

ISSN 1883-9606

東京医学

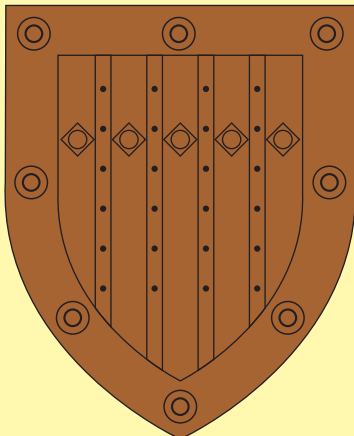
THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2020

Vol.140

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

令和元年度



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

学術刊行物

東京医学

Tokyo J. Med. Sci.

はじめに

東京大学医学系研究科・医学部年報140巻（東京医学2020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 2 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	12
人事異動	27
外国出張・海外研修	32

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	33
生体構造学	38
神経細胞生物学	40

生化学・分子生物学講座

分子生物学	43
細胞情報学	47
代謝生理化学	51

機能生物学専攻

生理学講座

統合生理学	54
細胞分子生理学	57
神経生理学	61

薬理学講座

細胞分子薬理学	64
システムズ薬理学	67

病因・病理学専攻

病理学講座

人体病理学・病理診断学	71
分子病理学	75

微生物学講座

微生物学	80
感染制御学	84

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	100
生体情報学	104
生体機能制御学	107
統合ゲノム学	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	117
統合脳医学講座	
こころの発達医学	124
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	141
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
衛生学	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	158
医療情報学／医療情報システム学	162
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学	167
呼吸器内科学	171
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	207

病態診断医学講座

臨床病態検査医学（検査部[P.541]参照）	
輸血医学	210

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	213
-----------------------------	-----

小児医学講座

小児科学・発達発育学	219
小児外科学	226

加齢医学講座

老年病学／老化制御学	230
------------	-----

外科学専攻

臓器病態外科学講座

呼吸器外科学	235
心臓外科学	240
消化管外科学	246
肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学	250
泌尿器外科学	254
腫瘍外科学	260
血管外科学	266
乳腺・内分泌外科学	270

感覚・運動機能医学講座

皮膚科学	273
形成外科学	277
口腔顎顔面外科学	281
整形外科学	287
眼科学	298
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学（付・感覚運動神経科学）	302
リハビリテーション医学	307

生体管理医学講座

麻醉科学	311
救急科学	315

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.392]参照）	
精神保健学	320
生物統計学／疫学・予防保健学	324
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.392]参照）	
医療倫理学／健康増進科学	328

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	341
母性看護学・助産学	345
精神看護学	348
老年看護学／創傷看護学	352

国際保健学専攻

国際社会医学講座

国際保健政策学	360
国際地域保健学	364

国際生物医科学講座

人類遺伝学	368
発達医科学	370
人類生態学	373
生物医化学	377

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.324]参照）	
社会予防疫学	380
臨床疫学・経済学	383
医療コミュニケーション学	389

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.320]参照)	
保健社会行動学／健康教育・社会学	392
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.328]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.162]参照)	
臨床情報工学	399
法医学・医事法学 (法医学・医療情報経済学講座 法医学[P.158]参照)	
国際環境保健学	401
寄付講座	
医療安全 AI 開発学講座	403
医療経済政策学	407
運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座	410
関節機能再建学 (整形外科学[P.287]参照)	
ゲノム医学	414
骨・軟骨再生医療 (ティッシュ・エンジニアリング部[P.626]参照)	
骨免疫学講座	418
コンチネンス医学講座	422
コンピュータ画像診断学／予防医学講座	425
在宅医療学講座	428
重症心不全治療開発講座	431
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.640]参照)	
生物統計情報学講座	436
先進循環器病学講座	440
先進代謝病態学講座	444
先端臨床医学開発講座	447
地域医薬システム学	449
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.626]参照)	
肺高血圧先進医療研究学講座	452
分子構造・動態・病態学	454
分子神経学講座	459
分子糖尿病科学講座	464
免疫細胞治療学講座	467
免疫療法管理学講座	472
ユビキタス予防医学講座	474
ライフサポート技術開発学 (モルテン) 講座	477
臨床試験データ管理学講座	481
ロコモ予防学講座	487
社会連携講座	
アドバンスド ナーシング テクノロジー講座	491

イメージング看護学講座	494
医療品質評価学講座	497
音声病態分析学講座	511
健康空間情報学講座	513
スキンケアサイエンス講座	516
糖尿病・生活習慣病予防講座	520
肥満メタボリックケア講座 (胃・食道外科学[P.246 参照])	
認知症先進予防治療学講座	522
ヘルスサービスリサーチ講座	527
慢性腎臓病(CKD)病態生理学講座	531
リポミクス講座	535
附属病院	539
診療科	
内科診療部門	
循環器内科 (循環器内科学[P.167]参照)	
呼吸器内科 (呼吸器内科学[P.171]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)	
脳神経内科 (神経内科学[P.132]参照)	
老年病科 (老年病学／老化制御学[P.230]参照)	
心療内科 (ストレス防御・心身医学[P.207]参照)	
外科診療部門	
胃・食道外科 (消化管外科学[P.246]参照)	
大腸・肛門外科 (腫瘍外科学[P.260]参照)	
肝・胆・膵外科 (肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学[P.250]参照)	
血管外科 (血管外科学[P.266]参照)	
乳腺・内分泌外科 (乳腺・内分泌外科学[P.270]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.250]参照)	
心臓外科 (心臓外科学[P.240]参照)	
呼吸器外科 (呼吸器外科学[P.235]参照)	
脳神経外科 (脳神経外科学[P.141]参照)	
麻酔科・痛みセンター (麻酔学[P.311]参照)	
泌尿器科・男性科 (泌尿器外科学[P.254]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.213]参照)	
感覚・運動機能科診療部門	
皮膚科 (皮膚科学[P.273]参照)	
眼科 (眼科学[P.298]参照)	
整形外科・脊髄外科 (整形外科学[P.287]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.302]参照)

リハビリテーション科 (リハビリテーション医学[P.307]参照)

形成外科・美容外科 (形成外科学[P.277]参照)

顎口腔外科・矯正歯科 (口腔学顔面外科学[P.281]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.219]参照)

小児外科 (小児外科学[P.226]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.213]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)

中央施設部門

検査部 (臨床病態検査医学) 541

手術部 549

放射線部 552

薬剤部 555

救急部 (救急科学[P.315]参照)

輸血部 (輸血医学[P.210]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.213]参照)

リハビリテーション部 559

材料管理部 563

集中治療部 (救急科学[P.315]参照)

病理部 565

角膜移植部 569

無菌治療部 571

光学医療診療部 574

血液浄化療法部 577

地域医療連携センター 581

感染制御部 (感染制御学[P.84]参照)

企画情報運営部 582

大学病院医療情報ネットワークセンター 584

臓器移植医療部 586

臨床研究ガバナンス部 588

こころの発達診療部 590

組織バンク 594

予防医学センター 595

緩和ケア診療部 600

がん相談支援センター	604
災害医療マネジメント部	606
国際診療部	608
病態栄養治療部	609
ゲノム診療部	617
臨床研究部門	
臨床研究推進センター	619
ティッシュ・エンジニアリング部	626
医工連携部	630
ゲノム医学研究支援センター	638
疾患生命工学センター	
分子病態医科学部門	640
構造生理学部門	643
医療材料・機器工学部門	646
臨床医工学部門	649
健康環境医工学部門	654
動物資源学部門	659
放射線分子医学部門	662
医工情報学部門	666
医学教育国際研究センター	
医学教育学部門	669
医学教育国際協力学部門	670
グローバルナーシングリサーチセンター	671
医学図書館	676
国際交流室	678
MD研究者育成プログラム室	680
健康と医学の博物館	683
研究倫理支援室	685
臨床実習・教育支援室	687
利益相反アドバイザー室	689
東京医学会 第2742回～2763回 集会一覧	691

沿 革

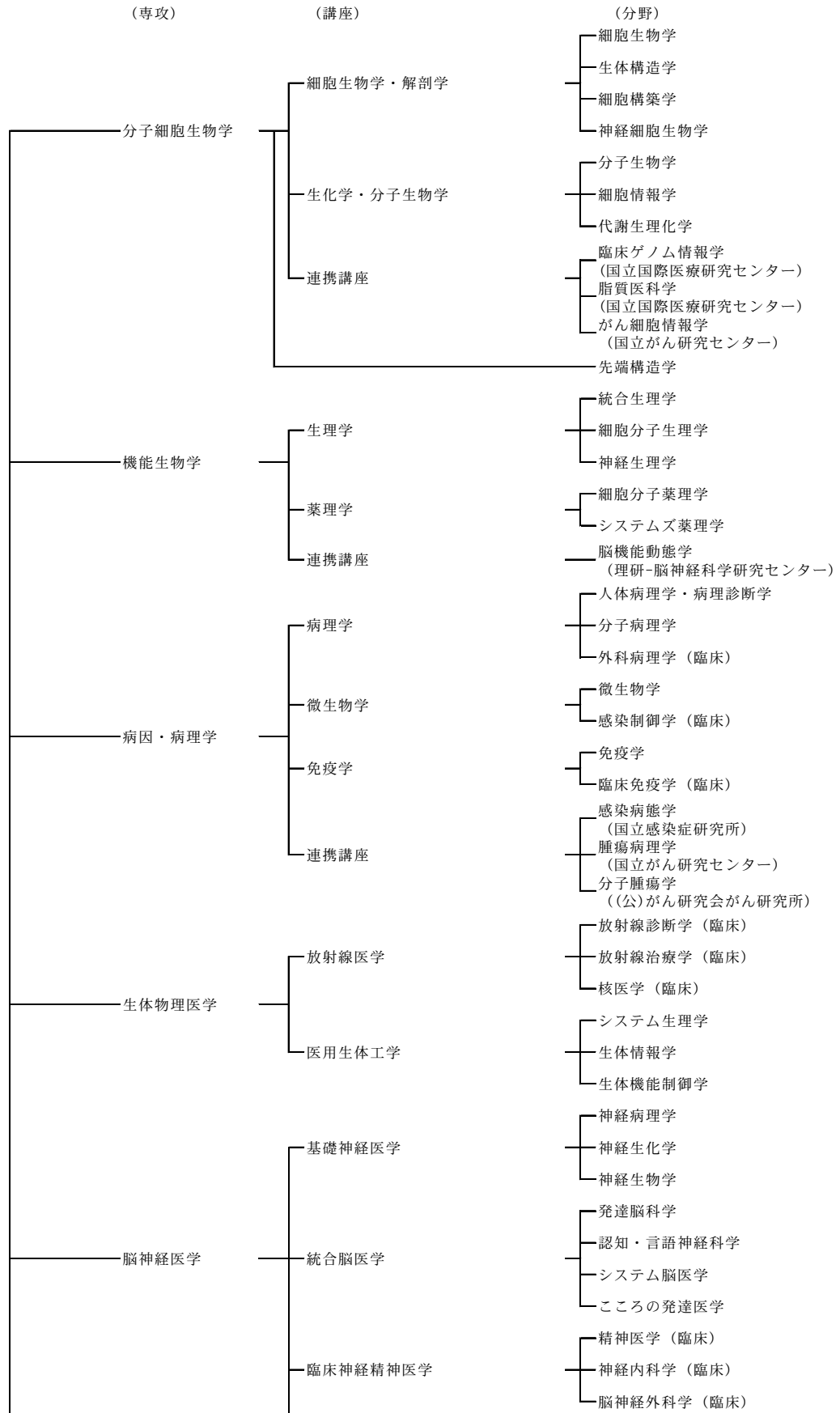
安政5年	(1858)	5月	江戸市中の蘭医83名の醸金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。
		11月	種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。
安政6年	(1859)	9月	種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。
万延元年	(1860)	10月	幕府直轄の種痘所となった。
文久元年	(1861)	10月	種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。
文久3年	(1863)	2月	西洋医学所は、医学所と改称された。
明治元年	(1868)	7月	医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて、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。

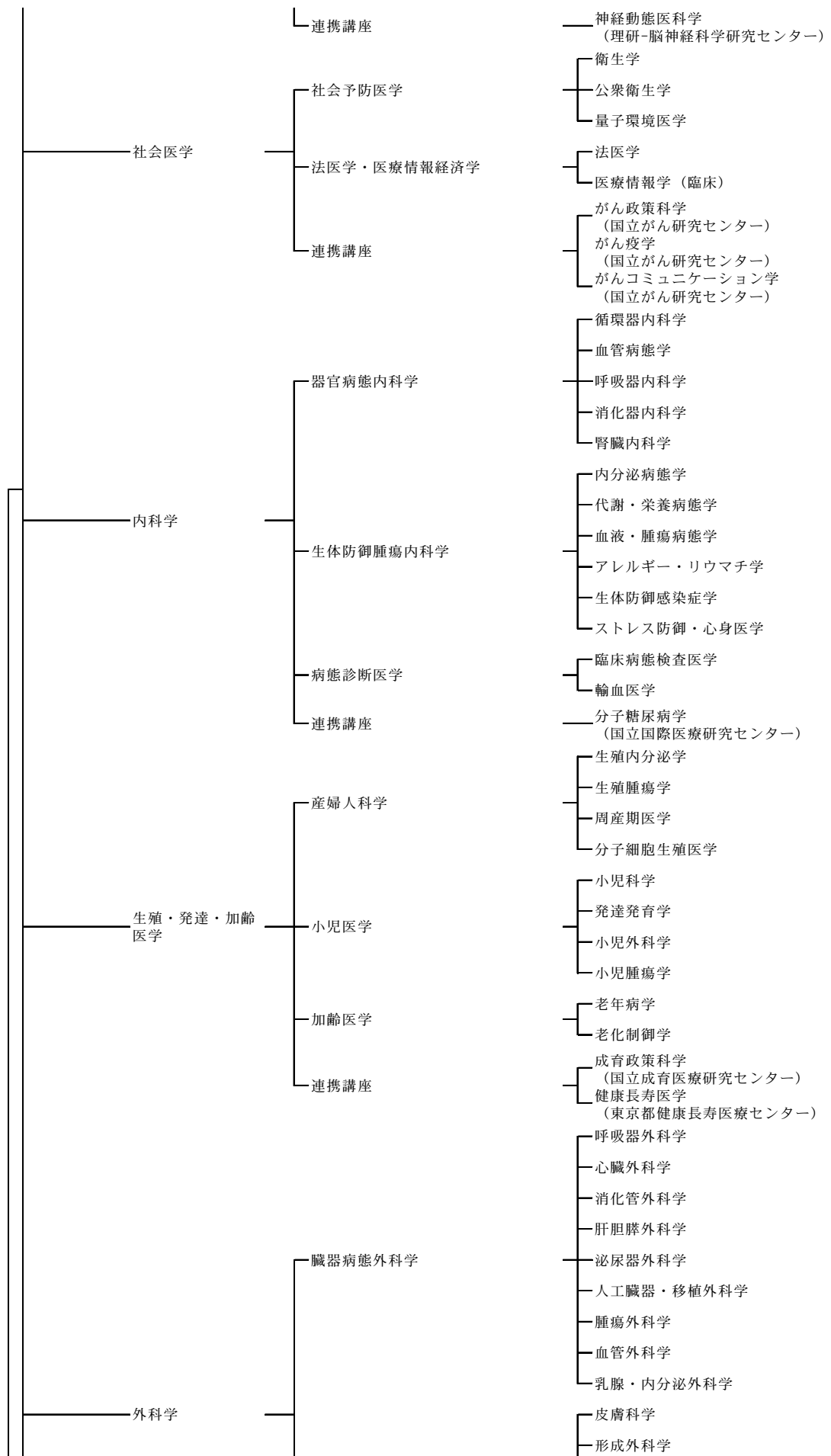
- 昭和33年 (1958) 4月 医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。
5月 東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
- 昭和36年 (1961) 3月 医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。
4月 医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
- 昭和40年 (1965) 4月 医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。
衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。
東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。
医学系研究科に保健学専門課程が、設置された。
- 昭和41年 (1966) 9月 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。

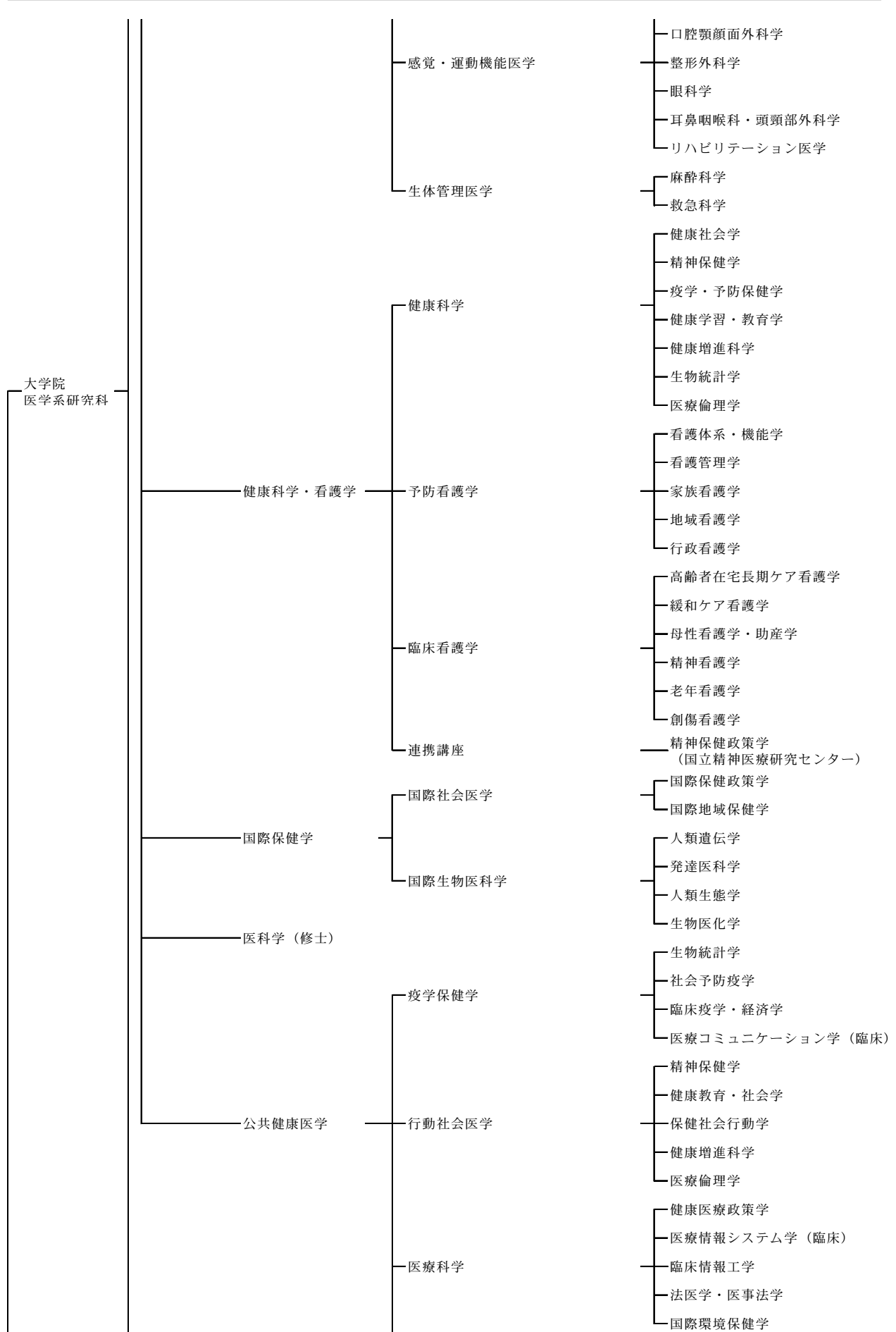
平成16年	(2004)	4月	東京大学は、国立大学法人東京大学となった。
平成17年	(2005)	3月	医学部教育研究棟（第2期）が竣工した。
平成19年	(2007)	4月	医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院（公共健康医学専攻）が設置された。
平成20年	(2008)	5月	東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。
平成22年	(2010)	4月	医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。
平成23年	(2011)	1月	医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。
平成24年	(2012)	4月	医学系研究科に研究倫理支援室が設置された。
平成25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。
令和元年	(2019)	5月	生命倫理連携研究機構（連携研究機構）が設置された。

