発研究クラスター、第二回疾患生命工学センター、第二回 22 世紀医療センターとの合同シンポジウム）

- 2007年12月13日 第五回医工連携研究会開催。
- 2009年12月3日 第六回医工連携研究会開催。
- 2011年2月2日 第七回医工連携研究会開催。
- 2011年12月17日 第八回医工連携研究会開催。  
(第七回 22世紀医療センター、第四回 ティッシュ・エンジニアリング部シンポジウムとの合同シンポジウム)
- 2013年1月25日 東京大学先端医療シーズ開発フォーラム 2013 (東京大学先端医療開発部門 (22世紀医療センター、医工連携部、ティッシュ・エンジニアリング部、臨床研究支援センター、臨床研究ガバナンス部、トランスレーショナル・リサーチセンター、ゲノム医学センター、早期・探索開発推進室/TR 戦略・推進室) による共同主催)。
- 2014年1月24日 東京大学先端医療開発フォーラム 2014 (同・共同主催)。
- 2015年1月22日 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2015 (同・共同主催)。
- 2016年2月2日 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2016 (同・共同主催)。
- 2017年2月2日 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2017 (同・共同主催)。
- 2018年2月1日 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2018 (同・共同主催)。
- 2019年2月18日 東京大学医学部附属病院先端医療シーズ開発フォーラム 2019 (同・共同主催)。

## 研究ユニット

### ・高精度定位放射線がん治療システムの開発

医学部附属病院放射線医学教室  
原子力専攻、原子力国際専攻

### 工学系研究科化学システム工学専攻

高精度定位 X 線がん治療システム、先進小型電子ライナックがん診断治療システムの開発。

独自に開発を進めてきた放射線治療中の治療部位の可視化技術の臨床応用と、追尾型放射線治療のための腫瘍動体予測システムの開発を目的とする。治療部位の可視化には、体内の臓器の動きを反映した4次元コーンビーム CT 再構成アルゴリズムを開発する。また、この可視化のために治療中に撮影される2次元投影像をオンラインで取得し、治療計画用や位置合わせ用に撮影されている CT 画像を事前情報として臓器や腫瘍位置の確認するシステム開発を行う。投影像の取得や解析によるタイムラグは、MSSA 法 (Multi-channel Singular Spectrum Analysis) によって動きの予測を実施する。加えて、予測を利用した腫瘍の異常挙動を事前に検知するシステムにより、通常の放射線治療よりも安全な照射が可能である。動画予測については腫瘍の変形をも予測するという先進的な研究であり、動画予測を改良することで、より正常組織被曝量が低減できる高精度の追尾型放射線治療の構築を目標とする。

### ・脳神経外科手術用微細ロボティクスシステムの開発

医学部附属病院 脳神経外科

大学院工学系研究科 機械工学専攻 光石研究室

脳神経外科手術を対象として、微細ロボティクスシステムの研究開発を行う。ロボットによる微細血管の吻合や顕微鏡画像処理による手術タスク自動認識を研究する。

### ・体外超音波碎石装置の開発

医学部泌尿器科学講座

工学部機械工学専攻流体工学研究室

腎臓結石の非侵襲な破碎を目指し、強力集束超音波 (HIFU) によって発生するキャビテーション

ン気泡を利用した新たな結石破碎手法を開発する。

### ・診療プロセスのリスク低減支援システムの開発

工学部化学システム工学

予防医学センター

ゲノム情報を含む生物学的情報と臨床情報の統合に関する研究・教育。循環器疾患に関するデータベースの構築と活用、テーラーメイド医療の確立。プロテオミクスによる薬剤ターゲットの選定と創薬。代謝疾患、循環器疾患の転写制御の解明と転写因子をターゲットとした創薬。医療データベースを活用した医療安全モニタリング。医療情報システムの評価手法の開発。臨床/疫学研究における方法論の検討・開発。

### ・高精度骨強度3次元定量診断システムの開発

医学部整形外科

情報理工学系研究科知能機械情報学教室

有限要素法を用いた骨の非侵襲的強度評価方法の開発。関節リウマチ患者にテリパラチドを新規に投与し、投与効果を骨代謝マーカー、骨密度、CT (computed tomography) を用いた有限要素解析による予測骨折荷重を使用し、経時的・定量的に評価。結果をもとに腰椎骨密度、予測骨折荷重を上昇する因子を検討し、薬剤効果を効果的に反映するかを検討。

### ・難治性癌に対する中性子捕捉療法・免疫療法の開発

医学研究科臓器病態外科学心臓外科/呼吸器外科

医学部附属病院放射線科

工学系研究科原子力国際専攻

免疫細胞療治療学 (メディネット) 講座

難治性癌に対する集学的治療として病院併設型加速器を用いた中性子捕捉療法を確立することおよび免疫細胞療法との併用効果の増強をめざす。このために、中性子捕捉剤であるボロンおよびガ

ドリニウム化合物を腫瘍選択的に送達するドラッグデリバリーシステムの構築を進めている。

### ・新しい生体分子シグナルの高感度検出法と画像化の開発とその臨床応用

薬学系研究科薬品代謝化学教室

医学部附属病院循環器内科

化学に基づいた生体物質の可視化プローブの開発。蛍光プローブやMRI造影剤を用いた動脈硬化巣や虚血部位の画像化ならびに体外診断

### ・肝癒着動物モデルを用いた腹膜癒着防止材料の開発

医学部肝胆膵外科・人工臓器移植外科

生産技術研究所

医学系研究科疾患生命工学センター

工学系研究科化学システム工学専攻

工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

肝臓に対する肝切除は再発時の治療として再手術の機会が多い。再手術においては、肝臓と他の臓器や腹膜との癒着は、剥離に多大な時間を要する上に、術中リスクを向上させる。このため初回手術時に癒着を回避することは大きな課題である。このために癒着防止材の開発、材料の適用法及びこれを検証するモデルの開発が強く望まれる。ところが肝癒着モデルは確立したものがなく、またこれを防止する材料は未だ開発されていないのが現状である。我々医学部肝胆膵・人工臓器移植外科と疾患生命工学センター医療材料機器・工学部門の共同研究チームは、従来よく用いられている腹膜切除盲腸擦過モデルでなく、肝切除による新しい癒着モデルの開発と、これを防止する材料の適用法及び開発に取り組んでいる。

### ・ナノバイオテクノロジーと発生工学の融合による生活習慣病の新規治療法の開発

医学系研究科循環器内科

医学系研究科糖尿病代謝内科  
疾患生命工学センター

生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目標としている。この目的のため本拠点では、ナノ粒子を用いた遺伝子導入の系を用いる医工連携を行う。新規生活習慣病モデル動物作製技術の開発と遺伝子治療への応用。脂肪組織由来液性因子（アディポカイン）がメタボリックシンドローム（代謝症候群）の病態形成に及ぼす影響とそのメカニズムの解明。サルコペニアの分子メカニズムの解明。

・細胞増殖・分化を促進する Scaffold とメカニカルストレスを利用した骨・軟骨再生法の開発

医学部整形外科学教室

医学系研究科関節機能再建学講座

工学系研究科マテリアル工学専攻/バイオエンジニアリング専攻

医学部附属疾患生命工学センター再生医療工学部門

医学部顎口腔外科学教室

生体親和性に優れた MPC のナノ表面処理による、長寿命型人工関節の創製。骨・軟骨・血管再生に適合した生体親和性材料の創製。物理的刺激を用いた再生骨・軟骨組織の生体外再構築

・再生医療のための人工ウイルスによる遺伝子導入法の開発に関する研究

工学系研究科マテリアル工学専攻

医学系研究科骨・軟骨再生医療寄付講座

医学部整形外科学教室

医学部顎口腔外科学教室

大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門

医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部

非ウイルス性遺伝子導入法の開発。非ウイルス性 siRNA 導入法の開発。安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出。現実的な生産体制と品質管理法の確立。臨床治験の推進と日常診療への導入。骨・軟骨分化を簡便・正確・非侵襲的に検出するシステムの開発。骨・軟骨分化に必要なシグナルの決定。血管新生をとまなう骨誘導法の開発。骨・軟骨細胞シート培養法の開発。骨・軟骨誘導薬のスクリーニング

・高分子ミセル型ナノ・パーティクルを用いた新しい血管疾患治療システムの開発

医学部附属病院血管外科

工学系研究科マテリアル工学専攻

当研究室では、循環器・血管疾患の遺伝子治療を実現するための安全かつ効率的な非ウイルス型遺伝子ベクター（高分子ナノミセル）の研究開発を行っている。ブロック共重合体の自己会合により形成される高分子ナノミセルは、凝縮された遺伝子（プラスミド DNA）を保持する内核が生体適合性のポリエチレングリコール（PEG）外殻により覆われた構造を有しており、表層にはパイロット分子を装着することが可能である。この天然のウイルスの構造を模倣した高分子ナノミセルは、生体内で内包遺伝子を DNA 分解酵素などから保護し、タンパク質や細胞と非特異的な相互作用をせず、パイロット分子を介して標的細胞に選択的に取り込まれることにより、標的細胞への効率的な遺伝子導入が実現できるものと期待される。我々は、このような高分子ナノミセルを利用して、動脈壁や筋組織への遺伝子導入を行っている。

・生体分子の可視化プローブの開発と応用

医学系研究科内科学専攻循環器内科学分野

薬学系研究科薬品代謝化学教室

生体分子の可視化プローブの開発と、応用するためのモデル作成のための基礎的な研究を広範囲

に行なっている。可視化プローブは、開発に成功している *in vivo* での癌病変検出用蛍光プローブのさらなる改善、応用を目指している。さらに *in vivo* の治療手段としての non-coding RNA 及び脂肪幹細胞の、疾患治療メカニズム解明のための標識プローブの開発を目指している。現在、その基礎研究として、各治療手段を適応するための疾患モデルの研究を勢力的に進めている。具体的には、non-coding RNA の治療対象として糖尿病性腎症、肝臓線維化、動脈硬化モデルでのエピジェネティクス異常を、脂肪幹細胞の治療対象として動脈硬化モデルの病態解析を中心に研究を進めている。活性酸素、NO 検出プローブを用いた腎障害、血管障害進展機序における酸化ストレス、NO の役割の解明を目指した研究

#### 研究業績 (2018 年)

- Murahashi Y, Yano F, Kobayashi H, Makii Y, Iba K, Yamashita T, Tanaka S, and Saito T\*. Intra-articular administration of IκBα kinase inhibitor suppresses mouse knee osteoarthritis via downregulation of the NF-κB/HIF-2α axis. *Sci Rep*. 2018;8:164-75.
- Makii Y, Asaka M, Setogawa S, Fujiki S, Hosaka Y, Yano F, Oka H, Tanaka S, Fukui N, Yanagihara D, and Saito T. Alteration of gait parameters in a mouse model of surgically-induced knee osteoarthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018; 26: 2309499018768017.
- Goto H, Nishio M, To Y, Oishi T, Miyachi Y, Maehama T, Nishina H, Akiyama H, Mak TW, Makii Y, Saito T, Yasoda A, Tsumaki N, and Suzuki A. Loss of Mob1a/b in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEADs-dependent repression of SOX9. *Development*. 2018;145(6). (in press)
- Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, Chang SH, Yano F, Tanaka S, and Saito T. A Mouse Intervertebral Disc Degeneration Model by Surgically-Induced Instability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018; 43: E557-564.
- Matsumoto T, Maenohara Y, Chang SH, Hirose J, Takuo J, Ito K, Tanaka S: Lateral collapse of the tarsal navicular in patients with rheumatoid arthritis: implications for pes planovarus deformity. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(5):800-807.
- Matsumoto T, Gross C, Parekh SG: Short-term radiographic outcome after distal chevron osteotomy for hallux valgus using intramedullary plates with an amended algorithm for the surgical management of hallux valgus. *Foot Ankle Spec*. 2018; 12(1):25-33.
- Taii T, Matsumoto T\*, Tanaka S, Nakamura I, Ito K, Juji T: Wrist arthrodesis in rheumatoid arthritis using an LCP metaphyseal locking plate versus an AO wrist fusion plate *Int J Rheumatol*. 2018; 4719634.
- Hosoi I, Kobayashi E, Chang SH, Matsumoto T, An Q, Anzai E, Ohta Y, Sakuma I: Development of intraoperative plantar pressure measuring system considering weight bearing axis. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018; 14(2): 385-395.
- Chang SH, Matsumoto T, Okajima K, Naito M, Hirose J, Tanaka S: Heterotopic Ossification of the Peroneus Longus Tendon in the Retromalleolar Portion with the Peroneus Quartus Muscle: A Case Report. *Case Rep Orthop*. 2018;7978369.
- Matsumoto T, Chang SH, Takeda R, Tanaka S, Juji T: Bilateral stress fractures of the talus associated with adult-acquired flatfoot deformities. *Case Rep Orthop*. 2018;5376384.
- Maenohara Y, Matsumoto T\*, Chang SH, Hirose J, Tanaka S: Guideposts for

- Inserting Intercuneiform Joint Arthrodesis Screws: Analysis Using Multiplanar Reconstructed Computed Tomography. *Foot Ankle Spec.* 2018 Nov 28 [Epub ahead of print].
12. Kida S, Nakamoto T, Nakano M, Nawa K, Haga A, Kotoku J, Yamashita H, Nakagawa K. Cone Beam Computed Tomography Image Quality Improvement Using a Deep Convolutional Neural Network. *Cureus.* 2018; 10 (4), e2548.
  13. Aoki S, Yamashita H, Haga A, Ota T, Takahashi W, Ozaki S, Nawa K, Imae T, Abe O, Nakagawa K. Stereotactic body radiotherapy for centrally-located lung tumors with 56 Gy in seven fractions: A retrospective study. *Oncology Letters.* 2018; 16, 4498-4506.
  14. Amano Y, Qi P, Nakagawa Y, Kirita K, Ohta S, Ito T. Prevention of peritoneal adhesions by ferric ion-crosslinked hydrogels of hyaluronic acid modified with iminodiacetic acid. *ACS Biomaterials Science and Engineering.* 2018; 4(9), 3405-3412.
  15. Oba S, Ayuzawa N, Nishimoto M, Kawarazaki W, Ueda K, Hirohama D, Kawakami-Mori F, Shimosawa T, Marumo T, Fujita T. Aberrant DNA methylation of *Tgfb1* in diabetic kidney mesangial cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):16338.
  16. Suhara M, Miura Y, Cabral H, Akagi D, Anraku Y, Kishimura A, Sano M, Miyazaki T, Nakamura N, Nishiyama A, Kataoka K, Koyama H, Hoshina K. Targeting ability of self-assembled nanomedicines in rat acute limb ischemia model is affected by size. *J Control Release.* 2018;286:394-401.
  17. Tanaka T, Moro T, Takatori Y, Oshima H, Ito H, Sugita N, Mitsuishi M, Tanaka S. Evaluation of the three-dimensional bony coverage before and after rotational acetabular osteotomy. *Int Orthop.* 2018; 42(11): 2527-2534.
  18. Kyomoto M, Shoyama Y, Saiga K, Moro T, Ishihara K: Reducing fretting-initiated crevice corrosion in hip simulator tests using a zirconia-toughened alumina femoral head. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018; 106B: 2815-2826.
  19. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Fukayama M, Koike K. Hepatic IRS1 and ss-catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *J Gastroenterol.* 2018; 53(12): 1261-1275.
  20. Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, Awazawa M, Umehara T, Iwane A, Kobayashi N, Okazaki Y, Kubota N, Suzuki R, Waki H, Horiuchi K, Hamakubo T, Kodama T, Aoe S, Tobe K, Kadowaki T, Ueki K. The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis. *Mol Cell Biol.* 2018; 38(16): e00116-18.
  21. Kubota T, Inoue M, Kubota N, Takamoto I, Mineyama T, Iwayama K, Tokuyama K, Moroi M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Downregulation of macrophage *Irs2* by hyperinsulinemia impairs IL-4-induced M2a-subtype macrophage activation in obesity. *Nat Commun.* 2018; 9(1):4863.

# 災害医療マネジメント部

## 教授

森村 尚登

## 講師

軍神 正隆、問田 千晶

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/dmm/index.html>

## 沿革と組織の概要

平成23年の東日本大震災を受けて、東京大学医学部附属病院は大災害時に医療を提供できるだけでなく、災害医療全般を鳥瞰できる学問領域が必要であるという観点から「災害医療マネジメント学」の確立を目指すこととなった。平成24年3月、パブリックコメントにて、「災害医療マネジメント部」の創設を発表した。

平成24年7月、中尾博之准教授が災害医療マネジメント部に初代部長として着任し、院内災害対策委員会委員長を任ぜられた。その後、平成27年1月に危機管理担当副院長の岩中督教授が第2代部長として着任。平成27年4月、危機管理担当副院長の南学正臣教授が第3代部長として着任。平成29年4月に森村尚登教授が第4代部長として着任した。

当部は中央診療部門に属し、当院内、学内外を活動範囲としている。

災害医療マネジメント学を確立するために、①災害医療計画を立て、災害医療従事者を教育指導できるリーダーの育成、②東大病院として災害医療をリードできる体制としての関係機関とのパイプづくり、③災害時の組織づくりのもととなる体制の開発を目指している。

## 診療

平成24年より東大病院総合防災訓練を災害対策委員会として計画・立案し、定期開催を行っている。平成27年度には防火防災会議を設置し、外来棟と研究棟の火災初動訓練、緊急地震速報発動非常放送訓練、病院災害対策本部立ち上げ訓練、院内被災情報入力報告訓練、トリアージエリア設営訓練、救護エリア設営訓練、自主登院訓練を開催した。また、東京消防庁と東京大学本部と合同の東京大学構内多数傷病者トリアージ救護訓練を初開催、平成27年度より政府総合防災訓練・大規模地震時医療活動訓練に毎年参加している。

## 教育

学内外の教育活動として、英国 ALSG (Advanced Life Support Group) 公認の MIMMS (Major Incident Medical Management and Support) コースを定期開催し、災害時にも機能できる医療人のリーダーシップ育成に寄与している。その他、日本集団災害医学会 MCLS コース、日本救急医学会 JATEC コース等の開催協力を行っている。

## 研究

諸関係機関との日常的な連携が災害時にも活用できるという立場から、諸関係機関との連携会議

を通じて機関間の連携方法を模索している。これは、異職種間の災害時における組織形成に役立てられるものと考えている。

そのほかにも外部研究グループを主催し、災害時の救急医療体制の確立に関して協力を行っている。

### 出版物等

1. 森村尚登: “2015年パリ同時多発テロ事件における救急医療対応の実際” 日本外傷学会雑誌 31; 1: 56-62. 2017
2. 森村尚登: “パリ同時多発テロ事件における医療対応の実際” 日本臨床外科学会雑誌 77; 306. 2016
3. 森村尚登, 問田千晶, 安部猛, 竹内一郎, 服部潤, 服部響子, 高橋耕平, 本多英喜, 内山宗人, 松田潔, 中川儀英, 浅利靖: “地域災害医療計画策定のための新たな災害医療需給均衡指標(災害医療リスクリソース比)の導入” Japanese Journal of Disaster Medicine 21; 1: 10-17. 2016
4. 問田千晶, 六車崇, 中村京太, 春成伸之, 松崎昇一, 松本順, 土井智喜, 森村尚登: “災害医療と集中治療 災害時の事業継続計画を含めた小児集中治療体制の課題” 日本集中治療医学会雑誌 22; 3. 2016
5. 服部潤, 服部響子, 問田千晶, 竹内一郎, 高橋耕平, 安部猛, 松田潔, 中川儀英, 森村尚登, 浅利靖: “災害医療リスクリソース比(RRR)を用いた首都直下地震で想定される熱傷患者の検討” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 561. 2016
6. 高橋耕平, 森村尚登, 問田千晶, 安部猛, 浅利靖, 竹内一郎, 服部潤, 服部響子, 本多英喜, 内山宗人, 松田潔, 中川儀英: “クラッシュ症候群に対する災害拠点病院ごとの災害医療リスクリソース比の検討” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 561. 2016
7. 服部響子, 服部潤, 竹内一郎, 問田千晶, 安部猛, 高橋耕平, 内山宗人, 本多英喜, 松田潔, 中川儀英, 浅利靖, 森村尚登: “これからの災害医学 災害時における周産期医療需要均衡(リスクリソース比)に関する検討” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 461. 2016
8. 森村尚登, 問田千晶, 高橋耕平, 内山宗人, 本多英喜, 服部響子, 服部潤, 竹内一郎, 安部猛, 松田潔, 中川儀英, 浅利靖: “これからの災害医学 被災地域内災害拠点病院の医療需給均衡の定量化指標(RRR)に基づく支援必要量の算出と支援優先度の類型化” Japanese Journal of Disaster Medicine 20; 3: 460. 2016
9. 森村尚登: “パリ同時多発テロ事件におけるパリ公立病院連合(APHP)とSAMUの対応” 日本臨床救急医学会雑誌 19; 2: 205. 2016

# 国際診療部

部長・准教授

田村純人

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/imc/index.html>  
<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/english/>

## 沿革と組織の概要

東京大学のグローバル化は重要な課題であり、東大病院が国際的な拠点病院として相応しいさらなる発展を遂げるために国際診療部は開設されました。現在は、専任部長（准教授）と、専任副部長（講師）、特任専門職員2名の計4名で活動を行っております。

## 今後の課題と活動

東大病院では、多くの高度な手術や先端的な治療を実施しています。これらの医療技術を海外の患者に積極的に提供する体制を整えることが国際診療部の重要な役割の一つです。国際診療部を中心として、多言語への対応・医療文書の翻訳や経済面での課題について対応し、今まで以上に診療科が海外からの患者に対して高度医療の提供に専念できる環境を整えることを目指します。

また、患者の受け入れのみならず、臨床教育面でのグローバル化を実現することも重要です。海外からの招聘医師や高度医療修練を目的として訪れる医師らが、当院にて国籍などの背景に依らず手術・インターベンションの施行やデモンストレーション、あるいは、技術の習得を日本人医師らと同様にできるような体制を整備し、併せて当院で活動する若手医師や参加型臨床実習を行っている本学学生医師らと交流する環境を実現したいと考えます。現在は、外国医師等が行う臨床修練等

に係る医師法第十七条等の特例等に関する法律による外国医師等臨床修練制度の積極的な活用と、臨床教授等受入環境の整備を行っております。

最後に、東京大学のグローバル化の一環としては医師のみならず、メディカルスタッフを含む幅広い病院職員の国際的な対応能力を向上させていくことも求められます。様々な国際交流の実践を通じて人材養成を図り、当院が国際的に認められるさらなる発展を遂げることができるよう尽力していきます。

# 病態栄養治療部

## 部長

窪田 直人 (准教授)

## 副部長

伊地知 秀明 (講師)

関根 里恵

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/eiyoukanri/index.html>

## 沿革と組織の概要

1922年院内にて外来売店や病棟売店にて牛乳、パン、サイダー及びアイスクリームを販売していた。1925年より病院と財団「好仁会」の請負契約による患者給食が開始された。1936年には、全国に先駆けて「特別治療食」(乳幼児、糖尿病、腎臓病)の対応(個別に医師が食品構成を指示)を実施。1950年国立病院の完全給食制度が発表され給与栄養量が統一され、当時の患者食の栄養量は、2400kcal/日であった。1952年財団へ入院患者給食の外部委託を正式に実施した。

1957年患者食の質向上を目指すことを目的に第1回全国国立大学病院栄養士主任会議が東京大学にて開催された。

1958年完全給食が廃止され基準給食の実施とともに栄養士の配置が必要条件となり、給食掛に併任掛長と栄養士1名が配置された。1962年東京大学が中心となって活動をおこなった全国国立大学病院栄養士主任会議からの要望が実現し、栄養士法の一部改正による管理栄養士制度が創設された。1972年加算承認を目指し入院および外来患者への栄養指導が積極的に実施され、1978年医療食加算、栄養食事指導加算が新設された。1988年病院食の「早い、冷たい、まずい」を拂拭するための温冷配膳車による適時配膳が開始された。

1991年かねてより全国国立大学病院管理栄養士職員からの念願であった給食掛から栄養管理室へと名称変更が実現。同時に本院と分院の栄養部門を統合し組織が一本化され、掛長ポストに管理

栄養士の栄養管理室長が就任し、本院管理栄養士5名、分院管理栄養士3名体制となった。

1994年健康保険法の一部改正により基準給食の承認制度が廃止され、入院時食事療養の届出制度が創設される。さらに、入院栄養食事指導料が新設された。

1998年外来棟玄関脇フリースペースにて東京都糖尿病協会が開催する糖尿病週間の行事の一環として、栄養管理室主催の第1回食事療法展が実施された。初年度は、来場者数3,527名/週であった。

2001年分院の本院への統合に伴い管理栄養士8名の体制となった。2004年栄養管理室が医療サービス課より分離。2005年食費自己負担制の導入により病院食の患者負担が発生。同年、管理栄養士(有期雇用)が1名増員された。

2006年栄養管理実加算が新設され、全患者の栄養管理を実施するという事となった。業務増加に伴い管理栄養士が1名(有期雇用)増員。同年、チーム医療の導入として全科型NSTとした院内活動を開始。病棟ごとに医師、管理栄養士、看護師のNST担当を配置し必要に応じて他職種(薬剤師、検査技師、理学療法士等)も加わり週1回病棟ミーティングを実施。2010年栄養サポートチーム加算新設により栄養サポートチーム委員会が新設された。それまでのNSTディレクターが委員となり院内のNST活動の中心的立場として活躍。栄養サポートチーム加算算定のための専従者として管理栄養士(常勤)1名の増員が認め

られた。2011年検診部にて人間ドック受診者を対象とした栄養指導サービス開始にともない管理栄養士（有期雇用）1名増員。2012年栄養管理実施加算が廃止となり入院基本料に包括化され医師、管理栄養士、看護師による栄養管理体制の整備がおこなわれた。

2013年組織が改変され栄養管理室から病態栄養治療部となった。医師（中央診療運営部長 教授）が兼任の部長として就任、栄養管理室長は、副病態栄養治療部長となり、給食管理やNST活動の整備と機能強化について請け負うこととなった。2014年専任の部長（准教授）と講師と2名の医師を迎え、NST活動とともに栄養管理・教育・研究体制が整備され、戦略的人員配置によって5名の管理栄養士（常勤）が新たに配属となった。また、P1ユニット開設に伴う治験食提供業務の増大に対し2015年3月に管理栄養士1名（特定有期）が増員となった。

2016年10月ニュークックチルシステム導入に向けた準備を開始。2017年6月厨房機能を入院棟A1階（主厨房）・地下3階（洗浄、調乳）へ移転し、患者食提供を開始。仮設厨房の制約に合わせた専用献立に変更し運用。2018年1月新厨房へ移転し2月よりニュークックチルシステムを開始し、献立も変更した。小児医療センターの拡張のため2018年4月入院棟A1階に新調乳室が開設された。同年4月より患者給食の自己負担額が360円から460円に変更。6月より入院患者を対象に「給食新聞」を開始、10月より特別メニュー（選択食）を再開した。2019年3月には特別病室を対象とした「グラン食」を新設した。

## 診療

糖尿病・慢性腎臓病・脂質異常症・肥満症などの代謝疾患や胃癌術後食・肝胆膵疾患食・心臓疾患食など周術期の栄養指導や母親教室などを積極的に実施している。

2016年度の実績では、入院栄養指導2,574件/年（うち288件非加算）、外来栄養指導5,628件/年（うち213件非加算）を実施。集団栄養指導では、外来糖尿病教室152件/年、ベストウエイト教室では、139件/年、母親教室142名であった。

2012年度診療報酬改定により糖尿病透析予防

指導管理料が新設された。東大病院では、2012年7月より医師・管理栄養士・看護師による透析予防チームを結成し、外来で糖尿病透析予防指導管理料の算定は週1回実施し、管理栄養士と看護師は、同室で指導をおこなっている。2013年11月より週2回に指導枠を増設。2016年度は、131件/年であった。

2014年4月よりNST加算算定を開始し、初年度の算定件数は1261件であり、2015年度は、1529件と増加した。

2014年11月、栄養管理手順書を改訂し多職種による二段階の栄養スクリーニングを導入、栄養障害低リスク群の患者を院内の統一基準にて多職種でモニターする体制を構築。2次スクリーニング後に栄養障害高リスク群と判定された患者は、病棟NSTの対象となる。2015年4月より1次スクリーニングに「小児用」「妊婦用」を追加した。2017年1月システム改定により給食管理システム（ニュートリメイトVer.9.0）と栄養指導システムVer.9.0が更新された。入院棟A・B各フロアに臨床業務用の移動端末が設置され病棟業務の効率性を向上した。2018年度より高度肥満症の外科治療（スリーブ状胃切除術）の導入に伴い、術後食として「スリーブ食」を新設した。2018年の診療報酬改定によりNST加算の専従要件が緩和されたのに伴いNST回診回数を2018年7月より2回/週に増やした。2018年度NST加算は1,040件であり、8,554名の栄養介入をおこなった。2019年1月てんかんセンターとの協議により「ケトン食」を新設した。

## 教育

管理栄養士の臨地実習生の受け入れを実施。養成校8大学より2018年度は47名/年の受け入れをおこなった。

受け入れ大学：お茶の水女子大学、東京家政大学、大妻女子大学、女子栄養大学、実践女子大学、日本女子大学、和洋女子大学

2011年度よりNST研修生の受け入れを開始。年間で4～5期（5日/週/期）と実施。参加者は、管理栄養士、薬剤師、看護師、検査技師、理学療法士などで学会認定資格取得や栄養サポートチーム加算の専従または専任の資格を取得することを

目的とした研修生を対象に実施している。2018年度は、17名/年（管理栄養士4名、薬剤師7名、看護師5名、言語聴覚士1名）であった。2017年度よりクリニカルクラークシップM4医学生実習を開始。2日間の実習に2018年度は115名が参加した。

院内にNST活動を普及するため、NST研修医セミナー（2018年度より栄養療法ベーシックシリーズと改称）、病態栄養セミナーを開催している。また、症例検討の場としてNSTカンファ、チーム医療合同カンファを開催し、病棟NST、多職種チームとの連携を図っている。2015年度は、栄養管理手順の基本的事項の学習を目的に全職員を対象に「栄養管理e-ラーニング」を開始した。10月、「病態栄養治療部マニュアル2015-2016年度版」発刊。2016年12月東京大学医科学研究所附属病院栄養管理室と交換研修を開始。同月、「病態栄養治療部ポケットマニュアル2016-2017年度版」発刊。2018年3月、「病態栄養治療部マニュアル2017-2019年度版」発刊。2018年12月「厨房改修記録集」発刊。2019年3月「栄養指導媒体集2018-2022年」発刊。

## 研究

- ・研究課題「ICGR15以上の肝硬変合併肝癌患者および肝移植レシピエントにおける分岐鎖アミノ酸製剤の周術期投与の単独試験による周術期栄養状態改善の検討」（肝胆膵外科との共同研究）
- ・研究課題「膵頭十二指腸切除術患者における在宅経腸栄養導入による退院後合併症率改善を検討する探索研究」（肝胆膵外科との共同研究）
- ・研究課題「膵癌化学療法患者における栄養状態の動向についての実態調査」
- ・研究課題「栄養指導における診療録等のデータベースを利用した後ろ向き研究」
- ・研究課題「肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究」（SLIM-TARGET研究）（千葉大学を主研究施設とする多施設共同研究）

## 出版物等：平成30年度実績

### 《論文》

1. Kobayashi M, Ohsugi M, Sasako T, Awazawa M, Umehara T, Iwane A, Kobayashi N, Okazaki Y, Kubota N, Suzuki R, Waki H, Horiuchi K, Hamakubo T, Kodama T, Aoe S, Tobe K, Kadowaki T, Ueki K. The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis. *Mol. Cell Biol.* 38:e00116-00118, 2018.
2. Kubota T\*, Inoue M\*, Kubota N\*, Takamoto I, Mineyama T, Iwayama K, Tokuyama K, Moroi M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-induced M2a-subtype macrophage activation in obesity. *Nat. Commun.* 9:4863, 2018 (\*co-first authors, co-corresponding authors).
3. Yanagida K, Igarashi H, Yasuda D, Kobayashi D, Ohto-Nakanishi T, Akahoshi N, Sekiba A, Toyoda T, Ishijima T, Nakai Y, Shojima N, Kubota N, Abe K, Kadowaki T, Ishii S, Shimizu T. The Gα12/13-coupled receptor LPA4 limits proper adipose tissue expansion and remodeling in diet-induced obesity. *JCI Insight* 3:97293, 2018.
4. Igarashi M, Watanabe K, Tsuduki T, Kimura I, Kubota N. NAPE-PLD controls OEA synthesis and fat absorption by regulating lipoprotein synthesis in an in vitro model of intestinal epithelial cells. *FASEB Journal* 33:3167-3179, 2019.
5. Sasako T, Ohsugi M, Kubota N, Itoh S, Okazaki Y, Terai A, Kubota T, Yamashita S, Nakatsukasa K, Kamura T, Iwayama K, Tokuyama K, Kiyonari H, Furuta Y, Shibahara J, Fukayama M, Enooku K,

- Okushin K, Tsutsumi T, Tateishi R, Tobe K, Asahara H, Koike K, Kadowaki T, Ueki K. Hepatic Sdf211 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism. *Nat. Commun.* 10:947, 2019.
6. Sano M, Ijichi H, Takahashi R, Miyabayashi K, Fujiwara H, Yamada T, Kato H, Nakatsuka T, Tanaka Y, Tateishi K, Morishita Y, Moses HL, Isayama H, Koike K. Blocking CXCLs-CXCR2 axis in tumor-stromal interactions contributes to survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma through reduced cell invasion/migration and a shift of immune-inflammatory microenvironment. *Oncogenesis* 8(2):8, 2019
  7. Ito D, Arita J, Yamamoto M, Akamatsu N, Kaneko J, Ijichi H, Kubota N, Sakamoto Y, Kokudo N, Hasegawa K. Effect of home enteral nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Nutrition* Apr;60:206-211. doi:10.1016/j.nut.2018.10.007. Epub 2018 Oct 10. PubMed PMID: 30616102
  8. Saito K, Isayama H, Nakai Y, Takahara N, Ishigaki K, Takeda T, Hakuta R, Saito T, Uchino R, Kishikawa T, Hamada T, Mizuno S, Sasaki T, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K. A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* Apr;37(2):338-344. doi:10.1007/s10637-018-0691-9. Epub 2018 Nov 9. PubMed PMID: 30411217
  9. Ihara S, Hirata Y, Hikiba Y, Yamashita A, Tsuboi M, Hata M, Konishi M, Suzuki N, Sakitani K, Kinoshita H, Hayakawa Y, Nakagawa H, Ijichi H, Tateishi K, Koike K. Adhesive interactions between mononuclear phagocytes and intestinal epithelium perturb normal epithelial differentiation and serve as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 12(10):1219-1231, 2018
  10. Shibata W, Kinoshita H, Hikiba Y, Sato T, Ishii Y, Sue S, Sugimori M, Suzuki N, Sakitani K, Ijichi H, Mori R, Endo I, Maeda S. Overexpression of HER2 in the pancreas promotes development of intraductal papillary mucinous neoplasms in mice. *Sci Rep* 8(1):6150, 2018
  11. Fujiwara H, Tateishi K, Kato H, Nakatsuka T, Yamamoto K, Tanaka Y, Ijichi H, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Nakai Y, Koike K. Isocitrate dehydrogenase 1 mutation sensitizes intrahepatic cholangiocarcinoma to the BET inhibitor JQ1. *Cancer Sci* 109(11):3602-3610, 2018
  12. Saito K, Isayama H, Sakamoto Y, Nakai Y, Ishigaki K, Tanaka M, Watadani T, Arita J, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hasegawa K, Fukayama M, Kokudo N, Koike K. A phase II trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) neoadjuvant chemotherapy for patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Med Oncol* 35(7):100, 2018
  13. Hasegawa Y, Yoshida M, Sato A, Fujimoto Y, Minematsu T, Sugama J, Sanada H. Temporal muscle thickness as a new indicator of nutritional status in elderly individuals. *Geriatrics & Gerontology International* 19(2):p135-140,2019
- 《学会発表等》
1. 佐野誠、伊地知秀明、Lewis Brian C: 「膵腫瘍発生における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル経路」第104回日本消化器病学会総会,2018.4
  2. 窪田 哲也、窪田 直人、井上 真理子、林 高則、相原 允一、高本 偉碩、植木 浩二郎、山内 敏正、門脇 孝: 「肥満のM2a-subtypeマ

- クロファージにおけるIrs2の役割の解明」第91回日本内分泌学会学術総会,2018.4
3. 笹子 敬洋、佐々木 元大、窪田 直人、植木 浩二郎、南学 正臣、城森 孝仁、門脇 孝：「インスリン抵抗性の病態から治療への展開 腎臓・近位尿細管における糖新生の調節機構」第61回日本糖尿病学会年次学術集会,2018.5
  4. 高本 偉碩、窪田 直人、中屋 恵三、桜井 賛孝、植木 浩二郎、門脇 孝：「2型糖尿病感受性遺伝子 KCNQ1 の機能解析」第61回日本糖尿病学会年次学術集会,2018.5
  5. 前 明日美、澤田 実佳、高見 真、中村 衣里、加藤 寛崇、岡崎 由希子、伊地知 秀明、山内 敏正、関根 里恵、門脇 孝、窪田 直人：「CKDstage3b を合併した糖尿病足壊疽患者の栄養管理の経験」第61回日本糖尿病学会年次学術集会,2018.5
  6. 寺井 愛、鈴木 亮、周 聖浦、窪田 直人、植木 浩二郎、門脇 孝：「膵β細胞における活性化型 XBP-1 の過剰発現によりインスリン分泌が低下する」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  7. 岩本 真彦、窪田 直人、窪田 哲也、桜井 賛孝、和田 亘弘、高本 偉碩、塩田 清二、門脇 孝：「動脈硬化モデル動物を用いた SGLT2 阻害薬 Tofogliflozin の抗動脈硬化作用の解明」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  8. 窪田 直人、澤田 実佳、高見 真、中村 衣里、前 明日美、鈴木 亮、伊地知 秀明、関根 里恵、山内 敏正、門脇 孝：「2型糖尿病患者における体組成の特徴に関する検討」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  9. 桜井 賛孝、高本 偉碩、和田 亘弘、塩田 清二、田 直人、門脇 孝：「新規糖尿病関連遺伝子 UBE2E2 の膵β細胞における役割」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  10. 笹子 敬洋、榎奥 健一郎、窪田 直人、小池 和彦、門脇 孝、植木 浩二郎：「糖尿病合併脂肪性肝炎における小胞体ストレス応答の役割 ヒト肝生検検体を用いた検討」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  11. 窪田 哲也、窪田 直人、井上 真理子、林 高則、相原 允一、高本 偉碩、植木 浩二郎、山内 敏正、門脇 孝：「マクロファージにおけるIrs2はIL-4によるM2a-subtype活性化を減弱し、インスリン抵抗性を惹起する」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  12. 林 高則、窪田 直人、窪田 哲也、井上 真理子、相原 允一、高本 偉碩、門脇 孝：「中枢におけるインスリン受容体基質(IRS)1 の成長・代謝に関する役割の解明」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  13. 本田 友絵、澤田 実佳、畠山 高年、関根 里恵、窪田 直人：「糖尿病専門病棟への教育入院が効果的であった妊娠糖尿病患者の1例」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  14. 高本 偉碩、吉田 紗衣子、羽田 裕亮、間中 勝則、鈴木 亮、窪田 直人、山内 敏正、門脇 孝：「電解質異常を伴ったミトコンドリア糖尿病の1例」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  15. 門脇 友莉、荒川 直子、諏訪内 浩紹、阿部 佑里恵、高瀬 暁、鈴木 亮、窪田 直人、山内 敏正、植木 浩二郎、門脇 孝：「球脊髄性筋萎縮症(SBMA)に糖尿病を合併した1例」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  16. 吉田 紗衣子、阿部 佑里恵、荒川 直子、諏訪内 浩紹、高本 偉碩、鈴木 亮、窪田 直人、山内 敏正、植木 浩二郎、門脇 孝：「高血糖を契機に発症した糖尿病性舞踏病の1例」第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 2018.5
  17. 長谷川陽子、長田梨比人、伊地知秀明、関根 里恵、赤松延久、野尻佳代、斐成寛、田村純人、有田淳一、富樫順一、金子順一、長谷川 潔、窪田直人「肝移植後の骨格筋量の増加に対して周術期の栄養摂取が及ぼす影響」第36回日本肝移植研究会学術集会, 2018.5
  18. 佐野誠、伊地知秀明、立石敬介、多田稔、伊佐山浩通、小池和彦：「膵癌におけるCXCLs/CXCR2阻害は癌免疫環境を修飾し生存に寄与する」第49回日本膵臓学会大会, 2018.6
  19. 加藤裕之、立石敬介、藤原弘明、高木馨、野

- 口賢作、鈴木辰典、中村知香、佐藤達也、白田龍之介、武田剛志、石垣和祥、齋藤圭、内野里枝、高原楠昊、水野卓、木暮宏史、伊地知秀明、中井陽介、多田稔、小池和彦：「IPMNの悪性化進展におけるDNAメチル化修飾の検討」第49回日本膵臓学会大会, 2018.6
20. 金子順一、小林光助、有田淳一、赤松延久、阪本良弘、関根里恵、伊地知秀明、窪田直人、深柄和彦、長谷川潔：「肝切除周術期に対する夜食療法 (late evening snack) 生体インピーダンス法による栄養評価」第73回日本消化器外科学会総会, 2018.7
21. 佐野誠、伊地知秀明、立石敬介、多田稔、小池和彦：「Blocking CXCLs-CXCR2 axis in tumor-stromal interaction contributes to the survival in a mouse model of pancreatic cancer」第77回日本癌学会学術総会, 2018.9
22. 宮澤あさ美、富樫仁美、関根里恵、窪田直人：「厨房改修期間中の仮設厨房における食事提供の工夫」第65回日本栄養改善学会学術総会, 2018.9
23. 窪田哲也、窪田直人、林高則、相原允一、高本偉碩、山内敏正、門脇孝：「血管内皮細胞のIrs2の役割の解明」第41回日本高血圧学会総会, 2018.9
24. 澤田実佳、高見真、中村衣里、長谷川陽子、若松高太郎、愛甲丞、庄嶋伸浩、伊地知秀明、関根里恵、山内敏正、門脇孝、瀬戸泰之、窪田直人：「高度肥満症外科手術の導入に伴う栄養管理体制の構築」第19回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, 2018.9
25. 窪田直人、窪田哲也、山内敏正、門脇孝：「肥満合併症としての肝疾患-NASHと肝細胞癌をどう捉えるか- 肥満に伴う選択的インスリン抵抗性の分子機構 肝臓のmetabolic zonation」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
26. 相原允一、窪田直人、窪田哲也、林高則、桜井賛孝、岩本真彦、高本偉碩、山内敏正、門脇孝：「骨格筋におけるインスリン受容体基質の役割の解明」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
27. 窪田哲也、窪田直人、井上真理子、林高則、相原允一、高本偉碩、山内敏正、植木浩二郎、門脇孝：「マクロファージIrs2はNCoR1/HDAC3/FoxO1を介してM2a-subtypeマクロファージの活性化を調節する」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
28. 笹子敬洋、榎奥健一郎、窪田直人、小池和彦、門脇孝、植木浩二郎：「糖尿病合併脂肪性肝炎における小胞体ストレス応答の役割 ヒト肝生検検体を用いた検討」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
29. 林高則、窪田直人、窪田哲也、相原允一、高本偉碩、山内敏正、門脇孝：「中枢におけるインスリン受容体基質(IRS)1の役割の解明」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
30. 関根里恵、澤田実佳、高見真、中村衣里、前明日美、伊地知秀明、山内敏正、窪田直人：「2型糖尿病患者における体組成の特徴に関する検討」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
31. 小林正稔、大杉満、笹子敬洋、栗澤元晴、梅原敏弘、岩根亜弥、小林直樹、岡崎由希子、窪田直人、鈴木亮、脇裕典、堀内恵子、浜窪隆雄、児玉龍彦、青江誠一郎、戸邊一之、門脇孝、植木浩二郎：「RNAメチル基転移酵素複合体WTAP-METTLL3-METTLL14は細胞周期制御を介して肥満の病態に関与する」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
32. 須山成朝、窪田直人、門脇孝、矢田俊彦：「視床下部弓状核NPYニューロンに対するアディポネクチン作用」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
33. 岡崎由希子、小林直樹、岩根亜弥、笹子敬洋、諏訪内浩紹、小林正稔、窪田直人、山内敏正、門脇孝、植木浩二郎：「Activin/FSTL3による糖代謝制御機構」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
34. 三浦雅臣、木村武史、五十嵐正樹、窪田直人、山内敏正、門脇孝：「糖尿病合併高度肥満症に対して肥満外科手術が非常に有効と

- 考えられた一例」第39回日本肥満学会総会, 2018.10
35. 高見 真, 澤田 実佳, 中村 衣里, 前 明日美, 三浦 雅臣, 高瀬 暁, 鈴木 亮, 山内 敏正, 関根 里恵, 門脇 孝, 窪田 直人: 「体重維持に難渋した乳癌を合併した高齢糖尿病の栄養管理」第33回日本糖尿病合併症学会, 2018.10
36. 中村 衣里, 澤田 実佳, 高見 真, 前 明日美, 加藤 貴史, 青山 倫久, 鈴木 亮, 山内 敏正, 関根 里恵, 門脇 孝, 窪田 直人: 「中食に対する栄養指導が奏功した肥満2型糖尿病患者の1例」第33回日本糖尿病合併症学会, 2018.10
37. 澤田 実佳, 高見 真, 中村 衣里, 前 明日美, 小泉 千恵, 青山 倫久, 鈴木 亮, 山内 敏正, 関根 里恵, 窪田 直人, 門脇 孝: 「複数の合併症を有する糖尿病足壊疽における栄養管理の1例」第33回日本糖尿病合併症学会, 2018.10
38. 三浦 雅臣, 五十嵐 正樹, 窪田 直人, 山内 敏正, 門脇 孝: 「症例報告 多発する糖尿病合併症を認めたためPADの発見に苦慮した一例」第33回日本糖尿病合併症学会, 2018.10
39. 長谷川 陽子, 関根 里恵, 高見 真, 澤田 実佳, 伊地知 秀明, 窪田 直人: 「患者教育・チーム医療 糖尿病患者における食の多様性と肥満の関連」第33回日本糖尿病合併症学会, 2018.10
40. 本間 博文, 岡崎 由希子, 三好 健吾, 中川 佳子, 高瀬 暁, 飯塚 陽子, 窪田 直人, 山内 敏正: 「抗GAD抗体陰性かつ抗IA-2抗体/抗ZnT8抗体陽性の高齢発症1型糖尿病の1症例」第33回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2019.1
41. 澤田 実佳, 長谷川 陽子, 高見 真, 関根 里恵, 山内 敏正, 窪田 直人: 「入院糖尿病患者における食事摂取状況の検討」第33回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2019.1
42. 友添 あかね, 澤田 実佳, 伊地知 秀明, 関根 里恵, 窪田 直人: 「肥満を有する子宮体癌患者への栄養指導が、化学療法休業中の体重増加を防いだ一例」第33回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2019.1
43. 藤原 舞, 大谷 藍, 関根 里恵, 伊地知 秀明, 窪田 直人: 「肥満合併肝硬変患者に対し体組成改善を目的とした術前栄養管理を行い、生体肝移植を施行した一例」第33回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2019.1
44. 中村 衣里, 澤田 実佳, 山田 咲, 友添 あかね, 山下 瑠璃子, 関根 里恵, 窪田 直人: 「薬物療法未導入の高LDL-C血症患者における栄養指導の効果」第33回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2019.1
45. 高見 真, 長谷川 陽子, 大谷 藍, 伊地知 秀明, 関根 里恵, 窪田 直人: 「臍胸術後において体重・体組成を指標とした頻回な栄養モニタリングが栄養状態・創部改善に有用であった症例」第33回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2019.1
46. 大谷藍、長谷川陽子、関根里恵、伊地知秀明、窪田直人: 「当院のNST回診における高齢患者の介入時の栄養状態と転帰の関連」第34回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2019.2
47. 林高則, 窪田直人, 窪田哲也, 桜井賛孝, 相原允一, 岩本真彦, 山内敏正, 門脇孝: 「中枢のインスリン受容体基質(Irs)1による成長・代謝調節機構の解明」第33回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2019.3
48. 相原允一, 窪田直人, 窪田哲也, 林高則, 桜井賛孝, 岩本真彦, 山内敏正, 門脇孝: 「骨格筋におけるインスリン受容体基質の役割の解明」第33回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2019.3
49. 根本信乃, 窪田哲也, 窪田直人: 「C57BL/6J マウスおよび6N マウスの差異と肥満との関連」第33回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2019.3
50. 窪田哲也: 「血管内皮細胞を介した肥満症・動脈硬化症の分子メカニズムの解明」(受賞講演) 第33回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 2019.3
- 《国際学会》
1. The American Diabetes Association's 78th Scientific Sessions: Orlando, USA, 2018.6