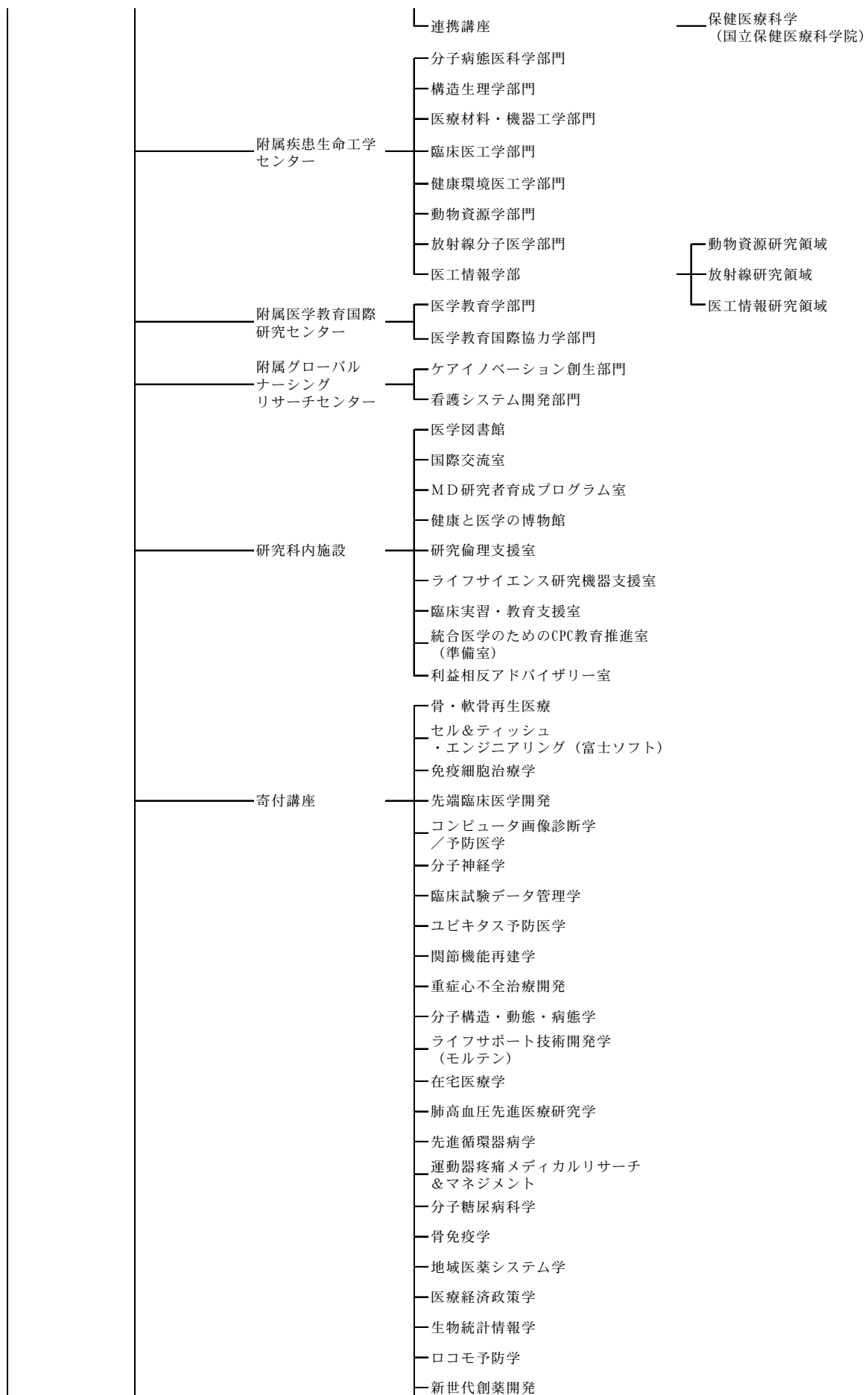
組 織

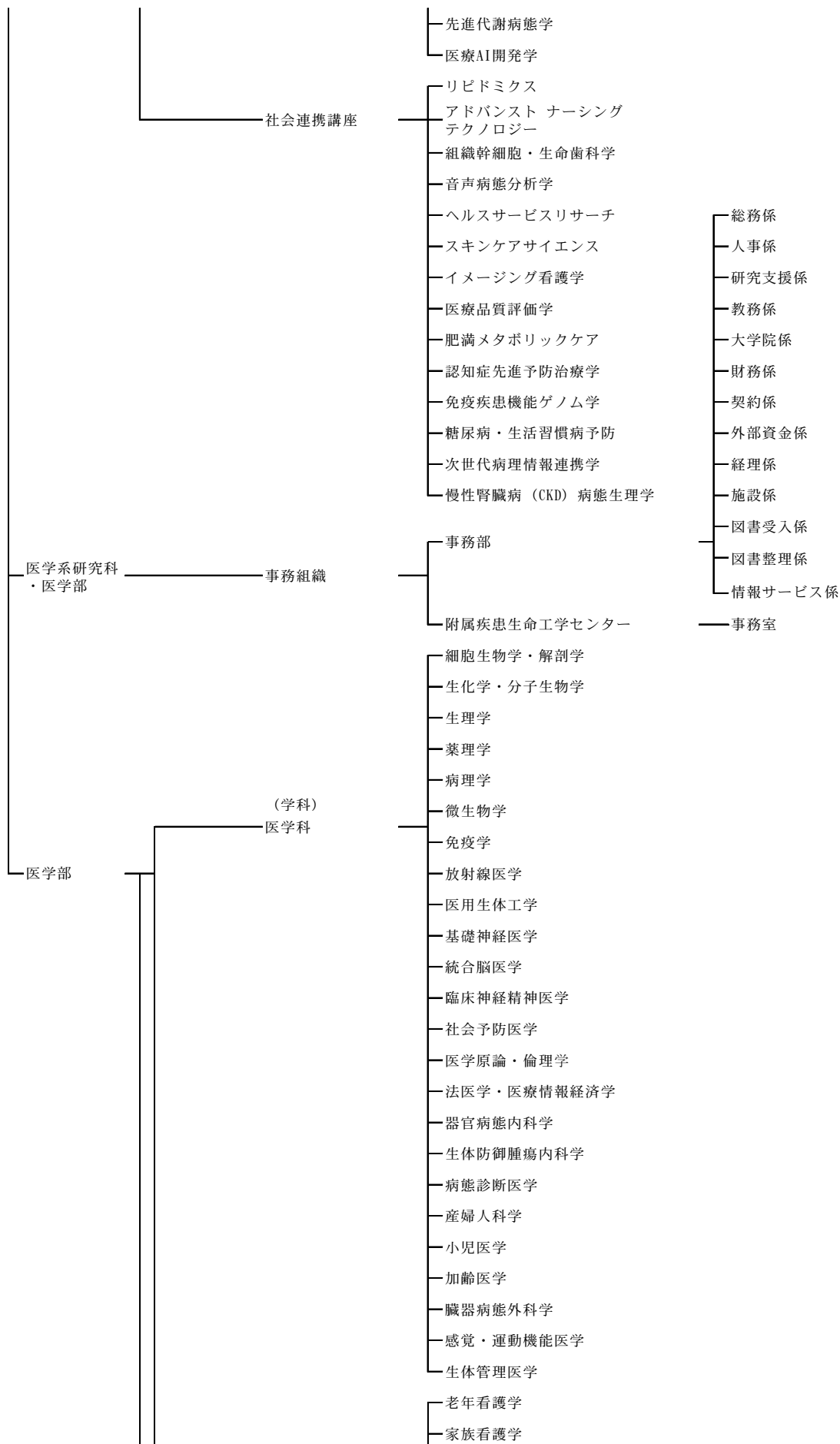
R2.3.31

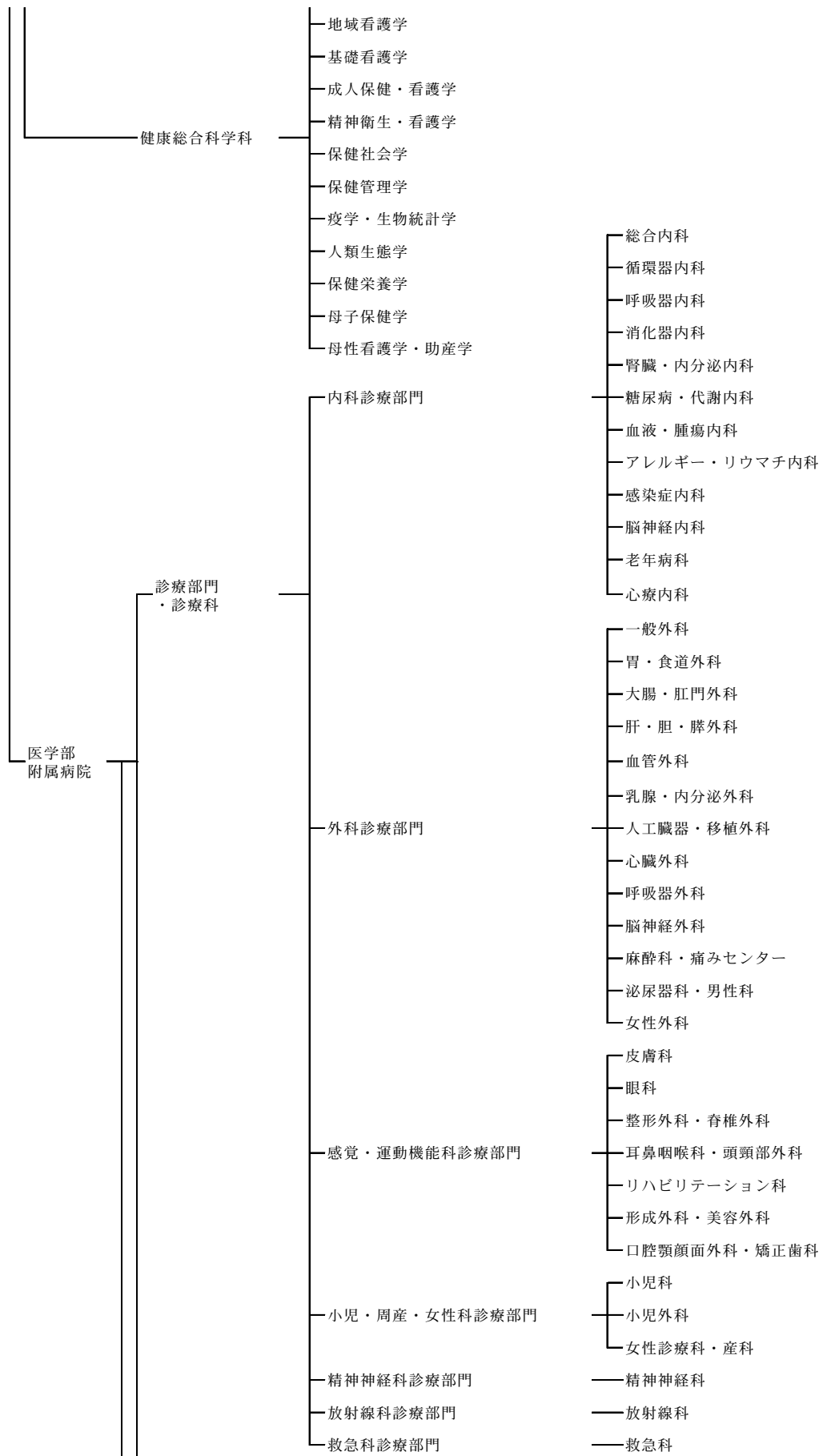


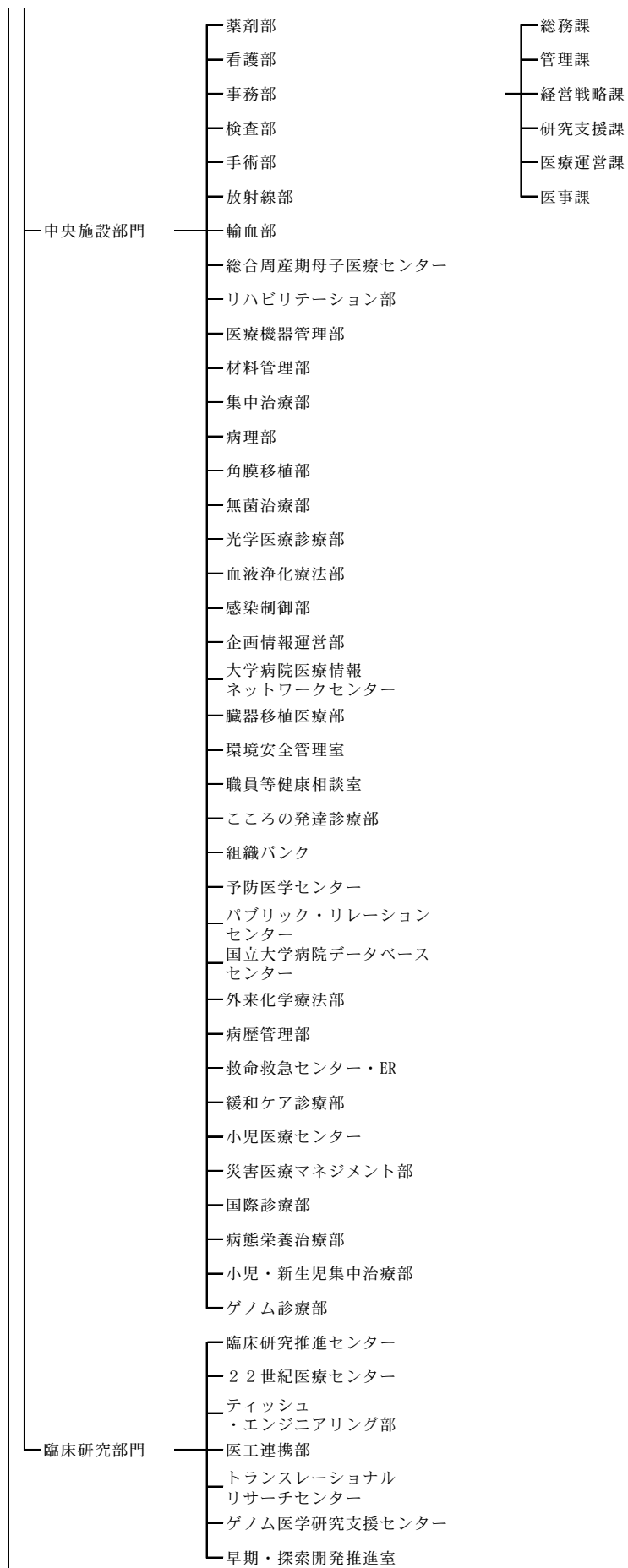


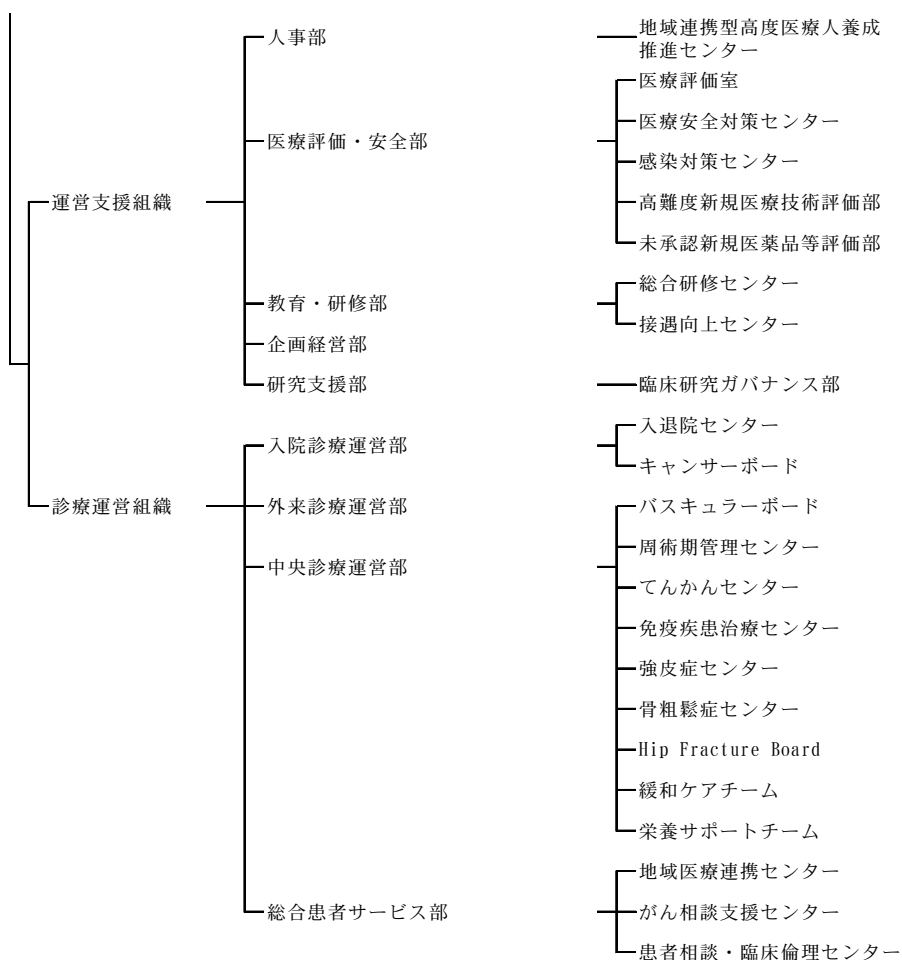












職員名簿

令和2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) 岡田康志		池田 一穂
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		松井 鉄平
細胞分子生理学	松崎 政紀		
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	大出 晃士
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	牛久 哲男		阿部 浩幸
分子病理学	(兼) 宮園 浩平	鯉沼 代造	
外科病理学 (臨床)			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
微生物学講座			
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 斉		
分子腫瘍学講座 (公)がん研究会がん研究所)	(客員) 中村卓郎		
生体物理医学専攻			
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
統合ゲノム学	織 田 克 利		
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		藤 井 哉
神経生物学			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	岩 田 淳	
脳神経外科学 (臨床)	齊 藤 延 人	中 富 浩 文	

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
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		
社会医学専攻 社会予防医学講座 衛生学 公衆衛生学 量子環境医学	石川俊平 (兼) 小林廉毅	加藤洋人 (兼) 豊川智之	富尾 淳
法医学・医療情報経済学講座 法医学 医療情報学(臨床)	(兼) 岩瀬博太郎 (兼) 大江和彦	(兼) 槇野陽介 脇 嘉代	
連携講座 がん政策科学講座 (国立がん研究センター) がん疫学講座 (国立がん研究センター) がんコミュニケーション学講座 (国立がん研究センター)	(委嘱) 東 尚弘 (委嘱) 井上真奈美	 (委嘱) 高山智子	
内科学専攻 器官病態内科学講座 循環器内科学 血管病態学 呼吸器内科学 消化器内科学 腎臓内科学	小室一成 長瀬隆英 小池和彦 南學正臣	 田中哲洋	森田啓行 田中 剛 鹿毛秀宣 大塚基之
生体防御腫瘍内科学講座 内分泌病態学 代謝・栄養病態学 血液・腫瘍病態学 アレルギー・リウマチ学 生体防御感染症学 ストレス防御・心身医学	(兼) 南學正臣 山内敏正 黒川峰夫 藤尾圭志 (兼) 森屋恭爾	槇田紀子 脇 裕典 奥川 周 吉内一浩	正本庸介 庄田宏文
病態診断医学講座 臨床病態検査医学 輸血医学	矢富 裕 岡崎 仁		蔵野 信
連携講座 分子糖尿病学講座 (国立国際医療研究センター)			

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
生殖・発達・加齢医学専攻			
産婦人科学講座			
生殖内分泌学	藤 井 知 行	永 松 健	
生殖腫瘍学			
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	
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		小 島 太 郎
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	(兼)長谷川 潔		金 子 順 一 石 沢 武 彰 川 合 一 茂
腫瘍外科学	石 原 聡 一 郎	野 澤 宏 彰	
血管外科学	(兼)石原聡一郎		
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	柴 田 彩
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	田 中 栄	齋 藤 琢	廣 瀬 旬
眼科学	相 原 一	大 島 寧 加 藤 聡 本 庄 恵	

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

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
公共健康医学専攻			
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	奥 原 剛	
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	中 澤 栄 輔
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	楨 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		伊 藤 大 知	
臨床医工学部門	(兼)鄭 雄 一	北 條 宏 徳	
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	葛 西 秀 俊	
放射線分子医学部門	宮 川 清	細 谷 紀 子	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)佐藤伸一 (室長・兼)尾藤晴彦 (館長・兼)大江和彦 (室長・兼)南學正臣 (室長・兼)江頭正人	 上 竹 勇三郎 (室長)北 芳博	 GREEN JOSEPH 名 西 恵 子 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)小室一成		(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)鹿毛秀宣
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 (兼)田中哲洋	
糖尿病・代謝内科	(兼)山内敏正	(兼)脇 裕典	岩部 真人
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 住友秀次
感染症内科	(兼)森屋恭爾	(兼)奥川 周	
脳神経内科	(兼)戸田達史	(兼)岩田 淳	作石 かおり 佐竹 渉
老年病科	(兼)秋下雅弘	(兼)小川純人	(兼)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)石原聡一郎		山下 裕 玄
胃・食道外科	(兼)瀬戸泰之	(兼)野村幸世	(兼)川合一茂
大腸・肛門外科	(兼)石原聡一郎	(兼)野澤宏彰	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)川合一茂 高山利夫 保科克行
乳腺・内分泌外科		(兼)田辺真彦	西岡琴江
人工臓器・移植外科	(兼)長谷川 潔	(兼)有田淳一	(兼)金子順一 (兼)石沢武彰

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	赤松延久 山内治雄 木下 修
呼吸器外科	(兼)中島 淳		佐藤雅昭
脳神経外科	(兼)齊藤延人	(兼)中富浩文	辛 正廣 宮脇 哲
麻酔科・痛みセンター	(兼)内田寛治		(兼)伊藤伸子 森 芳映
泌尿器科・男性科	(兼)久米春喜	(兼)鈴木基文	河村 岳 佐藤悠佑 川合剛人
女性外科	(兼)大須賀 穰		山田雄太 中村真樹 (兼)廣田泰一
感覚・運動機能科診療部門			熊澤 惠一
皮膚科	(兼)佐藤伸一	(兼)浅野善英	吉崎 歩 菅 析
眼科	(兼)相原 一	(兼)加藤 聡 (兼)本庄 恵	住田隼一 小畑 亮 澤村裕正
整形外科・脊椎外科	(兼)田中 栄	(兼)齋藤 琢 (兼)大島 寧	(兼)宮井尊史 白矢智靖 齋藤 瞳
耳鼻咽喉科・頭頸部外科	(兼)山嵜達也	(兼)近藤健二	(兼)廣瀬 旬 武富修治 乾 洋
リハビリテーション科	(兼)芳賀信彦		松本卓巳 安藤瑞生 檜尾明憲
形成外科・美容外科	(兼)岡崎 睦	(兼)飯田拓也	菊田 周 松本 有
口腔顎顔面外科・矯正歯科	(兼)星 和人	(兼)西條英人	宮本慎平 小笠原 徹 大久保和美 末永英之

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
小児・周産・女性科診療部門			
小児科	(兼)岡 明	(兼)張田 豊	犬塚 亮 松井 彦郎
小児外科	(兼)藤代 準		鈴木 完
女性診療科・産科	(兼)藤井知行	(兼)甲賀かをり (兼)平池 修 (兼)永松 健	廣田 泰 原田 美由紀 入山 高行 森 繭代
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	
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		湯本 真人 大門 雅夫 渡邊 広祐 (兼)蔵野 信
手術部	深柄 和彦		室屋 充明 村越 智
放射線部	(兼)阿部 修		佐藤 次郎
輸血部	(兼)岡崎 仁		
総合周産期母子医療センター	(兼)藤井知行		坊垣 昌彦 垣内 五月
リハビリテーション部	(兼)芳賀信彦	篠田 裕介	藤原 清香
医療機器管理部		(兼)土井研人	
材料管理部	(兼)深柄和彦		(兼)村越 智
集中治療部	(兼)森村尚登	(兼)土井研人	
病理部	(兼)牛久哲男		牛久 綾
角膜移植部	(兼)相原 一		宮井 尊史
無菌治療部	(兼)黒川峰夫		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	
血液浄化療法部	(兼)南學正臣		濱 崎 敬 文
感染制御部	(兼)森屋恭爾		山 田 大 介
企画情報運営部	(兼)大江和彦	(兼)脇 嘉代	原 田 壯 平
臓器移植医療部	(兼)長谷川 潔		新 秀 直
環境安全管理室		(兼)山本知孝	(兼)赤松延久
職員等健康相談室	(兼)笠井清登		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	
パブリック・リレーションセンター	(兼) 大須賀 穰		(兼)新 秀直
外来化学療法部	(兼)宮川 清		
病歴管理部	(兼)大江和彦		
救命救急センター	(兼)森村尚登		松 原 全 宏
緩和ケア診療部		住 谷 昌 彦	
小児医療センター	(兼)岡 明		
災害医療マネジメント部	(兼)森村尚登		問 田 千 晶
国際診療部		田 村 純 人	山 田 秀 臣
病態栄養治療部		窪 田 直 人	伊地知 秀明
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		(兼)松井彦朗
ゲノム診療部	(兼)織田克利		安 東 治 郎
臨床研究推進センター	森 豊 隆 志	丸 山 達 也	
22世紀医療センター	(兼)大須賀 穰		
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)岩坪 威		永 井 純 正
ゲノム医学研究支援センター	(兼)大須賀 穰		
早期・探索開発推進室	(兼)岩坪 威		
人事部	(兼)矢富 裕		
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)芳賀信彦		
医療評価室		(兼)山本知孝	
医療安全対策センター		山 本 知 孝	森 崎 裕
感染対策センター	(兼)森屋恭爾		
教育・研修部	(兼)山唄達也		
総合研修センター	(兼)江頭正人		木 村 光 利

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
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 強皮症センター Hip Fracture Board 総合患者サービス部 地域医療連携センター がん相談支援センター	(兼)中島 淳 (兼)大須賀 穰 (兼)久米 春喜 (兼)宮川 清 (兼)宮川 清 (兼)内田 寛治 (兼)大須賀 穰	 (兼)住谷 昌彦 (兼)浅野 善英 (兼)住谷 昌彦 (兼)野村 幸世	 (兼)森崎 裕 (兼)保科 克行 (兼)湯本 正人 (兼)小島 太郎

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		矢 野 文 子	小 俣 康 徳
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	野 村 行 弘
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	網 谷 英 介 細 谷 弓 子
分子構造・動態・病態学講座	廣 川 信 隆		
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	
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	藤 井 朋 子
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	
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	
在宅医療学講座		山 中 崇	大 河 内 二 郎
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
リピドミクス講座	小 田 吉 哉		
アドバンスト ナーシング テクノロジー講座		村 山 陵 子	
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	臺 美 佐 子
イメージング看護学講座		玉 井 奈 緒	松 本 勝
医療品質評価学講座	宮 田 裕 章	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	山 口 聡 子	
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	
組織幹細胞・生命歯科学講座	古 村 真		

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 of 安全向上に関する研究			石 神 浩 徳
臨床研究の監査体制とガバナンスの強化	宇 井 英 明		

特定事業費

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
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	

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
職域・地域架橋型一価値に基づく支援者育成			里 村 嘉 弘

研究拠点形成費等補助金

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
生命科学技術国際卓越大学院			桑 原 知 樹

預かり補助金（医療研究開発推進事業費補助金）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
医療技術実用化総合促進事業			柏 原 康 佑

※令和2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31年4月1日～令和2年3月31日）

区分	氏名	発令日	新職名等	旧職名等
昇任	岩田 淳	H31.4.1	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授	東京大学医学部附属病院 神経内科講師
採用	加藤 洋人	H31.4.1	東京大学大学院医学系研究科 衛生学准教授	東京医科歯科大学難治疾患研究所 助教
昇任	篠田 裕介	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部准教授	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部講師
採用	奥原 剛	H31.4.1	東京大学大学院医学系研究科 医療コミュニケーション学准教授	東京大学医学部附属病院 特任助教
昇任	神谷 真子	H31.4.1	東京大学大学院医学系研究科 生体情報学准教授	東京大学大学院医学系研究科 生体情報学講師
昇任	鹿毛 秀宣	H31.4.1	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師	東京大学医学部附属病院 呼吸器内科助教
昇任	西岡 琴江	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科講師	東京大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科助教
採用	山田 雄太	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師	千葉徳州会病院泌尿器科 部長
昇任	中村 真樹	H31.4.1	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	熊澤 恵一	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 女性外科講師	東京大学医学部附属病院 女性外科助教
昇任	白矢 智靖	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 眼科講師	東京大学医学部附属病院 眼科助教
昇任	菊田 周	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教
昇任	藤原 清香	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部講師	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部助教
勤務換	山田 大介	H31.4.1	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部講師	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師
辞職	大庭 伸介	H31.4.30	長崎大学大学院医歯薬学総合研究 科教授	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 臨床医工学准教授
辞職	山口 泰弘	H31.4.30	自治医科大学総合医学第1講座 教授	東京大学医学部附属病院 老化制御学講師

区分	氏名	発令日	新職名等	旧職名等
昇任	牛久 哲男	R1. 5. 1	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	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学准教授
昇任	藤代 準	R1. 5. 1	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学教授	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学准教授
採用	細谷 紀子	R1. 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 放射線分子医学准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
採用	佐竹 渉	R1. 5. 1	東京大学医学部附属病院 脳神経内科講師	神戸大学大学院医学研究科 助教
配置換	田辺 真彦	R1. 5. 1	東京大学医学部附属病院 胃・食道外科講師	東京大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科講師
昇任	宮脇 哲	R1. 5. 1	東京大学医学部附属病院 脳神経外科講師	東京大学医学部附属病院 脳神経外科助教
昇任	森 繭代	R1. 6. 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	土井 研人	R1. 6. 16	東京大学大学院医学系研究科 救急科学准教授	東京大学医学部附属病院 救急科講師
辞職	正水 芳人	R1. 6. 30	理化学研究所脳神経科学研究セン ター副チームリーダー	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学講師
採用	藤本 明洋	R1. 7. 1	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学教授	京都大学大学院医学研究科 特定准教授
昇任	藤井 哉	R1. 7. 1	東京大学大学院医学系研究科 神経生化学講師	東京大学大学院医学系研究科 神経生化学助教
昇任	松井 鉄平	R1. 7. 1	東京大学大学院医学系研究科 統合生理学講師	東京大学大学院医学系研究科 統合生理学助教
昇任	松本 有	R1. 7. 1	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教
辞職	蕪城 俊克	R1. 7. 31	自治医科大学さいたま医療センタ ー眼科教授	東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授
辞職	坂中 千恵	R1. 7. 31	バイエル薬品工業株式会社 Head of Oncology Clinical Development	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター准教授
採用	丸山 達也	R1. 8. 1	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター准教授	慶應義塾大学医学部臨床研究推進 センター特任講師
辞職	中尾 和貴	R1. 8. 31	大阪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 附属疾患生命工学センター 動物資源学准教授

区分	氏名	発令日	新職名等	旧職名等
辞職	宮垣 朝光	R1. 8. 31	聖マリアンナ医科大学 准教授	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学講師
昇任	深柄 和彦	R1. 9. 1	東京大学医学部附属病院 手術部教授	東京大学医学部附属病院 手術部准教授
採用	脇 嘉代	R1. 9. 1	東京大学大学院医学系研究科 医療情報学准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
昇任	脇 裕典	R1. 9. 1	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学准教授	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学講師
昇任	上竹勇三郎	R1. 9. 1	東京大学大学院医学系研究科 研究倫理支援室准教授	東京大学大学院医学系研究科 研究倫理支援室講師
採用	池田 一穂	R1. 9. 1	東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学講師	理化学研究所上席研究員
辞職	平田陽一郎	R1. 9. 30	北里大学医学部講師	東京大学医学部附属病院 発達発育学講師
辞職	軍神 正隆	R1. 9. 30	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院救急科科長	東京大学医学部附属病院 災害医療マネジメント部講師
辞職	籠谷 勇紀	R1. 9. 30	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野分野長	東京大学医学部附属病院 無菌治療部講師
兼務	長谷川 潔	R1. 10. 1	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学教授	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学教授
採用	橋爪 真弘	R1. 10. 1	東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学教授	長崎大学熱帯医学・グローバルヘルス研究科教授
昇任	本庄 恵	R1. 10. 16	東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授	東京大学医学部附属病院 眼科講師
昇任	北條 宏徳	R1. 10. 16	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 臨床医工学部門准教授	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 臨床医工学部門助教
配置換	松原 全宏	R1. 10. 16	東京大学医学部附属病院 救命救急センター・ER講師	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学講師
辞職	岩崎 真一	R1. 10. 31	名古屋市立大学医学部教授	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学准教授
昇任	洲崎 悦生	R1. 11. 1	東京大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学准教授	東京大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学講師
昇任	槇田 紀子	R1. 11. 1	東京大学大学院医学系研究科 内分泌病態学准教授	東京大学大学院医学系研究科 内分泌病態学講師
昇任	大出 晃士	R1. 12. 1	東京大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学講師	東京大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学助教

区分	氏名	発令日	新職名等	旧職名等
昇任	内田 寛治	R1.12.16	東京大学大学院医学系研究科 麻酔科学教授	東京大学大学院医学系研究科 麻酔科学准教授
採用	齋藤 瞳	R1.12.16	東京大学医学部附属病院 眼科講師	公立学校共済組合関東中央病院 眼科医長
辞職	高井 大哉	R1.12.31	国家公務員共済組合連合会虎の門 病院呼吸器内科部長	東京大学医学部附属病院 検査部講師
昇任	春名めぐみ	R2.1.1	東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学教授	東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学准教授
昇任	田中 哲洋	R2.1.1	東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学准教授	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科講師
昇任	大島 寧	R2.1.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学准教授	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師
採用	原田 壮平	R2.1.1	東京大学医学部附属病院 感染制御部講師	藤田医科大学医学部 准教授
昇任	柴田 彩	R2.1.1	東京大学医学部附属病院 皮膚科学講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科学助教
昇任	織田 克利	R2.1.16	東京大学大学院医学系研究科 統合ゲノム学教授	東京大学大学院医学系研究科 生殖腫瘍学准教授
採用	岩部 真人	R2.1.16	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科講師	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
昇任	田辺 真彦	R2.1.16	東京大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科学准教授	東京大学医学部附属病院 胃・食道外科講師
配置換	保科 克行	R2.1.16	東京大学医学部附属病院 血管外科講師	東京大学大学院医学系研究科 血管外科学講師
昇任	住友 秀次	R2.1.16	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科助教
配置換	小島 太郎	R2.3.1	東京大学大学院医学系研究科 老化制御学講師	東京大学医学部附属病院 老年病科講師
昇任	松本 卓巳	R2.3.1	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
昇任	渡邊 広祐	R2.3.1	東京大学医学部附属病院 検査部講師	東京大学医学部附属病院 呼吸器内科助教
辞職	馬淵 昭彦	R2.3.30	国立国際医療研究センター 研究員（課長）	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学准教授
任期満了	岡 明	R2.3.31	埼玉県立小児医療センター 病院長	東京大学大学院医学系研究科 小児科学教授
辞職	森 壘	R2.3.31	自治医科大学医学部 主任教授	東京大学大学院医学系研究科 放射線診断学准教授

区 分	氏 名	発令日	新 職 名 等	旧 職 名 等
辞 職	岩 田 淳	R2. 3. 31	東京都健康長寿医療センター 神経内科部長	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授
定年退職	GREEN JOSEPH	R2. 3. 31		東京大学大学院医学系研究科 国際交流室講師
辞 職	上 阪 直 史	R2. 3. 31	東京医科歯科大学大学院歯学系研 究科教授	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学講師
辞 職	孫 大 輔	R2. 3. 31	日野病院組合日野病院総合診療科 医師（非常勤）	東京大学大学院医学系研究科 附属医学教育国際研究センター 医学教育学講師
辞 職	廣 瀬 旬	R2. 3. 31	JCHO 東京新宿メディカルセンター 整形外科部長	東京大学大学院医学系研究科 整形外科学講師
任期満了	多 田 稔	R2. 3. 31	独立行政法人国立病院機構 千葉医療センター統括診療部長	東京大学医学部附属病院 消化器内科講師
任期満了	湯 本 真 人	R2. 3. 31	群馬パース大学附属研究所 先端医療科学研究センター教授	東京大学医学部附属病院 検査部講師
辞 職	田 中 敏 明	R2. 3. 31	社会福祉法人聖母会聖母病院 外科部長	東京大学医学部附属病院 大腸・肛門外科講師
辞 職	住 友 秀 次	R2. 3. 31	神戸市立医療センター 中央市民病院総合内科医師	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	作石かおり	R2. 3. 31	帝京大学ちば総合医療センター 教授	東京大学医学部附属病院 脳神経内科講師

令和元年度外国出張・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	3	1
	イスラエル国	2	1
	インド	4	1
	インドネシア共和国	1 2	2
	オーストラリア連邦	7	3
	カンボジア王国	1	0
	シンガポール共和国	6	0
	タイ王国	1 2	6
	大韓民国	3 6	1 2
	台湾	1 4	0
	中華人民共和国	2 7	3
	トルコ共和国	1	2
	ニュージーランド	1	0
	バングラデシュ人民共和国	1	0
	東ティモール民主共和国	1	0
	フィリピン共和国	3	0
	ベトナム社会主義共和国	2	2
	香港	3	0
	マレーシア	5	0
	モンゴル国	1	0
ラオス人民民主共和国	2	0	
北米・中南米	アメリカ合衆国	5 9	3 1
	カナダ	6	5
	ブラジル連邦共和国	1	0
ヨーロッパ	英国	8	4
	イタリア共和国	7	6
	オーストリア共和国	2	2
	オランダ王国	2	1
	ギリシャ共和国	3	1
	スイス連邦	5	1
	スウェーデン王国	2	2
	スペイン王国	6	2
	デンマーク王国	1	1
	ドイツ連邦共和国	1 6	7
	フランス共和国	9	3
	ベルギー王国	3	0
	ポーランド共和国	1	2
	ポルトガル共和国	1	0
リトアニア共和国	0	1	
ロシア連邦	6	0	
アフリカ	エジプト・アラブ共和国	1	0
	チュニジア共和国	0	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・看護学学生に研究方法論(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) 分子モーターKIF3による軸索基部形成の時間的空間的制御機構の解明

正常な神経伝達回路を形成するためには、神経細胞の多数の神経突起の中から1本を軸索に分化させ、他の神経細胞の樹状突起へと接続することが必要である。軸索基部は軸索のタンパク質だけを軸索内部へと輸送させる関門として働いており、神経の成長過程において、軸索基部の形成が神経突起を軸索へと分化させる重要な1ステップであると考えられてきた。軸索基部を形成するタンパク質の1つである TRIM46 は軸索基部において微小管を単一極性的に束化すると共に、TRIM46 が軸索内への物質輸送を制御する関門としての役割を果たしていると考えられるが、いつ、どのようにして TRIM46 が軸索基部に集積するか、詳しい制御機構は不明であった。

私達は、軸索基部を形成するタンパク質を細胞体から軸索基部へと移動させるための物質輸送として、KIFs を候補として考えた。そこで KIFs の中で主要な KIF1A、KIF5 と、KIF3 のアダプタータンパク質である KAP3 を海馬の培養細胞でノックダウンしたところ KIF5 と KAP3 のノックダウンで軸索基部の形成異常を観察した。また、

kif3b ヘテロノックアウトマウス由来培養神経細胞でも同様に軸索基部の形成異常を観察した。

kif3b ヘテロノックアウトマウス由来培養神経細胞をさらに詳細に観察したところ、軸索内の微小管が双極性であり、また微小管の束化も減少していた。これら2点の特徴が過去に報告のあった *trim46* ノックアウトマウスの表現型と類似していたことから、KAP3 と TRIM46 の結合を調べたところ、予想通り TRIM46 は KAP3 と結合して KIF3 によって軸索基部へと運ばれていることがわかった。また、このタンパク質結合は軸索基部の構成タンパク質が軸索基部への集積を開始するステージ3からステージ4への遷移時期に非常によく観察されることもわかった。

次に TRIM46 と KAP3 の結合を制御するリン酸化酵素を同定することを目指し試験管内で種々のリン酸化酵素と KAP3 を反応させ質量分析法を用いて解析を行ったところ、KAP3 の 60 番目のセリンが MARK2 によってリン酸化されていることがわかった。MARK2 に GFP をつけて培養神経細胞内で発現させたところ、MARK2 は樹状突起に多く分布していた。そこで、MARK2 を抑制する薬剤を培養神経細胞に添加したところ、樹状突起内で TRIM46 と KAP3 の結合が上昇した。これは、MARK2 が KAP3 をリン酸化することで、TRIM46 との結合を抑制することを示唆していた。

そこで、最後に KAP3 の 60 番目のセリンにアミノ酸点変異を加えた変異体を *cos-7* 細胞と培養神経細胞に発現させたところリン酸化不能変異体ではリン酸化模倣変異体に比べて、TRIM46 と KAP3 の結合が優位に上昇すると共に、TRIM46 の神経突起内での集積を促進していることがわかった。

以上の結果から、神経細胞がステージ3からステージ4へ遷移する時期に、樹状突起内では MARK2 によってリン酸化された KAP3 が TRIM46 との結合を抑制される一方で、軸索内で

は非リン酸化 KAP3 が TRIM46 と結合し、これを軸索基部へと輸送し、軸索基部の形成を促進する事を解明した(1)。

B) カルボニルストレスを伴う統合失調症において、カルボニル化修飾を受けた微小管結合蛋白質 CRMP2 が多量体化して細胞骨格の制御機能を失う事が疾患病態の基盤にある。

カルボニルストレスを伴う統合失調症において CRMP2 タンパク質がカルボニル化修飾を受けて多量体化し、その細胞骨格の制御機能を失うことが疾患発症分子基盤の1つであることを発見した。カルボニルストレスは、酸化ストレスの一種で、反応性カルボニル化合物の増加や反応性カルボニル化合物の除去機構の低下により引き起こされる代謝状態であり、統合失調症患者のおよそ2割においてカルボニルストレスが亢進していることが近年報告されている。しかしカルボニルストレスがどのような分子メカニズムで統合失調症に関わっているのか、特に神経発達に及ぼすメカニズムは、これまで不明だった。私達は、カルボニルストレスを伴う統合失調症の患者で変異が確認されたカルボニルストレス除去機構に関わる GLO1 遺伝子に着目し、この遺伝子を破壊した iPS 細胞を作製したところ、この iPS 細胞から作成した神経細胞の神経突起の伸長低下を示した。また、この iPS 細胞の中でカルボニルストレスによってカルボニル化修飾 (AGE 修飾) を受ける主要なタンパク質として、神経突起の伸長に関わる微小管結合蛋白質 CRMP2 を同定し、質量分析によって iPS 細胞内での CRMP2 の全修飾部位を決定した。さらにこのカルボニル修飾を受けた CRMP2 の構造を X 線結晶解析などにより詳細に解析し、CRMP2 誘機能に重要である 2 量体・4 量体形成部位にカルボニル化修飾が集積していることを見出した。さらに、カルボニル化された CRMP2 が不可逆的に多量体化してしまうために、

細胞骨格である微小管を束化する機能が失われることを明らかにした。今回の研究成果から、これまで不明であったカルボニルストレスを伴う統合失調症の分子病態、特に神経発達段階での影響が明らかになり、CRMP2 のカルボニル化を阻止、ないし改善する創薬が新たな統合失調症の治療標的となる可能性が期待される(2)。

C) キネシン分子モーター KIF3B の遺伝子異常は、統合失調症の原因となる。

統合失調症は日本人の 100 人に 1 人が罹る精神疾患であるが、その生物学的な病態にはまだ不明な点が多く、それに基づいた治療薬もまだ開発の途上にある。私達は、キネシン分子モーター KIF3B の異常が統合失調症の分子的基盤になることを発見した。まず患者の遺伝子データから、KIF3B の遺伝子異常を同定した。次に、KIF3B の発現が半分になっている *Kif3b* ヘテロ欠損遺伝子操作マウスを作って解析してみると、記憶・学習能力の低下や聴覚驚愕応答のプレパルスによる減弱の低下という統合失調症に特有の表現型が観察された。さらに、このマウスの神経細胞では NMDA 型グルタミン酸受容体の樹状突起スパイン表面における発現量が減少し、記憶・学習の基盤となるシナプス可塑性の変化が観察された。そこで、患者の変異を導入した KIF3B タンパク質と野生型の KIF3B タンパク質をそれぞれ *Kif3b* ヘテロ欠損神経細胞に導入して活性を調べたところ、確かに患者変異型では KIF3B タンパク質の機能が低下していることがわかった。本研究から、統合失調症に対する新規治療法開発の基盤となる、細胞レベルでの新しい病態が解明された(3)。