- Tetsuya Kubota, Mariko Inoue, Naoto Kubota, Iseki Takamoto, Kohjiro Ueki, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki : 「Impairment of M2a-Subtype Macrophage Activation by Il-4-Irs2 Pathway in Obesity」
2. The American Diabetes Association's 78th Scientific Sessions: Orlando, USA, 2018.6  
Takanori Hayashi, Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Takashi Kadowaki : 「Lack of Brain Insulin Receptor Substrate-1 (Irs1) Causes Growth Retardation via Growth Hormone Releasing Hormone」
  3. The American Diabetes Association's 78th Scientific Sessions: Orlando, USA, 2018.6  
Masakazu Aihara, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki : 「Study of the Correlation between Tear Glucose Concentrations and Blood Glucose Concentrations」
  4. The American Diabetes Association's 78th Scientific Sessions: Orlando, USA, 2018.6  
Masahiko Iwamoto, Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Yoshitaka Sakurai, Nobuhiro Wada, Iseki Takamoto, Seiji Shioda, Takashi Kadowaki : 「Tofogliflozin Suppresses the Progression of Atherosclerosis and Reduces Inflammation in Macrophages of STZ-Diabetic ApoE KO Mice due to Improvement of Glucose Tolerance」
  5. AACR Special Conference on Pancreatic cancer: Advances in science and clinical care, Boston, 2018.9  
Makoto Sano, Hideaki Ijichi, Ryota Takahashi, Koji Miyabayashi, Keisuke Tateishi, Hiroyuki Isayama, Harold L Moses, Kazuhiko Koike: Blocking CXCLs-CXCR2 axis in tumor-stromal interaction contributes to the survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma via reduced invasion and a shift of immune-inflammatory microenvironment
  6. The 12<sup>th</sup> International BMP Conference, Tokyo, 2018.10  
Hideaki Ijichi, Koji Miyabayashi, Ryota Takahashi, Makoto Sano, Keisuke Tateishi, Yasuyuki Morishita, Harold L Moses, Kazuhiko Koike: Crucial Roles of BMP signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression in a genetically-engineered mouse model
- 《出版物》
1. 荒木栄一, 窪田直人, 阪口雅司, 中江淳: インスリン抵抗性の新たな視点. *Islet Equality* 7(1), 2018.04
  2. 窪田直人, 後藤温, 渡邊昌: 糖尿病研究の最前線. *医と食* 10巻2号 Page66-73, 2018.04
  3. 窪田直人, 佐々木元大, 笹子敬洋, 門脇孝: 腎臓における糖新生調節機構. *内分泌・糖尿病・代謝内科(1884-2917)* 46巻4号 Page 310-314, 2018.04
  4. 窪田直人: コンサルテーション サルコペニア, 認知症を有する高齢2型糖尿病患者の症例. *Diabetes Update* 7巻2号 Page90-94, 2018.05
  5. 窪田直人: 新・相談コーナー せんせい教えてください!. さかえ: *月刊糖尿病ライフ* 58巻5号 Page52-53, 2018.05
  6. 伊地知秀明: 【膵癌 update】膵癌実験モデル. *臨床消化器内科* 33(7)934-940, 2018.05
  7. 窪田哲也, 窪田直人, 門脇孝: インスリン抵抗性 インスリン作用「失調」仮説. *医と食* 10巻3号 Page146-149, 2018.06
  8. 窪田直人, 門脇孝: 腎近位尿細管を介した糖代謝調節機構. *腎と透析* 85巻1号 Page 110-114, 2018.07
  9. 関根里恵: 心身医学で知っておきたい栄養学の基礎(第2回) 必要栄養量, 栄養ケアの評価(解説). *心身医学* (0385-0307) 58巻5号 Page445-450, 2018.07
  10. 窪田直人: 高齢者糖尿病の場合に注意すべきポイントは?. *サルコペニアの30のポイント*: フジメディカル出版 Page156-160,

- 2018.07
11. 関根里恵：Q16 栄養管理ではどのようなことに注意すればよいでしょうか？(栄養管理ではどのようなことがありますか？)。サルコペニア 30 のポイント.フジメディカル出版.p 84-89、2018.07
  12. 関根里恵：Q22 必要な栄養素をとるための工夫は？。サルコペニア 30 のポイント. フジメディカル出版.p 119-124、2018.07
  13. 長谷川陽子：Q20 高齢者の栄養評価法は？。サルコペニア 30 のポイント. フジメディカル出版. p106-110、2018.07
  14. 澤田実佳：Q.21 高齢者に必要な栄養素は？。サルコペニア 30 のポイント. フジメディカル出版. p 111-118、2018.07
  15. 澤田実佳：Q.24 介助者(家族)に必要な「高齢者栄養管理の心得 10 か条」とは？。サルコペニア 30 のポイント.フジメディカル出版. p 130-135、2018.07
  16. 伊地知秀明：Q.30 担がん患者で注意すべきポイントは？。「サルコペニア 30 のポイント. フジメディカル出版.p 161-165、2018.07
  17. 関根里恵：【病棟管理栄養士のための臨床検査ファーストガイド-項目別&疾患別 検査値の意味と読み方のポイント】(Part 3)疾患別 検査値の意味と読み方のポイント その他 摂食障害(解説/特集)。臨床栄養 (0485-1412)133 巻 4 号 633-638、2018.09
  18. 長谷川陽子：肝移植。臨床栄養 .133 巻 4 号. p 544-547、2018.09
  19. 関根里恵：心身医学で知っておきたい栄養学の基礎(第 3 回) 栄養管理のリスクマネジメント(解説)。心身医学 .58 巻 8 号.p 747-753. 2018.12
  20. 伊地知秀明：【病棟管理栄養士のための臨床検査ファーストガイド】検査値の意味と読み方のポイント 血液性化学検査など 膵機能検査。臨床栄養 133(4)423-427、2018.09
  21. 桜井 賛孝、窪田 直人、門脇 孝：癌におけるインスリン受容体気質の役割と PI3 キナーゼ阻害剤によるがん治療。内分泌・糖尿病・代謝内科第 4 号 Page318-322、2018.10
  22. 窪田 直人、門脇 孝：チアゾリジン薬と発がんリスク。医薬ジャーナル Vol.55.No.1.2019 1 月号 Page99-102、2019.01
  23. 窪田 直人：高齢者の食事療法。さかえ：月刊糖尿病ライフ 59 巻 2 号 Page34-39、2019.02
  24. 窪田 哲也、窪田 直人、門脇 孝：TLR4 は飽和脂肪酸に対する受容体ではないが、マクロファージの代謝をリプログラミングすることによって脂質誘導性の炎症を惹起させる Cardio-Renal Diabetes Vol. 7 No.4 Page1-5 2019.03
  25. 関根里恵、富樫仁美：肝疾患の患者さんのためのお手軽レシピ Vol.10 行楽レシピ。肝疾患患者さんのための情報サイト、2019.03

# 分子病態医科学部門

## 教授

宮崎 徹

## 准教授

新井 郷子

## 助教

前原 奈都美

## 特任准教授

安東 英明（寄付講座「新世代創薬開発」）

## 特任助教

鈴木 里沙（寄付講座「新世代創薬開発」）

ホームページ <http://tmlab.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 研究方針と研究内容

本研究室は、種々の疾患の発症増悪のメカニズムの探究と、それに関連する生命現象の生理的な解明を主眼とし研究を行う。遺伝子ノックアウトやトランスジェニックマウスの手法を用いた生体における遺伝子操作の豊富な技術的背景に基づき、各々の対象疾患に対して、可能な限り vivo での解析を行う。したがって、最終的には、研究成果を新しい治療法の開発、検討にも結び付けて行く方針である。未知の病態や生理現象の探究解明に挑むという立場から、研究分野や戦略、技術において、ある特定の領域に限定することはず、多くの研究室とコラボレーションしながら幅広く研究を行う。これは、基礎医学、臨床医学、および工学の総合科学をめざす疾患生命工学センターの趣旨に準ずるものである。また、研究対象とする分子は、なるべく自分たちでクローニングした新しい遺伝子、蛋白質とし、既知の現象の detail の探究ではなく、novel insights の発見を主眼とする。現在は主に下記に示すプロジェクトを中心に研究

を行う。

### 様々な現代病のマスタースイッチ AIM

(apoptosis inhibitor of macrophage)

生活習慣や食環境などが急速に変化している現代社会において、肥満、糖尿病、動脈硬化を中心としたメタボリックシンドローム・生活習慣病を始め、脂肪肝から NASH や肝癌を引き起こす肝臓病、肥満に伴う自己免疫疾患、慢性腎不全、アルツハイマー病など、多彩な疾患がクローズアップされている。我々は、こうした一見多様な現代的疾患群の底流を結ぶ共通した病態メカニズム、そして、それを統一的に制御する分子群 - マスタースイッチが存在するのではないかという仮説を立てた。そして近年の研究によって、我々が以前発見した AIM (apoptosis inhibitor of macrophage) がその重要な一つであることが明らかになってきた。AIM はマクロファージが産生し、血中に存在する分子であるが、脂肪細胞に取り込まれ脂肪滴を分解することによって、肥満進

行を抑制する。しかし、肥満下でこの効果が過度に作用すると、逆に脂肪組織に慢性炎症を惹起し、インスリン抵抗性、ひいては2型糖尿病や動脈硬化の増悪を招く。また、AIMは血中でIgMと結合しており、そのことが肥満下で様々な自己抗体の産生を促し、肥満に伴う自己免疫疾患の原因となっている。逆に、AIMが低いと、肝疾患や癌、腎臓病の増悪を招くことも明らかになりつつある。したがって、血中のAIM濃度によって、様々な疾患を発症するリスクが振り分けられる可能性が高く、AIM制御の診断・治療的応用への期待は大きい。この様に、主に疾患モデルマウスを用いて、種々の疾患の病態に対するAIMの関与を詳細に解明する一方、ヒト検体の解析によるAIMコホート研究、さらにはAIM創薬に向けて研究を進めている。

### 教育および研究室としての活動

医学生物学の研究には、アイデア、戦略、実験技術の3つが不可欠であると考えられる。したがって、学生の間に来る限り広範囲な技術を習得し、ポスドクの期間に研究のアイデア、戦略を養っていくことを教育の目標としている。また、教授（宮崎）の長期に渡る海外での研究歴によって培われた幅広い交友関係を基に、海外の第一線の研究者によるセミナーシリーズを定期的に組織し、若手研究者が英語でディスカッションできる場をなるべく多く作るなど、国際的な研究環境を築いている。平成18年に研究室を開設以来、以下のような活動を継続している。

#### 寄付講座「新世代創薬開発」講座

本講座は、AIMタンパク質ならびに関連物質の臨床応用を目指し、その創薬を目的とした開発研究を行うために、平成29年4月に設立された研究講座である。AIMタンパク質の産生と精製の効率化による、GMPレベルによる大量生産に耐え

うる新規製造法の開発、また、AIMの構造解析を基盤としたAIM活性化剤のハイスループットスクリーニング法の開発を行い、それを用いたAIMを活性化する薬剤を探索している。

#### 合同ミーティング

奥出雲にて島根大学とのサイエンスセミナーを開催した（平成29年8月）。本セミナーは、お互いの研究成果について情報を交換し、また、多角的に議論することでさらなる発展を模索することを目的としており、今回で3回目の開催となった。

両大学の教員、大学院生、研究員によるワークショップにおいて、非常に充実した内容の濃い発表と活発な質疑応答が行われた。また、夕食や懇親会などを通して、他では経験できない幅広い交流ができ、今後の研究にも生かせる有意義な会となった。今後も継続的に同様のミーティングを開催する予定である。

#### 本研究室主催セミナー

演題：Regulation of autoimmune diseases by AIM and Coronin I

Jean Pieters 教授をお招きし、セミナーを開催した（平成30年6月）。Pieters 教授が長年取り組まれている Coronin I に関する研究について、最新のデータとともにご紹介いただいた。

#### 本研究室主催シンポジウム

原発性胆汁胆管炎（Primary biliary cholangitis; PBC）に関するシンポジウムの開催に伴い、長年PBC研究をリードされてきた Eric Gershwin 教授（カリフォルニア大学）をはじめ、専門家の先生方をお招きし、ご講演いただいた（平成31年2月）。普段なかなかお目にかかれない先生方の発表を拝聴し、また討論できたことは、今後の研究につながる貴重な機会となった。

DBELS (Disease Biology Excellent Lecture Series)

医学・生物学は、臨床・基礎それぞれにおいて過去めざましい発展を遂げてきた。我々医学に携わる者が目指す次のステップは、臨床・基礎の双方がこれまで築いてきた研究成果、研究戦略、アイデアそしてテクノロジーを十分に融合させ、病気の根本的な原因となるメカニズムを明らかにし、それによって対症療法にとどまらない新しい、革新的な治療法を開発してゆくことにあると考える。そうした先進的な視点から、研修医・若手の医局員の先生方、さらに学生の方々を対象としたレクチャー・シリーズを開催している。分子メカニズムから個体としての疾患まで見通すような研究を行う、国内・外の一線の研究者を招待し講演をいただいている。

- 第1回： Towards Development of Novel Therapy for Atherosclerosis by AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophages) / 宮崎徹 (東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学教授)
- 第2回： 細胞老化と疾患—Sir2/Sirt1 と Nampt/PBEF/visfatin の代謝・老化制御における役割 / 今井眞一郎 (ワシントン大学医学部助教授)
- 第3回： 初期発生過程における細胞分化運命決定機構 / 丹羽仁史 (理化学研究所 発生・再生総合研究センター)
- 第4回： Studies of the Cellular Topology of Prion protein: A novel view for its physiological function / 遊佐精一 (チューリッヒ大学・神経病理部門)
- 第5回： AKT の活性化と発ガンの分子機構 / 野口昌幸 (北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授)

- 第6回： マウスミュタジェネシスプロジェクトと遺伝性難病モデル / 山村研一 (熊本大学 発生医学研究センター 教授)
- 第7回： タンパク質間相互作用を標的とした新しい in silico 創薬方法論の開発 / 田沼靖一 (東京理科大学薬学部 教授)
- 第8回： Genetic Pathways to Systemic Autoimmunity / Edward K. Wakeland (テキサス大学教授 教授)
- 第9回： Deciphering the Signaling Pathways Regulating Host Immunity against Mycobacterial Infections: Maintaining the Balance / Jean Pieters (University of Basel 教授)
- 第10回： Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム / 鍋島陽一 (京都大学大学院医学系研究科 教授)
- 第11回： ゲノムに刻む抗体記憶 / 本庶佑 (京都大学大学院医学系研究科 教授 総合科学技術会議議員)
- 第12回： 心筋梗塞後の心繊維化進行と予後に影響をおよぼす新しい病態メカニズム "A novel role for the SFRP2 on myocardial infarction-associated fibrosis acting as a procollagen C-proteinase enhancer" / Thomas N. Sato (コーネル大学 教授)
- 第13回： Wnt 分子とその制御因子による心筋の発生分化制御 "Regulation of cardiac myogenesis by Wnts and Wnt inhibitors" / 塩島 一郎 (千葉大学大学院医学研究院 心血管病態解析学講座 准教授)
- 第14回： The European Conditional Mouse Mutagenesis Program (EUCOMM) / Dr. Roland Friedel (Technical University Munich, GSF-National Research

Center for Environment and Health,  
The Max-Planck-Institute of Psy-  
chiatry)

第15回：ライフサイエンス分野における知財戦略の現状と将来～iPS 知財支援プロジェクトを含めて～/秋元浩(日本製薬工業協会 知的財産顧問 知財支援プロジェクトリーダー・東京大学大学院工学系研究科 客員教授)

#### DBELS スペシャルセミナー

第1回：In vivo RNAi の新技術/タンデム型クローニングと安定型株構築技術についてのセミナー (インビトロジェン社)

第2回：NanoSPECT/CT による新しい in vivo イメージング技術を用いた Disease Biology/Victor Tchirout (Bioscan Inc.)

#### DBELS JUNIOR

平成 21 年 4 月より開催している若手研究者による疾患生命科学セミナーシリーズである。臨床で忙しい研修医や若手の病院スタッフにとっては自分たちと同じ年頃の研究者がどのような疾患研究をしているのか知る機会になり、さらなる研究意欲を高めるのに役立つ。一方、講演者にとっては、疾患を研究する上で臨床の現場の最前線で働いている医師のフィードバックを得られるよいチャンスとなる。

第1回：血小板活性化因子 (PAF) 生合成酵素と肺サーファクタント脂質生合成酵素 - 炎症性メディエーターと呼吸必須因子 / 進藤英雄(東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 生化学分子生物学 (細胞情報研究部門) 助教)

#### DBELS-EXTRA

DBELS の extra-version として平成 19 年から開始した、医学研究のために必要な実験技術のレクチャーシリーズであり、主に大学院生、若手研究者を対象として行っている。分子生物学、細胞生物学、遺伝学、免疫学など各分野を専門としている企業や大学、研究所のエキスパートによる、最新の技術を含めた実験技術の講義・解説である。

第1回：効率の良いクローニングから蛋白質発現について

第2回：様々なプロテオミクスアプローチと最近の技術

第3回：RNAi の原理から実験手法まで

第4回：細胞の蛍光免疫染色

第5回：タンパク質の相互作用解析

第6回：miRNA の機能と網羅的プロファイリング

第7回：In situ Hybridization 法：データの評価について

第8回：蛍光顕微鏡、共焦点顕微鏡を用いた細胞イメージング解析

第9回：細胞観察による In Vivo Imaging の可能性

第10回：Molecular Imaging Today

#### DBELS WORKSHOP

DBELS WORKSHOP は、DBELS の趣旨に賛同してくださる高名な先生方と、若手研究者・学生を中心とした一般参加者が環境のよいリゾート地に集まり、ゆっくりとした雰囲気の中、最上のサイエンスの話聞き、普段なかなか接することの出来ないと有名な先生方とこれからのサイエンスを担う若手が直接接する機会を作る、という目的で行うものである。第一回は平成 19 年 7 月に雲仙・普賢岳で行い盛況のうちに終了した。今後も随時企画する予定である。

### Music and Science

分子病態医科学部門発足記念行事として世界的に有名なピアニスト Krystian Zimerman 氏をお迎えして、氏の独奏演奏会と宮崎との音楽と科学に関する討論会を開催した（平成18年6月）。

### 客員教授

平成19年（2～4月）は University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas の Edward K. Wakeland 教授（遺伝学・免疫学）、平成20年（3～5月）は Harvard Medical School の Diane Mathis 教授（免疫学）、Christophe Benoist 教授（免疫学）、平成30年（6月）には University of Basel の Jean Pieters 教授（生化学・免疫学）に当研究室に在籍いただき、研究・教育・講演等、活発に活動いただいた。

### 主な出版物

1. Koyama N, Yamazaki T, Kanetsuki Y, Hirota J, Asai T, Mitsumoto Y, Mizuno M, Shima T, Kanbara Y, Arai S, Miyazaki T, Okanoue T. Activation of apoptosis inhibitor of macrophage is a sensitive diagnostic marker for NASH-associated hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 53:770-779, 2018.
2. Hiramoto E, Tsutsumi A, Suzuki R, Matsuoka S, Arai S, Kikkawa M, Miyazaki T. The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein. *Sci Adv.* 4:eaau1199, 2018.
3. Sugisawa R, Komatsu G, Hiramoto E, Takeda N, Yamamura KI, Arai S, Miyazaki T. Independent modes of disease repair by AIM protein distinguished in AIM-felinated mice. *Sci Rep.* 3: 13157, 2018.
4. Komatsu G, Nonomura T, Sasaki M, Ishida Y, Arai S, Miyazaki T. AIM-deficient mouse fed a high-trans fat, high-cholesterol diet: a new animal model for nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Anim.* 68:147-158, 2018.
5. Arai S, Miyazaki T. A scavenging system against internal pathogens promoted by the circulating protein apoptosis inhibitor of macrophage (AIM). *Semin Immunopathol.* 40:567-575, 2018.
6. Miyazaki, T. Homage to Mechnikov - the phagocytic system: past and present. *Semin Immunopathol.* 40:519-521, 2018.
7. Takano T, Bareke E, Takeda N, Aoudjit L, Baldwin C, Pisano P, Matsuda J, El Andaloussi J, Muhtadie L, Bernard C, Majewski J, Miyazaki T, Yamamura KI, Gupta IR. Recessive mutation in CD2AP causes focal segmental glomerulosclerosis in humans and mice. *Kidney Int.* 95:57-61, 2018.
8. 新井 郷子, 宮崎 徹 IgM による血中タンパク質 AIM の活性制御と疾患とのかかわり, 生体の科学, 70:148-154, 2019.