D) 抗カルボニル化作用のあるベタインは、KIF3B による CRMP2 の輸送を亢進し統合失調症モデルである KIF3B 遺伝子異常マウスの統合失調症症状を改善する。

私達は、KIF3b ヘテロマウスが、統合失調症様 phenotype を示し、そのモデルとなる事を示したが今回さらに CRMP2 が KIF3 分子モーターと直接結合し KIF3 によって輸送され、KIF3B ヘテロノックアウトマウス神経細胞においてその発現・分布の異常を生じること、KIF3B ヘテロノックアウトマウス神経細胞の分枝異常がベタインあるいは抗カルボニル化作用を持つピリドキサミンの投与、もしくは CRMP2 の強制発現によって有意に改善されること、カルボニルストレス除去に関与する GLO1 遺伝子を破壊した iPS 細胞から作成した神経細胞において過剰分枝が生じたこと、CRMP2 の AGEs 修飾によって細胞骨格蛋白質に対する活性が有意に低下することを明らかとした。同時にブレインバンクの統合失調症患者死後脳、前頭前野で優位に KIF3 の減少がみられることも明らかにした。これらのことから、CRMP2 が KIF3 分子モーターの新規主要積み荷タンパク質であり、遺伝子の点突然変異・エピジェネティックな発現低下・カルボニルストレス等によるその機能異常により統合失調症様症状の基盤となる神経細胞の表現型が惹起され、ここにベタインを投与すると CRMP2 の機能が回復して神経細胞・神経回路網が正常化し臨床症状が緩和される、という新規分子病態モデルを提唱することに成功した(4)。

E) 恐怖記憶改変の基盤となる KIF17 の分解・合成を介した神経活動依存的な局所輸送制御

同一の樹状突起内に存在する複数のシナプス後肥厚間でのタンパク質組成のバランスは局所的なタンパク質の分解と合成によって制御されている。タンパク質の分解にはプロテアソームが標的のポリユビキチン化タンパク質を認識して分解するユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) が関与することでシナプス内でのタンパク質組成を調節する。UPS はシナプス後肥厚からタンパク質を除

去するだけでなく、さまざまなシグナル伝達カスケードにも影響を及ぼし、シナプスのリモデリングを制御する。また一方では、タンパク質合成を必要とするさまざまな形態の可塑性を維持するために、局所的なタンパク質生産が必要となる場合がある。神経刺激は 3' 非翻訳領域 (3'UTR) を介したメカニズムによって神経突起に局在する mRNA の翻訳を制御する様々なシグナル伝達経路を活性化する。ただし、これらの相反する調節プロセス間のバランスによって誘発される樹状突起のリモデリングについてはまだ不明な部分が多い。

私達は、NMDA 型グルタミン酸受容体を介した神経活動によって、キネシンスーパーファミリータンパク質 (KIF) の一つである分子モーター KIF17 がプロテアソームによって急速に分解されることを明らかとした。私達の分析は KIF17 の分解に伴って樹状突起内での微小管を基盤とした KIF17 による分子モーター輸送が一時的に中断されることを示唆している。また、同じく NMDA 型グルタミン酸受容体を介した神経活動が KIF17 3'UTR によって駆動される局所的な KIF17 の合成を誘発することも実証された。樹状突起内で合成された KIF17 はその後合成された場所を起点とした輸送を開始しており、神経活動が局所的な輸送制御を引き起こしていることが示唆される。さらに、今回の研究によって KIF17 局所翻訳に必要であることが分かった Kif17 3'UTR をマウスの海馬内の神経細胞から欠失させると、認知や記憶改変などの高次脳機能に重大な障害もたらされることも判明した。これらの結果から、分子モーター KIF17 は神経活動依存的なタンパク質分解・合成による発現量制御を受けており、それらに伴って KIF17 による樹状突起内分子輸送も神経活動によって調節されており、この局所的な KIF17 輸送制御は認知や記憶の改変などの高次脳機能において重要な役割を担ってい

ることが分かった。

本研究は、局所的に合成されたタンパク質の時空間的分布が自然拡散によって促されるとされる一般的な考えとは異なり、局所合成されたキネシンが微小管を基盤とした輸送によって樹状突起内に分布するという新たな分子機構を提示するものであり、単一の樹状突起が記憶演算のユニットとしてどのように機能するかを深く理解するのに役立つと考えられる(5)。

5. Iwata S., Morikawa M., Takei, Y., and N. **Hirokawa**. An activity-dependent local transport regulation via degradation and synthesis of KIF17 underlying cognitive flexibility. *Science Advances* 2020 6 : eabc8355

発表論文

1. Ichinose, S., T. Ogawa, X. Jiang, and N. **Hirokawa**. The Spatiotemporal Construction of the Axon Initial Segment via KIF3/KAP3/TRIM46 Transport under MARK2 Signaling. *Cell Reports* 28 (9): 2413-2426. 2019. (Published Online: August 27, 2019). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.093>
2. Toyoshima M., Jiang X., Ogawa T., Ohnishi T., Yoshihara S., Balan S., Yoshikawa T., and N. **Hirokawa**. Enhanced carbonyl stress induces irreversible multimerization of CRMP2 in schizophrenia pathogenesis. *Life Sci Alliance*. 2019 Oct 7;2(5). pii: e201900478. doi: 10.26508/lsa.201900478. Print 2019 Oct.
3. Alsabban AH., Morikawa M., Tanaka Y., Takei Y., and N. **Hirokawa**. Kinesin Kif3b mutation reduces NMDAR subunit NR2A trafficking and causes schizophrenia-like phenotypes in mice. *EMBO Journal*. 2019 Nov 20: e101090. doi: 10.15252/embj.2018101090. [Epub ahead of print]
4. Yoshihara S., Jiang X., Morikawa M., Ogawa T., Ichinose S., Yabe H., Kakita A., Toyoshima M., Kunii Ya, Yoshikawa T., Tanaka Y., and N. **Hirokawa**. Betaine ameliorates schizophrenic traits by functionally compensating KIF3-based CRMP2 transport. *Cell Reports*. in press

生体構造学

教授

吉川雅英

講師

柳澤春明

特任講師

福田善之

助教

牧野司、山口博史

特任助教

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）、特任講師（福田善之）、助教2名（牧野司、山口博史）、特任助教2名（包明久）、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ォ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。フリークォ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。最先端クライオ電子顕微鏡が医学部・教育研究棟一階で稼働しており、国内の共用施設として貢献している。

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

1. N. Nishida, Y. Komori, O. Takarada, A. Watanabe, S. Tamura, S. Kubo, I. Shimada, and M. Kikkawa. Structural basis for two-way communication between dynein and microtubules. *Nat Commun*, 11(1):1038, 2020.
2. Y. Araiso, A. Tsutsumi, J. Qiu, K. Imai, T. Shiota, J. Song, C. Lindau, L. S. Wenz, H. Sakaue, K. Yunoki, S. Kawano, J. Suzuki, M. Wischniewski, C. Schutze, H. Ariyama, T. Ando, T. Becker, T. Lithgow, N. Wiedemann, N. Pfanner, M. Kikkawa, and T. Endo. Structure of the mitochondrial import gate reveals distinct preprotein paths. *Nature*, 575(7782): 395–401, 2019.
3. C. Ito, H. Akutsu, R. Yao, K. Yoshida, K. Yamatoya, T. Mutoh, T. Makino, K. Aoyama, H. Ishikawa, K. Kunimoto, S. Tsukita, T. Noda, M. Kikkawa, and K. Toshimori. Odf2 haploinsufficiency causes a new type of decapitated and decaudated spermatozoa, Odf2-DDS, in mice. *Sci Rep*, 9(1):14249, 2019.
4. K. Sasaki, K. Shiba, A. Nakamura, N. Kawano, Y. Satouh, H. Yamaguchi, M. Morikawa, D. Shibata, R. Yanase, K. Jokura, M. Nomura, M. Miyado, S. Takada, H. Ueno, S. Nonaka, T. Baba, M. Ikawa, M. Kikkawa, K. Miyado, and K. Inaba. Calaxin is required for cilia-driven determination of vertebrate laterality. *Commun Biol*, 2:226, 2019.
5. R. Danev, H. Yanagisawa, and M. Kikkawa. Cryo-Electron Microscopy Methodology: Current Aspects and Future Directions. *Trends Biochem Sci*, 44(10):837–848, 2019.
6. M. Owa, T. Uchihashi, H. A. Yanagisawa, T. Yamano, H. Iguchi, H. Fukuzawa, K. I. Wakabayashi, T. Ando, and M. Kikkawa. Inner lumen proteins stabilize doublet microtubules in cilia and flagella. *Nat Commun*, 10(1):1143, 2019.

神経細胞生物学

教授

岡部繁男

助教

柏木有太郎、丸岡久人、堤新一郎

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）、助教3名（柏木有太郎（平成31年1月より）、丸岡久人（平成31年4月より）、堤新一郎（平成31年9月より）、特任研究員1名（小橋一喜）、大学院生11名（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、相馬知季、田中達也、鈴木悠里）、学部生3名（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、永嶋泰代）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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
 8. 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 50(4):2722-2739. doi: 10.1111/ejn.14421.
 9. 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* 2020 154:27-34. doi: 10.1016/j.neures.2019.05.004.
 10. Cho, T., Kashiwagi, Y., and **S. Okabe** Temporal sequences of synapse disintegration triggered by afferent axon transection, Time-lapse imaging study of presynaptic and postsynaptic molecules. *eNeuro*. 2019 4:6(5). pii: ENEURO.0459-18.2019. doi: 10.1523/ENEURO.0459-18.2019.
 11. Iwasaki, K., Obashi, K., and **S. Okabe** Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) is recruited into dendritic spines via G-actin-dependent mechanism and contributes to spine enlargement and stabilization. *Eur J Neurosci*. 2020 51(3): 806-821. doi: 10.1111/ejn.14634.
 12. International Brain Initiative: An innovative framework for coordinated global brain research efforts. International Brain Initiative (J. Bjaalie and **S. Okabe** corresponding authors) *Neuron* 2020 105(2):212-216. doi: 10.1016/j.neuron.2020.01.002.
 13. Tanaka S, Masuda Y, Harada A, **Okabe S**. Impaired actin dynamics and suppression of Shank2-mediated spine enlargement in cortactin knockout mice. *Microscopy (Oxf)*. 2020 Mar 9;69(1):44-52. doi: 10.1093/jmicro/dfaa001.
 14. **Okabe, S**. Recent advances in computational methods for measurement of dendritic spines imaged by light microscopy. *Microscopy (Oxf)*. 2020 Jul 30;69(4):196-213. doi: 10.1093/jmicro/dfaa016.

分子生物学

教授

水島昇

講師

山本林

助教

森下英晃（～2019年8月）、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（～2019年1月）、江口智也（2019年10月～）

ホームページ <https://molbiolut.jp/>

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、現在ではの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、第四代島藺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。

第四代の島藺順雄教授は、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。2019年の主要な成果は次の通りである。

オートファゴソームの形成には、ユビキチン様タンパク質ATG12がATG5と共有結合することが必要である。しかし、なぜ両タンパク質が共有

結合する必要があるかは 20 年間にわたって不明であった。今回、予期せぬことに、アピコンプレックス門原虫やコマガタエラ酵母 *Komagataella phaffii* (旧 *Pichia pastoris*) は、ATG12 と ATG5 の共有結合に必要な酵素を持っておらず、ATG12 と ATG5 は安定した非共有結合性複合体として存在し、機能していることを発見した。すなわち、ATG12 と ATG5 は必ずしも共有結合を介する必要はなく、一部の生物の ATG12 システムはより単純な非共有結合性複合体へと退縮進化したと考えられる (Pang et al. *Nat Struct Mol Biol* 2019)。

オートファジーはランダムなバルク分解だけではなく、細胞小器官や変性タンパク質、細胞内病原体などを選択的に分解することもできる。そこで、オートファジーによって選択的に分解される新規分子を探索した結果、TEX264 を同定した。TEX264 は小胞体膜上に存在し、カルボキシ末端でオートファゴソームの LC3 と結合する。TEX264 を欠損させた細胞では小胞体のオートファジーによる分解 (小胞体オートファジー) が顕著に抑制されたため、TEX264 は小胞体をオートファゴソーム上に誘導し分解する小胞体オートファジーの新規受容体として機能していると考えられた (Chino et al. *Mol Cell* 2019)。

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 Δ G を開発した。

これらのオートファジー因子のいくつかは、オートファジー以外の機能を有することもわかってきた。例えば、オートファジーに必要な小胞体膜タンパク質 VMP1 の生理機能を解明するため、VMP1 を欠損させたゼブラフィッシュやマウス (全身、小腸上皮細胞特異的) を作製し解析したところ、VMP1 はオートファジーだけでなく、小腸上皮細胞、肝細胞、臓側内胚葉細胞において、リポタンパク質の小胞体膜から内腔への離脱の過程にも必要であることがわかった。オートファジー、リポタンパク質形成、脂肪滴形成のいずれの過程でも小胞体の膜の性質や形態がダイナミックに変化するので、VMP1 は小胞体膜の恒常性維持やリモデリングに関与している可能性が考えられる。最近、ヒト VMP1 遺伝子の一塩基多型 (SNP) と血中のコレステロール値との関連が報告されている。本研究の成果は、リポタンパク質の形成・分泌機構の解明につながるとともに、脂質異常症などの疾患の理解に貢献することが期待される (Morishita et al. *ELife* 2019)。

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. Takahashi, S.S., Sou, Y.S., Saito, T., Kuma, A., Yabe, T., Sugiura, Y., Lee, H.C., Suematsu, M., Yokomizo, T., Koike, M., Terai, S., Mizushima, N., Waguri, S., Komatsu, M. Loss of autophagy impairs physiological steatosis by accumulation of NCoR1. *Life Sci. Alliance* 3. pii: e201900513 (2019)
2. Morishita, H., Zhao, Y.G., Tamura, N., Nishimura, T., Kanda, Y., Sakamaki, Y., Okazaki, M., Li, D., *Mizushima, N. A critical role of VMP1 in lipoprotein secretion. *Elife* 8. pii: e48834 (2019)
3. Chino, H., Hatta, T., Natsume, T., *Mizushima, N. Intrinsically disordered protein TEX264 mediates ER-phagy. *Mol. Cell* 74:909-921 (2019).
4. DeVorkin, L., Pavey, N., Carleton, G., Comber, A., Ho, C., Lim, J., McNamara, E., Huang, H., Kim, P., Zacharias, L.G., Mizushima, N., Saitoh, T., Akira, S., Beckham, W., Lorzadeh, A., Moksa, M., Cao, Q., Murthy, A., Hirst, M., DeBerardinis, R.J., *Lum, J.J. Autophagy Regulation of Metabolism Is Required for CD8+ T Cell Anti-tumor Immunity. *Cell Rep.* 27:502-513 (2019).
5. Saito, T., Kuma, A., Sugiura, Y., Ichimura, Y., Obata, M., Kitamura, H., Okuda, S., Lee, H.C., Ikeda, K., Kanegae, Y., Saito, I., Auwerx, J., Motohashi, H., Suematsu, M., Soga, T., Yokomizo, T., Waguri, S., Mizushima, N., *Komatsu, M. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat Commun.* 10:1567 (2019).
6. Pang, Y., Yamamoto, H., Sakamoto, H., Oku, M., Mutungi, J.K., Sahani, M.H., Kurikawa, Y., Kita, K., Noda, N.N., Sakai, Y., *Jia, H., *Mizushima, N. Evolution from covalent conjugation to non-covalent interaction in the ubiquitin-like ATG12 system. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 26:289-296 (2019).
7. *Mizushima, N. The ATG conjugation systems in autophagy. *Curr. Opin. Cell Biol.* (2019)
8. *Mizushima, N. The ubiquitin E2 enzyme UBE2QL1 mediates lysophagy. *EMBO Rep.* 15:e49104 (2019).
9. *Morishita, H., *Mizushima, N. Diverse cellular roles of autophagy. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 35:453-475 (2019)
10. Morita, K., Hama, Y., *Mizushima, N. TMEM41B functions with VMP1 in autophagosome formation. *Autophagy.* 15:922-923 (2019)
11. *Mizushima, N., Matsui, T., Yamamoto, H. YKT6 as a second SNARE protein of mammalian autophagosomes. *Autophagy.* 15:176-177 (2019).

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3名、外部研究生2名、企業派遣研究員1名、研究補助員1名を含む計15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。

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 A₂ (PLA₂) 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

これまでに、脂肪細胞から分泌される sPLA₂-V と-IIIE が肥満の調節に関わることを報告したが (Sato et al, *Cell Metab* 2014)、今年度は脂肪組織の M2 マクロファージに構成的に発現している sPLA₂-IID による新規代謝調節機構を解明した。sPLA₂-IID は脂肪組織において ω3 脂肪酸 (EPA, DHA) を供給し、ω3 脂肪酸受容体 GPR120 を介して 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。このため、sPLA₂-IID の全身性およびマクロファージ特異的欠損マウスでは肥満・インスリン抵抗性が増悪し、本欠損マウスに高 EPA 食を与えると正常に回復した。本成果は、熱産生の調節に関わる Thermogenic sPLA₂ の初めての発見

である (Sato et al., *Cell Reports* 2020)。

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ことが判明した。さらに、PNPLA7 が絶食により発現誘導されること、その酵素活性が代謝産物である脂肪酸の誘導體 (アシル CoA) によりフィードバック阻害を受けること、PNPLA7 欠損マウスの肝臓ではメチオニンの代謝物である SAM が減少するためヒストンやゲノム DNA のメチル化が一部低下して遺伝子発現プロファイルが変化すること、PNPLA7 遺伝子プロモーター自体がメチル化を受けており、SAM の減少によりこのメチル化が解除されると PNPLA7 の発現が上昇することを見出した。本研究で発見したリン脂質分解経路は、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 PLA₂ ファミリーの新機能を提示するものである (投稿準備中)。

2) 循環器疾患

大動脈解離は脆弱化した大動脈壁の中膜が破断する疾患であり、突然死の原因となる。これまでに幾つかのマウス大動脈解離モデルが提案されてきたが、ヒト臨床を反映した簡便な胸部上行大動脈解離モデルは存在しなかった。山梨大学循環器内科との共同研究を通じ、大動脈血管内皮細胞に高発現している sPLA₂-V の全身性及び血管内皮細胞特異的欠損マウスが Angiotensin II (AT-II) の短期間投与によりヒト臨床に類似した胸部上行

大動脈解離を容易に発症することを発見した。sPLA₂-V は AT-II 刺激を受けた内皮細胞の膜リン脂質からオレイン酸とリノール酸を遊離した。これらの不飽和脂肪酸は血管平滑筋細胞の小胞体ストレスを緩和し、細胞外マトリックスを架橋する Lysyl oxidase (LOX) の発現を誘導して大動脈壁の安定化に寄与することが明らかとなった。sPLA₂-V 欠損マウスでは大動脈のオレイン酸、脂肪酸の遊離が低下するため LOX の発現が減少し、短期間の AT-II 投与だけで容易に大動脈解離を発症した。本欠損マウスに高オレイン酸食または高リノール酸食を与えると、これらの表現型が正常に回復した。さらに、ヒト大動脈解離の臨床検体を用いて本疾患と sPLA₂-V の関係を検証し、マウスの解析と矛盾しない結果を得た。オリーブ油を多く含む地中海食は血管の健康に良い影響を及ぼすと一般に言われているが、本研究はこの分子機序の一部を提供するものである (Watanabe et al., *J Biol Chem* 2020; 最優秀論文に選抜、掲載号の表紙に採用)。

3) 皮膚疾患

これまでの研究で、表皮に分布する sPLA₂-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)、iPLA₂ 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、PLA₂ 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 PLA₂ について、特に機能未知酵素 cPLA_{2e} に着目して研究を進めた。cPLA_{2e} は表皮ケラチノサイトに発現しており、乾癬やアトピー性皮膚炎において発現が増加した。cPLA_{2e} 欠損マウスでは乾癬モデルが増悪した。cPLA_{2e} は、ホスファチジ

ルコリンの *sn*-1 位の脂肪酸をホスファチジルエタノールアミンのアミノ基に転移する *N*-アシルトランスフェラーゼ活性を有し、これを通じて特殊な生理活性脂質である *N*-アシルエタノールアミン (NAE) の生成に関わることが明らかとなった。このことから、cPLA_{2e} は抗炎症性脂質である NAE の産生を介して乾癬にブレーキをかける役割を担うものと予想している。本研究は、これまであまり注目されていなかった脂質メディエーターである NAE の生合成経路とその生理的意義を *in vivo* で初めて証明したものである (投稿準備中)。

4) 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)。現在、アレルギー応答の変容を呈する複数の PLA₂ サブタイプの欠損マウスの解析を基軸に、アナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息に関わる新規脂質代謝の同定を進めている。その成果については論文準備状況も踏まえて順次報告したい。