# 構造生理学部門

## 教授

河西春郎

## 講師

柳下 祥

## 助教

根岸真紀子

ホームページ <http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

疾患生命工学センターは平成 15 年に設立され、疾患生命科学部門 (II) の初代の教授には、自然科学研究機構生理学研究所の河西が選出され平成 16 年 7 月に兼任となった。河西は平成 17 年 10 月より東大医学部の専任となった。平成 18 年 1 月に高橋倫子を特任講師に、平成 20 年 1 月に松崎政紀を准教授に採用した。平成 20 年 4 月より部門名を構造生理学部門に改変した。平成 22 年 9 月に松崎准教授は自然科学研究機構基礎生物学研究所の教授となって転出した。高橋は平成 29 年 9 月には高橋が北里大学教授に転出した。平成 30 年 5 月には柳下祥を講師として採用した。本講座は機能生物学専攻の協力講座として大学院に属している。また、平成 29 年 10 月から河西は東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス研究拠点の主任研究員を務めており、教室全体として運営に協力している。

平成 31 年 3 月の当部門のメンバーは、河西春郎教授、柳下祥講師、根岸真紀子助教、石井一彦助教、山口健二特任研究員、Hasan UCAR 特任研究員、飯野祐介 (博士課程 D4)、田尻美緒 (D2)、澤田健 (D2)、守本祐一 (D2)、久米秀明 (D1)、常宏宇 (修士課程 M1)、岡崎斉 (研修医)、西尾

萌波 (学部 M0)、研究支援員として大野春香、倉林亜里沙、坂田由紀、浅海政康、米本理江、梶由美子の 20 名である。

## 教育

平成 30 度は学生に対して、植物性生理学総論 (河西)、情動と条件反射 (河西) を担当し、学生実習の内分泌を担当した (柳下)。フリークオーター、で M0 の学生を一人指導した。医学修士授業でヒト機能 (河西)、シナプス生物学 (柳下、根岸) を担当した。

## 研究

我々は 2 光子励起法を機軸的な方法に用い、分子生物学的な方法、電気生理学的な方法と動物行動実験を組み合わせ、脳の機能と疾患の研究をしている。河西研究室では、1996 年より 2 光子励起法を用いた研究を開始し、この顕微鏡法を開拓しつつ、研究を進めてきた。2 光子励起法ではフェムト秒レーザーを光源に用いたレーザー顕微鏡法で、生体組織のやや深部を最も少ない侵襲で顕微観察できる手法である。これまで観察できなかった組織内の生理的現象が観察できるので、既に、多くの成果を生んでいる。研究の流れは大き

く、シナプス後部スパインシナプスに関するものと、シナプス前部開口放出に関するものがある。最近の流れとしては、この両方を単一シナプスで調べたり、その学習依存性の結合を利用して回路を明らかにしていこうとする新しい方向がある。

#### 1) シナプス後部スパインに関する研究

大脳において多くの興奮性シナプスは樹状突起スパインにできる。スパインは多形で、その大きさがシナプス結合を決める要因であり (Matsuzaki, Kasai, Nat Neurosci 2001) 結合が増強するときにはスパインは増大するが、この際、刺激したスパインだけが増大して、隣のスパインには広がらない (Matsuzaki, Kasai, Nature 2004)。これがスパインを記憶素子と考える主要な理由である。このスパイン増大の局在は、隣のスパインと  $1\mu\text{m}$  以内で隣接していることを考えると余り当たり前のことではない。このことは、スパイン増大の反対の収縮現象が広がることわかったときに鮮明となった (Hayama, Kasai, Nature Neurosci 2013)。スパイン収縮はアクチン繊維を切断する cofilin の活性化によっておき、この cofilin が通常の細胞内の側方拡散で広がるために、スパイン収縮は広がることが推定された。一方、スパイン増大の原因は cofilin の脱活性化にあると考えられており、増大が広がらないのはリン酸化 cofilin がストレス繊維様構造を作ってアクチンゲルの流失を阻止しているからである。この様な頭部増大は線条体の有棘投射細胞 (中型有棘細胞) でも起きていることを腹側線条体 (側坐核) で見出した。この頭部増大はグルタミン酸入力に遅れて1秒の時間枠でドーパミン入力があることが必須で、これが報酬学習の時間枠を説明する (Yagishita, Kasai, Science 2014)。

一方、スパインの運動性は学習刺激による頭部増大や収縮だけでなく、日のオーダーでゆっくりとした揺らぎ運動をしていることが幼若海馬スラ

イス培養標本わかった (Yasumatu, Kasai, J. Neurosci. 2008)。この揺らぎは、スパインの体積分布を決める最大因子で、スパインの大きさ (分布) が学習や脳部位によって大きな影響を受けないことを説明する。統合失調症モデル動物である CNBKO 動物でスパインの体積分布を調べた所、野生型とわずかにしか違わなかった (Okazaki, Kasai, Neurosci. Rep. 2018, 文献 1)。CNBKO では活動依存的スパイン収縮が起きないので、スパインの体積分布が活動依存的可塑性にだけ依存していた場合には、巨大スパインだけになると考えられたが、揺らぎはこの矛盾をよく説明した。

スパインシナプスは一日で数%生成消滅することが知られているが、これはスパイン揺らぎにより、スパインが消滅することで起きると考えられる。記憶の長期記憶はこの揺らぎの影響を強く受けることは必至であり、また、自閉症スペクトラムの死後脳で観察されるスパインの形態異常はこの揺らぎの異常が大きな因子と考えられる。実際、X染色体遺伝性の自閉症である脆弱性 X 症候群のモデルマウス (FMRPKO) においては、スパインの生成消滅が亢進しており、これが活動依存的可塑性を阻害しても影響を受けないことが示されている (Nagaoka, Kasai, Sci. Rep. 2016)。

これまでの研究では、個体動物で測定しやすいスパインの生成消滅を測定したが、本年度の研究においては、体積揺らぎを個体成熟動物大脳皮質で直接測定し定式化した (Ishii, Kasai, eNeuro 2018, 文献 3)。個体動物では生成消滅が幼若海馬の 1/4 程度であるので、揺らぎが少ないことが予想されたが、実測すると幼若海馬と変わらないレベルの揺らぎが観察された。しかし、生成消滅は少ない。そこで定量化を進めると、揺らぎを標準偏差で定量化すると、幼若海馬ではスパイン体積が小さくなるのに比例的に標準偏差が減少することに対して、大脳皮質では、比例的以上に減少することがわかった。定量化解析すると、幼若海馬で

は標準偏差が体積比例であったが、成熟脳では、体積の 2/3 乗に比例することがわかった。よって、直径が小さなスパインの揺らぎは幼若海馬に比して成熟脳で著しく少く、これが脳で生成消滅が少ないことをよく説明した。この様なスパイン面積と揺らぎの関係は、FMRPKO でも同じで、野生型と比べて、わずかにこの比例係数が大きいことで、FMRPKO の体積異常や生成消滅の増大が説明された。この様なスパイン安定性の形態依存性がどの様に成るのかは今後の課題である。

2) シナプス前終末の機能を可視化するために、開口放出タンパク SNAREs 間の FRET を蛍光寿命画像で測定する系を構築している (Takahashi, Kasai, Nat. Commun. 2015)。このシナプス前部の技術と、シナプス後部スパインの機能測定技術を組み合わせてシナプスの前部後部の機能を単一シナプスで読み出す試みを始めた。

### 出版物等

1. Okazaki, H., Hayashi-Takagi, A., Nagaoka, A., Negishi, M., Ucar, H., Yagishita, S., Ishii, K., Toyozumi, T., Fox, K., & Kasai, H. (2018) Calcineurin knockout mice show a selective loss of small spines, *Neurosci Lett* 671:99-102.
2. Tainaka, K., Murakami, T.C., Susaki, E.A., Shimizu, C., Saito, R., Takahashi, K., Hayashi-Takagi, A., Sekiya, H., Arima, Y., Nojima, S., Ikemura, M., Ushiku, T., Shimizu, Y., Murakami, M., Tanaka, K.F., Iino, M., Kasai, H., Sasaoka, T., Kobayashi, K., Miyazono, K., Morii, E., Isa, T., Fukayama, M., Kakita, A. & Ueda, H.R. (2018). Chemical Landscape for Tissue Clearing based on Hydrophilic Reagents. *Cell Reports*, 24(8):2196-2210.
3. Ishii, K., Nagaoka, A., Kishida, K., Okazaki, H., Yagishita, S., Ucar, H., Saito, N. & Kasai, H. (2018). Volume dynamics of dendritic spines in the neocortex of wild type and Fmr1 KO mice in vivo. *eNeuro* 5, e0282-18.2018:1-13.
4. Tse, A, Lee, A.K., Takahashi, N., Gong, A., Kasai, H. & Tse, F.W. (2018). Strong stimulation triggers full-collapse fusion exocytosis and very slow endocytosis of the small dense core granules in carotid glomus cells, *J. Neurogenetics*, 32:267-278.

# 医療材料・機器工学部門

## 教授

東隆

## 准教授

伊藤大知

## 助教

富井 直輝, 太田 誠一

ホームページ <http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

平成15年4月1日に発足した医学系研究科附属疾患生命工学センターの研究部門の一つとして設立されました。疾患生命工学センターは医学系研究科と工学系研究科が相互乗り入れた初めての新しい組織ですが、当該研究部門は、その中でも工学サイドから基礎医学、臨床医学へアプローチするという観点から、疾患生命工学の新しい分野を切り拓こうとするものです。平成28年より臨床研究棟8Fに移動しております。

## 教育

東教授は医学系研究科大学院および工学系研究科機械工学専攻およびバイオエンジニアリング専攻において Overview of Bioimaging, Overview of Mechano-Bioengineering, Bioengineering exercise for social implementation などの講義を担当している。医学系研究科において、医用機器工学に関連する講義を行っている。研究成果に関しては積極的な学会発表、論文報告を行えるよう指導体制を整えている。

伊藤准教授は、工学系研究科・化学システム工学専攻およびバイオエンジニアリング専攻においては、生体システム工学、分離工学I、バイオテ

クノロジーII, Basic Biology, Overview of Chemical Bioengineering を、それぞれ講義している。医学系研究科において、医用材料の講義を担当している。

## 研究

東研究室では臨床応用を目指した医療機器に関する基盤技術の研究開発を進めている。特に、生体と相互作用が大きくかつ侵襲性の低い超音波を用いた新規なイメージングシステムや、超音波を用いた低侵襲治療、薬剤とのコンビネーションデバイスの開発を行っている。

### 1. 超音波イメージング

#### 超音波CT (Computed Tomography)

乳癌の極早期発見を目指した超音波CT検診・診断の臨床試験装置を開発している。超音波CTは低侵襲かつ、生体と相互作用の多い(取得可能な情報量が多い)超音波を撮像手段として用いている。情報量が多さに比例して演算負荷が大きい。並列コンピューティングを活用した高精度な画像再構成アルゴリズムや、新規なバイオリジカルな情報を抽出するアプリケーション技術の開発を行っている。

### 2. 超音波治療

## 1) 低侵襲治療機器・システムの開発

頭蓋内超音波照射システムの開発を行っており、神経細胞に機械刺激を加え、活動電位や動きの誘発を目指した研究を行っている。更に低侵襲治療の高精度化を目指して、治療モニタリング手法の開発も行っている。

## 2) 超音波薬剤送達システム

超音波の治療応用として、超音波ドラッグデリバリーの開発も行っている。特に脳血管閉塞の薬剤透過性の亢進を、超音波とマイクロバブルの併用により実現を目指している。

伊藤研究室は、医用ハイドロゲルと医用微粒子の開発、及びこれらの再生医療・ドラッグデリバリー・低侵襲治療への応用を目指している。

## 1. 医用ハイドロゲル開発

アルギン酸・ヒアルロン酸・キトサン・デキストラン・カルボキシメチルセルロース・ゼラチン等の多糖類やタンパク質、樹状ポリエステルや樹状グリセロールを出発物質に、イオン架橋、シッフ塩基形成、クリック反応などを用いた、生体内で安全にゲル化する *in situ* 架橋生体ゲルの開発を行っている。

## 2. 医用微粒子の開発

ナノサイズの蛍光ナノ粒子や、PLGA・PEG・アルブミンなどを用いたマイクロサイズの微粒子開発を行っている。

## 3. 再生医療・DDS・低侵襲治療への応用

*in situ* 架橋ハイドロゲルを用いた腹膜播種や中皮腫のDDS・腹膜癒着防止材・止血材・膝液瘻防止材・食道狭窄防止材料・膝島再生や骨再生の足場材料への応用に関する研究を、附属病院と連携しながら進めている。

微粒子を用いた、人工酸素運搬体、肝硬変治療・強皮症治療に関する研究を、研究附属病院と連携しながら進めている。

## 出版物等

- (1) A. Ishijima, K. Minamihata, S. Yamaguchi, S. Yamahira, R. Ichikawa, E. Kobayashi, M. Iijima, Y. Shibasaki, T. Azuma, T. Nagamune, I. Sakuma, "Selective intracellular vaporisation of antibody-conjugated phase-change nano-droplets *in vitro*", *Sci. Rep.* 2017(7) 44077
- (2) K. Okita, R. Narumi, T. Azuma, H. Furusawa, J. Shidooka, S. Takagi and Y. Matsumoto, "Effects of breast structure on high-intensity focused ultrasound focal error", *J. Ther. Ultrasound*, 2018(6) 4-15.
- (3) X. Qu, T. Azuma, T. Yogi, S. Azuma, H. Takeuchi, S. Tamano, S. Takagi, "Synthetic aperture ultrasound imaging with a ring transducer array: preliminary *ex vivo* results", *J. Med. Ultrasonics*, 2016(43) 461-471
- (4) Y. Amano, Y. Nakagawa, S. Ohta, T. Ito, "Ion-responsive fluorescence resonance energy transfer between grafted polyacrylic acid arms of star block copolymers" *Polymer*, 2018, 137(14), 169-172.
- (5) T. Hozumi, T. Kageyama, S. Ohta, J. Fukuda, T. Ito, "An Injectable Hydrogel with Slow Degradability Composed of Gelatin and Hyaluronic Acid Crosslinked by Schiff's Base Formation" *Biomacromol.*, 2018, 19(2), 288-297.
- (6) P. Qi, S. Ohba, Y. Hara, M. Fuke, T. Ogawa, S. Ohta, T. Ito "Fabrication of calcium phosphate-loaded carboxymethyl cellulose non-woven sheets for bone regeneration" *Carbohydr. Polym.*, 2018, 189, 322-330.
- (7) S. Ohta, K. Hashimoto, X. Fu, M. Kamihira, Y. Sakai, T. Ito, "Development of Human-derived Hemoglobin/Albumin Microspheres as Oxygen Carriers Using Shirasu Porous Glass Membrane Emulsification" *J. Biosci. Bioeng.* 2018, 126(4), 533-539.

- 
- (8) M. Sakoda, M. Kaneko, S. Ohta, P. Qi, S. Ichimura, Y. Yatomi, T. Ito, "An Injectable Hemostat Composed of a Polyphosphate-Conjugated Hyaluronan Hydrogel" *Biomacromol.*, 2018, 19(8), 3280–3290.
- (9) Y. Amano, P. Qi, Y. Nakagawa, K. Kiritani, S. Ohta, T. Ito, "Prevention of peritoneal adhesions by ferric ion-crosslinked hydrogels of hyaluronic acid modified with iminodiacetic acid" *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2018, 4(9), 3405-3412.
- (10) A. Sakamoto, P. Qi, S. Ohba, S. Ohta, Y. Hara, T. Ogawa, M. Tomokiyo, A. Sasaki, H. Takizawa, M. Mochizuki, T. Ito, M. Honnami, "Bone regeneration by calcium phosphate-loaded carboxymethyl cellulose nonwoven sheets in canine femoral condyle defects" *J. Biomed. Mater. Res Part B – Appl. Biomater.*, 2018, 107 (5), 1516-1521.

# 臨床医工学部門

## 教授

鄭 雄一

## 准教授

大庭伸介

## 助教

北條宏徳

ホームページ <http://www.tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp/>  
<http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

疾患生命工学センター臨床医工学部門は平成15年4月1日に発足し、片岡一則教授が着任しました。当部門は、本学の医工連携の懸け橋となるべく、工学系研究科、医学系研究科、医学部附属病院、ティッシュエンジニアリング部、医工連携部との積極的な人的、学問的交流を図りながら、医工学の研究と教育に取り組んでいます。また、博士課程教育リーディングプログラムをはじめとした大学院教育、学部教育を通じて、医工学（メディカルバイオエンジニアリング）に深い造詣を持った医師、歯科医師、薬剤師、獣医師、生命科学研究者や工学技術者、工学研究者の育成に貢献することも大きな目標としています。

平成28年3月まで当部門を主宰した片岡一則教授は工学系研究科も兼担し、ナノバイオテクノロジーを基軸とした薬剤・核酸送達システム（Drug Delivery System - DDS）やイメージング法の開発と実用化を推進しました。

平成28年11月に鄭雄一教授が着任し、骨格系組織（骨・軟骨）に焦点をあてて、細胞運命決定機構の解明とシグナル因子を用いた分化・増殖制御方法の開発に取り組んでいます。また、生体内

足場素材として使用するための要求特性を満足する新規バイオマテリアルを開発し、上記シグナル因子と組み合わせることで、局所細胞の分化・増殖を直接制御する新たな骨・軟骨組織工学・再生医学の実現を目指しています。鄭教授は工学系研究科バイオエンジニアリング専攻も兼務するほか、東京大学センターオブイノベーション（COI）「自分で守る健康社会拠点」の副機構長も務めていることから、当部門は、研究成果の社会実装・社会還元を念頭においたオープンイノベーションプラットフォームの構築と産学連携研究も推進しています。

## 教育

再生医療や医療機器に代表される先端医療システムは世界的に重要な成長分野で、医学生物学と工学がともに重要な役割を果たす融合領域です。従来の医工連携は共同研究が主体であり、学理体系や教育体制の整備は遅れていました。このために臨床ニーズと技術シーズの間にミスマッチが生じることがしばしばありました。医工学の学理体系と教育体制の整備が遅れた原因は、医学生物学と工学という二つの大きく異なる学問領域の融合

を行う際に、一貫して流れる基本原理を見出すことが困難であったためと考えられます。

そこで、当部門では、医学生物学と工学の分野横断的研究を通じて、医と工のインターフェースで学理を探求し、一人の人間の中で医工が融合した人材（医のわかる工、工のわかる医）を生み出すことを目指しています。医学・生物学・工学という広汎かつ異なる分野からやって来る学生や大学院生が、各々の専門性をベースにして融合領域を学習・研究し、生体の基本原理の解明から先端医療システムの開発に取り組む環境を提供します。また、東京大学センターオブイノベーション（COI）「自分で守る健康社会拠点」と協力し、産・官・学・民の全てのステークホルダーが一同に会して研究開発の初期から対等に参加するオープンイノベーションプラットフォームを、実践的な人材育成の場としても利用します。

## 研究

「骨軟骨の細胞運命決定機構の理解に基づいた細胞分化・増殖制御方法の開発」と「生体内足場素材として使用するための要求特性を満足する新規バイオマテリアルの開発」を研究基盤としています。これらの知見を組み合わせることで、局所細胞の分化・増殖を直接制御する新たな骨軟骨組織工学・再生医学の実現を目指します。以下の4つのプロジェクトを中心に研究を行っています：

### ① 細胞運命決定機構におけるエピゲノムダイナミクス、遺伝子制御ネットワークの理解

細胞運命の決定と細胞の分化・成熟によって器官形成は進行します。遺伝子の転写が一連の過程の根幹にあるといっても過言ではありません。遺伝子の発現時期と量が厳密に制御され、必要な遺伝子が必要な時期に必要な量転写されることで、細胞の活動・性質が決められます。このとき、エピゲノムは遺伝子発現のメインスイッチとして、

塩基配列依存性にゲノムへ結合する転写因子は発現量を調節するボリュームとして働くと考えられます。

そこで、当部門では、エピゲノム動態と転写因子のゲノム標的に着目することで、遺伝子転写機構の観点から、骨格（骨・軟骨）発生過程における細胞運命決定・分化・成熟のメカニズムを明らかにし、骨格組織再生・修復療法につなげる基礎的知見を集積することを目指しています。このとき、「生体内・細胞内で実際に起こっていることをあるがままに、網羅的・俯瞰的に観察」し、取得したデータに基づいて前向きに仮説を構築し、検証することを主眼としています。この方針のもと、次世代シーケンサーを駆使して、遺伝子発現とエピゲノム状態・転写因子結合領域に関するゲノムワイドデータを取得し、バイオインフォマティクス的手法により解析することで仮説を構築します。そして、この仮説を種々の分子生物学的・マウス遺伝学的アプローチにより検証することで、骨や軟骨を形成する細胞（骨芽細胞、軟骨細胞）の表現型や運命決定を規定するゲノム制御の全景（regulatory landscape）の解明に取り組んでいます。これにより、多能性幹細胞の未分化状態と分化を規定する転写因子ネットワークや（*Stem Cells* 31:2667, 2013）、骨芽細胞や軟骨細胞を特徴づけるエピゲノム動態や分化に関わるマスター転写因子の作動様式、さらにはそれらが構築する遺伝子制御ネットワークの一端を明らかにしています（*Cell Reports* 12:229, 2015; *Developmental Cell* 37:238, 2016; *Development* 143:3012, 2016; *Trends in Genetics* 32:774, 2016）。本研究を通じて骨軟骨の細胞運命決定機構が正しく理解できれば、その機構を操作することで骨や軟骨の再生や修復を促す手法の開発につながります。

### ② 多能性幹細胞を用いた組織発生モデリングシステムの開発

組織の発生や維持のメカニズムを研究する際は、生体で実際に働いている細胞を用いて、生理的な状態で解析を行うことが理想的です。そのため、モデル動物の組織、あるいはモデル動物から採取した細胞を解析することが一般的です。しかしながら生体から採取できる細胞の数には限界があり、特に骨格系の発生や再生を研究する上での技術的な制約となっております。この点において、あらゆる組織に分化できる能力と無限の増殖能をもつ多能性幹細胞（胚性幹細胞－ES 細胞、人工多能性幹細胞－iPS 細胞）は有望な研究ツールと考えられます。多能性幹細胞を用いて、正常な発生過程と生体内での代謝をインビトロでモデリングすることができれば、上記の制約を解決できる可能性があります。また、多能性幹細胞を用いた組織誘導においては、全て既知の成分を用いて、目的としない組織への分化を抑え、さらに経済的かつ安定な低分子化合物を用いた方法が理想的です。

以上から、当部門では、細胞の培養に組成が不明なものを用いることなく、低分子化合物のみを誘導因子として用いることにより、マウスやヒトの多能性幹細胞から、正常な発生過程を模倣しながら骨芽細胞を作製する方法を開発しています（*Stem Cell Reports* 2:751, 2014）。さらに、骨芽細胞・骨細胞・破骨細胞という骨の形成と維持を制御する細胞が三次元的に機能する骨様組織を、多能性幹細胞を用いて培養皿上・試験管内で作製し、骨代謝をモデリング・イメージングする方法の開発にも取り組んでいます（*Science Advances* 3:e1602875, 2017）。これらの研究をベースに、ヒト多能性幹細胞を活用しながら、ヒトの骨発生や骨代謝機構を試験管内や培養皿上で再現したり、イメージングにより可視化することができれば、骨粗鬆症をはじめとした種々の骨疾患の治療薬開発や骨再生医療のみならず、骨格組織に生じる疾患の理解や形成と維持のメカニズムの理解に貢献することが期待されます。

また、幹細胞を用いることなく、線維芽細胞等の成体細胞から直接骨芽細胞や軟骨細胞を作製するダイレクトリプログラミング法の開発にも取り組んでいます（*Arthritis & Rheumatology* 50:3561, 2004; *FASEB Journal* 21:1777, 2007）。

### ③ 骨・軟骨形成を誘導する生理活性物質の同定とその骨・軟骨修復への応用

骨・軟骨形成は様々なシグナル経路や転写因子によって制御されています。その中でも特に重要な経路や因子を操作することで、骨や軟骨の形成・再生を誘導したり、変性を抑制することができると考えられます。この観点から、当部門では、マウス遺伝学的手法や分子生物学的手法を駆使しながら、骨形成性シグナルや軟骨形成性シグナルの作用とその作動機序を明らかにし、その知見を基に骨・軟骨形成を誘導する生理活性物質の同定・応用に取り組んでいます。

骨形成性シグナルとしては、ヘッジホッグ（Hedgehog－Hh）シグナルによる骨芽細胞の運命決定機構（*Development* 131:1309, 2004；*Journal of Biological Chemistry* 282:17860, 2012; *Journal of Biological Chemistry* 288:9924, 2013）と、骨芽細胞の分化と成熟に関わる転写制御機構（*Developmental Cell* 14:689, 2008; *PLOS ONE*, 2014）に焦点をあてて研究を進めています。これら基礎的知見に基づいて、Hh シグナルを活性化する低分子 SAG を用いた骨折治療（*Biochemical and Biophysical Research Communications* 479:772, 2016）や、SAG を搭載したリン酸カルシウム人工骨による骨再生療法（*Biomaterials* 34:5530, 2013）の開発を進めています。また、生物学的知見を工学的アプローチと組み合わせて、高分子ナノミセルを核酸キャリアとして用いたプラスミド送達による骨再生療法（*Molecular Therapy* 15:1655, 2007）や mRNA 送達による軟骨変性の進行抑制治療（*Scientific*

Reports 6:18743, 2016) にも取り組んでいます。

骨・軟骨分化をハイスループットに検出する細胞センサー (*Biochemical and Biophysical Research Communications* 376:375, 2008; *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 28:627, 2010) を用いた化合物ライブラリーのスクリーニングにより、骨形成や軟骨形成を誘導する新しい低分子化合物の同定を進めています (*Biochemical and Biophysical Research Communications* 357:854, 2007; *Annals of Rheumatic Diseases* 72:748, 2013)。

#### ④ 高機能・高生体適合性バイオマテリアルと組織再生シグナルの知見に基づいた、組織再生を誘導するインプラントデバイスの開発

高齢化社会を迎えた現代において、種々の疾患によって生じた運動器における組織欠損の治療は健康寿命の延伸につながる重要な課題の一つです。低侵襲であり、かつ機能的にも審美的にも罹患前と同等の状態を取り戻す再建法の開発は、高齢化社会における喫緊の課題の一つといえます。組織欠損に対する治療法としては、患者自身の健常部位から採取した組織の移植による再建（自家組織移植）がこれまでに広く行われてきましたが、組織採取部位への侵襲による術後疼痛や審美障害がしばしば問題となっております。一方、生体材料を用いた再建は組織採取に伴う侵襲を回避できますが、自家組織移植に比較して組織を誘導する能力（組織誘導能）では劣ることが問題点として挙げられます。

近年の幹細胞生物学の進歩により、組織・器官・臓器の形成や再生に関わるシグナルネットワークは急速に解明されつつあり、シグナル因子を標的細胞に送達する方法も開発が進んでいます。上記①や③で述べたように、当部門でも精力的にこの点について取り組んでいます。また、三次元プリンター等の登場で、足場素材の三次元形状制御技

術が急速に発展しています。当部門でも、生体材料の形状を制御することで、従来の組織修復用生体材料が抱える問題点を解決するべく、研究を行っています。三次元プリンターを用いて作製するオーダーメイドリン酸カルシウム人工骨 (CTbone) を開発し、東京大学医学部附属病院口腔顎顔面外科とともに臨床応用に取り組んでいます (*Journal of Artificial Organs* 9:234, 2006; *Journal of Artificial Organs* 12:200, 2009; *Regenerative Therapy* 5:1, 2016)。また、射出成型技術により、外形 1 mm のテトラポッド形状に成型されたリン酸カルシウム微小人工骨や、レーザー焼結法で作製したテーラーメイドチタンメッシュを開発し、その骨再生医療への応用に取り組んでいます (*Acta Biomaterialia* 8:2340, 2012; *Biomaterials* 35:3229, 2014)。

しかし、これらの要素単独では臨床的組織再生を実現するには不十分であり、両者を統合するインターフェースとなるユニットの開発が不可欠です。この統合インターフェースの候補としては、シグナル因子を保持して足場素材への空間的配置を可能にし、かつ、望みの時間に分解してシグナル因子を標的細胞に最適タイミングで届けることができる高機能ハイドロゲルユニットが考えられます。しかし、従来のハイドロゲルは構造の不均一性が高く、統合インターフェースとしての要求特性を満たしていません。

そこで当部門では、工学系研究科バイオエンジニアリング専攻の酒井崇匡准教授と共同で、これまでに蓄積してきた新たなハイドロゲルの設計・製造方法に基づき、上記の要求特性を満たす高機能ハイドロゲルユニットの開発に取り組んでいます (*Macromolecules* 41:5379, 2008; *Science* 343:873, 2014; *Advanced Materials* 27:7407, 2015; *Nature Biomedical Engineering* 1:44, 2017)。この高機能ハイドロゲルユニットを用いてシグナル因子と足場素材を統合することで、組

織修復における足場であると同時に生理活性物質のキャリアとして働き、組織再生を誘導するインプラントデバイスの開発につながるものと思われます。一連の研究を通じて、局所細胞の分化・増殖を時空間制御し、効率的な再生誘導を行う「四次元足場システム」の創製を目指します。このような材料は、他臓器での再生はもちろん、様々な疾患の予防・診断・治療においても汎用性のある、「生体における組織形成の時空間制御」の基盤科学技術となることが期待されます。

Matsuda H, Yoshikawa H, Ishii M: Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions in vivo. *Nat Commun.* 2018;9(1):300.

### 出版物等

1. Tan Z, Niu B, Tsang KY, Melhado IG, Ohba S, He X, Hunag Y, Wang C, McMahon AP, Jauch R, Chan D, Zhang MQ, Cheah KSE: Synergistic co-regulation and competition by a SOX9-GLI-FOXA phasic transcriptional network coordinate chondrocyte differentiation transitions. *PLoS Genet* 2018;14(4):e1007346
2. Qi P, Ohba S, Hara Y, Fuke M, Ogawa T, Ohta S, Ito T: Fabrication of calcium phosphate-loaded carboxymethyl cellulose non-woven sheets for bone regeneration. *Carbohydr Polym* 2018;189:322-330
3. Fujii Y, Koga-Kawase Y, Hojo H, Yano F, Sato M, Chung UI, Ohba S, Chikazu D: Bone regeneration by human dental pulp cells using a helioxanthin-derivative and cell-sheet technology. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):24
4. Fujiyabu T, Toni F, Li X, Chung UI, Sakai T: Three Cooperative Diffusion Coefficients describing Dynamics of Polymer Gels. *ChemComm* 2018;54:6784
5. Furuya M, Kikuta J, Fujimori S, Seno S, Maeda H, Shirazaki M, Uenaka M, Mizuno H, Iwamoto Y, Morimoto A, Hashimoto K, Ito T, Isogai Y, Kashii M, Kaito T, Ohba S, Chung UI, Lichtler AC, Kikuchi K,

# 健康環境医工学部門

## 教授

村上 誠

## 准教授

大迫 誠一郎

## 助教

佐藤 弘泰

## 特任助教

高宮 里奈

ホームページ <http://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp>

## 研究室の概要

健康環境医工学部門は疾患生命工学センターの一部門であり、2016年10月に医学部1号館3階から臨床研究等Aに研究室を移動した。2018年度は教授1名、准教授1名、助教1名、特任助教1名、特任研究員1名、客員研究員1名、大学院博士課程学生2名、大学院修士課程学生2名、卒論研修生3名など合わせて14名の人員で研究を行った。

本部門は、社会医学専攻に所属しているが、村上は分子細胞生物学専攻も兼務している。また、国際保健学専攻及び公共健康医学の協力講座でもあり、関係の教育・研究に携わっている。

## 研究内容

健康環境医工学部門は、2017年度4月より村上が教授として就任し、「脂質生物学」を柱とした新たな研究体制をスタートさせた。一方、准教授の大迫は引き続き「環境毒性学」を柱とした従来の研究を継続している。研究内容が異なるため、ここでは村上・大迫それぞれのグループの研究進捗状況について報告する。

### 1. 脂質生物学【村上グループ】

本グループのメインテーマは、「脂質による健康環境整備機構の解明」である。脂質は生体における最大のエネルギー源であり、細胞膜を構成する主要成分であり、シグナル分子としても働く。また脂質は食品から摂取される環境栄養因子であると同時に、適宜代謝を受けて時空間的に生体応答を制御する組織環境調節因子でもある。本部門では、脂質ならびにその代謝産物が関与する脂質ネットワークにフォーカスを当て、脂質代謝に関する酵素や受容体の遺伝子改変マウスの解析に脂質の網羅的分析(リピドミクス)を展開することで、代謝・免疫疾患等の現代社会で問題となっている疾患の分子病態を解明する。これを基盤に、Quality of Life (QOL) のための Quality of Lipids (QOL) の研究を推進し、脂質代謝の変容が関わる疾患の診断・予防・治療に向けた理論基盤の構築を目指す。

### 2. 環境毒性学【大迫グループ】

本グループは社会医学的立ち位置から、環境に纏わる多岐テーマを長期に研究しており、本年度は以下2つの研究に注力した。

1) エピジェネティック分子疫学研究:前世紀後半から尿道下裂等の男児外陰部異常症が世界的に増加しており、その原因として環境化学物質の関与が示唆されている。尿道下裂患者の外科手術時に採取される包皮や血液サンプルを用いて化学物質曝露レベル、遺伝子発現、DNAメチル化等の調査を行っている。

2) 内分泌攪乱物質アドバースエフェクトの検証:いわゆる環境ホルモンの毒性発現メカニズム研究は、数十年にわたり行われているものの、実際の生活で曝露されるレベルで悪影響が出るとされる数多くの報告には再現性の疑われるものが多い。本グループでは、厚生労働省も規制に躊躇しているビスフェノールA (BPA) に関して、多面的に生体影響の検証を行っている。

## 研究成果

### 1. 脂質による健康環境整備機構の解明

本グループは、脂質代謝のボトルネック酵素であるホスホリパーゼ A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>) 分子群ならびにその下流の脂質代謝酵素・受容体の欠損マウスを網羅的に展開・解析するとともに、これにリピドミクスを応用することで、健康維持や疾患と関わる新しい脂質パスウェイを同定することを研究の中核としている。

#### 1) 代謝疾患

分泌性酵素 sPLA<sub>2</sub>-IID は脂肪組織の M2 マクロファージに構成的に発現しており、全身性およびマクロファージ特異的欠損マウスは肥満・インスリン抵抗性増悪の表現型を示した。sPLA<sub>2</sub>-IID は脂肪組織において高度不飽和脂肪酸を供給し、M1 マクロファージ誘導を抑制するとともに、白色脂肪細胞のベージュ化を促進することが判明した。本成果は、熱産生に関わる Thermogenic sPLA<sub>2</sub> の初めての発見である (投稿中)。

細胞内酵素 PNPLA7 (リゾホスホリパーゼ) の欠損マウスは肝臓変性・筋力減退・脂肪萎縮・短

寿命などの表現型を示すことを発見した。メタボローム解析の結果、PNPLA7 欠損マウスの肝臓ではリゾホスファチジルコリン (LPC) からグリセロホスホコリン (GPC) を介して内因性コリンを取り出すことができず、このためコリンのメチル基がメチオニンに転送されず、メチオニン回路を通じたメチル基代謝フラックスが乱れるため、メチオニン欠乏症に類似した表現型を呈することが判明した。本研究で発見した PC 分解経路は、リン脂質を構成単位まで分解して再利用する「リン脂質リサイクル経路」と呼ぶことができ、既存概念であった脂質メディエーターの産生、細胞膜リン脂質の脂肪酸リモデリング (Lands 経路) と並ぶ PLA<sub>2</sub> ファミリーの新機能を提示するものである (投稿準備中)。

#### 3) 皮膚疾患

これまでの研究で、表皮に分布する sPLA<sub>2</sub>-IIF が特殊なりゾリン脂質を動員して表皮肥厚疾患の増悪に関わること (Yamamoto et al, *J Exp Med* 2015)、iPLA<sub>2</sub> ファミリーの新規酵素 PNPLA1 (ヒト魚鱗癬の原因遺伝子) が皮膚バリアに必須の脂質成分であるアシルセラミドの合成酵素として機能すること (Hirabayashi et al, *Nat Commun* 2017) を報告した。今年度は、PLA<sub>2</sub> 関連の欠損マウスのうち皮膚バリア機能に乱れが生じている系統の表現型スクリーニング、ならびに皮膚の遺伝子プロファイリングから新たに浮上した複数の PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>-III, cPLA<sub>2</sub> δ, cPLA<sub>2</sub> ε) について、各種皮膚疾患 (ヒト、マウス) における発現を調べるとともに、欠損マウスを用いて各酵素の皮膚における機能解析を進めている。

#### 3) 免疫アレルギー疾患

これまでの研究で、アレルギーの中心的役割を担うマスト細胞の分化や機能を修飾してアレルギー応答に影響を及ぼす新規脂質経路の探索を行ってきた (Taketomi et al, *Nat Immunol* 2013; Shimanaka et al, *Nat Med* 2017)。今年度はアレ

ルギー応答に変容をきたす新たな欠損マウス3系統について、その作用機序の解明を進めている。

また、韓国グループとの共同研究により、昨年度までに脂質栄養状態をセンスする Srt1-LKB1-AMPK 経路がマスト細胞の FcεRI シグナルを負に制御してアレルギーを抑えることを報告したが (Li et al, *Sci Rep* 2017)、今年度はこれをさらに展開し、本経路を活性化する新規低分子化合物について報告するとともに (Li et al, *Biochem Pharmacol* 2018)、本経路の調節に関わる核内受容体 NR4A1 を同定した (Jin et al, *Allergy* 2019)。

## 2. 環境因子による毒性発現機構の解明

### 1) エピジェネティック分子疫学研究

これまで、名古屋市立大学や福島県立医科大学との共同研究で尿道下裂 (HS) と包茎 (PM) 患者 1~2 歳児の外科手術時に採取される包皮サンプルを用い、曝露レベルと遺伝子発現や DNA メチル化との関連性を調査してきた。HS で多環芳香族類化学物質の曝露マーカー (CYP1s) の発現が高く、アンドロゲン受容体 (AR) が低いこと、*SRD5A2* 遺伝子のメチル化が尿道下裂患者内で曝露マーカー発現レベルと相関している事など報告した (Ohsako et al, *AECT*, 2017)。さらに、ゲノムワイドメチル化解析法である MSD-AFLP を用いて HS 患者と PM 患者の包皮と血液 DNA を比較したところ、HS 包皮で平滑筋を構成するアクトミオシンの一種 *Myosin-11* 遺伝子、血液 DNA では *SGCD1* 遺伝子のメチル化レベルが高いことが解った (Aiba et al., in revision)。

### 2) 内分泌攪乱物質アドバースエフェクトの検証

BPA はいわゆる環境ホルモンの代表例であり、動物実験では脆弱な胎児期の曝露により、生殖機能や中枢神経系への悪影響が無数に報告されている。中枢神経系・高次脳機能では、DNA メチル化も含め低用量影響が報告されている。しかし、使用規制の世界協調は不十分で、世界生産量は依

然増加し続けている。問題の本質には、生活環境に相当する低レベル曝露実験の報告が、信頼性再現性のあるものであるかの検証が不十分であることが挙げられる。我々もこれまで、C57B6/J 妊娠マウスへの低用量 BPA 投与実験を行ってきた。連続投与 (200 µg/kg/day) による、産仔の脳海馬のメチル化を MSD-AFLP でゲノムワイドに対照群と比較したが、検出可能な全 43,840 CpG で有意な変動を示すものは全く無かった (Aiba et al., *Genes Environ* 2018)。さらに、低用量連続投与 (0, 2, 20, 200 µg/kg/day) の海馬サンプルを用いて、タイリングアレイによる DNA メチル化、マイクロアレイによる mRNA 発現を行ったが、BPA による明らかな影響と断定でき、かつ統計学的に有意に変動する遺伝子は検出できなかった (投稿準備中)。

## 教育

本研究部門は、脂質生物学を基盤としたライフサイエンスに加え、臨床医学、工学を環境科学に融合させて、環境因子の健康影響とそのメカニズムの解明についての研究・教育を行った。

### (1) 大学院教育

講義と実習及び修士及び博士課程学生の研究指導を行ってきた。

・医科学修士専攻 健康環境医工学各論

### (2) 学部教育

M0 生化学講義において脂質を担当するとともに、4名のフリークォーター学生を指導した。

## 発表論文等

- Li X, Park SJ, Jin F, Deng Y, Yang JH, Chang JH, Kim DY, Kim JA, Lee YJ, Murakami M, Son KH, Chang HW. Tanshinone IIA suppresses FcεRI-mediated mast cell signaling and anaphylaxis by

- activation of the Sirt1/LKB1/AMPK pathway. *Biochem. Pharmacol.* 152, 362-372, (2018)
2. Tsukayama I, Toda K, Takeda Y, Mega T, Tanaka M, Kawakami Y, Takahashi Y, Kimoto M, Yamamoto K, Miki Y, Murakami M, Suzuki-Yamamoto T. Preventive effect of *Dioscorea japonica* on squamous cell carcinoma of mouse skin involving down-regulation of prostaglandin E<sub>2</sub> synthetic pathway. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 62, 139-147 (2018)
  3. Murakami M, Yamamoto K, Taketomi Y. Phospholipase A<sub>2</sub> in skin biology: new insights from gene-manipulated mice and lipidomics. *Inflamm Regen.* 38, 31. (2018) (Review)
  4. 村上誠. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> と代謝性疾患. 糖尿病学 2018. 診断と治療社. 56-65 (2018)
  5. 村上誠, 佐藤弘泰, 武富芳隆, 平林哲也. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> ファミリーによるリポクオリティ制御. 実験医学増刊—脂質クオリティ. 36, 53-60 (2018)
  6. 村上誠, 木原章雄. 脂質による皮膚バリア形成と疾患制御. 実験医学—脂質クオリティ. 36, 1730-1737 (2018)
  7. 村上誠, 武富芳隆. 脂質によるマスト細胞の制御とアレルギー. 医学のあゆみ. 265, 773-778 (2018)
  8. 村上誠. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> ファミリーの多様性と生命応答における役割. 生化学. 90, 348-360 (2018)
  9. 村上誠. sPLA<sub>2</sub> と炎症・免疫. 炎症と免疫. 26, 362-367 (2018)
  10. 村上誠. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 群による免疫制御. 臨床免疫・アレルギー科. 70, 193-199 (2018)
  11. Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Maruyama R, Fujibuchi W, Ohsako S. Does the prenatal bisphenol A exposure alter DNA methylation levels in the mouse hippocampus?: Analysis using a high sensitivity methylome technique. *Genes Environ* 4;40:12, (2018)
  12. Yamane J, Aburatani S, Imanishi S, Akanuma H, Nagano R, Kato T, Sone H, Ohsako S, Fujibuchi W. Construction of a High-precision Chemical Prediction System Using Human ESCs. *Yakugaku Zasshi* 138, 815-822, (2018)

# 動物資源学部門

## 教授

饗場 篤

## 准教授

中尾和貴、葛西秀俊

## 助教

古戎道典、中尾晴美、河野宏光

ホームページ <http://lar.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/index.html>

## 沿革と組織の概要

本部門の前身である医学部附属動物実験施設は1971年4月に開設された。そして、1972年4月の施設建設と同時に管理者として専任教員が着任した。建物は1973年3月に竣工し、4月より施設運営が開始された。2001年4月には医学系研究科附属へ移行し、2003年4月には医学系研究科附属疾患生命工学センター発足に伴い、研究基盤部門の一つとして改組され動物資源研究領域となった。さらに2008年度に動物資源学部門と改称され、従来の動物実験の支援を主たる業務とする動物資源研究領域の業務を兼務することになった。

動物資源学部門は研究部門であり、遺伝子操作動物の解析により脳機能・神経発生の分子基盤を明らかにすること、種々のコンディショナルノックアウト動物を作製し疾患モデル動物を樹立すること、哺乳動物の発生工学における技術開発を行うこと等を目標としている。

動物資源研究領域は研究基盤部門であり、動物実験施設の管理・運営を主な業務としている。6名の教員の他、技術職員5名、事務主任1名、学術支援専門職員1名、技術補佐員2名、事務補佐員4名より構成されている。さらに、動物飼育の

一部、空調管理、器材洗浄を外部委託しており、外部契約職員15名前後が施設内で就労している。動物資源研究領域事務室は医学系研究科動物実験委員会事務局を兼務しているため、教員は医学系研究科内の動物実験計画書に対する助言も行っている。

動物実験施設で飼育中の実験動物は、イヌ、ブタ、ウサギ、ラット、マウス、マーモセットである。また、2018年度末時点での利用登録者数は945人である。

動物実験施設は建物と設備の老朽化が著しかったため改修工事が行われた（2008年9月工事終了）。また、同時に医学部教育研究棟9階Ⅱ期のSPFマウス飼育施設を整備し、運用を開始した。生命科学実験棟（旧動物実験施設）の工事終了に伴い、2009年3月からコンベンショナル動物の導入が始まり、本格的な使用再開となった。さらに、生命科学実験棟の6階の整備が終了し、2012年6月から全学に向けてのマウス発生工学およびSPFマウス飼育のサービスを開始した。

## 教育

医学科のM0に対して「実験動物資源学」の授業を担当している。動物実験を行うために必要な

知識の習得を目的とし、動物福祉と法規制、動物実験の洗練、動物育種と実験動物種、実験動物の微生物統御と動物由来感染症等について講義を行っている。さらに、発生工学を用いた医科学研究、疾患モデル動物の作製法等についての概説も行っている。

また、医学系研究科動物実験委員会が主催している動物実験講習会の講師を担当している。内容は「法律及び規則等の遵守に関する事項」「動物実験等の実施及び実験動物の取扱いに関する事項」「実験動物の飼養保管に関する事項」「安全確保及び環境保全に関する事項」「実験動物学総論」等から成る。2018年度は7回開催し、440名の動物実験従事者が受講した。

## 研究

本部門では、脳機能、エネルギー代謝等の分子基盤を個体レベルで明らかにするため、種々の遺伝子操作動物を作製、解析しており主要な研究内容は以下の通りである。

### 1) マーモセットの自家移植法の開発

本部門では、従来行われていたマーモセットの子宮内移植よりも体外培養時間が短縮できる受精卵の卵管内移植法を確立した。この技術を基に、自家移植法の開発を行っている。自家移植法は、採卵した受精卵を再び採卵個体自身の卵管内へ戻す手法である。自家移植法では、採卵、ゲノム編集、移植に要する時間は約5分であり、従来法と比較し胚発生率や妊娠率の大幅な向上が期待できる。

### 2) 代謝型グルタミン酸受容体1型スプライスバリエーションの解析

代謝型受容体1型 (mGluR1) は $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ の三種のスプライスバリエーションが知られているが、mGluR1 $\gamma$ の発現様式は不明であった。そこで、

mGluR1 $\gamma$ にエピトープタグを付加したノックインマウスをCRISPR/Cas9システムを用いて作製した。その結果、mGluR1 $\gamma$ タンパク質はマウス小脳では検出できず、mGluR1 $\gamma$ は発現が無いもしくは非常に少ないことが明らかとなった。また、mGluR1 $\alpha$ の細胞内C末端領域に存在するHomer結合部位に変異を導入したmGluR1 $\alpha$ -P/E-レスキューマウスを作製・解析した。その結果、この動物は小脳失調を示さず、シナプスでのmGluR1 $\alpha$ の局在も大きくは変化しなかった。一方で、電顕によるシナプスでのmGluR1 スプライスバリエーションの局在解析により、mGluR1 $\beta$ はmGluR1 $\alpha$ が存在しない時、mGluR1に特徴的なシナプス周辺部への集積が減少することがわかった。

### 3) 22q11.2欠失症候群モデルマウスの解析

22q11.2欠失症候群 (22q11.2DS) は、ヒト22番染色体長腕11.2領域のヘテロ接合性欠失を原因とする優性遺伝疾患である。大部分のヒト患者 (85%) では、3 Mb領域 (LCR22A-LCR22D) が欠失している。頻度は少ないが (10%未満) 1.5 Mb領域や1.4 Mb領域といった3 Mb領域の部分的欠失を持つ患者もいる。ヒト患者は、先天性心疾患、口蓋形成異常、免疫不全、腎臓の奇形、精神疾患といった多様な臨床症状を示すことが知られている。精神疾患の中でも統合失調症の発症リスクは、単一の遺伝的リスク因子の中で最も高い (約30倍)。そのため、22q11.2DSの病態解明は、統合失調症の発症メカニズムを解明する糸口になると考えられている。また、22q11.2患者で認められる欠失領域は、マウス16qA13領域にシンテニーを保って保存されている。我々は、22q11.2患者で最も多くみられる3 Mb欠失と相同な領域の欠失をマウス染色体16qA13領域に導入し、新たな22q11.2DSモデルDel(3Mb)/+マウスを作製した。このDel(3Mb)/+マウスはプレパルス抑制実験での異常、自発活動量の減少等の表現型を示し、

現在統合失調症のモデルマウスとしての妥当性を検討中である。

### 出版物等

1. Sudo A, Kanagawa M, Kondo M, Ito C, Kobayashi K, Endo M, Minami Y, Aiba A, Toda T.  
Temporal requirement of dystroglycan glycosylation during brain development and rescue of severe cortical dysplasia via gene delivery in the fetal stage.  
*Hum Mol Genet*, 27(7), 1174-1185, 2018.
2. Ogonuki N, Inoue H, Matoba S, Kurotaki YK, Kassai H, Abe Y, Sasaki E, Aiba A, Ogura A.  
Oocyte-activating capacity of fresh and frozen-thawed spermatids in the common marmoset (*Callithrix jacchus*).  
*Mol Reprod Dev*, 85(5), 376-386, 2018.
3. Kurano M, Tsuneyama K, Morimoto Y, Shimizu T, Jona M, Kassai H, Nakao K, Aiba A, Yatomi Y.  
Apolipoprotein M Protects Lipopolysaccharide-Treated Mice from Death and Organ Injury.  
*Thromb Haemost*, 118(6), 1021-1035, 2018.
4. Kudo R, Aiba A, Hashimoto K.  
The anatomical pathway from the mesodiencephalic junction to the inferior olive relays perioral sensory signals to the cerebellum in the mouse.  
*J Physiol*, 596(16), 3775-3791, 2018.
5. Nishio N, Tsukano H, Hishida R, Abe M, Nakai J, Kawamura M, Aiba A, Sakimura K, Shibuki K.  
Higher visual responses in the temporal cortex of mice.  
*Sci Rep*, 8(1), 11136, 2018.
6. Kanayama M, Nakao K, Horie S, Aiba A.  
Generation of transgenic mouse line with prostate-specific expression of codon-improved Cre recombinase.  
*Prostate Int*, 6(3), 99-103, 2018.
7. Notartomaso S, Nakao H, Mascio G, Scarselli P, Cannella M, Zappulla C, Madonna M, Motolese M, Gradini R, Liberatore F, Zonta M, Carmignoto G, Battaglia G, Bruno V, Watanabe M, Aiba A, Nicoletti F.  
mGlu1 Receptors Monopolize the Synaptic Control of Cerebellar Purkinje Cells by Epigenetically Down-Regulating mGlu5 Receptors.  
*Sci Rep*, 8(1), 13361, 2018.
8. Naito R, Kassai H, Sakai Y, Schönherr S, Fukaya M, Schwarzer C, Sakagami H, Nakao K, Aiba A, Ferraguti F.  
New Features on the Expression and Trafficking of mGluR1 Splice Variants Exposed by Two Novel Mutant Mouse Lines.  
*Front Mol Neurosci*, 11, 439, 2018.