5) 神経変性疾患と関連する新規脂質代謝経路

iPLA₂ ファミリーの一つである iPLA₂β (別名 PNPLA9 または PLA2G6) はパーキンソン病の原因遺伝子の一つである。今年度は順天堂大学との共同研究により、ショウジョウバエのパーキンソン病モデルを利用して、本酵素の作用機序を解明した。iPLA₂β は脳リン脂質の脂肪酸リモデリングを制御しており、本酵素の変異体を発現したハエではリン脂質の脂肪酸組成が短くなること、これによりシヌクレイン凝集が起りやすくなること、この表現型は餌に正常鎖長の脂肪酸 (リノール酸) を補充すると正常に回復することを見出した。本研究は長年不明であった PLA2G6 変異によるパーキンソン病発症の作用機序を明らかにした

ものである (Mori et al, *PNAS* 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、生化学ゼミナール、生化学実習を担当するとともに、2名のフリークォーター学生を指導した。

発表論文等

1. Mori A, Hatano T, Inoshita T, Shibafukushima K, Koinuma T, Meng H, Kubo SI, Spratt S, Cui C, Yamashita C, Miki Y, Yamamoto K, Hirabayashi T, Murakami M, Takahashi Y, Shindou H, Nonaka T, Hasegawa M, Okuzumi A, Imai Y, Hattori N. Parkinsin's disease-associated *iPLA₂-VIA/PLA2G6* regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 116, 20689-20699, 2019.
2. Jin F, Li X, Deng Y, Timilshina M, Huang B, Kim DY, Chang JH, Ichinose H, Baek SH, Murakami M, Lee YJ, Chang HW. The orphan nuclear receptor NR4A1 promotes FceRI-stimulated mast cell activation and anaphylaxis by counteracting the inhibitory LKB1/AMPK axis. *Allergy* 74, 1145-1156, 2019.
3. Murakami M. Novel functions of phospholipase A₂s: Overview. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 763-765, 2019. (Review, Guest Editor)

4. Murakami M, Miki Y, Sato H, Murase R, Taketomi Y, Yamamoto K. Group IID, IIE, IIF and III secreted phospholipase A₂s. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 803-818, 2019. (Review, Guest Editor)
5. Hirabayashi T, Murakami M, Kihara A. The role of PNPLA1 in ω -O-acylceramide synthesis and skin barrier function. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 869-879, 2019. (Review, Guest Editor)
6. Sato H, Taketomi Y, Miki Y, Murase R, Yamamoto K, Murakami M. Secreted phospholipase PLA2G2D contributes to metabolic health by mobilizing omega-3 polyunsaturated fatty acids in white adipose tissue. *Cell Rep.* 31, 107579, 2020.
7. Watanabe K, Taketomi Y, Miki Y, Kugiyama K, Murakami M. Endothelial group V secreted phospholipase A₂ plays a protective role against aortic dissection. *J. Biol. Chem.* 295, 10092-10111, 2020. (Editors' Picks として選抜)
8. Sano Y, Toyoshima S, Miki Y, Taketomi Y, Ito M, Lee H, Saito S, Murakami M, Okayama Y. Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe osteoarthritis. *Asia Pac. Allergy.* 10, e21, 2020.
9. Toda K, Tsukayama I, Nagasaki Y, Yuka K, Tamenobu A, Ganeko N, Ito H, Kawakami Y, Takahashi Y, Miki Y, Yamamoto K, Murakami M, Yamamoto T. Red-kerneled rice proanthocyanidin inhibits arachidonate 5-lipoxygenase and decreases psoriasis-like skin inflammation. *Arch. Biochem. Biophys.* 689, 108307, 2020.
10. 嶋中雄太, 村上誠. リピドミクスから見えてきた酸化脂肪酸によるマスト細胞の制御機構. *医学のあゆみ.* 270 (5), 401-407, 2019
11. 村上誠. ホスホリパーゼ A₂ による代謝と疾患の制御. *医学のあゆみ.* 269 (13), 1024-1028, 2019
12. 武富芳隆, 村上誠. 脂質メディエーターとアレルギー. *実験医学.* 37 (10), 88-95, 2019
13. 村上誠. 脂質メディエーターが繋ぐ臓器連関と動的恒常性. *実験医学.* 37 (7), 149-155, 2019
14. 佐藤弘泰, 村上誠. 脂質メディエーターとイムノメタボリズム. *The Lipid.* 30 (2), 61-71, 2019

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2名、大学院生（博士課程）7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（タンパク質・核酸・酵素）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、MD 研究者育成コース学生など学部学生の指導、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セミナーと研究室ディスカッションを随時開催している。

研究

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

顎顔面の原基である鰓弓（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。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。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。現在、分子動力学の分野との共同研究により、遺伝子変異による受容体機能異常の解明を進めている。

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や空間的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、マウス擘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. 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.
2. 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.
3. Fukushima Y, Nishiyama K, Kataoka H, Fruttiger M, Fukuhara S, Nishida K, Mochizuki N, Kurihara H, Nishikawa SI, Uemura A. RhoJ integrates attractive and repulsive cues in directional migration of endothelial cells. *EMBO J.* 29:e102930, 2020.
4. Saito R, Koebis M, Nagai T, Shimizu K, Liao J, Wulaer B, Sugaya Y, Nagahama K, Uesaka N, Kushima I, Mori D, Maruyama K, Nakao K, Kurihara H, Yamada K, Kano M, Fukada Y, Ozaki N, Aiba A. Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus. *Transl. Psychiatry.* 10(1):35, 2020.
5. Higashijima Y, Nagai N, Yamamoto M, Kitazawa T, Kawamura YK, Taguchi A, Nakada N, Nangaku M, Furukawa T,

Aburatani H, Kurihara H, Wada Y, Kanki Y. Lysine demethylase 7a regulates murine anterior-posterior development by modulating the transcription of Hox gene cluster. *Commun. Biol.* 3(1):725, 2020.

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、講師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。

私たちの生活の大部分は、目から入る視覚情報に大きく依存している。人を含む動物の脳がどのように視覚情報を処理しているのかを明らかにすることは、脳科学の分野で重要な問題の一つである。また、人工知能の分野において、脳機能を模倣したニューラルネットワークの成功に見られるように、脳の視覚情報処理の解明は、優れた人工知能アルゴリズムの開発への応用が期待される。

脳はどのようにして外界からの視覚情報を処理しているのだろうか。風景や物体の写真のような画像が提示された時に、脳内にある多くの神経細胞のうち活動するのはごく少数の神経細胞だと考えられている。このことから、ある瞬間の画像情報は少数の神経細胞によって処理されていると考えられている。このような情報処理の様式はスパースコーディングと呼ばれている。スパースコーディングは理論的な観点から、画像の効率的な情報表現であると提唱されている。では、少数の脳細胞の活動にどのような画像情報が含まれているのだろうか。

脳活動にどのような画像情報が含まれているかを調べるためには、脳活動から実際に見ている画像を再現する方法がある。ヒトでの機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた研究で、脳活動を

反映する血流信号からヒトが見ていた画像が再現できることが報告されている。しかし、血流信号ではなく、脳細胞の活動にどの程度の画像情報が含まれているのかは明らかにされていない。また、個々の脳細胞の活動は、同じ画像を見ても毎回異なり、不安定であることが知られている。しかし、私たちの見ている世界は安定しているように知覚されるので、脳内では安定した情報処理が行われていると考えられる。それでは、脳はどのようにして少数かつ不安定な神経活動を用いて安定した情報を表現しているのだろうか。

私たちは、マウスに数百から数千枚の画像を見せながら、二光子カルシウムイメージングという手法で、マウスの一次視覚野の 1 mm 以下の範囲にある数百個の脳細胞の活動を網羅的に記録し、その活動にどのような情報が含まれているかを調べた。

従来の報告と同様に、個々の画像に対して数パーセント程度の神経細胞が活動していた。

続いて、この少数の細胞の活動にどのような画像情報が含まれているのかを調べるために、神経活動からマウスが見ていた画像を再現する解析手法を開発した。この解析手法はヒトの fMRI を用いた研究などで用いられている。今回この手法を応用し、二光子イメージングのデータからの画像の再現に初めて成功した。

この手法を用いて解析を行ったところ、一つ一つの画像はごく少数（約 20 個）の細胞の活動から再現できた。このことから、少数の脳細胞の活動に複雑な画像の情報が含まれていることがわかった。また、同じ画像を繰り返し提示すると、応答する細胞やその活動の大きさは毎回変動していた。この神経活動の不安定さにも関わらず、この活動から比較的安定して同じような画像を再現できた。このことから、一見不安定に見える脳細胞の活動にも、安定した画像の情報が含まれていることがわかった。

それでは何故少数の脳細胞の不安定な活動に、複雑な画像の情報が安定に含まれているのだろうか。まず、少ない細胞で複雑な画像情報を表現するために、個々の細胞が持つ情報が大きく異なっていることがわかった。次に、各細胞が持つ情報はお互いに少しずつ補い合っていて、ある細胞が活動しなくても別の細胞たちが活動することにより情報が補完され、安定した情報表現が可能になっていることを明らかにした。

これらの結果は、長年提唱されてきた少数の細胞の活動に情報が表現されているというスパースコーディングを実証するものである。また、不安定な神経活動の中に安定した情報を表現するという、新規の情報処理様式を提唱する結果である。

この研究は、私たちがどのようにして安定して世界を見ているのかを明らかにし、脳の視覚情報処理への理解を深めることに寄与する。また、今回明らかにした脳の情報処理様式は、将来的に優れた人工知能アルゴリズムの開発につながる事が期待される。

出版物等

- (1) Yoshida T, Ohki K. Natural images are reliably represented by sparse and variable populations of neurons in visual cortex. *Nature Communications*. 2020.Feb13;11:872
- (2) Matsui T, Murakami T, Ohki K. Neuronal Origin of the Temporal Dynamics of Spontaneous BOLD Activity Correlation. *Cereb Cortex*. 2019 Apr 1;29(4):1496-1508.
- (3) 松井鉄平 大木研一「神経 - グリア - fMRI 信号を繋ぐ脳活動イメージング」, 実験医学増刊号「グリア」(松井広, 田中謙二編) (羊土社), 2019年10月(和文)

細胞分子生理学

教授

松崎政紀

助教

蛸名鉄平、寺田晋一郎、近藤将史

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2、大学院生6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、フリークオーターでは、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) マーモセットの運動野の非侵襲的光遺伝学的刺激による腕の運動誘発

学習や脳損傷後の手/腕の運動を駆動する脳領域は？運動皮質活動はどのような時に適切な手・腕の動きを生み出すのか？これらの問題を解決する

ためには、運動皮質活動を制御して操作する必要がある。霊長類やげっ歯類では、様々な脳機能に関わる神経細胞の活動を操作することに光遺伝学手法が応用されている。霊長類の運動制御系では、光遺伝学による大脳皮質ニューロンの活性化や不活性化により、眼球運動制御が可能となったが、四肢の運動を誘導したり、変調させたりすることはできていなかった。これは、運動野の複数のサブ領域にある第5層のニューロンのチャネルロドプシン-2 (ChR2) 刺激が、異なるタイプの複雑な前肢運動を誘導することに成功したマウスとは対照的である。ヒト以外の霊長類では光活性化ニューロンの数が手や腕の運動を誘発するのに十分なレベルに達していなかったか、あるいは、光刺激と電気刺激ではニューロンの活性化パターンや活性化ニューロンの種類が異なることに原因があるかもしれない。

本研究室では、これらの問題を解決するために、マーモセット (*Callithrix jacchus*) を用いている。マーモセットは他の霊長類に比べて小さいため、手や腕の動きを支配する運動皮質ニューロンの比較的大きな割合を光刺激することが容易になると予想されたからである。外来遺伝子のニューロンでの発現を増幅するテトラサイクリン誘導性遺伝子発現システムを有するアデノ随伴ウイルス (AAV) を使用した。この理由は、GCaMP 遺伝子をコードする AAV を用いて、マーモセットの皮質ニューロンの二光子カルシウムイメージングが可能であることを見出していたからである。また、電気刺激で一般的に使用されている高周波 (100-350 Hz) で光刺激可能な高速のキネティックスを持つ ChR2 バリエーション (E123T/T159C) を使用した。さらに、大脳皮質に挿入した光ファイバーで可能な範囲よりも広い領域 (直径 1~2 mm) の刺激を可能にするために、頭蓋窓を通した光照射法を用いた。

覚醒状態で、運動野の ChR2 発現ニューロンにス

ポット径 1~2 mm の青色レーザー光を頭蓋窓から照射すると、前肢運動が誘導された。前肢の筋肉は光刺激の開始から 10-50ms 後に反応した。長時間 (500ms) の光刺激により前肢運動が誘導されることを、CCD カメラと深層学習アルゴリズムを用いてマーカーレスで追跡することで実証した。長時間光刺激マッピングの結果、一次運動野は複数の領域に分かれており、手と肘の異なる方向の運動を誘発することが明らかになった。

視覚を手がかりとしたポール引き課題では、安静時には前肢に明らかな動きを誘発しない 500 ミリ秒の弱い光刺激は、標的提示の前後どの時点に与えてもポールをわずかに動かしたが、その方向は、500 ミリ秒の強い刺激によって誘発された動きの方向と同じであった。このことは、M1 ニューロンが自発的な運動課題の間、光刺激によってより活性化され、活性化された細胞が誘発する運動を起こしやすくなることを示唆している。2 匹のマーモセットでは、合図の 1500ms 前に開始した光刺激は報酬到達時間に影響を与えず、随意運動の開始前に M1 活動に摂動を与えても 1 秒程度で修正できることが示唆された。一方、あるマーモセットでは標的提示時に光刺激を開始し、別のマーモセットでは提示の 500ms 前に光刺激を開始した場合、報酬到達時間は誘発された運動の方向によって変化した。2 頭のマーモセット間で時間窓の影響が異なるのは、光刺激の程度や刺激位置の違いによるものと考えられる。これらの結果から、随意運動は M1 の活動性の高い領域に支配された運動の選択性に強いバイアスがかかることが示唆された。

光遺伝学法とカルシウムイメージングと組み合わせることで、行動するマーモセットの運動回路を全方位的に調べることが可能になった。

(2) マウスの二次運動野および一次運動野における自発性運動と外的刺激誘発性運動の神経ダイ

ナミクス

随意運動には、自発性 (self-initiated) と外的刺激誘発性 (externally triggered) 運動がある。霊長類の高次運動野 (M2) は、これらの文脈で異なった活性化が見られる。しかし、両方の文脈で同じ運動が実行されたときに、外部からの手がかりの有無によって、どのタイプの M2 神経活動が誘発されるかについては、ほとんど知られていない。この問題を解決するために、本研究室でこれまでに開発されたマウス前肢運動課題を改良した。頭部固定マウスを訓練して、自発性レバー引き課題 (SI) と外的刺激をトリガーとしたレバー引き課題 (ET) を実行させ、SI ブロックと ET ブロックは、1 回のセッション内で数回切り替えた。タスクの実行中、超広視野 2 光子顕微鏡 (Terada ら、2018) を用いて、M2 と M1 の 2/3 層ニューロンの同時カルシウムイメージングを行った。予想通り、どちらかのブロックに特異的な活動を示すニューロンの割合は、M1 よりも M2 の方が大きかった。神経集団活動の数理解析により、レバー引きの開始時間付近の M2 集団の活動が SI ブロックと ET ブロックの間で顕著に異なることが示された。これはブロック間での前肢運動や顔面運動を含む身体運動のわずかな違いによって説明できなかった。対照的に、M1 集団の活動の差は M2 集団の活動の差よりも小さく、行動の違いによって十分に説明できた。大多数の試行では、M2 集団の活動は、ブロックスイッチ直後にスイッチ後のブロック型を示した。しかし、いくつかの試験では、M2 集団の活動はスイッチ前のブロック型を示した。また、ET ブロックの外部刺激の間隔で誤ってレバー引きを行った場合の約半数で、M2 集団は ET ブロック型の活動を示した。これらの結果は、誘発される M2 集団の活動のタイプが、現在の文脈と先行する文脈の両方に依存していることを示す。M2 集団の活動のそれぞれのタイプは、おそらく、身体の動きが変化すると同

じ程度に活動が変化する、同一の M1 アンサンブル活動を喚起しているのではないかと考えられた。(Neuroscience 2019 年の抄録より)

(3) 意思決定に影響を与える価値情報が視床から運動野に伝達される

動物は、オペラント条件付けによって、提示された手がかりの価値を推定し、手がかり提示後に行動するかどうかを決定することができる。このような手がかりの価値を推定するためには線条体が重要な領域であり、M2 や M1 の運動野が適切な行動のための運動指令を生成していると考えられている。しかし、線条体で推定された手がかり価値情報が、M2 や M1 にどのように伝達されるかは不明である。解剖学的には、線条体から下行する投射を運動視床が受け取り、M2 と M1 に軸索を送る。本研究室は最近、自発性レバー引き課題を行うマウスにおいて、運動視床から M1 に投射する視床皮質 (TC) 軸索の運動関連活動を報告した (田中ら、2018 年)。今年度は、新しい報酬ベースのレバー引き課題を開発した。この課題では、音の周波数が異なる 2 つのキュー (キュー A と B) のうちの 1 つが各試行でランダムに提示された。キューの提示後、マウスに右前肢でレバーを引くかどうかを選択させた。レバーを引くと、手がかり A では高確率で、手がかり B では低確率で水が与えられた。この課題の訓練を行ったところ、手がかり A 試行では手がかり B 試行よりもレバーを引く頻度が高くなった。課題実行中に、M2 と M1 の TC 軸索の 2 光子カルシウムイメージングを行った。その結果、TC 軸索の一部のシナプス前終末の活動は手がかり A の開始後に増加したが、手がかり B の開始後に活動が増加したシナプス前終末は少なかった。線形判別分析の結果、M2 に投射する TC 軸索シナプス前終末は、M1 に投射する TC 軸索のシナプス前終末よりもキュー情報の出現が先行していることが明らかになった。

また、手がかり期間中に M2 に投射する TC 軸索を ChR2 で光刺激すると、手がかり B の試行でレバーを引く頻度が増加した。これらの結果は、運動視床の M2 投射軸索が、その後の意思決定に影響を与える手がかり価値情報を伝達していることを示唆している。

(Neuroscience 2019 の抄録より)

(4) 新しい行動パラダイムの開発とモデルベースの強化学習を用いた分析

動物は日常生活の中で何かを選択し、適切に行動している。動物はその選択によって、良いものと悪いものを手に入れるが、前者は食べ物や水などの報酬であり、後者は体の動きに伴う必然的なコストやエネルギーが含まれる。動物はこの両方を計算してから行動するかしないかを定める必要があるはずだが、動物の行動によって得られる報酬と行動に伴うコストが、動物の意思決定にどのような影響を与えるのか、また、何もしないことが能動的に選択されるのかどうかについては、あまり理解されていない。

そこで、水の報酬と身体的コスト（前肢運動）に着目した簡単な行動課題を開発し、課題中の動物の行動を強化学習を用いたモデルベースの解析を行った。課題では、マウスにレバーを引くか引かないかを選択させ、レバーを引いた後に水が出る確率（報酬確率）が異なる 2 種類の音色に反応してレバーを引くかどうかを選択させた。レバーを引くことに成功しなかった場合、どちらの音の後にも報酬は与えられなかった。2 週間のトレーニングでは、報酬確率の高い音の後にレバーを引くことが多くなったが、報酬確率の低い音色の後にレバーを引くことはほとんどなかった。この傾向は、報酬確率を変えても同様に観察された。次に、訓練中のマウスの行動の変化を、自由パラメータを変えたいくつかのモデルでフィットさせた。身体的コストについては、「コストモデル」と「節約

モデル」の 2 つのケースを想定した。コストモデルとは、「引く」という選択をしたときに、マウスは疲労などのコスト(負の報酬)を得るというモデルである。節約エネルギーモデルとは、マウスが「引かない」ことを選択したときに、マウスが身体的コストを節約することができ、これを「報酬」として得るというものである。これらのモデルをベイズ情報量基準を用いて比較したところ、「節約エネルギーモデル」の方が「コストモデル」よりも学習過程がよく記述されていることがわかった。この結果から、マウスは水の報酬がなくても、「引かない」という選択に何か良いものを見出していることが示唆された。これは、コストを避けるために「引かない」という選択をするのではなく、積極的に「引かない」という選択をしている可能性があることを示唆している。このパラダイムは、「何もしない」という能動的な選択と、動物がコストやエネルギーをどのように評価しているかを理解するのに役立つと期待される。

(第 43 回日本神経科学学会大会の抄録より)

出版物等

1. Ebina T, Obara K, Watakabe A, Masamizu Y, Terada S, Matoba R, Takaji M, Hatanaka A, Nambu A, Mizukami H, Yamamori T, Matsuzaki M. Arm movements induced by non-invasive optogenetic stimulation of the motor cortex in the common marmoset. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 116: 22844-22850.
2. Tsutsumi S, Hidaka N, Isomura Y, Matsuzaki M, Sakimura K, Kano M, Kitamura K. Modular organization of cerebellar climbing fiber inputs during goal-directed behavior. *eLife* 2019 8: e470219.