# 放射線分子医学部門

## 教授

宮川 清

## 講師

細谷紀子、榎本 敦

## 助教

Claudia Juliane Krause (特任)

ホームページ <http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

本教室の沿革は、2003年の疾患生命工学センターの発足に伴い、1967年に設立された放射線基礎医学講座と1992年に設立された放射線研究施設の2つの教室が母体となって新たな組織となったことに由来する。当初は、医学系研究科における放射線同位元素を使用する研究支援を主たる業務とする研究基盤部門放射線研究領域の組織のみであったが、2008年度に研究部門として疾患生命工学センター放射線分子医学部門が併設されたため、同じ構成員が2つの組織の役割を担うこととなっている。

放射線分子医学部門は、放射線医学と分子生物学を融合する研究を行うことによって、放射線のより有効な医学応用を、最先端の生命科学を駆使した分子レベルの研究から探索することを目標としている。

研究基盤部門放射線研究領域は、医学系研究科における放射性同位元素研究施設の管理・運営を主要な業務としている。管理に携わる教員としての室長と放射線取扱主任者は、医学部と病院の2つの研究施設とも本教室より選任されている。管理体制および施設の使用状況については、医学部では変化はないが、病院の研究施設は、臨床研究

棟新設に伴い、2015年度途中から閉鎖された状態が続いている。

## 教育

医学科における放射線基礎医学の科目を担当している。M1の講義においては、放射線の物理・化学から始まり、放射線生物学の基礎的な部分の理解を目的としている。また、安全な放射性同位元素の取扱いを習得することを目的とした実習を2日にわたって行なっている。

M2における放射線基礎医学は、臨床の現場において放射線を安全に使用するために必要な知識を習得することを目的としている。この背景には、医療において様々な放射線を利用した診断・治療技術が導入されているにもかかわらず、それらの人体影響に関する知識の不足から問題が発生している事実がある。このような通常の医療における被ばくの問題に加えて、この講義では予期しない被ばく時における緊急的な医療対応についても教育を行なっている。これはまれな事象ではあっても、事故や災害などで大規模な被ばくがおきた場合を想定して、医療に携わる人間が誰でも知っておくべき事を教育することによって被害を最小限に抑えることを目的とするものである。このよう

な教育はこれまでに例のないものであったが、福島原発事故によって、その重要性が広く認識されるようになった。

健康総合科学科の3年では、放射線の測定に関する実習を担当している。

大学院では、放射線によるDNA損傷応答と修復に関する分子生物学に重点を置いた教育を行っている。

これらの学生に対する教育に加えて、放射性同位元素の安全管理において、新規利用者に対する教育訓練と継続者に対する教育訓練を、医学部と病院において頻繁に行なっている。

## 研究

DNA二本鎖切断に対する細胞応答の機序を中心として研究が行われている。多様なDNA損傷の中でも、DNA二本鎖切断は、適切に修復されない場合には、重篤な影響をもたらす。このような状況を回避するために、細胞は少なくとも4つの情報伝達を行う経路を有している。非相同末端結合、微小相同末端結合、単鎖アニーリングの3つの経路による修復はエラーを生じやすいのに対して、相同組換えは、新たに複製されたDNAを鋳型として修復するために、原則的にはエラーを生じない修復である。この相同組換えがはたらかないと、がんが発生しやすくなることが知られている。そのよく知られている例として、遺伝性乳がん・卵巣がんのがん抑制因子であるBRCA1とBRCA2は、DNA二本鎖に対する細胞応答を媒介し、相同組換えを促進する。

本研究室では、がんの病態に大きく寄与するゲノム不安定性における相同組換え修復の意義を主な研究対象としてきた。がんにおける相同組換え修復に関わる遺伝子の異常は低頻度であるために、近年はエピジェネティックな機序によるこの機構の異常に焦点をあてている。その中でも、正常では減数分裂においてのみ発現する他は、がんが発

現する分子であるがん精巣抗原の、体細胞における役割の解明を進めている。

シナプトネマ複合体を構成する分子であるSYCP3のがんにおける発現を調べたところ、副腎腫瘍、肝がん、胃がん、腎がんなど、由来臓器を問わず発現していることが明らかとなり、がん精巣抗原であることが確認された。この分子の非発現細胞をメチル化阻害剤で処理すると、その発現が誘導されることから、がんにおけるメチル化異常によって、本来発現するべきではない体細胞において発現することが明らかとなった。

SYCP3の体細胞における発現の、細胞機能への影響を検討した結果、SYCP3発現によって、細胞の放射線やシスプラチンに対する感受性が亢進するとともに、染色体の異数性が促進されることが判明した。このような表現型は、相同組換え修復の異常によるものと合致するために、SYCP3と細胞内において共局在する分子を蛍光免疫によってスクリーニングしたところ、遺伝性乳がん・卵巣がんに変異することで知られているがん抑制分子BRCA2と共局在することが発見された。また、これらはタンパク質複合体を形成することも確認された。そして、SYCP3がBRCA2に結合した場合には、BRCA2がRad51と結合することによって果たす相同組換え修復が抑制されることが明らかとなった。

BRCA1やBRCA2の変異を有するがんにおいては、PARP阻害剤に対する感受性が著しく亢進するために、これらのがんにおいてはPARP阻害剤の臨床試験が国際的に活発に行われている。ただし、問題点としては、BRCA1あるいはBRCA2の変異を有するがんは少ないために、この薬剤の適応となる症例は限定されることである。本研究によって、SYCP3が発現することによって、これらの変異を有しないがんの中でもPARP阻害剤が有効となるものが存在する可能性が示唆され、この成果はがん治療の新しい方法を提案するもの

として注目されている。

シナプトネマ複合体を構成する別の分子である SYCE2 は、体細胞において様々なレベルで発現がみられる。その体細胞における機能解析を行った結果、SYCE2 は、ヘテロクロマチンパク質として知られている HP1 $\alpha$  をヘテロクロマチンのヒストン修飾であるヒストン H3 の 9 番目のリジン残基のトリメチル化である H3K9me3 から遮断することによって、ATM 依存性の DNA 二本鎖切断修復を促進することが明らかになった。このことは、SYCE2 が体細胞においては核内微小環境と DNA 損傷応答とが連携する機構に関わることを示唆するものである。

相同組換えの早期過程においては、Rad51 が中心的な役割を果たすが、それに加えて、Rad51 と構造が類似している 5 種類の Rad51 パラログ、Rad54、Rad54B、Rad52 も相同組換えに関わる。これら Rad51 パラログと Rad54 は、Rad51 に依存する相同組換えを補助することが知られているが、Rad54B のこの経路への関与は強くない。この事実より、Rad54B は、他の相同組換えに関わる因子とは異なる機能を有することが仮説として導かれた。

Rad54B の発現レベルは、DNA 損傷後においても、また Rad54B のノックアウト細胞においても、p53 と逆相関することが発見された。タンパク質相互作用の解析によって、Rad54B は、p53 のプロテアソーム依存性のタンパク質分解を担う E3 ubiquitin ligase である MDM2/MDMX に直接結合して、p53 を抑制することが判明した。さらに、Rad54B の過剰発現は、p53 による細胞周期のチェックポイントを抑制することによってゲノム不安定性を促進することも判明した。このような結果を臨床的に支持する所見として、大腸がんにおいては Rad54B の高発現レベルは予後不良と相関することが明らかとなっている。また、他の種類のがんにおいても、その発現亢進は病態の

進展に関与することが判明している。

Rad52 の酵母の相同組換えにおける役割は確立しているが、哺乳動物における役割ははっきりしていない。ヒト正常上皮細胞におけるその機能解析を行った結果、RNA と DNA が DNA 二本鎖切断部位で形成する R-loop のプロセッシングに関与することが明らかとなった。このことは、Rad52 が転写に関係した相同組換えに重要な役割を果たすことを示唆するものであり、転写領域における DNA 修復の理解を深めることに大きく貢献するものである。

このように、相同組換えの分子機序の研究は、ゲノム不安定性における新たな原理を確立することによって、がん治療における重要な方法を開発することに貢献するものである。放射線や多くの抗がん剤は、DNA 二重鎖切断によって抗腫瘍効果を発揮する。ところが、通常はそれに対して修復機構がはたらくために、必ずしも DNA 切断が細胞死に至るわけではない。このようながん細胞における修復機構の詳細が解明されれば、それを標的とすることによって、現在のがん治療をより有効性の高いものにすることも可能である。このような視野から、本研究を今後も展開していきたい。

## 出版物等

1. Hosoya N, Ono M, Miyagawa K: Somatic role of SYCE2: an insulator that dissociates HP1 $\alpha$  from H3K9me3 and potentiates DNA repair. *Life Sci Alliance* 1: e201800021, 2018
2. Yasuhara T, Kato R, Hagiwara Y, Shiotani B, Yamauchi M, Nakada S, Shibata A, Miyagawa K: Human Rad52 promotes XPG-mediated R-loop processing to initiate transcription-associated homologous recombination repair. *Cell* 175:558-570, 2018

- 
3. Ariyandy A, Sakai C, Ishida M, Mizuta R, Miyagawa K, Tashiro S, Kinomura A, Hiraaki K, Ueda K, Yoshizumi M, Ishida T: XRCC3 polymorphism is associated with hypertension-induced left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 41:426-434, 2018

# 医工情報学部門

## 准教授

今井 健

ホームページ <http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

本部門は、2003年の疾患生命工学センターの設立に伴い、疾患生命工学センター研究基盤部門の一つとして、医工情報研究領域が発足したことに始まる。その後、2017年度に同センター内に研究部門として疾患生命工学センター医工情報学部門が併設されたため、同じ構成員が2つの組織の役割を担っている。

医工情報学部門は、医学と工学、情報学にまたがる境界領域において、医療情報の解析と2次利用による医学知の創出、診断・診療支援、医療情報システムへの応用、などの研究を通じて、臨床医学へのフィードバックを行い、医療と社会へ貢献することを目指している。また医療情報学分野の教育を担当しており、医科学修士課程ならびに医学博士課程ならびに公共健康医学専攻の大学院教育を担当している。

研究基盤部門 医工情報研究領域は、医学部・医学系研究科情報化推進室の担当として、医学研究支援情報システム(MERCS: Medical Research infrastructure with Computer System)の維持管理業務を行っている。具体的には、(1)医学研究支援情報ネットワーク基盤の維持管理ならびにCERT インシデントへの対応、(2)医学研究支援ソフトウェアサービスの提供と管理、(3)医学部メールサービスの運用管理、(4)UT-Net 接続用グローバルIPアドレスの割り当てとDNSサービスの運用管理、(5)医学部 Web サーバーの運用管理

と、医学系研究科、医学図書館、事務部、倫理委員会、医科学修士課程、疾患生命工学センターなどの Web サイトの保守管理、(6)医学図書館における学生実習端末の提供、などである。

## 教育

2018年度は、医療情報学分野の教育担当として、医科学修士課程での講義1コマ(「医学知識の記述と処理」)、公共健康医学専攻(専門職修士課程)における医療情報システム学講義2コマ(「医用自然言語処理と医学知識記述」、「医療における用語と概念のハンドリング~ICD11とその周辺~」)、GCL 情報理工学特別講義 III 1コマ(人工知能が浸透する社会について考える:第10回「医療とAI」)といった内容の講義を担当した。

当部門では、医学博士課程ならびに医科学修士課程の学生を受け入れており、関連教室である医療情報学分野の教員とも連携し、教育する体制をとっている。2018年度は医学博士課程1名、医科学修士課程4名、ならびにMD研究者育成プログラムを通じて受け入れている学部学生1名が在籍している。

また、M3 Elective Clerkship では6名の学生の実習教育を担当した。

## 研究

当部門の主要な研究領域は、1)医学医療における知識表現手法と知識処理、2)自然言語処理や機

械学習技術を用いた診療情報の解析と医学知の創出、3) これらを用いた診療・診断支援システムの開発、4) 医療情報の標準化、などである。これらについての代表的なテーマを以下に挙げる。

### 1) 医療知識基盤の開発研究

医療における電子化の進展に伴い、大量の診療情報が電子的に蓄積されている。これを用いて、類似症例検索や診断支援、新たな医学知の創出などに2次的に活用する需要が高まっている。計算機がこれを行うためには、機械学習や知識推論などの情報・知識処理技術と共に、臨床医学分野における用語・概念を体系的に整理し、相互の意味関係を記述した知識データベース(オントロジー)が必要である。そこで、これまで厚労省受託研究により、解剖、疾患、異常状態の分野で上記オントロジーの開発を行ってきた。例えば疾患分野では、約6,000疾患の規模で、疾患概念を異常状態の因果連鎖として記述したオントロジーの開発を行ってきた。2015年からは、AMED受託研究で開始された医用人工知能基盤開発研究に参画しており、上記のオントロジーを発展させ、慢性疾患の異常状態と実患者の臨床情報を自動マッピングすることで、患者の病態遷移の把握や臨床支援アプリケーションへ応用する研究を行っている。

### 2) 総合診療医の診断支援システムの開発研究

地域医療では専門医や高度医療機関との連携は困難であり、僻地医療現場の医師には総合的な診療能力とともに、一定の専門的知識が求められてきた。しかしこれを個々の医師の知識と経験にのみ依存することは難しく、システムとして診療支援を行う必要が指摘されている。本研究ではこのような問題に対し、僻地で診療に従事していてもベテランの総合診療医の経験と知識、さらに専門医が考慮すべき情報を参照できる総合診療医向けの診療支援システムの開発を進めている。本研

究は2017年1月からのAMED受託研究にて開始された。これまで内科学会の症例報告(約2万)から抽出された、実際に患者に起こった病態の連鎖を記述した疾患想起知識データベースを基として、入力された症状・所見から鑑別疾患の候補リストをその導出理由とともに提示するシステムを開発している。また、継続的な知識の更新に向け、症例報告文章から自然言語処理を用いてこれらの知識を自動抽出する研究にも取り組んでいる。また今後社会実装に向けても取り組みを進めて行く計画である。

### 3) 深層学習を用いた心電図波形の解析

現在診療現場で用いられる心電図計は主にルールベースの手法による自動解析機能によって、波形データと共に自動付与所見が出力される。しかし所見によっては感度が不十分、あるいは偽陽性が多いといった問題が存在し、精度向上が課題となっている。そこで、当部門では深層学習を用いた心電図波形の自動診断研究に取り組んでいる。これまで標準12誘導心電図波形を対象とし、深層学習を用いて非常に高い精度で正常異常判定を行う手法を開発している。これは既存の心電図計の出力した異常所見を教師データとして機械学習で再現を行ったものであるが、今後、心臓超音波検査で判明した患者病態を機械学習の教師データとすることで、専門家に近い高い精度で特定の異常所見の有無判定を行う手法へと発展させて行く予定である。

これらの研究の他にも、機械学習を活用した死亡票データからの原死因確定支援手法の開発、診療ガイドラインに基づいた高血圧患者に対する処方薬選択支援システムの開発研究、2018年6月にリリースされた国際疾病分類体系ICDの第11版改定(ICD-11)の国内適用化に向けての研究、などを推進している。

またその他、AMED 課題評価委員、科学技術振興機構 研究開発戦略センター特任フェロー、厚労省 ICD 専門委員会委員、国際標準化機構 ISO/TC215 WG3、ISO/TC215/SC1、WHO ICD11 国内内科 TAG 検討委員会などの社会活動を行っている。

### 出版物等

1. Ma X, Shinohara E, Han H, Ishii M, Imai T, Ohe K. Extracting Information on Lifestyle Issues from Clinical Narratives in EHR. 医療情報学 37(6), pp.313-321, 2018.
2. 田代 尚己, 今井 健. 分散表現と文字情報を用いた自由入力病名の表記揺れ解消. 第 6 回医療情報学会・人工知能学会 AIM 合同研究会 (神奈川), 医療情報学会・人工知能学会 AIM 合同研究会資料 SIG-AIMED-006-03, 2018.
3. 青木美和, 横田慎一郎, 篠原恵美子, 今井健, 大江和彦. 看護実践用語標準マスターを基にした形態素解析用辞書を用いた看護記録の分析に関する検討. 医療情報学 38(Suppl.):506-7, 2018.
4. 今井 健. ICD-11 の機能からみた我が国への適用について. 医療情報学 38(Suppl.): 216-218, 2018.
5. 滝澤雅美, 小川俊夫, 今井 健, 小松雅代, 及川恵美子, 阿部幸喜, 中山佳保里, 森桂, 田嶋尚子, 今村知明. 詳細不明コードから見た ICD-11 への構造変更に関する一考察. 医療情報学 38 (Suppl.):796-798, 2018.
6. 青木美和, 横田慎一郎, 篠原恵美子, 今井健, 大江和彦. 看護実践用語標準マスターを基にした形態素解析用辞書の検討. 第19回日本医療情報学会看護学術大会論文集. 2018: 127-130.
7. 土井俊祐, 横田慎一郎, 今井 健, 大江和彦. 病院情報システムによる検知方法を軸としたインシデント報告分類の試み. 第22回日本医療情報学会春季学術大会抄録集. 2018: 118-119.
8. 谷垣龍哉, 今井 健, 大江和彦, 吉野鉄大, 渡辺賢治. 非漢方専門医に向けた漢方製剤の処方選択支援モデルの研究. 第 5 回医療情報学会・人工知能学会 AIM 合同研究会 (神奈川), 医療情報学会・人工知能学会 AIM 合同研究会資料 SIG-AIMED-005-04, 2018.
9. 古林せなみ, 今井 健, 石原三四郎, 藤生克仁, 大江和彦. 深層学習を用いた心電図波形の正常異常判定に関する研究. 第 5 回医療情報学会・人工知能学会 AIM 合同研究会 (神奈川), 医療情報学会・人工知能学会 AIM 合同研究会資料 SIG-AIMED-005-05, 2018.

# 医学教育学部門

## 教授

江頭正人

## 講師

孫 大輔

※都合により、昨年度と同じ内容となっております。

## 沿革と組織の概要

2000年（平成12年）に発足した医学教育国際協力研究センターは、大学直轄の附置センターの一つとして全学的に機能しつつ、医学系研究科と様々な関わりを持ってきた。2013年4月からは、医学系研究科の附属教育研究施設として「医学教育国際研究センター」に名称を改め、移管されるに至った。内部組織は、医学教育国際協力研究部門、医学教育国際協力事業企画調整・情報部門の2つに分かれていたが、それぞれ医学教育学部門、医学教育国際協力学部門に改称された。

医学教育学部門は、東京大学医学部、さらに我が国全体の医学教育の向上というミッションを持つ。具体的には以下の通りである。

- (1) 医学教育の研究と学内外への発信：医学教育・医療者教育は、それぞれの国や地域の保健医療ニーズに応じて変革を続けていく必要がある。しかし、各国・各地域では文化や社会システムが異なるため、変革に関しては最新の知見を実際に応用する経験が重要となる。実践的な研究活動を行うと共に、その研究成果を発信して、本分野の中核的研究拠点となることを目指す。
- (2) 本学の卒前・卒後教育の支援：医学部や附属病院での教育を支援することで、上述した内容の国内での有用性を示し、全国医学部の改革につなげる。

## 活動

医学教育学に関連した分野の研究を推進する部門である。国際的に急速に発展してきている医学教育学に関して、理論を構築していく研究を展開すると共に、教育実践活動も重視している。

学内では教務委員会や教育改革に関するワーキンググループ、クリニカル・クラークシップなどにおいて医学部における教育に関して委員として活動を行っている。またPBLチュートリアルや臨床導入実習などの教育も行っている。共用試験OSCEにおいては、運営を担当している。また、医療面接教育に不可欠な模擬患者を育成するために、東京医科歯科大学とのコンソーシアムである「つつじの会」を運営、管理している。

# 医学教育国際協力学部門

## 講師

大西弘高

ホームページ <https://www.icme.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革

2000年（平成12年）に発足した医学教育国際協力研究センターは、大学直轄の附置センターの一つとして全学的に機能しつつ、医学系研究科と様々な関わりを持ってきた。2013年4月からは、医学系研究科の附属教育研究施設として「医学教育国際研究センター」に名称を改め、移管されるに至った。医学教育国際研究センターは、医学教育学部門、医学教育国際協力学部門の二つで構成されている。

## 組織の概要

医学教育国際協力学部門は、医療者教育に関連した領域における国際協力と、国際保健・地域医療・総合診療といった政策と実際の臨床をつなぐ領域における実践やその研究を包括して取り扱う部門である。具体的には以下の通りである。

(1) 医療者教育分野における国際協力：アジアを中心とした国々における国際協力事業への参画を通じ、保健・医療領域の教育や政策がどうあるべきかを探る。国際協力機構のプロジェクトに専門家として現地業務を行うなど、実践的な取り組みを行いつつ、評価手法、政策提言、関係者の調整といった経験を積むと共に、その研究成果を発信して、本分野の中核的研究拠点となることを目指す。

(2) 学習者評価に関する研究：プログラムの修了認定を行う際、学習者評価をどのような手法で行

い、どのように意思決定するかは非常に重要な事項である。学習者評価に関する概念自体にも様々な変化がみられる。研究としては、業務基盤型評価手法の開発、信頼性や妥当性の検証、合否判定基準設定の方法の改善などが挙げられる。

(3) 保健政策と臨床とをつなぐ領域における実践やその研究：地域包括ケアの担い手をどう育てていくかに関連したプロジェクトが進行中である。

## 教育

国際保健学専攻及び公共健康医学専攻の協力講座として大学院教育に携わっている。

## 国際協力

2018年は、JICAが実施している「モンゴル国一次及び二次レベル医療施設従事者のための卒後研修強化プロジェクト」に教員が、専門家として以下の協力を行った。

- ①モンゴルの研修医評価制度構築に関する提言
- ②モンゴルの指導医に対する研修評価法の指導
- ③研修医評価ツール・カリキュラム評価マニュアル作成支援など

2018年の実施・契約期間：1月29日～2月1日、  
6月15日～8月1日

## 出版物等

### 《原著》

1. 大西弘高. わが国の総合診療はどうあるべきか: 内科、プライマリケア、プライマリ・ヘルス・ケア、家庭医療を含めた歴史的変遷に基づいた考察. 医療職の能力開発 6(1), 43-55, 2018
2. 玉井杏奈、大西弘高、野口麻衣子、土屋瑠見子、弘田義人、山中崇、飯島勝矢. 地域医療学実習における多職種模擬カンファレンスカリキュラムの開発とその改変プロセス. 医療職の能力開発 6(1), 31-42, 2018
3. 大西弘高. 学習者評価の信頼性とは. 医療職の能力開発 5(2), 78-82, 2018
4. 野村理、大西弘高. 価値に基づく診療 (Values-based Practice) ワークショップ. 医療職の能力開発 5(2), 72-77, 2018

### 《書籍》

1. 大西弘高. ①病院総合医—専門分化する医療の隙間から、地域包括ケアの担い手へ、②ポートフォリオ勉強会. 大西弘高、藤沼康樹編. ジェネラリスト教育コンソーシアム vol.11 病院総合医教育の最先端. カイ書林. 2018. ①ppV-XI、②pp102-104

# グローバルナーシングリサーチセンター

センター長・教授

真田弘美

副センター長・教授

上別府圭子、山本則子

特任准教授

大江真琴

特任助教

高橋真実、戸部浩美

特任研究員

目麻里子、浦井珠恵、大川洋平、戸部浩美、Zhang Fengying

ホームページ <http://gnrc.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と組織の概要

少子超高齢社会をむかえ「治す医療」から「支える医療」への大転換が求められている。健康寿命の延伸のためには、生活の困難性を緩和し、国民が自律的に暮らすことのできる"ケア"社会を実現することが課題である。我が国は、世界でも未体験の人口構造となっており、この"ケア"社会実現のためには、"ケア"の中核を担う看護学が新たな分野を学問として築くことが必須といえる。

一方で、従来看護学が沿ってきた対象別分野は、臨床実践者養成のための構造となっており、「支える医療」を学問として構築するための構造にはなっていないのが現状である。従って、この"ケア"を体系化するためには、異分野融合型イノベティブ看護学研究の推進が必要であり、特に、ケアイノベーションを先導できる若手看護学研究者育成を目指す異分野融合研究・教育環境の醸成が必須である。

そのためには看護学を基盤に置き、生体工学、分子生物学、人間工学、哲学、教育心理学、情報

工学や政策科学など、これまで領域を超えて必ずしも十分に協働がなされてこなかった分野との融合とその異分野融合研究を推進するための人材育成が求められている。すなわち、若いうちから異分野融合研究を行い、基盤的な研究から実用化・制度化を見据えた長い視野での研究を実行できる体制の盤石化と産官学連携が重要となっている。

また、世界に類を見ない少子超高齢社会を経験する我が国において、日本の看護学の発展は国際的に看護学を先導するモデルとなる。それには看護システムの開発が必須であり、これらの研究成果を実装できるグローバルリーダーを育成する必要がある。

以上の背景から、2017年4月に東京大学大学院医学系研究科附属施設として、看護系として日本初のグローバルナーシングリサーチセンターを設立するに至り、下記3つの実現を目指している。

1. 異分野融合によるイノベティブ看護学研究分野の確立
2. 学問を志向する若手研究者と共に最先端研究

の実施、及び、グローバルへの発信

### 3. 学問体系・教育体系の開発と新分野の基盤確立

#### イノベティブ看護学研究分野の確立

##### 1. ケアイノベーション創生部門

「各個人の健康障害による日常生活不利を緩和するケアプロダクトを開発・普及」を行うことを目的とし、ロボティクスナーシング、バイオロジカルナーシング、ビジュアルイズドナーシング、クリニカルナーシングテクノロジー、リバーストランスレーショナルリサーチの5分野において研究を遂行した。

##### 2. 看護システム開発部門

「文化・社会的存在に対する看護実践の解明と質の高い実践を支える日本発の看護理論の構築並びに政策提言」を行うこと目的に、ヘルスクオリティ・アウトカムリサーチやケアクオリティ・マネジメントの2分野において研究を遂行した。

##### 3. 成果

外国人研究者との共同研究の開始3件、特許申請2件、外国語査読付き論文20件、共同研究/受諾研究の開始1件であった。

#### イノベティブ看護学研究分野の実施

##### 1. 外国人特任教授/研究員招聘

研究員3名(Sarah Hope Kagan氏:Lucy Walker Honorary Term Professor of Gerontological Nursing, University of Pennsylvania, Margaret Ingrid Wallhagen氏:Professor, Director, John A. Hartford Center of Gerontological Nursing Excellence, Physiological Nursing, School of Nursing, The University of California, San Francisco, Sally Thorne氏:Associate Dean, Faculty of Applied Science, The University of British Columbia)を招聘し、後述のポストドクセミナーを担当した。Patricia A. Grady氏(Former

Director of the National Institute of Nursing Research)を招聘し、特別講演を行った。

##### 2. ポストドクプログラム

課題となる研究内容に注力しながら、その成果を英語論文、国際学会等にて、世界に発信する。セミナーは5単位/年必修となっており、外国人講師による英語のセミナーを含め、グローバルリーダーとなって明日の看護学研究を牽引するに相応しい知識、スキル、国際力を身につける内容を網羅した。ポストドクセミナーは、How to write a research paper in English(必修)、Leadership in Nursing Research(必修)、質的研究法のセミナー(必修)、ヘルスクオリティ・アウトカムリサーチセミナー(必修)、看護理工学入門セミナー(必修)、看護理工学ハンズオンセミナー(選択)の必修5単位、選択5単位を開講した。特任研究員5名がポストドクプログラムを受講し、修了した。

##### 3. 学外の若手研究者の育成

ポストドクセミナーは学外に公開し、のべ366名が受講した。20名の研究者に対し、研究コンサルテーション、技術指導、実験室提供を行った。

サマープログラムを開催し、13の国と地域から48名が受講した。

#### イノベティブ看護学研究分野の基盤確立

##### 1. グローバルナーシングリサーチセンター基金

昨年度若手研究者の育成を目的に開設したグローバルナーシングリサーチセンター基金を継続した。

##### 2. 海外の大学視察

オーストラリアでQSランキングの高い大学(ウェスタンシドニー大学、クイーンズランド大学、アデレード大学、ディーキン大学、モナーシュ大学)を訪問し、その取り組みを視察した。

## 出版物等

1. Yoshida M, Murayama R, Hotta K, Higuchi Y, Sanada H. Differences in motor learning of pelvic floor muscle contraction between women with and without stress urinary incontinence: Evaluation by trans-abdominal ultrasonography. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(1):98-103.
2. Oe M, Takehara K, Noguchi H, Ohashi Y, Fukuda M, Kadowaki T, Sanada H. Skin hydration of the heel with fissure in patients with diabetes: a cross-sectional observational study. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2018;5:11-16.
3. Yabunaka K, Matsumoto M, Yoshida M, Tanaka S, Miura Y, Tsutaoka T, H, a M, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Assessment of rectal feces storage condition by a point-of-care pocket-size ultrasound device for healthy adult subjects: a preliminary study. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(1):42-46.
4. Mugita Y, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Influence of digestive enzymes on development of incontinence-associated dermatitis: inner tissue damage and skin barrier impairment caused by lipolytic enzymes and proteases in rat macerated skin. *International Wound Journal*. 2018.
5. Kita S, Haruna M, Matsuzaki M, Kamibeppu K. Does antenatal social support affect the relationships between intimate partner violence during pregnancy and perinatal mental health? *Violence Against Women*. 2017 Oct; (in press)
6. Murayama R, Takahashi T, Tanabe H, Yabunaka K, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Exploring the causes of peripheral intravenous catheter failure based on shape of catheters removed from various insertion sites. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2018; 12(3):170-177.
7. Abe-Doi M, Oe M, Murayama R, Zushi Y, Tanabe H, Sanada H. Impact of squeezing condition to obtain sufficient blood volume for self-monitoring of blood glucose using an automatic puncturing and sampling system. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2018;12(5):1041-1044.
8. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe K, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Employment status and termination among survivors of pediatric brain tumors: a cross-sectional survey. *International Journal of Clinical Oncology*. 2018 Apr; 23: 801-811.
9. Yoshida M, Matsunaga A, Igawa Y, Fujimura T, Shinoda Y, Aizawa N, Sato Y, Kume H, Homma Y, Haga N, Sanada H. May perioperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promote early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy?. *Neurourology and Urodynamics*. 2018;38(1):158-164.
10. Yoshida M, Igawa Y, Higashimura S, Suzuki M, Sanada H. Effectiveness of a hydrophilic-coated compact catheter in preventing urinary tract infections and improving quality of life in female patients managed with clean intermittent self-catheterization: A prospective multicenter randomized parallel comparative trial. *Japanese Journal of Wound, Ostomy and Continence Management*. 2018
11. Kitamura A, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Assessment of histopathology of wounds based on protein distribution detected by wound blotting. *SAGE Open Medicine*. 2018; 6: 2050312118812220.
12. Yabunaka K, Nakagami G, Tabata K,

- Sugama J, Matsumoto M, Iuchi T, Kido Y, Sanada H. Constipation in the elderly in a Japanese long-term medical facility: An ultrasonographic investigation. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(4):233-238.
13. Sakka M, Goto J, Kita S, Sato I, Soejima T, Kamibeppu K. Associations among behavioral and psychological symptoms of dementia, care burden, and family-to-work conflict of employed family caregivers. *Geriatrics & Gerontology International*. 2018; (in press)
14. Kita S, Umeshita K, Tobe H, Hayashi M, Kamibeppu K. Intimate partner violence, negative attitudes towards pregnancy, and mother-to-fetus bonding failure among Japanese pregnant woman. *Violence and Victims*. 2018; (in press)
15. Kita S, Chan KL, Tobe H, Hayashi M, Umeshita K, Matsunaga M, Uehara N, Kamibeppu K. A follow-up study on the continuity and spillover effects of intimate partner violence during pregnancy on postnatal child abuse. *Journal of Interpersonal Violence*. 2018; (in press)
16. Lai CKY, Igarashi A, Yu CTK, Chin KCW. Does life story work improve psychosocial well-being for older adults in the community? A quasi-experimental study. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):119.
17. Noguchi-Watanabe M, Yamamoto-Mitani N, Takai Y. A Cyclic Model Describing the Process of Sustaining Meaningfulness in Practice: How nurses continue working at one home care agency. *Global Qualitative Nursing Research*. 2018;5:2333393618788265.
18. Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Morita K, Matsui H, Lai CKY, Yasunaga H. Classification of long-term care wards and their functional characteristics: analysis of national hospital data in Japan. *BMC health services research*. 2018;18:655.
19. Yamamoto-Mitani N, Saito Y, Futami A, Takaoka M, Igarashi A. Nurses' and care workers' perception of care quality in Japanese long-term care wards: A qualitative descriptive study. *Global Qualitative Nursing Research*. 2018;5:2333393618812189.
20. Matsumoto M, Yabunaka K, Yoshida M, Nakagami G, Sanada H. Validity assessment of two bladder volume estimation methods using hand-held ultrasonography devices: verification with a small amount of bladder urine. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2019;6(1):22-32.

# 医学図書館

## 館長

康永 秀生

ホームページ <https://www.lib.m.u-tokyo.ac.jp/>

医学図書館は、本研究科・学部における教育・研究のための総合施設として、1961年11月に開館した。2007年度には耐震改修工事が行われ、2008年7月14日にリニューアルオープンした。これを機に内装も一新し、明るく心地よい空間を創出すると共に、次々に新規サービスを開始し、国内有数の医学専門図書館としてのさらなる発展を目指して努力を続けている。

当館は、本学関係者はもとより、学外者も簡単な手続きで入館することができる。館内は全面開架方式を採用しており、資料を自由に利用することができる。

本研究科・学部の学生・教職員および附属病院の教職員に対しては、当館で所蔵していない資料について、Web上で学内外への文献複写・図書借用の申し込みができるMyOPAC文献取寄サービスを実施している。さらに、他大学図書館等からの当館所蔵資料の提供依頼に対しても迅速な対応に努めている。

近年、図書館をとりまく環境は激変し、図書館の機能が大幅に拡大している。中でも図書館情報の電子化によるサービスの進展は著しい。

医学図書館では、この電子化された医学情報を医学研究・教育に迅速に資するため、医学情報支援機能を充実させて非来館型利用サービスを全学的に提供し、図書館に足を運ばなくても多数の情報が研究室等の端末から入手できるようにしている。

現在、Web上でサービスしている主なものには、MEDLINE、EBM Reviews、CINAHL、医中誌Web等の二次情報、UpToDate、今日の診療等の臨床医学情報ツール、Journals@Ovid Full Text等の電子ジャーナルコレクションがあり、Harrison's Principles of Internal Medicineなど主要医学書については電子ブックでも提供している。また、和雑誌特集記事索引および1979年以降に本研究科に提出された学位論文論題データベースを当館で作成し、Web上から検索が可能になっている。

利用者向けの講習会にも力を入れ、学生・教職員向けの医中誌Web、PubMedなどの医学系文献検索講習会をはじめ、英語論文執筆に取り組む若手研究者向けのセミナー、看護師向けの看護部文献検索講習会などを行っている。

館内にはUTokyo WiFiを敷設し、持ち込みPCによるインターネットの利用を可能としており、情報検索用端末、情報検索・ドキュメント作成用端末、プレゼンテーション資料作成用端末等を備えている。

また、当館では、東西の古医学書や旧教員所蔵文庫・関係資料、解剖図卷子本、本学医学部創設期の文書・資料など様々な貴重資料を所蔵している。これらは医学図書館史料室で保存し整理作業を進めるとともに、「医学図書館デジタル史料室」(<https://www.lib.m.u-tokyo.ac.jp/digital/index.html>)で目録や画像を公開し、貴重な資料を広く

利用に供することができるよう努めている。

2011年度以降、各種端末を更新・増設し、図書館1階に限った無人での利用を午後11時半まで認める特別利用サービスの開始、グループ学習室の設置など、学生の学習環境充実を図ってきた。

また、地震対策の一助として、1階閲覧室の書架上段2段に落下対策を施している。

現在の医学図書館における資料数、利用実績を以下に示す。

#### 蔵書数 (平成31年4月1日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	56,015	60,960	116,975	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	55,902	101,797	157,699	同 上
合計	111,917	162,757	274,674	同 上

#### 受入冊数 (平成30年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	1,304	123	1,427	
雑誌 (製本)	794	41	835	
合計	2,098	164	2,262	

#### 受入雑誌種類数 (平成31年4月1日現在)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	198	19	217	
寄贈・交換	379	20	399	
合計	577	39	616	

#### 利用状況 (平成30年度)

1. 開館日数	275 日
2. 利用者総数	80,903 人
3. 一日平均利用者数	294 人/日
4. 貸出総冊数	16,281 冊
5. 一日平均貸出冊数	59 冊/日
6. 特別利用入館者総数	1,724 人

# 医学系研究科・医学部 国際交流室

## 教授

瀬戸泰之

## 講師

Joseph Green、名西恵子、松宮陽輔

ホームページ <http://koryumu-tokyo.ac.jp/>

医学部国際交流室は医学部長の直轄組織として、国際交流委員会の決定事項に従って、1) 国際教育交流、2) 国際学術・研究交流、3) 国際保健医療協力の大きな三本の機能・活動を果たしてきた。以下例年通り、各項目にそって平成 30 年度の活動状況を報告する。

## 1. 国際教育交流

### (1) 留学生の教育・研究上の相談

医学系研究科に在籍する平成 30 年度の留学生総数は 150 人(37ヶ国)であった。それ以外にも各教官が個人的に指導している学生も多数存在する。海外から留学・研修を希望する者からの問い合わせは依然として多く、対応回数は延べ、平成 30 年度約 30 件であった。留学生、留学希望者からは、留学上の相談や学位取得に関する相談、奨学金に関する相談などがあった。卒前の臨床研修の希望も大変多く、特に 1~3 カ月間の短期の研修（これを海外では Elective と呼ぶことが多い）を本学で希望する者も依然として多い。諸々の事情で受け入れが困難なこともあるが、国際交流室が介在した範囲で受け入れが可能との回答を得られて本学で実習した学生は平成 30 年度は 15 名中国 4、ドイツ 2、アメリカ 2、シンガポール 2、台湾 2、スウェーデン 1、イギリス 1、韓国 1) であった。それ以外にも各教官が個人的に observer として

受け入れている学生も多数存在する。東大の学生が毎年 25 人以上海外で受け入れてもらっていることを考えると、短期研修希望者の受け入れ条件の整備は今後の検討課題となっている。

海外からの問い合わせに対処するため、平成 29 年、国際交流室のホーム・ページを刷新し、本学学生の留学支援、本学留学生の支援、および本学に留学したい海外の学生の支援に役立てている。

また、恒例となった春の留学生懇親会をカポ・ペリカーノで開催した。医学部長以下教職員・学生の出席数は、平成 30 年度は約 70 名であった。

### (2) 東京大学医学部学生および医学系研究科学生の海外短期実習および海外留学に関する相談

卒前、卒後に海外に研修に出たいという学生からの相談は年間約 40 件あった。情報提供、指導、推薦状の作成などを行った。東京大学医学部学生による 1~3 カ月間の臨床研修に関しては、ペンシルバニア大学、ジョンズホプキンス大学、ミシガン大学、ハワイ大学、ミュンヘン大学、イエテボリ大学、台湾大学、シンガポール大学、シカゴ大学と部局協定を結んでおり、平成 30 年度はこれらの大学に各 1-3 名を 1-3 か月間派遣した。また、平成 30 年度の新たな試みとして、IRCN と共同で、4 名の学生を平成 31 年度 4 月に 1-2 か月間のハーバード大学での研究実習に派遣する選考

を実施した。

学部間交流協定を締結していない大学や病院その他の医療施設においても、1~2カ月間の臨床研修を行った学生もおり、平成30年度は、合計で約40人月が海外で臨床実習あるいは研究実習を行った。

## 2 教育・研究活動

講師の Joseph Green は「健康アウトカム測定法の開発および検証 I」と「健康アウトカム測定法の開発および検証 II」と「国際疫学特論 I」と「国際疫学特論 II」を担当した。講師の松宮陽輔は医学英語 I & II を担当した。また、大学院学生・学部学生・職員を対象に英語口頭発表トレーニングを担当した。講師の名西恵子は“Basic tools for Population/ Public Health Research”を担当した。Green および名西は国際保健学専攻講師を兼任しており、研究活動を行った。

- 3: Kikuchi K, Yasuoka J, Nanishi K, Ahmed A, Nohara Y, Nishikitani M, Yokota F, Mizutani T, Nakashima N. Postnatal care could be the key to improving the continuum of care in maternal and child health in Ratanakiri, Cambodia. *PLoS One*. 2018 Jun 11;13(6):e0198829.
- 4: Yasuoka J, Nanishi K, Kikuchi K, Suzuki S, Ly P, Thavrin B, Omatsu T, Mizutani T. Barriers for pregnant women living in rural, agricultural villages to accessing antenatal care in Cambodia: A community-based cross-sectional study combined with a geographic information system. *PLoS One*. 2018 Mar 19;13(3):e0194103.

## 発表論文

- 1: Yasuoka J, Kikuchi K, Nanishi K, Ly P, Thavrin B, Omatsu T, Mizutani T. Malaria knowledge, preventive actions, and treatment-seeking behavior among ethnic minorities in Ratanakiri Province, Cambodia: a community-based cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2018 Oct 26;18(1):1206.
- 2: Shibanuma A, Yeji F, Okawa S, Mahama E, Kikuchi K, Narh C, Enuameh Y, Nanishi K, Oduro A, Owusu-Agyei S, Gyapong M, Asare GQ, Yasuoka J, Ansah EK, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. The coverage of continuum of care in maternal, newborn and child health: a cross-sectional study of woman-child pairs in Ghana. *BMJ Glob Health*. 2018 Sep 3;3(4):e000786.