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、長濱健一郎、Beomjong Song、Alvaro Carrier Ruiz）、博士課程大学院生 8 名（Michael Mahoney、Jianling Zhang、赤松翼、鈴木穂香、Hsiao-Chun Lin、藤野修平、奥野 優人、越膳 真弓）、修士課程大学院生 2 名（Henry Denny、上岡未来）、研究生 4 名（日高直樹、佐野慶和、Oveis Hosseinzadeh Sahafi、Shu Zhang）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、厲金 美穂、加藤 弓希）の総勢 27 人である。現在の研究スタッフの出身は医学部 6 名、他学部 16 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、ならびにフリークオ

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作論文を紹介し、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(令和元年)

- (1) Watanabe T, Suzuki H, Kano M. Postnatal Development of Cerebellar Neural Circuits. *Brain Nerve*. 2019 Dec;71(12):1373-1383. doi: 10.11477/mf.1416201457.
- (2) Tanigami H, Yoneda M, Tabata Y, Echigo R, Kikuchi Y, Yamazaki M, Kishimoto Y, Sakimura K, Kano M, Ohno-Shosaku T. Endocannabinoid Signaling from 2-Arachidonoylglycerol to CB1 Cannabinoid Receptor Facilitates Reward-based Learning of Motor Sequence. *Neuroscience*. 2019 Nov 21;421:1-16. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.09.040. Epub 2019 Nov 1.
- (3) Tsutsumi S, Hidaka N, Isomura Y, Matsuzaki M, Sakimura K, Kano M, Kitamura K. Modular organization of cerebellar climbing fiber inputs during goal-directed behavior. *Elife*. 2019 Oct 9;8:e47021. doi: 10.7554/eLife.47021.

-
- (4) Kano M, Watanabe T. Developmental synapse remodeling in the cerebellum and visual thalamus. *F1000Res*. 2019 Jul 25;8:F1000 Faculty Rev-1191. doi: 10.12688/f1000research.18903.1. eCollection 2019.
 - (5) Martínez-Torres S, Cutando L, Pastor A, Kato A, Sakimura K, de la Torre R, Valjent E, Maldonado R, Kano M, Ozaita A. Monoacylglycerol lipase blockade impairs fine motor coordination and triggers cerebellar neuroinflammation through cyclooxygenase-2. *Brain Behav Immun*. 2019 Oct;81:399-409. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.036. Epub 2019 Jun 25.
 - (6) Nakao H, Kishimoto Y, Hashimoto K, Kitamura K, Yamasaki M, Nakao K, Watanabe M, Kano M, Kirino Y, Aiba A. mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is essential for the formation but not expression of associative eyeblink memory. *Sci Rep*. 2019 May 14;9(1):7353. doi: 10.1038/s41598-019-43744-z.
 - (7) Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane SI, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, Bito H. Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics. *Cell*. 2019 May 16;177(5):1346-1360.e24. doi: 10.1016/j.cell.2019.04.007. Epub 2019 May 9.

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

浅沼大祐

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。

2019年度の構成は、教授以下、講師2名、助教1名、研究員2名、大学院生1名、研究補助員3名である。その他に、システムズ薬理学分野と合わせて7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と協力して行っている。薬理学は、薬物治療の基本原則を扱う学問であり、

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、最新的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。当研究室ではケミカルバイオロジー、分子生物学、生化学等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等の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. and Iino, M. Visualization of astrocytic intracellular Ca^{2+} mobilization. *J. Physiol.* 589, 1671-1681 (2020)
2. Takahashi, S., Hanaoka, K., Okubo, Y.,

-
- Echizen, H., Ikeno, T., Komatsu, T., Ueno, T., Hirose, K., Iino, M., Nagano, T. and Urano, Y. Rational design of a near-infrared fluorescence probe for Ca^{2+} based on phosphorus-substituted rhodamines utilizing photoinduced electron transfer. *Chem. Asian J.* 15, 524-530 (2020)
3. Okubo, Y., Iino, M. and Hirose, K. Store-operated Ca^{2+} entry-dependent Ca^{2+} refilling in the endoplasmic reticulum in astrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 522, 1003-1008 (2020)
4. Okubo, Y., Kanemaru, K., Suzuki, J., Kobayashi, K., Hirose, K. and Iino, M. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 2-independent Ca^{2+} release from the endoplasmic reticulum in astrocytes. *Glia* 67, 113-124 (2019)

システムズ薬理学

教授

上田泰己

准教授

洲崎悦生

講師

大出晃士

助教

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）、准教授（洲崎悦生）、講師（大出晃士）、助教（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、矢田紗織、勝俣敬寛）、医学系研究科大学院生9名（桑島謙、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、Anh Ngô Thục）、工学系研究科大学院生4名（真野智之、本田志温、浅沼智幸、香取真知子）、卒研生2名（仮屋郷佑、松村蒼一郎：工学部計数工学）、研修生5名（温芷晴、周宇傑、王乙萌、李思穎、曹思钰）、学術支援職員2名（富田幸子、栗本千苗）、派遣職員2名（下川綾子、齊藤友理）、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、准教授・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、准教授、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グレス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、医学研究で重要なヒトを含む哺乳類を用いて、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かった。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内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・覚醒の一日内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、技術確立に成功した (Sunagawa et al., Cell Rep. 2016; Ukai et al., Nat Protoc. 2017; Sumiyama et al. PLOS ONE 2018 ほか)。交配無しで直接遺伝子ノックアウト個体を作製する「トリプル CRISPR 法」を用いて、アセチルコリンムスカリン受容体や leak potassium チャ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 Rep. 2018; Yoshida et al., PNAS 2018)。

②細胞ネットワーク同定技術

本研究室ではこれまでに、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の脳波自動判定技術 (FASTER, Sunagawa et al., Genes Cells 2013)、呼吸測定法による非侵襲睡眠自動解析技術 (SSS, Sunagawa et al., Cell Rep. 2016)、全脳全細胞の網羅的細胞解析技術 (CUBIC, Susaki et al. Cell 2014; Tainaka et al., Cell Rep. 2018 他) の確立に成功した。特に近年では、CUBIC の技術拡張やリソース化について複数の成果が得られている。アプリケーションの拡張として、脳以外の臓器 (Hasegawa et al., Kidney Int. 2019 他)、マウス全身 (Tainaka et al. Cell 2014; Kubota et al. Cell Rep. 2017 他、) ヒト臓器 (Nojima et al., Sci Rep. 2017 他) などの例を報告した。また高速顕微鏡撮影や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、高速な全臓器一細胞解像度イメージングを実現する MOVIE 顕微鏡の構築に成功した (Murakami et al., Nat Neurosci. 2018; Matsumoto et al., Nat Protoc. 2019)。さらに、臓器全体や動物全身の高効率な 3 次元染色を実現する CUBIC-Histo

VISION 技術の開発に成功した (Susaki et al., Nat Commun. 2020) 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 (Ueda et al., Nat Rev Neurosci. 2020; Ueda et al., Neuron 2020)。

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 Rep. 2016; Tatsuki et al., Neuron 2016)。この“Ca²⁺-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。

さらに近年では、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 Rep. 2018; Yamada and Ueda, Front. Neurosci. 2020)。これらの成果は 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、神経膜電位変動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)。現在、ウェアラブルデバイスを用いたヒト睡眠解析技術の開発を進めており、大規模なヒト睡眠表現型解析とゲノム解析、動物モデルによる因果関係の証明を織り込んだ一連のヒト睡眠研究の実現を目指している。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. Bassett D.S., Cullen K.E., Eickhoff S.B., Farah M.J., Goda Y., Haggard P., Hu H., Hurd Y.L., Josselyn S.A., Khakh B.S., Knoblich J.A., Poirazi P., Poldrack R.A., Prinz M., Roelfsema P.R., Spires-Jones T.L., Sur M., Ueda H.R. Reflections on the past two decades of neuroscience. Nat. Rev. Neurosci. 21, 524-534 (2020)
2. Ogawa M., Shintani-Domoto Y., Nagashima Y., Ode K.L., Sato A., Shimizu Y., Ohashi K., Roehrl M.H.A., Ushiku T., Ueda H.R., Fukayama M. Mass Spectrometry-Based Absolute Quantification of Amyloid Proteins in Pathology Tissue Specimens: Merits and Limitations. PLOS ONE 15, e0235143 (2020)
3. Urae S., Harita Y., Udagawa T., Ode K.L., Nagahama M., Kajiho Y., Kanda S., Saito A., Ueda H.R., Nangaku M., Oka A. The cellular model of albumin endocytosis

- uncovers link between membrane and nuclear proteins. *J. Cell Sci.* 133, jcs242859 (2020)
4. Ueda H.R., Dodt H., Osten P., Economo M.N., Chandrashekar J., Keller P.J. Whole-Brain Profiling of Cells and Circuits in Mammals by Tissue Clearing and Light-Sheet Microscopy. *Neuron* 106, 369-387 (2020)
 5. Susaki E.A., Shimizu C., Kuno A., Tainaka K., Li X., Nishi K., Morishima K., Ono H., Ode K.L., Saeki Y., Miyamichi K., Isa K., Yokoyama C., Kitaura H., Ikemura M., Ushiku T., Shimizu Y., Saito T., Saido T.C., Fukayama M., Onoe H., Touhara K., Isa T., Kakita A., Shibayama M., Ueda H.R. Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues. *Nat. Commun.* 11, 1982 (2020)
 6. Hasegawa S., Tanaka T., Saito T., Fukui K., Wakashima T., Susaki E.A., Ueda H.R., Nangaku M. The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease. *Kidney Int.* 97, 934-950 (2020)
 7. Miyawaki T., Morikawa S., Susaki E.A., Nakashima A., Takeuchi H., Yamaguchi S., Ueda H.R., Ikegaya Y. Visualization and molecular characterization of whole-brain vascular networks with capillary resolution. *Nat. Commun.* 11, 1104 (2020)
 8. Yamada R.G., Ueda H.R. Molecular Mechanisms of REM Sleep. *Front. Neurosci.* 13, 1402 (2020)
 9. Ueda H.R., Ertürk A., Chung K., Gradinaru V., Chédotal A., Tomancak P., Keller P.J. Tissue clearing and its applications in neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 21, 61-79 (2020)
 10. Matsumoto K., Mitani T.T., Horiguchi S.A., Kaneshiro J., Murakami T.C., Mano T., Fujishima H., Konno A., Watanabe T.M., Hirai H., Ueda H.R. Advanced CUBIC tissue clearing for whole-organ cell profiling. *Nat. Protoc.* 14, 3506-3537 (2019)
 11. Puelles V.G., Fleck D., Ortz 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.* 96, 505-516 (2019)
 12. 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)
 13. 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)
 14. Ukai H., Sumiyama K., Ueda H.R. Next-generation human genetics for organism-level systems biology. *Curr. Opin. Biotechnol.* 58, 137-145 (2019)

人体病理学・病理診断学

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、美山優（人体病理学・病理診断学）

田中麻理子、堂本裕加子（病院講師）

六反啓文、日向宗利、山澤翔（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、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。

平成 31 年 3 月に深山正久前教授が退任し、令和元年 5 月 1 日付けで牛久哲男教授が就任した。三角助教が国立国際医療研究センターに転出した。4 月より美山博士が人体病理学・病理診断学分野助教、六反博士が病院病理部助教として加わった。

大学院博士課程では、平成 31 年度の修了者 2 名（箱崎、古畑）が学位を取得した。新年度に 6

名（博士課程 5 名、修士課程 1 名）の新入生を迎え、令和 2 年度には 24 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 の病理学総論の一部、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 (M4)、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。

齊藤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」の一つである「福島・関東病理解法医連携プログラム『つなぐ』」を福島県立医科大学、順天堂大学と連携して実施して

いる。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。

エレクトティブクラークシップ、フリークォーターについてもそれぞれ数名程度を受け入れた。

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」を設けており、好評である。

研究

胃癌をはじめとする消化器癌の病理学研究を中心に研究を展開している。胃癌においてはAFP産生胃癌などの胎児型形質を示す高悪性度胃癌の

病態解明やゲノム異常、治療標的探索を中心にプロジェクトが進行中である。胃腫瘍の早期病変のゲノム異常について六反助教らが解析を行い、APC変異とTP53変異による層別化が良悪性の区別に有効であることを明らかにした(文献17)。その他、様々なタイプの胃癌について形態評価とゲノム解析を組み合わせた研究が進行中である。小腸癌、胆膵癌の病理学研究についても山内助教、田中助教らが取り組んでいる(文献19)。

さらに当教室には各専門分野の病理医を擁しており、それぞれの分野の病理学研究を進めている。主な分野としては、中枢神経腫瘍や神経変性疾患(池村講師、西東特任助教)、EBウイルス関連腫瘍(牛久講師、阿部講師、日向助教)、骨軟部腫瘍(牧瀬助教)、泌尿器癌(美山助教)の研究がそれぞれ進行中である。新技術開発として、阿部講師と日向助教らが人工知能、組織透明化技術、ロボット技術の病理分野への応用開発研究について、学内外のグループとの協力体制のもとで取り組んでいる。

出版物等(症例報告は病理部参照)

1. 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.* 2019;4:34(4):693-699.
2. Fukayama M, Abe H, Kunita A, Shinozaki-Ushiku A, Matsusaka K, Ushiku T, Kaneda A. Thirty years of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Virchows Arch* 2019-12. [Epub ahead of print]
3. Furukawa T, Fukushima N, Itoi T, Ohike N, Mitsuhashi T, Nakagohri T, Notohara K, Shimizu M, Tajiri T, Tanaka M, Yamaguchi

- H, Yanagisawa A, Sugiyama M, Okazaki K. A Consensus Study of the Grading and Typing of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Pancreas* 2019-4;48(4):480-487.
4. Ishihara J, Ishihara A, Sasaki K, Lee SS, Williford JM, Yasui M, Abe H, Potin L, Hosseinchi P, Fukunaga K, Raczy MM, Gray LT, Mansurov A, Katsumata K, Fukayama M, Kron SJ, Swartz MA, Hubbell JA. Targeted antibody and cytokine cancer immunotherapies through collagen affinity. *Sci Transl Med* 2019-4; 11(487):eaau3259.
 5. Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, Toyama K, Shinozaki-Ushiku A, Koike K, Kurokawa M. Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile duct invasion of DLBCL. *Int J Hematol* 2019-9;110(3):381-384.
 6. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Small Lung Tumor Biopsy Samples Are Feasible for High Quality Targeted Next Generation Sequencing. *Cancer Sci* 2019 -8;110(8): 2652-2657.
 7. Kashima J, Okuma Y, Hosomi Y, Hishima T. High serum soluble-CD27 level correlates with poor performance status and reduced survival in patients with advanced lung cancer. *Oncol* 2019-12;97(6): 365-372.
 8. 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.* 2019-9;4(6):670-680.
 9. 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.* 2019-9; 24(5):900-905.
 10. 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* 2019-4;110(4):1464-1479.
 11. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, Zen Y, Inoue D, Yamamoto M, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Sato Y, Yamada K, Domoto Y, Kawa S, Kawano M, Ishizaka N. Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *Ann Vasc Dis* 2019-12;12(4): 460-472.
 12. Nagata H, Ishihara S, Abe H, Ushiku T, Kishikawa J, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Fukayama M, Nozawa H. LGR5 expression predicts peritoneal recurrence after curative resection of primary colon cancer. *Br J Cancer* 2019-5;120(10):996-1002.
 13. Narui K, Ishikawa T, Shimizu D, Yamada A, Tanabe M, Sasaki T, Oba MS, Morita S,

- Nawata S, Kida K, Mogaki M, Doi T, Tsugawa K, Ogata H, Ota T, Kosaka Y, Sengoku N, Kuranami M, Niikura N, Saito Y, Suzuki Y, Suto A, Arioka H, Chishima T, Ichikawa Y, Endo I, Tokuda Y. Anthracycline could be essential for triple-negative breast cancer: A randomised phase II study by the Kanagawa Breast Oncology Group (KBOG) 1101. *Breast* 2019-6;47:1-9.
14. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Ogura K, Fujishiro M, Yamada A, Ushiku T, Konishi M, Fukayama M, Koike K. The Reduction in Gastric Atrophy after Helicobacter pylori Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion. *Int J Mol Sci* 2019-4;20(8): E1913.
15. Nozawa H, Hata K, Ushiku T, Kawai K, Tanaka T, Shuno Y, Nishikawa T, Sasaki K, Emoto S, Kaneko M, Muroto K, Sonoda H, Ishihara S. Accelerated perineural invasion in colitis-associated cancer: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019-10;98(42):e17570.
16. Ogasawara A, Kamiya M, Sakamoto K, Kuriki Y, Fujita K, Komatsu T, Ueno T, Hanaoka K, Onoyama H, Abe H, Tsuji Y, Fujishiro M, Koike K, Fukayama M, Seto Y, Urano Y. Red Fluorescence Probe Targeted to Dipeptidylpeptidase-IV for Highly Sensitive Detection of Esophageal Cancer. *Bioconjug Chem* 2019-4;30(4):1055-1060.
17. 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* 2019-4; 247(4):494-504.
18. Soroida Y, Nakatsuka T, Sato M, Nakagawa H, Tanaka M, Yamauchi N, Wake T, Nakagomi R, Kinoshita MN, Minami T, Uchino K, Enooku K, Asaoka Y, Tanaka Y, Endo M, Nakamura A, Kobayashi T, Kurihara M, Hikita H, Sato M, Gotoh H, Iwai T, Fukayama M, Ikeda H, Tateishi R, Yatomi Y, Koike K. A Novel Non-invasive Method for Predicting Liver Fibrosis by Quantifying the Hepatic Vein Waveform. *Ultrasound Med Biol*. 2019-9; 45(9):2363-2371.
19. Tanaka M, Yamauchi N, Ushiku T, Shibahara J, Hayashi A, Misumi K, Yasunaga Y, Morikawa T, Kokudo T, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Fukayama M. Tumor budding in intrahepatic cholangiocarcinoma: a predictor of post-surgery outcomes. *Am J Surg Pathol* 2019-9; 43(9):1180-1190.
20. Terada Y, Takahashi T, Morita S, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Sato M, Shinozaki-Ushiku A, Nakajima J. Spread through air spaces is an independent predictor of recurrence in stage III (N2) lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019-9; 29(3):442-448.
21. Yoshida Y, Manaka T, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, Doke T, Saito T, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Oyama H, Fukayama M, Nakajima Y, Nakajima J. A comparison between 2- and 3-dimensional approaches to solid component measurement as radiological criteria for sublobar resection in lung adenocarcinoma ≤ 2 cm in size. *Surg Today* 2019-10;49(10):828-835.

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）

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）

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。令和2年（2020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4人の大学院生、1人の修士学生、2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回の教室内のプログ्रेस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/）。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- β シグナルによる転写調節とがん悪性化機構」(課題番号15H05774)の支援を受け、TGF- β ファミリーのがんとのかかわりを中心に研究を進めている。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)」(課題番号17H06326)の支援を受け、研究を開始した。

以下に平成31年/令和元年(2019年)度の研究成果を紹介する。

1) 肺動脈性肺高血圧症における BMPRII/ALK-1/SMAD/ATOH8 経路の役割

内皮細胞(EC)における骨形成因子(BMP)シグナル伝達の調節不全は、肺動脈性肺高血圧症(PAH)などの血管疾患に関与する。今回我々は、転写因子 ATOH8 が BMP のシグナル分子 SMAD1/5 の直接標的であり、BMP 依存的に誘導されることを示した。ゼブラフィッシュとマウスにおいて、*Atoh8* 遺伝子の不活性化により、*Alk1* 遺伝子の不活性化でみられるような動脈奇形様の表現型は引き起こされなかった。一方、*Atoh8* 欠損マウスは、肺動脈圧上昇や右室肥大などの、PAH に類似する表現型を示した。さらに、PAH 患者の肺では ATOH8 発現が低下していた。細胞レベルの解析では、ATOH8 は低酸素誘導因子 2 α (HIF-2 α) と相互作用してそのタンパク量を減少させ、低酸素に応答した HIF-2 α 標的遺伝子の誘導を低下させることが明らかとなった。以上から、BMP II 型受容体/ALK-1/SMAD/ATOH8 経路は、肺循環において EC の低酸素応答を減弱させ、PAH 発症の防

止に寄与する可能性があることが示唆された (Morikawa et al. *Sci Signal* 2019)。

2) 神経膠腫幹細胞における BMP 誘導アポトーシスに対するチロシンキナーゼ EPHA6 の協調作用
BMP シグナルは多形性神経膠芽腫 (GBM) の進展に重要な役割を果たす。BMP は、神経膠芽腫始源細胞 (GIC) の分化誘導やアポトーシスを介して、GBM 細胞に対して腫瘍抑制作用を発揮する。しかし、BMP は一部の GIC に対しては腫瘍抑制効果を示さないことが知られている。リン酸化受容体チロシンキナーゼアレイ解析により、一部の GIC において EPHA6 のリン酸化が BMP-2 によって制御されていることを明らかにした。The Cancer Genome Atlas (TCGA) データセットを解析した結果、GBM 患者では正常脳よりも EPHA6 の発現レベルが低いことが明らかになった。さらに、EPHA6 の高発現は GBM 患者の予後の改善と相関していた。EPHA6 の異所性発現は、BMP-2 によって誘導されるアポトーシスに対する感受性を増加させた。EPHA6 と BMP シグナルによるアポトーシス誘導に対する協調効果は、BMP I 型受容体のキナーゼ活性に依存したが、EPHA6 のキナーゼ活性とは依存していなかった。GIC における EPHA6 の過剰発現は、EPHA6 と BMP I 型受容体 ALK-2 との複合体形成を誘導し、GIC における BMP 誘導アポトーシスと相関していた。また、免疫不全マウスに GIC を頭蓋内注射したところ、以上から EPHA6 と BMP-2 の前処理により GBM の腫瘍の進展が抑制され、マウスの生存期間が延長した。EPHA6 は BMP シグナルと協調して GIC のアポトーシス細胞死を誘導し、GBM の腫瘍抑制因子として機能している可能性が示唆された (Raja et al. *Cancer Sci* 2019)。

3) 腫瘍内皮細胞の TGF- β 誘導性内皮-筋線維芽細胞移行における FGF の役割
腫瘍微小環境には、がん細胞、血液・リンパ管、がん関連線維芽細胞 (CAF) など様々な構成要素