# MD 研究者育成プログラム室

教授 (室長)

尾藤晴彦

助教

菅谷佑樹、高橋恵生

ホームページ <http://www.ut-mdres.umin.jp/>

## 沿革と組織の概要

東京大学医学部では、医学部出身の基礎医学研究者の減少に歯止めをかけ、次代の基礎医学研究者を積極的に育成する公的なカリキュラムとして、平成 20 年度に MD 研究者育成プログラム室が設置された。初代室長の岡部繁男教授 (平成 20~22 年度)、前室長の吉川雅英教授 (平成 23~26 年度) によりプログラムの基礎が築かれ、現室長の尾藤晴彦教授 (平成 27 年度~)、助教 2 名、事務員 2 名で、医学部生が最先端の基礎研究を自ら実践するための様々な支援を提供している。また、平成 23~27 年度まで名古屋大学、京都大学、大阪大学と連携して全国基礎医学研究者養成プロジェクトが実施され、大学間リトリートや海外留学支援などのプログラム内容が飛躍的に充実した。

MD 研究者育成プログラムの初代履修生は 6 名であったが、現在は 3 年生~6 年生までの 4 学年で 90 名以上が履修しており、毎年数多くの 6 年生が英語で研究成果をまとめた修了論文を提出している。また、在学中に海外の一流学会で受賞する学生や、国際学術雑誌に筆頭著者で掲載される学生もいる。

## 教育

基礎医学研究に興味をもつ学生に対して、入学

直後より 6 年間にわたって様々なプログラムを提供している。3 年次以降は実際に基礎医学の研究現場に参加してもらい、最先端の基礎研究を自ら実践してもらうことを強く推奨している。

まずは入学後、早い段階で研究に興味をもってもらい、実際に研究室に通う動機付けとするために、1 年生、2 年生を対象にした最先端医学研究のセミナー、Medical Biology 入門を開講している。毎回、異なる講師が様々な分野の最先端の基礎研究や臨床研究を医学研究初心者を紹介し、学生がこの講義を聞いて興味をもった研究室を訪れるなど研究開始のきっかけとなっている。また、早いうちから英語で科学に携わる習慣をつけるために Molecular Biology of the Cell を英語で読む輪読ゼミを行っている。

3 年生からは、専門分野の教員や上級生の指導を受けて最新論文を自分で発表する基礎医学ゼミや、英語で科学をする習慣を身につけるための外国人講師による科学コミュニケーションのゼミ

(Medical Research Communications) に参加し、研究の基礎をトレーニングする。これと並行して、実際に自分で研究室にコンタクトをとり、見学や面談を通じて所属研究室を決定する。

所属研究室が決定した学生は、その研究室の指導のもと研究を遂行し、卒業までに修了論文としてまとめることが推奨されている。修了論文は審

査会で医学部基礎医学系研究室の教室主任らによる厳正な審査を経て修了の可否を判定される。合格者はその年の医学部大学院入学筆記試験が免除される。また、特に優れた研究発表には学部長賞を授与している。

## その他の支援

### 海外短期留学、学会発表支援

長期の休みを利用して海外の研究室で研究をしたり、国内外の国際学会で発表したりするための経済的支援を行っており、夏季休暇やエレクトティブクラークシップの期間を利用して1か月から2か月の留学をしている。平成30年度は6名の学生が研究や学会発表のために渡航した。また、東京大学医学部の卒業生である大坪修氏の寄付により平成20年度から開始された大坪修鉄門フェローシップでは、毎年、海外の医療機関での実習を経済的に支援しており、平成30年度は9名がフェローシップの支援を受けて海外の大学病院での実習を行った。

### 東京大学 MD 研究者育成プログラムリトリート

平成31年2月16日、17日に全学年合同でリトリート形式の研究発表会・留学報告会を開催した。MD 研究者育成プログラムの履修生に加え、MD 研究者育成プログラムを履修していた研修医や MD をもつ基礎系大学院生、教員など、46名が参加した。研究ポスターは英語で作製としたものの非常に活発に議論され、時間が足りないという意見が多く聞かれた。情報交換会では、研究活動をしている学生同士の情報交換や、先輩にキャリアパスに関する相談をするなど、多くの参加者が基礎研究の道に進むことに対する具体的なビジョンを描く機会となった。

## 他大学との交流

### 全国研究医養成コース学生リトリート

全国基礎医学研究者養成プロジェクトでは、連携大学である名古屋大学、京都大学、大阪大学と協力して全国から20大学以上の参加がある研究発表会（全国リトリート）を約2年に1回の頻度で開催している。2017年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）と同時期に開催された平成29年12月9日、10日の全国リトリートでは90名以上の参加があった。このリトリートでは、ConBio2017 からフォーラム枠を頂き、現在、第一線で活躍する MD 研究者4名の講演があった。

また、上記の全国リトリートとは別に平成22年より千葉大学、群馬大学、山梨大学の研究医養成コースの学生との合同の研究発表交流会を行っており、平成30年度は8月16日、17日に金沢大学の主幹で、金沢で開催された。現在では当初の4校だけでなく、北海道大学、東北大学、金沢大学、順天堂大学、横浜市立大学の参加があり、学生だけでなく教員同士の情報交換の場としても有用な機会となっている。

## 実績（平成30年度）

履修生数：99名（内訳：3,4年生：49,5,6年生：50）

教養学部生対象講義

Medical Biology 入門：13回

Molecular Biology of the Cell 輪読ゼミ：12回

医学部生対象少人数ゼミ

基礎医学ゼミ：2回

Medical Research Communications：44回

研究発表会：2回

海外留学生・学会発表者数：15名

修了認定：7名（うち学部長賞：1名）

# 健康と医学の博物館

館長

大江和彦

助教

北出篤史

ホームページ <http://mhm.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 沿革と概要

東京大学医学部・医学部附属病院は、安政5年（1858年）の神田お玉ヶ池種痘所の設立に起源を發し、平成20年に創立150周年を迎えた。「健康と医学の博物館」は、東京大学医学部・医学部附属病院の創立150周年記念事業の一環で計画されたものであるが、平成23年1月20日に開館した。創立150周年を迎えるにあたって掲げられた記念事業のテーマの一つには「社会に開かれた医学・医療の展開」があり、健康と医学の博物館は、その一つの柱となる企画である。

本博物館の目的は、(1) 一般への健康・医学情報の提供、(2) 医学生や医療社会福祉系学校の学生等の教育、(3) 史料と器械・技術を通じた医学・医療史の研究、(4) 貴重な医学史料と器械等の保存と調査、である。

展示の特徴は、常設展示室で東京大学医学部・医学部附属病院に関連した業績を紹介し、近代から現代にわたるわが国の医学の発展における貢献を紹介すると共に、企画展示に大きなスペースを割り、一般に医学・医療の最新の進歩の理解を促すための企画展を展開するということにある。常設展および企画展の企画および監修については、医学系研究科内の各教室の協力を受けており、さらに本学内の教室等、総合研究博物館、外部の専門家、関連企業、博物館等の協力によって展示が

成立している。なお、企画展については、今後、年に数回の入れ替えを行う予定としている。

開館当初の常設展では、明治初期の医学書や医療器具、石原式色盲検査表、本学で開発された胃カメラなどを展示した。第1回企画展では、東京大学医学部・医学部附属病院の起源に因み、「感染症への挑戦」と題し、様々な病原体、天然痘に対する予防接種（種痘）の歴史、本学および本学出身者が明治時代以降に行ってきた感染症に関する研究、近年取り上げられる機会が多い感染症に関する知識を紹介した。その後、第2回「血管のひみつ」、第3回「見えないがんをみる」、第4回「わたしたちの脳」、第5回「健康長寿を支える身体の医学」、特別展「史料で見る東大医学部・附属病院の155年」、第6回「糖尿病の真実」、第7回「こどもの成長と発達」、第8回「死の真相を知る医学・法医学」、第9回「大腸のふしぎ」、第10回「見えざるウイルスの世界」、第11回「縁の下で身体を支える腎臓」を開催した。

2017年度の開館日数は123日、入場者数は9,553名で、開館からの入場者総数は127,131名となった。

なお、2017年8月21日から移転のため休館しており、2019年4月以降の再開館を目指して、作業を進めている。

---

## 運営の概要

開館時間は10時～17時（12時～13時お昼休み）。休館日は毎週月曜日、年末年始（ただし、月曜が祝日の場合は開館）。入館料は無料。

# 研究倫理支援室

教授 (室長)

矢富裕

教授 (副室長)

赤林朗

講師

上竹勇三郎

ホームページ <http://www.m.u-tokyo.ac.jp/ethics/ethcom/gakugai2/index.html>

<http://www.u-tokyo-ohrs.jp/>

研究倫理審査申請システムトップページ：<https://u-tokyo.bvits.com/esct/>

## 沿革と組織の概要

医学系研究科・医学部研究倫理支援室（以下当室）は、研究倫理水準の向上を期すべく、2009年（平成21年）10月に新設された。

当室は、医学系研究科・医学部・附属病院において行われる研究における被験者の健康、権利、尊厳を守ることを第一義的な目的としており、その上で、研究者が倫理的に適切な研究を円滑に実施できるよう研究倫理支援サービスを提供している。委員会事務局の運営を主業務とし、研究倫理セミナーの企画・運営、支援業務を通じた研究者への倫理教育、研究倫理支援職を志す人材の育成を行っている。

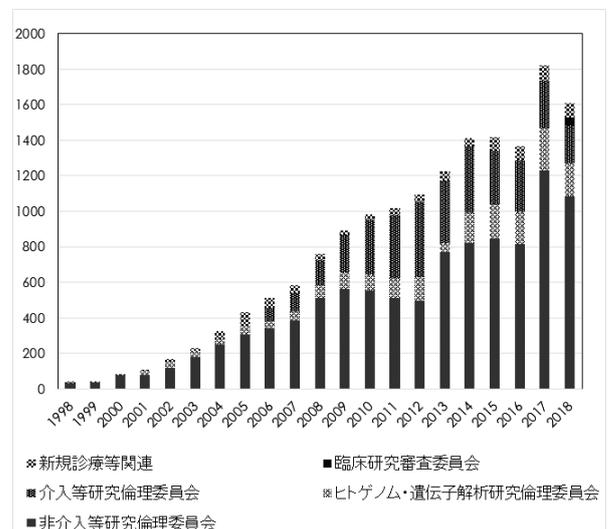
## 業務

- ・倫理委員会運営業務全般
- ・東京大学臨床研究審査委員会の審査意見業務の運営業務全般
- ・治験を除く、全ての医学部、病院で行われる研究に関連する審査書類の事前スクリーニング、多岐にわたる内容の問い合わせ
- ・委員会委員・他部局・他大学との様々な事項の調整

- ・東大病院で初めて行われる医療行為、未承認医薬品・医療機器等の臨床使用の検討を行う、新規診療等検討委員会の運営業務全般
- ・臓器移植マニュアルの整備（肝臓・腎臓・心臓・改正臓器移植法関連他）

## ■委員会関連審査・検討案件数（2018年度）

- ・医学部倫理委員会（非介入等研究、介入等研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究）  
新規 382 件、変更件数 1012 件、SAE 報告等 89 件、認定臨床研究審査委員会 43 件、新規診療等関連 83 件



委員会審査案件はここ数年各種包括申請を導入しているにも関わらず、増加の一途をたどっている。また、委員会事務局の運営は煩雑化、多様化の様相を呈しており、研究倫理支援サービスの提供においても難渋するケースが増加している。

申請はオンラインシステムを導入しており、申請者の利便性および業務の効率化を図っている。

## 教育・研修

医学系研究科・医学部 研究倫理セミナーを附属病院臨床研究ガバナンス部と共催している。研究に携わるすべての研究者、大学院生等を対象に広義の研究倫理につき概説している。

2018年度も毎月開催し合計 2,864 名が出席した。

また、研究倫理支援サービスを通じての研究者教育、事務局スタッフの育成を行っている。

さらに、各教室に選任されている倫理指導員との連携を図ることにより、研究倫理水準の向上を目指している。

## 研究

現状、当室は実務部門である。研究については、連携講座である医療倫理学講座の内容をご参照されたい。

# 臨床実習・教育支援室

教授 (室長)

山嵜達也

助教

堀田晶子

ホームページ <https://igaku-kyoiku.m.u-tokyo.ac.jp/training.html>

## 沿革と組織の概要

臨床実習・教育支援室は、医学生の教育、特に5・6年次の臨床実習であるクリニカルクラークシップ (Clinical Clerkship: CC) を支援・推進するために、平成27年4月に設立された。平成25年2月より臨床実習が見学型のBSL (Bedside learning) から参加型実習であるCCに変更され、それに伴い設置されたクリニカルクラークシップサポートセンターが前身である。CCの円滑な運営に加え、診療科の教員や学生から適宜意見を聴取することにより、実習カリキュラムや評価法の改良にも努めている。また、チューター、医学部教務係や学生支援室などと連携を取り、個々の学生へのサポートも行っている。平成30年1月より本格的にICT (「UTAS 臨床実習支援システム」) が稼働し、大幅に学務及び関連事務作業の効率化がはかられた。現在、室長1名、助教1名、学術支援専門職員等3名で日常業務を行っている。

## 業務

医学部4年次の1月から開始されるCCに先立ち、4年次学生へ説明会を行い、学生の希望調査に基づいて実習スケジュールの編成を行っている。OSCE、CBTに合格し、Student Doctor 資格を得た学生を対象として、CC開始直前に、医学部長、附属病院院長・看護部長、教務委員長のご列席の

と、Student Doctor 任命式を執り行っている。

実習に際しては、学生、各診療科、外部協力施設に対して、実習を行う上で必要な連絡・手続きを案内し、実習が円滑に実施されるよう支援している。また実習中に生じた問題や検討事項に対して、必要に応じて適宜対応している。特に、実習に際して個別にサポートを必要とする学生に対しては、教務係、チューター、学生支援室などと連携をとりながら、必要な対応を行っている。ICT稼働により、平成30年1月より実習評価がリアルタイム化され、学生は早ければ実習終了日に評価の確認が可能となった。

また、年に2回、実習を担当している診療科(部)の実習責任者であるCC支援部員を対象とし、CC支援部会を開催している。この会では、実習終了時のアンケートにて学生から寄せられた意見を診療科にフィードバックするとともに、実習その他について情報共有・意見交換を行い、臨床実習の更なる改善に取り組んでいる。一方、医学教育検討委員会において学生医学教育ワーキンググループとも定期的に話し合いの場を持つことで、現状について学生の生の意見を聞き、可能な限り実習の場に反映するよう努めている。

## 教育

医学教育国際研究センターと合同で医学科4年

---

の「臨床導入実習」および医学科進学内定2年の「チュートリアルPBL」を担当し、医療面接、身体診察、プロフェッショナリズムの教育を主として行っている。また、CCにおける個別指導・相談も担当している。

## 研究

現在、学生の生活状況と成績・卒業時アウトカムとの関連に関する研究を実施中であり、途中成果を2018年度の国内外の医学教育関連学会にて発表した。2019年度も引き続き発表を予定している。

# 利益相反アドバイザー室

教授（利益相反アドバイザー機関委員長）

岡 明

教授（利益相反アドバイザー機関副委員長）

齊藤 延人

教授（利益相反アドバイザー機関副委員長）

小山 博史

室長

明谷 早映子

## 沿革と組織の概要

医学系研究科・医学部附属病院利益相反アドバイザー室（以下当室）は、医学部の利益相反アドバイザー機関の事務部門として、2016年（平成28年）4月に新設された。

東京大学では、全学の利益相反委員会の下に、各部局に担当部署として利益相反アドバイザー機関を設置して、職員に対して適切な利益相反マネジメントを行うことになっている。医学部では医学部利益相反防止規則を定め利益相反アドバイザー機関を設置し、医学部および医学部附属病院で行われる臨床研究などの利益相反マネジメントを行っている。

医学部で行われる研究では、その成果を社会に還元し国民の健康に役立てるためにも、産学連携活動を推進することが求められている。その一方で、人を対象とする臨床研究では研究の対象者の権利保護が不可欠であり、また、研究の結果は国民の健康に影響を与える可能性があり研究の公正性の担保も特に求められる。この様に医学部における研究活動においては、利益相反関係は不可避であり、その適切なマネジメントと利益相反状態の開示が求められている。

わが国では日本医学会等による臨床研究における利益相反マネジメントのガイドラインが公開されるなど判断の基準が少しずつ明示されてきており、医学部利益相反アドバイザー室ではこうしたガイドラインなどを基準として利益相反管理を行っている。

## 業務

- 医学部利益相反アドバイザー機関では、臨床研究にかかる利益相反管理を行っている。

### 対象

- 医学部倫理委員会（疫学・観察等研究、特定臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究）で審査を行う臨床研究
- 医学部附属病院 I R B で審査される臨床試験
- 医学部附属病院から提出される再生医療提供計画
- 医学部附属病院が単施設/主任施設として実施する臨床研究（ただし、審査は、東京大学認定臨床研究審査委員会が行う）
- 臨床研究法が適用される課題の利益相反自己申告にかかる事務確認
- 日本医療研究開発機構（AMED）および厚生

労働科学研究費の利益相反管理にかかる審査資料の作成

- 教職員に係る利益相反自己申告書の提出業務
- 医学部および医学部附属病院の委員会委員の利益相反管理

2018年度は、利益相反アドバイザー機関委員会は外部委員を含む6名の委員で構成され、12回の委員会を開催した。

## 教育・研修

医学系研究科・医学部で行われている研究倫理セミナーで、臨床研究における利益相反マネジメント部分を担当し、研修を行っている。

## その他

2018年7月、研究倫理審査申請システムを改修し、従前は紙媒体で各研究者から提出されていた利益相反自己申告書について、電子的にシステム上で提出する運用を開始した。

2019年3月末までに、について、臨床研究法が適用される研究課題（侵襲・介入のある研究課題の一部）について、臨床研究法に対応するための移行措置を完了した。また、2018年中に、臨床研究法が適用される研究課題について、利益相反審査の手順書を策定した。なお、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針が適用される課題については、利益相反自己申告書の電子化等に対応し、同年中に手順書を改訂した。

2018年4月から2019年3月までの間に利益相反アドバイザー機関委員会が審議または確認した臨床研究課題（観察、介入、IRB、再生医療、臨床研究法）は、新規申請・変更申請あわせて、計1790件である。

## 東京医学会 第 2742 回～2763 回 集会一覧

## 第 2742 回 集会

日時：平成 30 年 4 月 3 日(火) 14:55～16:10

場所：医学部 3 号館 S101 号室

演者：Prof. Edward Chan Ko Ling

香港理工大学応用社会学教授

東京大学大学院医学系研究科附属グローバル  
ナースングリサーチセンター特任教授演題：Reporting and Measurement of Family  
Violence

共催：附属グローバルナースングリサーチセンター

## 第 2743 回 集会

日時：平成 30 年 4 月 16 日(月) 17:30～19:00

場所：医学部 3 号館 1 階 N101 号室

演者：Dr. Marie Bountrogianni

Dean of The G. Raymond Chang School of  
Continuing Education, Ryerson University,  
Toronto, Canada

Dr. Shafi Bhuiyan

Distinguished Visiting Professor &  
Co-founder/program lead ITMD Bridging  
Program, Ryerson University演題：A New Innovation of Bridge Training  
Program: Internationally Trained Medical Doctors  
(ITMD) Post Graduate Training Program  
at Ryerson University

共催：保健社会行動学分野

## 第 2747 回 集会

日時：平成 30 年 6 月 22 日(金) 17:30～19:00

場所：附属病院入院棟 A 15 階 大会議室

演者：Prof. Keith E. Cook

Department of Biomedical Engineering,  
Carnegie Mellon University演題：Permanent Respiratory Support Using  
Artificial Lungs

共催：呼吸器外科・医療安全管理学講座

## 第 2748 回 集会

日時：平成 30 年 6 月 18 日(月) 18:00～19:00

場所：附属病院中央診療等 II 7 階  
病理部内カンファレンス室

演者：Daniela Massi, MD, PhD

Professor of Anatomic Pathology,  
University of FlorenceDirector, Division of Histopathology and  
Molecular Diagnostics, Careggi University  
Hospital, Florence, Italy演題：Melanocytic Tumors in the new WHO  
Classification of Skin Tumors (4th edition)  
: Evolving concepts and diagnostic criteria

共催：人体病理学・病理診断学分野

## 第 2749 回 集会

日時：平成 30 年 6 月 7 日(木) 17:00～18:00

場所：医学部教育研究棟 13 階 第 5 セミナー室

演者：Rosemary J. Akhurst PhD

Helen Diller Family Comprehensive  
Cancer Center, University of California at  
San Francisco演題：Targeting the TGFβ signaling pathway for  
oncology

共催：分子病理学教室

## 第 2750 回 集会

日時：平成 30 年 6 月 7 日(木) 17:00～18:30

場所：医学部教育研究棟 2 階 第 1&amp;2 セミナー室

演者：Dr. Jadej Thammatacharee

Deputy Secretary-General, national Health

Security Office (NHSO), Thailand  
 演題：Universal Health Coverage in Thailand  
 共催：公衆衛生学教室・健康医療政策学分野

第2751回 集会  
 日時：平成30年7月24日(火) 18:00~19:00  
 場所：附属病院入院棟B6階 カンファレンスルーム  
 演者：Hilary Critchley, M.D.  
 Head, Deanery of Clinical Sciences,  
 Edinburgh Medical School  
 Professor of Reproductive Medicine,  
 MRC Centre for Reproductive Health,  
 University of Edinburgh, United Kingdom

演題：The enigmatic endometrium: physiology  
 and role in abnormal uterine bleeding  
 共催：産婦人科学教室

第2752回 集会  
 日時：平成30年8月1日(水) 18:00~19:00  
 場所：附属病院入院棟B6階 会議室  
 演者：Dr. Rudi Campo  
 Life Expert Centre, European Academy of  
 Gynaecological Surgery, Leuven, Belgium

演題：Ambulatory Hysteroscopy: A New Era has  
 started  
 共催：産婦人科学教室

第2753回 集会  
 日時：平成30年9月21日(金) 18:00~19:00  
 場所：附属病院入院棟B6階 カンファレンスルーム  
 演者：Prof. Evdokia Dimitriadis, PhD,  
 NHMRC Senior Research Fellow  
 Head, Embryo Implantation Laboratory,  
 Deputy Head, Centre for Reproductive  
 Health Hudson Institute of Medical  
 Research  
 Prof. Dept of Molecular Translational  
 Sciences, Monash University

演題：Developing new treatments for  
 preeclampsia – what are the options.

共催：産婦人科学教室

第2754回 集会  
 日時：平成30年10月22日(月) 16:30~18:00  
 場所：医学部1号館 1階 講堂  
 演者：Professor Emeritus, Töres Theorell  
 Stress Research Institute, Stockholm  
 University

演題：Long-term perspectives on research in  
 psychosocial work environment and health  
 共催：精神保健学分野、日本産業ストレス学会、  
 日本産業衛生学会編集委員会

第2755回 集会  
 日時：平成30年12月12日(水) 17:30~18:30  
 場所：医学部教育研究棟 13階 第5セミナー室  
 演者：アーサー・カプラン教授  
 ニューヨーク大学ランゴーン医療センター  
 医療倫理部門

演題：臓器移植の倫理における静かな革命  
 共催：医療倫理学

第2756回 集会  
 日時：平成30年11月30日(金) 16:30~17:30  
 場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂  
 演者：Professor Juleen R. Zierath  
 Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

演題：Molecular transducers and the adaptive  
 response to exercise in type 2 diabetes  
 共催：糖尿病・代謝内科

第2757回 集会  
 日時：平成30年12月18日(火) 13:30~15:00  
 場所：医学部3号館 1階 S102室  
 演者：Professor Sek Ying Chair  
 The Nethersole School of Nursing,  
 The Chinese University of Hong Kong

演題：Mutual Benefit: Coaching Post-graduate  
 Student's Research Development  
 共催：附属グローバルナーシングリサーチセンター

## 第 2758 回集会

日時：平成 31 年 1 月 16 日(水) 17:30~18:30

場所：医学部 2 号館 1 階 小講堂

演者：Professor Sandro Galea, MD, MPH, DrPH  
Dean and Robert A. Knox Professor at  
Boston University School of Public Health

演題：Precision Medicine and Population Health

共催：公衆衛生学、健康医療政策学

## 第 2759 回集会

日時：平成 31 年 1 月 18 日(金) 17:00~19:00

場所：附属病院入院病棟 B 1 階 会議室 1

演者：Mauricio Simões Abrão  
Endometriosis Division, Ob/Gyn  
Department, Sao Paulo University

演題：Deep Endometriosis: Paradigms for an old disease

演者：Chii-Ruey Tzeng  
Center for Reproductive Medicine, Taipei  
Medical University Hospital, Taipei,  
Taiwan

演題：Infertility treatment in patients with endometriosis

演者：Edgardo Somigliana  
Dept. of Clinical Sciences and Community  
Health, Università degli Studi di Milano,  
Milan, Italy

演題：Risk of conservative management in women with endometriomas undergoing IVF

演者：Tin Chiu Li  
Department of Obstetrics & Gynaecology,  
The Chinese University of Hong Kong,  
Hong Kong, China

演題：Fertility preservation during gynaecological operation

共催：産婦人科学教室

## 第 263 回特別学術講演会

(第 2760 回集会)

日時：平成 31 年 3 月 22 日 (金) 14:00~16:00

場所：医学部 2 号館 3 階 大講堂

演者：深山 正久先生  
病因病理学専攻病理学講座

人体病理学・病理診断学分野

演題：東大で病理学について考えたこと

病気と死に学び病者に燈火を

主催：東京医学会

## 第 2761 回集会

日時：平成 31 年 3 月 22 日(金) 13:30~15:00

場所：医学部教育研究棟 13 階 第 6 セミナー室

演者：Dr. Patricia A. Grady  
Director Emeritus of The National  
Institute of Nursing Research (NINR)

演題：Future Outlook in Nursing Research

共催：附属グローバルナースングリサーチセンター

## 第 264 回特別学術講演会

(第 2762 回集会)

日時：平成 31 年 3 月 13 日 (水) 15:00~16:30

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：徳永 勝士先生  
国際保健学専攻人類遺伝学分野

演題：ゲノム多様性を探る旅

主催：東京医学会

## 第 265 回特別学術講演会

(第 2763 回集会)

日時：平成 31 年 3 月 25 日 (月) 15:00~17:00

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：安原 洋先生  
侵襲代謝・手術医学講座手術部担当

演題：手術医療と手術医学

主催：東京医学会

---

(ご注意) 本誌の一部または全部を当編集委員会の許可なく転載または複製することは著作権法によって禁じられています。

Copyright ©2016 The Tokyo Society of Medical Sciences, The University of Tokyo  
Medical Society & The University of Tokyo Faculty of Medicine  
(Printed in Japan)

---

東 京 医 学 第 138 卷 令和元年 10 月 31 日発行

編集・発行者 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部内 (〒113-0033)  
財団法人 東 京 医 学 会  
印刷者 ナカバヤシ株式会社 東京都板橋区東坂下 2-5-1

---