が含まれている。CAFは、腫瘍を促進する筋線維芽細胞と腫瘍を抑制する線維芽細胞などから成る。TGF- β は、血管内皮細胞から筋線維芽細胞や非筋線維芽細胞をはじめとする間葉系細胞への分化を誘導することが知られている。近年、FGF2がTGF- β 誘導性の内皮-間葉移行(EndMT)を制御することが報告されているが、異なるタイプの線維芽細胞群の形成のための転写ネットワークを制御するメカニズムは明らかになっていない。我々は、腫瘍内皮細胞(TEC)のTGF- β 誘導性EndMTの制御におけるFGF2の役割を検討した。その結果、FGFシグナルがTGF- β 誘導性の内皮-筋線維芽細胞移行(End-MyoT)を阻害し、収縮性筋線維芽細胞の形成を抑制することを明らかにした。しかし一方で、FGFシグナルはTGF- β と協働して、遊走性や増殖性を有する活性型線維芽細胞の形成を促進することも明らかとなった。FGF2は、様々な間葉系マーカーや増殖因子の転写調節を介して、TECからのTGF- β による筋線維芽細胞および非筋線維芽細胞の形成を調節した。さらに、TGF- β で処理されたTECは、TGF- β やFGF2で処理されたTECと比較して、*in vivo*での腫瘍増殖を促進する能力が高いことが明らかになった。さらに、Elk1はTGF- β により誘導されたミオカルディン関連転写因子A(MRTF-A)による α -平滑筋アクチン(α -SMA)プロモーターの転写活性を阻害することにより、FGF2により誘導されたEnd-MyoTの阻害を制御していることを明らかにした。これらの知見は、TECから筋線維芽細胞と非筋線維芽細胞が形成される過程でTGF- β とFGF2が協調または拮抗し、TGF- β とFGF2のこれらの機能が腫瘍微小環境における間葉系細胞の特徴を決定していることを示唆している(Akatsu et al. Mol Oncol 2019)。

4) 小細胞肺癌と非小細胞肺癌における転写因子TTF-1の結合DNA領域の比較解析
TTF-1(*NKX2-1*遺伝子にコードされる)は、小

細胞肺癌(SCLC)と非小細胞肺癌(NSCLC)の両方でしばしば高発現していることが知られている。TTF-1は、NSCLCにおける上皮間葉移行(EMT)の誘導におけるTGF- β の効果に拮抗する。しかし、TTF-1の機能がSCLCとNSCLCでどのように異なるのかは、まだ解明されていない。我々は、ヒトSCLC細胞株NCI-H209(以下、H209)とヒト肺腺がん細胞株NCI-H441(以下H441)を用いて、ChIP-seq(クロマチン免疫沈降配列解析)とRNA-seq解析を行い、TTF-1結合領域のゲノムワイドな分布とTTF-1が制御する転写プログラムを比較した。H209細胞とH441細胞のTTF-1結合領域は75.0%で異なっており、H209細胞のTTF-1結合領域ではE-boxモチーフが高濃縮されていた。トランスクリプトームプロファイリングにより、TTF-1はH209細胞の神経内分泌分化に関与していることが示された。ASCL1(ASH1としても知られている)は、E-box結合型のbHLH型転写因子であり、SCLCの系統特異的生存がん遺伝子である。我々は、TTF-1とASCL1が共発現してSCLCの標的遺伝子上の隣接部位に結合し、それらの転写を協調的に制御していることを見出した。さらに、TTF-1はBcl-2アポトーシス関連遺伝子ファミリーの発現を制御し、SCLCにおいて抗アポトーシス機能を示した。以上から、TTF-1はASCL1と部分的に協調してSCLCの増殖を促進し、神経内分泌および抗アポトーシス遺伝子の発現に寄与していることが示唆された(Hokari et al. Mol Oncol 2019)。

出版物等

1. Harada, M., Morikawa, M., Ozawa, T., Kobayashi, M., Tamura, Y., Takahashi, K., Tanabe, M., Tada, K., Seto, Y., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2019) Palbociclib enhances activin-SMAD-induced cytostasis in estrogen receptor-positive breast cancer.

- Cancer Science* 110 (1), 209-220. doi: 10.1111/cas.13841.
2. Nakai, Y., Okamoto, K., Terashima, A., Ehata, S., Nishida, J., Imamura, T., Ono, T., and Takayanagi, H. (2019) Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis. *Bone Research* 7, 1. doi: 10.1038/s41413-018-0036-5.
 3. Katsuno, Y., Meyer, D. S., Zhang, Z., Shokat, K. M., Akhurst, R. J., Miyazono, K., and Derynck, R. (2019) Chronic TGF- β exposure drives stabilized EMT, tumor stemness, and cancer drug resistance with vulnerability to bitopic mTOR inhibition. *Science Signaling* 12 (570), pii:eaau8544. doi: 10.1126/scisignal.aau8544.
 4. 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., and Mano, H. (2019) Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Science* 110 (4), 1464-1479. doi: 10.1111/cas.13968.
 5. Sekimata, K., Sato, T., Sakai, N., Watanabe, H., Mishima-Tsumagari, C., Taguri, T., Matsumoto, T., Fujii, Y., Handa, N., Honma, T., Tanaka, A., Shirouzu, M., Yokoyama, S., Miyazono, K., Hashizume, Y., and Koyama, H. (2019) Bis-heteroaryl pyrazoles: Identification of orally bioavailable inhibitors of activin receptor-like kinase-2 (R206H). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* 67 (3), 224-235. doi: 10.1248/cpb.c18-00598.
 6. Taguchi, L., Miyakuni, K., Morishita, Y., Morikawa, T., Fukayama, M., Miyazono, K., and Ehata, S. (2019) c-Ski accelerates renal cancer progression by attenuating transforming growth factor- β signaling. *Cancer Science* 110 (6), 2063-2074. doi: 10.1111/cas.14018.
 7. Akatsu, Y., Takahashi, N., Yoshimatsu, Y., Kimuro, S., Muramatsu, T., Katsura, A., Maishi, N., Suzuki, H.I., Inazawa, J., Hida, K., Miyazono, K., and Watabe, T. (2019) Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- β -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1. *Molecular Oncology* 13 (8), 1706-1724. doi: 10.1002/1878-0261.12504.
 8. Asano, T., Okamoto, K., Nakai, Y., Tsutsumi, M., Muro, R., Suematsu, A., Hashimoto, K., Okamura, T., Ehata, S., Nitta, T., and Takayanagi H. (2019) Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. *Nature Metabolism* 1 (9), 868-875. doi: 10.1038/s42255-019-0104-1.
 9. Itoh, Y., Koinuma, D., Omata, C., Ogami, T., Motizuki, M., Yaguchi, S.I., Itoh, T., Miyake, K., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Saitoh, M., Miyazono, K., and Miyazawa, K. (2019) A comparative analysis of Smad-responsive motifs identifies multiple regulatory inputs for TGF- β transcriptional activation. *The Journal of Biological Chemistry* 294 (42), 15466-15479. doi: 10.1074/jbc.RA119.009877.
 10. Raja, E., Morikawa, M., Nishida, J., Tanabe, R., Takahashi, K., Seeherman, H.J., Saito, N., Todo, T., and Miyazono, K. (2019) Tyrosine kinase Eph receptor A6 sensitizes glioma-initiating cells towards bone

- morphogenetic protein-induced apoptosis. *Cancer Science* 110 (11), 3486-3496. doi: 10.1111/cas.14187.
11. Morikawa, M., Mitani, Y., Holmborn, K., Kato, T., Koinuma, D., Maruyama, J., Vasilaki, E., Sawada, H., Kobayashi, M., Ozawa, T., Morishita, Y., Bessho, Y., Maeda, S., Ledin, J., Aburatani, H., Kageyama, R., Maruyama, K., Heldin, CH., and Miyazono, K. (2019) The ALK-1/SMAD/ATOH8 axis attenuates hypoxic responses and protects against the development of pulmonary arterial hypertension. *Science Signaling* 12 (607), pii: eaay4430. doi: 10.1126/scisignal.aay4430.
 12. Hokari, S., Tamura, Y., Kaneda, A., Katsura, A., Morikawa, M., Murai, F., Ehata, S., Tsutsumi, S., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Kikuchi, T., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2019) Comparative analysis of TTF-1-binding DNA regions in small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. *Molecular Oncology* 14 (2), 277-293. doi: 10.1002/1878-0261.12608.

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）に加え、特任研究員3名（西川、菊地、大木）、学術支援職員2名（阪本、小松）、大学院生9名（Knight、和田、今井、Tahmina、Marrero、武、呉、氷川、丘）、研究生3名（Priscillia、Del Valle Lazarte、Shrestha）の合計21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. 高分子量ヒアルロン酸によるがん抑制的情報伝達経路 Hippo シグナルの活性化

Hippo シグナルはがん抑制的にはたらく情報伝達経路で、細胞増殖やアポトーシスの制御を介して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。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 Yes-associated protein (YAP) と transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (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がん促進的な標的遺伝子を転写活性化する。Hippo シグナル経路は細胞張力、細胞間接触、細胞極性、細胞外基質 (ECM) との接触など様々なイベントを感知するというユニークな特徴を有する。

ヒアルロン酸は細胞外基質の主要成分であり、ヒアルロン酸合成酵素によって合成され、ヒアルロン酸分解酵素 HYAL2 によって分解される。高分子量ヒアルロン酸 (HMW-HA) (分子量 1,000 kDa 以上) は細胞膜上のヒアルロン酸受容体である CD44 に結合することで細胞増殖を抑制し、がん抑制的に機能する。これに対し、HMW-HA が HYAL2 による分解を受けて生成した低分子量ヒアルロン酸 (LMW-HA) (分子量 10-250 kDa) は CD44 に結合することで細胞増殖を促進し、がん促進的に機能する。しかしながら、ヒアルロン酸が分子量の違いによって正反対の生物活性を発揮するメカニズムは不明であった。

本研究では、HMW-HA が CD44 に結合し CD44 を集積化することにより Hippo シグナルを活性化することを見出した。その分子機構として、細胞極性を制御する PAR1b (Partitioning defective-1b)/MARK2 (microtubule affinity-regulating kinase 2) が重要な役割を担うことを明らかにした。Par1b は MST1/2 と複合体を形成し、MST1/2 のリン酸化 (Thr440/Ser444) を介して Hippo シグナルを抑制する。一方、HMW-HA によって CD44 が集積化すると、CD44 の細胞内ドメインに PAR1b が結合する結果、PAR1b-MST1/2 複合体形成が阻害され Hippo シグナルが活性化する。これに対し、LMW-HA は CD44 の集積化を誘導せず、むしろ HMW-HA による CD44 集積化を競合的に阻害することで Hippo シグナルを不活性化することを見出した。これらの結果から、ヒアルロン酸が分子量の違いに

よって細胞増殖を正反対に制御するメカニズムが明らかになった。

さらに、培養細胞を用いた実験で得られた一連の知見について臨床的妥当性を検討した。悪性度の高い乳がんとして知られるトリプルネガティブ乳がんにおいて HYAL2 が高レベルに発現していることに加え、HYAL2 の高発現に一致して YAP が核内に蓄積していることを示した。また、TCGA の乳がんデータを使用して無病生存期間を解析した結果、HYAL2 発現レベルが高いトリプルネガティブ乳がん患者は低発現群と比較して予後不良であることを明らかにした。さらに、マウスを用いた腫瘍移植実験において、HYAL2 の過剰発現により HMW-HA の分解を通して Hippo シグナルが阻害され腫瘍性が著しく亢進することを実証した。従って、HMW-HA による Hippo シグナル活性化機構の破綻が細胞がん化に繋がることが示された。

2. 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

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こされると理解されている。これまでに当教室では、Parafibromin が β -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 β -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 β -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る。

出版物等

1. Hatakeyama, M. Malignant *Helicobacter pylori*-associated diseases: Gastric cancer and MALT lymphoma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1-15 (2019)
2. Ooki, T., Murata-Kamiya, N., Takahashi-Kanemitsu, A., Wu, W. and Hatakeyama, M. High-molecular-weight hyaluronan is a Hippo pathway ligand that directs cell density-dependent growth inhibition via PAR1b. *Dev. Cell* 49(4): 590-604 (2019)
3. Knorr, J., Ricci, V., Hatakeyama, M., Backert, S. Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors: Is CagA a toxin or not?. *Trends in Microbiol.* 27(9): 731-8 (2019)
4. Yachida, S., Mizutani, S., Shiroma, H., Shiba, S., Nakajima, T., Sakamoto, T.,

-
- Watanabe, H., Masuda, K., Nishimoto, Y., Kubo, M., Hosoda, F., Rokutan, H., Matsumoto, M., Takamaru, H., Yamada, M., Matsuda, T., Iwasaki, M., Yamaji, T., Yachida, T., Soga, T., Kurokawa, K., Toyoda, A., Ogura, Y., Hayashi, T., Hatakeyama, M., Nakagama, H., Saito, Y., Fukuda, S., Shibata, T., Yamada, T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat. Med.* 25(6): 968-76 (2019)
5. Tsugawa, H., Kato, C., Mori, H., Matsuzaki, J., Kameyama, K., Saya, H., Hatakeyama, M., Suematsu, M., Suzuki, H. Cancer Stem-Cell Marker CD44v9-Positive Cells Arise From *Helicobacter pylori*-Infected CAPZA1-overexpressing cells. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 8(3): 319-334 (2019)

感染制御学

教授

森屋恭爾

講師

原田壮平

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、講師1、助教5、技術補佐員1、事務補佐員1、検査技師12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：微生物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。

11) 新興感染症に対する病院対応の立案: 近年は、新興感染症に対する病院の対応の立案が重要な役割の一つとなっている。2020 年 1 月以降は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対応が当講座の重要な任務の一つとなっている。

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

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・分子疫学に関する研究
- 11) Clostridioides difficile 感染症の疫学的解析
- 12) 高病原性肺炎桿菌感染症の臨床像および分子疫学に関する研究

出版物等

1. Wakabayashi Y, Jubishi D, Okamoto K, Ikeda M, Tatsuno K, Mizoguchi M, Sato T, Okugawa S, Moriya K. A rare case of a prostatic abscess, bacteremia and chronic granulomatous disease associated with

- Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother*. 2019;25(5):365-367.
2. Yamamoto S, Okamoto K, Okugawa S, Moriya K. *Fusobacterium necrophorum* septic pelvic thrombophlebitis after intrauterine device insertion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):122-123.
 3. Miyashita H, Okamoto K, Kobayashi T, Wakabayashi Y, Kitaura S, Ikeuchi K, Ishigaki K, Nakai Y, Okugawa S, Koike K, Moriya K. Bacterial peritonitis in a patient with malignant ascites caused by pancreatic carcinoma: Case report and review of literature. *J Infect Chemother*. 2019;25(6):473-476.
 4. Kado A, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Ikeuchi K, Okushin K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. Noninvasive diagnostic criteria for nonalcoholic steatohepatitis based on gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells. *J Gastroenterol*. 2019;54(8):730-741.
 5. Muto Y, Moroishi T, Ichihara K, Nishiyama M, Shimizu H, Eguchi H, Moriya K, Koike K, Mimori K, Mori M, Katayama Y, Nakayama KI. Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. *J Exp Med*. 2019;216(4):950-965.
 6. Wang X, Tanaka N, Hu X, Kimura T, Lu Y, Jia F, Sato Y, Nakayama J, Moriya K, Koike K, Aoyama T. A high-cholesterol diet promotes steatohepatitis and liver tumorigenesis in HCV core gene transgenic mice. *Arch Toxicol*. 2019;93(6):1713-1725.
 7. Harada S, Aoki K, Okamoto K, Kinoshita O, Nawata K, Ishii Y, Tateda K, Sasaki M, Saga T, Doi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Ono M. Left ventricular assist device-associated endocarditis involving multiple clones of *Staphylococcus aureus* with distinct antimicrobial susceptibility patterns. *Int J Infect Dis*. 2019;84:44-47.
 8. Hu X, Wang X, Jia F, Tanaka N, Kimura T, Nakajima T, Sato Y, Moriya K, Koike K, Gonzalez FJ, Nakayama J, Aoyama T. A trans-fatty acid-rich diet promotes liver tumorigenesis in HCV core gene transgenic mice. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):159-170.
 9. Midorikawa Y, Takayama T, Nakayama H, Higaki T, Moriguchi M, Moriya K, Kanda T, Matsuoka S, Moriyama M. Prior hepatitis B virus infection as a co-factor of chronic hepatitis C patient survival after resection of hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):147.
 10. Okamoto K, Asano S, Yamamoto T, Toyono T, Yamaguchi R, Okada Y, Okugawa S, Suzuki H, Moriya K, Aihara M. Poor penetration of cefcapene into aqueous humor after oral administration of cefcapene pivoxil to patients undergoing cataract surgery. *J Infect Chemother*. 2020;26(2):312-315.
 11. Enooku K, Tsutsumi T, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Uchino K, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Koike K. Hepatic FATP5 expression is associated with histological progression and loss of hepatic fat in NAFLD patients. *J Gastroenterol*. 2020;55(2):227-243.
 12. Nakamura M, Tsukada H, Seki G, Satoh N, Mizuno T, Fujii W, Horita S, Moriya K, Sato Y, Kume H, Nangaku M, Suzuki M. Insulin promotes sodium transport but suppresses gluconeogenesis via distinct cellular pathways in human and rat renal proximal tubules. *Kidney Int*. 2020;97(2):316-326.
 13. Endo Y, Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M, Higurashi Y, Sato T, Yatomi Y, Moriya K, Yoneyama A. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass

-
- spectrometry can be used to identify *Helicobacter cinaedi*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;96(3):114964.
14. Shiraya T, Araki F, Ueta T, Fukunaga H, Totsuka K, Arai T, Uemura A, Moriya K, Kato S. Ursodeoxycholic Acid Attenuates the Retinal Vascular Abnormalities in Anti-PDGFR- β Antibody-Induced Pericyte Depletion Mouse Models. *Sci Rep.* 2020;10(1):977.
 15. Mizoguchi M, Matsumoto Y, Saito R, Sato T, Moriya K. Direct antibiotic susceptibility testing of blood cultures of gram-negative bacilli using the Drug Susceptibility Testing Microfluidic (DSTM) device. *J Infect Chemother.* 2020;26(6):554-562.
 16. Tatsuno K, Ikeda M, Wakabayashi Y, Yanagimoto S, Okugawa S, Moriya K. Clinical Features of Bloodstream Infections Associated with Peripheral Versus Central Venous Catheters. *Infect Dis Ther.* 2019;8(3):343-352.

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。2019年度は非常勤講師として、大阪大学の坂口志文教授、東京大学医科学研究所の清野宏教授、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

骨格系と免疫系は様々な制御分子を共有するのみならず、様々な生理的および病的環境下において常に相互に影響し合う関係にあり、「骨免疫システム」と呼ぶべき複雑な制御系を築き上げている (Tsukasaki & Takayanagi *Nat Rev Immunol.* 2019)。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

におこ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 $\gamma\delta$ T 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)。RANKL は膜結合型と可溶型の二つの形態をとるという特徴を持つ。主に膜結合型 RANKL が生理的な機能を担う一方で、可溶型 RANKL は、がんの骨転移を誘導するという重要な病理的意義があることを示した (Asano et al., Nat Metab. 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 (正の選別) と自己反応性 T 細胞の除去 (負の選別) 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 細胞のレパトア選別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 細胞のレパトア選別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。

近年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 γ 鎖 (γc) 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 γ 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., Nat 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 κ B ζ 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., Nat 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 細胞の発生機序を解明するため、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。髄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. Asano T, Okamoto K, Nakai Y, Tsutsumi M, Muro R, Suematsu A, Hashimoto K, Okamura T, Ehata S, Nitta T, Takayanagi H. Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. *Nat Metab*, 1: 9 (2019)
2. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 19: 626-642 (2019)
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30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（特任教授1、特任准教授2、特任助教6）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・デュアルエネルギー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、腎動静態、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 (18F) 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・胸腹骨盤部画像診断、IVR、造影剤、放射線治療等の各分野において最新の話題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非侵襲的白質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、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用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) Amemiya S, Yamashita H, Takao H, Abe O. Integrated multi-echo denoising strategy improves identification of inherent language laterality. *Magn Reson Med* 81(5): 3262-71, 2019
- 2) Amemiya S, Takao H, Abe O. Global vs. Network-Specific Regulations as the Source of Intrinsic Coactivations in Resting-State Networks. *Front Syst Neurosci* 13: 65, 2019
- 3) Amemiya S, Mori H, Takao H, Abe O. Association of volume of self-directed versus assigned interpretive work with diagnostic performance of radiologists: an observational study. *BMJ Open* 9(12): e033390, 2019
- 4) Andica C, Hagiwara A, Kamagata K, Yokoyama K, Shimoji K, Saito A, Takenaka Y, Nakazawa M, Hori M, Cohen-Adad J, Takemura MY, Hattori N, Aoki S. Gray Matter Alterations in Early and Late Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Evaluated with Synthetic Quantitative Magnetic Resonance Imaging. *Sci Rep* 9(1): 8147, 2019
- 5) 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* 46(4): 268-75, 2019
- 6) Andica C, Hagiwara A, Hori M, Haruyama T, Fujita S, Maekawa T, Kamagata K, Yoshida MT, Suzuki M, Sugano H, Arai H, Aoki S. Aberrant myelination in patients with Sturge-Weber syndrome analyzed using synthetic quantitative magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 61(9): 1055-66, 2019
- 7) Aoki S, Yamashita H, Takahashi W, Nawa K, Ota T, Imae T, Ozaki S, Nozawa Y, Nakajima J, Sato M, Anraku M, Nitadori J, Karasaki T, Abe O, Nakagawa K. Salvage stereotactic body radiotherapy for post-operative oligo-recurrence of non-small cell lung cancer: A single-institution analysis of 59 patients. *Oncol Lett*: Epub ahead of print, 2020
- 8) 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
- 9) 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. Signal Intensity within Cerebral Venous Sinuses on Synthetic MRI. *Magn Reson Med Sci* 19(1): 56-63, 2020
- 10) Enomoto A, Fukasawa T, Tsumoto H, Karube M, Nakagawa K, Yoshizaki A, Sato S, Miura Y, Miyagawa K. Prevention of calpain-dependent degradation of STK38 by MEKK2-mediated phosphorylation. *Sci Rep* 9(1): 16010, 2019
- 11) Fujita S, Nakazawa M, Hagiwara A, Ueda R, Horita M, Maekawa T, Irie R, Andica C, 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 18(4): 260-4, 2019
- 12) Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, Andica C, Maekawa T, Irie R, Takemura M, Kumamaru K, Wada A, Suzuki M, Ozaki Y, Abe O, Aoki S.
Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study.
Magn Reson Imaging 63: 235-43, 2019
- 13) Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, Goto M, Takuya H, Takasu K, Andica C, Maekawa T, Takemura MY, Irie R, Wada A, Suzuki M, Aoki S.
3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: Scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images.
J Magn Reson Imaging 50(6): 1834-42, 2019
- 14) Fujita S, Hagiwara A, Otsuka Y, Hori M, Takei N, Hwang Ken-pin, Irie R, Andica C, Kamagata K, Akashi T, Kumamaru KK, Suzuki M, Wada A, Abe O, Aoki S.
Deep Learning Approach for Generating MRA Images From 3D Quantitative Synthetic MRI Without Additional Scans.
Invest Radiol: Epub ahead of print, 2020
- 15) Fujita S, Hagiwara A, Aoki S, Abe O.
Synthetic MRI and MR fingerprinting in routine neuroimaging protocol: What's the next step?
J Neuroradiol 47(2): 134-5, 2020
- 16) Gono W, Hayashi TY, Hayashi N, Abe O.
Association between chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia and pancreatic ductal anomalies: a magnetic resonance cholangiopancreatography study.
Abdom Radiol (NY) 44(7): 2494-500, 2019
- 17) Gono W, Okuma H, Hayashi TY, Akahane M, Nakai Y, Tateishi R, Mizuno S, Suzuki Y, Mitsuda M, Matsuda K, Nakagawa K, Isayama H, Miyagawa K, Koike K, Abe O.
Development of pancreatic cancer during observation for hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study.
Saudi J Gastroenterol 25(6): 390-6, 2019
- 18) Goto M, Karima R, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Aoki S, Abe O.
Measured volumes using segmented tissue probability data obtained using statistical parametric mapping 12 were not influenced by the contrasts of analyzed images.
J Clin Neurosci: Epub ahead of print, 2020
- 19) Goto M, Hagiwara A, Fujita S, Hori M, Kamagata K, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H.
Influence of Mild White Matter Lesions on Voxel-based Morphometry.
Magn Reson Med Sci: Epub ahead of print, 2020
- 20) Goto M, Hagiwara A, Kato A, Fujita S, Hori M, Kamagata K, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H.
Effect of changing the analyzed image contrast on the accuracy of intracranial volume extraction using Brain Extraction Tool 2.
Radiol Phys Technol 13(1): 76-82, 2020
- 21) Haga A, Takahashi W, Aoki S, Nawa K, Yamashita H, Abe O, Nakagawa K.
Standardization of imaging features for radiomics analysis.
J Med Invest 66(1.2): 35-7, 2019
- 22) Hagiwara A, Kamagata K, Shimoji K, Yokoyama K, Andica C, Hori M, Fujita S, Maekawa T, Irie R, Akashi T, Wada A, Suzuki M, Abe O, Hattori N, Aoki S.
White Matter Abnormalities in Multiple Sclerosis Evaluated by Quantitative

- Synthetic MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging.
AJNR Am J Neuroradiol 40(10): 1642-8, 2019
- 23) Hagiwara A, Fujita S, Ohno Y, Aoki S. Variability and Standardization of Quantitative Imaging: Monoparametric to Multiparametric Quantification, Radiomics, and Artificial Intelligence.
Invest Radiol: Epub ahead of print, 2020
- 24) Hanaoka S, Nomura Y, Takenaga T, Murata M, Nakao T, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Abe O, Shimizu A. HoTPiG: a novel graph-based 3-D image feature set and its applications to computer-assisted detection of cerebral aneurysms and lung nodules.
Int J Comput Assist Radiol Surg 14(12): 2095-107, 2019
- 25) Hatayama K, Goto S, Yashiro M, Mori H, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Zuzan T, Inoue M. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting.
IDCases 17: e00549, 2019
- 26) 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
- 27) Hong SH, Goo HW, Maeda E, Choo KS, Tsai IC; Asian Society of Cardiovascular Imaging Congenital Heart Disease Study Group. User-Friendly Vendor-Specific Guideline for Pediatric Cardiothoracic Computed Tomography Provided by the Asian Society of Cardiovascular Imaging Congenital Heart Disease Study Group: Part 1. Imaging Techniques.
Korean J Radiol 20(2): 190-204, 2019
- 28) Hoshiai S, Masumoto T, Hanaoka S, Nomura Y, Mori K, Hara T, Saida T, Okamoto Y, Minami M. Clinical usefulness of temporal subtraction CT in detecting vertebral bone metastases.
Eur J Radiol 118: 175-80, 2019
- 29) Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, Iwata K, Wada A, Abe O, Wang K, Svensson P. An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives.
J Oral Rehabil 46(6): 574-87, 2019
- 30) Inui S, Kondo H, Yamamoto M, Inoue M, Onozawa S, Furui S, Oba H. Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Portal Vein Recanalization for Chronic Portal Vein Obstruction.
J Vasc Interv Radiol 30(10): 1628-31, 2019
- 31) Inui S, Sakurai K, Hashizume Y. Voxel-Based Morphometry Analysis of Structural MRI for Differentiation Between Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease [Letter].
Neuropsychiatr Dis Treat 16: 179-80, 2020
- 32) Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, Umeda S, Uwabe Y. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
Radiology: Cardiothoracic Imaging: Epub ahead of print, 2020
- 33) Irie R, Otsuka Y, Hagiwara A, Kamagata K, Kamiya K, Suzuki M, Wada A, Maekawa T, Fujita S, Kato S, Nakajima M, Miyajima M, Motoi Y, Abe O, Aoki S. A Novel Deep Learning Approach with a 3D Convolutional Ladder Network for Differential Diagnosis of Idiopathic Normal

- Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's Disease.
Magn Reson Med Sci: Epub ahead of print, 2020
- 34) Ito T, Hanafusa N, Iwase S, Noiri E, Nangaku M, Nakagawa K, Miyagawa K. Ascitic IL-10 Concentration Predicts Prognosis of Patients Undergoing Cell-Free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy.
Ther Apher Dial: Epub ahead of print, 2019
- 35) Iwashiro N, Takano Y, Natsubori T, Aoki Y, Yahata N, Gonoi W, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Aberrant attentive and inattentive brain activity to auditory negative words, and its relation to persecutory delusion in patients with schizophrenia.
Neuropsychiatr Dis Treat 15: 491-502, 2019
- 36) Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing.
Cancer Sci 110(8): 2652-7, 2019
- 37) 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
- 38) Kamiya K, Abe O. Imaging of Posttraumatic Stress Disorder.
Neuroimaging Clin N Am 30(1): 115-23, 2020
- 39) Kano Y, Inui S, Oguri T, Kato H, Yuasa H, Morimoto S, Sakurai K. Utility of T2-weighted high-resolution vessel wall imaging for the diagnosis of isolated posterior inferior cerebellar artery dissection at acute and early subacute stages.
J Neurol Sci: Epub ahead of print, 2020
- 40) Katano A, Yamashita H, Nakagawa K. Successful definitive concurrent chemoradiotherapy in a patient with esophageal cancer and Child-Pugh B cirrhosis of the liver.
J Cancer Res Ther 15(1): 255-7, 2019
- 41) Kida S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Nakamoto T, Ozaki S, Ohta T, Nozawa Y, Nakagawa K. Visual enhancement of Cone-beam CT by use of CycleGAN.
Med Phys 47(3): 998-1010, 2020
- 42) Kiryu S, Yasaka K, Akai H, Nakata Y, Sugomori Y, Hara S, Seo M, Abe O, Ohtomo K. Deep learning to differentiate parkinsonian disorders separately using single mid-sagittal MR imaging: a proof of concept study.
Eur Radiol 29(12): 6891-9, 2019
- 43) Kodama S, Shirota Y, Hagiwara A, Otsuka J, Sato K, Sugiyama Y, Mori H, Watanabe M, Hamada M, Toda T. Multinodular and vacuolating neuronal tumor (MVNT): A presumably incidental and asymptomatic case in an intractable epilepsy patient.
Clin Neurophysiol Pract 4: 164-7, 2019
- 44) 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 29(6): 2524-32, 2019
- 45) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N,

Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R, COCORO.

White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals.

Mol Psychiatry: Epub ahead of print, 2019

46) Kunimatsu A, Yasaka K, Akai H, Kunimatsu N, Abe O.

MRI findings in posttraumatic stress disorder.

J Magn Reson Imaging: Epub ahead of print, 2019

他 52 編、合計 98 編を出版。詳細は

<http://www.ut-radiology.umin.jp/publication/2018.html>

を参照のこと。

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、各自の研究成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 Ca²⁺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 Ca²⁺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- β -cyclodextrin (M β 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. Kamiya A, and Yamamoto K. A biomechanically derived minimum work model of the fish gill lamellar system exhibits its exquisite morphological arrangement and perfusate regulation for oxygen uptake from water. *J. Biomech.* 88:155-163, 2019.
2. Yoshida K, Tajima M, Nagano T, Obayashi K, Ito M, Yamamoto K, Matsuoka I. Co-stimulation of purinergic P2X₄ and prostanoid EP₃ receptors triggers synergistic degranulation in mouse bone marrow-derived mast cells. *Int. J. Mol. Sci.* 20:5157-5171, 2019.
3. 山本 希美子、安藤 譲二、血管のメカノセンシング、細胞、51:644-648, 2019.

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、2019年度末現在、博士研究員1名、博士課程学生7名、修士課程学生2名、医学部学部生1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ス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。2019年度において、我々は、食道がんを検出する赤色蛍光プローブ、前立腺特異的膜抗原(PSMA) 検出蛍光プローブ、アビジン-プロテ

アーゼ検出プローブのコンジュゲートによる新規がんイメージング手法、標的細胞を1細胞レベルで殺傷する光増感プローブ、高感度かつ安定なシアリダーゼ活性検出プローブなどの開発について報告した。以下に詳細を述べる。

食道がんを検出する赤色蛍光プローブとしては、当研究室で開発した赤色蛍光色素母核である SiR600 に、dipeptidylpeptidase-IV(DPP-IV)の基質を結合したプローブ、EP-2OMe SiR600 を開発した。酵素との反応前後での色素の蛍光特性を、光誘起電子移動によって精密に制御することで、酵素との反応前後で極めて大きなシグナルの activation を起こすことが可能になり、食道がん患者からの生検体に本プローブを散布することで、高感度ながん検出が可能であることを示した。(出版物 1)

前立腺特異的膜抗原(PSMA, カルボキシダーゼ活性を有する) 検出蛍光プローブの開発に当たって、我々はまず、PSMA の基質となる aryl glutamate を、アゾホルミルリンカーを介して蛍光団近傍のベンゼン環に結合すると、ベンゼン環部位の LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) エネルギーレベルが十分に低下するため、光誘起電位移動によって、蛍光を消光できること

を見出した。さらに、PMSA と反応することで、aryl glutamate の脱離、脱窒素を介して強蛍光性の蛍光団が生成し、大きく蛍光シグナルが上昇することが確認され、PSMA を検出する蛍光プローブを開発することに成功した。本プローブは、PSMA の活性を検出する first-in-class の蛍光プローブであり、前立腺がん患者由来の臨床検体を用いてがん検出が可能であったことから、手術中の前立腺がんの蛍光検出への道が切り開かれたといえる。また、本プローブの設計原理は、検出が難しいカルボキシペプチダーゼ全般の検出へ向け有用な可能性があり、この点においても価値があると考えられる。(出版物 2)

アビジン-プロテアーゼ検出小分子プローブのコンジュゲートによる新規がんイメージング手法に関しては、細胞表面のレクチンに結合するタンパク質であるアビジンに、特定のがん細胞で高発現するペプチダーゼの一種であるロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) を認識する小分子蛍光プローブである Leu-HMRG を結合したプローブを開発した。卵巣がんの腹膜播種マウスモデルを用いて、高い signal to noise ratio (S/N 比) でがんを可視化可能であることを示した。(出版物 3)

標的細胞を 1 細胞レベルで殺傷する光増感プローブに関しては、我々がこれまでに開発してきた、酵素反応によって蛍光性と細胞内のタンパク質との反応性を同時に獲得して酵素活性の 1 細胞レベルでの検出を可能とする蛍光プローブのデザインを、光照射によって一重項酸素を発生する光増感剤へと応用することで、 β -galactosidase 活性を有する細胞を、1 細胞レベルの解像度で特異的に殺傷する、SPiDER-killer- β -gal を開発することに成功した。本プローブは、動物の発生段階など、複雑な細胞間ネットワークが重要な役割を果たす生物学的過程において、特定の細胞が果たす役割を解析するための cell ablation 実験などにおいて、特に有用なツールとなる可能性がある。(出版物

4)

高感度なシアリダーゼ活性検出プローブは、当研究室で開発された蛍光団である HMRef に基質認識部位を結合し、反応前後でのスピロ環化平衡を精緻にコントロールすることで開発した。この際、基質部位と蛍光団の間に自己分解性リンカーを挟むことで、プローブの安定化や、それに伴うターゲット酵素の高感度な検出が可能になった。シアリダーゼは、種々のがんや、感染症を誘発するバクテリアなどで高発現することが知られており、これらの疾患の高感度な検出を可能にするうえで、有用になる可能性がある。(出版物 5)

その他、学内外の研究者との共同研究を複数実施・発表した (出版物 6-7)

出版物等

1. A. Ogasawara, M. Kamiya, K. Sakamoto, Y. Kuriki, K. Fujita, T. Komatsu, T. Ueno, K. Hanaoka, H. Onoyama, H. Abe, Y. Tsuji, M. Fujishiro, K. Koike, M. Fukayama, Y. Seto, Y. Urano, Red Fluorescence Probe Targeted to Dipeptidylpeptidase-IV for Highly Sensitive Detection of Esophageal Cancer, *Bioconjugate Chem.* 30 (2019) 1055-1060..
2. M. Kawatani, K. Yamamoto, D. Yamada, M. Kamiya, J. Miyakawa, Y. Miyama, R. Kojima, T. Morikawa, H. Kume, Y. Urano, Fluorescence Detection of Prostate Cancer by an Activatable Fluorescence Probe for PSMA Carboxypeptidase Activity, *J. Am. Chem. Soc.* 141 (2019) 10409-10416.
3. K. Yamamoto, M. Kamiya, Y. Urano, Highly sensitive fluorescence imaging of cancer with avidin-protease probe conjugate, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 29 (2019) 126663.
4. M. Chiba, M. Kamiya, K. Tsuda-Sakurai, Y. Fujisawa, H. Kosakamoto, R. Kojima, M. Miura, Y. Urano, Activatable Photosensitizer for Targeted Ablation of

- lacZ-Positive Cells with Single-Cell Resolution, *ACS Cent. Sci.* 5 (2019) 1676-1681.
5. C. Rivas, M. Kamiya, Y. Urano, A novel sialidase-activatable fluorescence probe with improved stability for the sensitive detection of sialidase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 30 (2020) 126860.
 6. T. Akashi, H. Isomoto, K. Matsushima, M. Kamiya, T. Kanda, M. Nakano, T. Onoyama, M. Fujii, J. Akada, Y. Akazawa, K. Ohnita, F. Takeshima, K. Nakao, Y. Urano, A novel method for rapid detection of a *Helicobacter pylori* infection using a gamma-glutamyltranspeptidase-activatable fluorescent probe, *Sci. Rep.* 9 (2019) 9467.
 7. K. Yamamoto, S. Ohnishi, T. Mizushima, J. Kodaira, M. Ono, Y. Hatanaka, K.C. Hatanaka, Y. Kuriki, M. Kamiya, N. Ehira, K. Shinada, H. Takahashi, Y. Shimizu, Y. Urano, N. Sakamoto, Detection of early adenocarcinoma of the esophagogastric junction by spraying an enzyme-activatable fluorescent probe targeting Dipeptidyl peptidase-IV, *BMC Cancer* 20 (2020) 64.

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に変動する。 $1/R$ 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 (ΔP 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. Osamu Fukayama, Naoki Sudo, and Takashi Isoyama, Leading a Rat along a Moving Virtual Reward Circle with "Rattractor", a Closed-loop Deep-Brain Stimulator. 9th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering San Francisco, CA, USA, 2019; 1195-1198.

統合ゲノム学

教授

織田 克利

はじめに

統合ゲノム学分野は2020年1月16日付で設置され、生体物理医学専攻（医用生体工学講座）に属し、ゲノム学を基礎医学の視点のみならず、実地臨床に還元していけるよう、幅広い形で研究、診療、教育を推進していくこと目標としている。がんゲノム医療をはじめ、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析技術の進歩は目覚ましく、「基礎研究」としての比重が高かった「ゲノム学」を医療に還元しやすい時代となっている。そのため、臨床系教室として、附属病院ゲノム診療部における診療活動でも中心的な役割を果たすことが求められる。「基礎研究」で得られる知見をもとに、「臨床研究（トランスレーショナルリサーチ、先進医療、患者申出療養等を含む）」、「診療」、人材育成を含めた「教育」と有機的に結びつけていくことで、ゲノム学そのものの発展に寄与していくことが教室としての使命と考えている。

統合ゲノム学の居室、研究室は、中央棟南1階と管理研究棟地下1階に位置する。設置されたばかりの教室ではあるが、専任教授1名に加え、2020年度からは准教授1名（牛久綾）、認定遺伝カウンセラー2名、研究生とともに、研究室としての活動を本格化させる予定である。以下に当教室の教育、研究、診療の展望について述べる。

教育

卒業教育では、2020年度よりM1学生に対する病理学総論講義を担当する。その他、ゲノム学の

観点で統合的な領域の講義も担当する。Elective Clerkshipにおいても受入れを開始予定である。次世代シーケンサーを有する研究室での実習、ゲノムデータ解析、がんゲノム医療における症例検討、様々な遺伝性疾患に関する遺伝カウンセリングへの陪席等、多岐にわたるプログラムを計画している。

卒業教育においては、大学院生等の研究生の受入れのほか、がんゲノム医療の習熟を志す若手医師を研修生として受け入れる予定である。今後は様々な専門分野においてゲノム学のエキスパートが求められる時代になると予想され、卒業後の研修体制の充実も極めて重要なテーマと考えている。

研究

当教室では、臨床に従事する医師ならではの発想をもとに、臨床検体を用いたゲノム解析、分子標的治療法の探索、治療感受性バイオマーカーの開発、形態学とゲノムデータとの融合といったテーマで研究を進めていく。これまでの研究実績の例を以下に示す。

①がんのゲノム解析

- 全ゲノム解析 / 全エクソン解析 / がん遺伝子パネル解析
- 染色体コピー数解析、発現アレイ、メチル化解析
- Liquid Biopsy（血液の他、腹水を含む）を用いたゲノム解析
- 遺伝性・家族性腫瘍に関わる遺伝子解析

②分子標的治療薬の抗腫瘍効果

- a. PI3K/mTOR 経路阻害剤
- b. DNA 修復経路(PARP など)阻害剤
- c. MDM2 阻害剤
- d. ヒストンメチル化酵素阻害剤

③バイオマーカーの開発

- a. PARP 阻害剤の感受性予測因子
- b. 免疫チェックポイント阻害剤の感受性予測因子の測定系
- c. 細胞周期に関わる酵素活性による予後予測
- d. RNA パネルによる発現シグネチャー等を用いた層別化

診 療

主としてゲノム診療部として行っている (333 参照)。ここでは、臨床研究としてのこれまでの取り組みを紹介する。

①先進医療 B (研究代表機関)

がん遺伝子パネル検査「Todai OncoPanel」の臨床性能試験 (2018 年 8 月から 2020 年 1 月まで。200 例登録終了) (UMIN000033647)

②医師主導治験 (研究代表機関)

統合型ゲノム解析によるトランスレーショナルリサーチを用いた、高異型度卵巣癌患者を対象としたオラパリブ維持療法に関する多施設共同第 II 相臨床試験 (全エクソン解析によるオラパリブ維持療法の多施設共同第 II 相臨床試験) (JapicCTI-184036)

③患者申出療養制度

特定臨床研究「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養 (NCCH1901)」に参加。 (jRCTs031190104)

出版物等 (2019)

1. Kawata Y, Nagasaka K, Matsumoto Y, Oda K, Tanikawa M, Sone K, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Arimoto T, Osuga Y, Fujii T. Usefulness of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy in the therapeutic management of advanced ovarian cancer patients with massive ascites. *Int J Clin Oncol* 2019;24(4):420-7.
2. Akino N, Wada-Hiraike O, Isono W, Terao H, Honjo H, Miyamoto Y, Tanikawa M, Sone K, Hirano M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Oda K, Fujii T, Osuga Y. Activation of Nrf2/Keap1 pathway by oral Dimethylfumarate administration alleviates oxidative stress and age-associated infertility might be delayed in the mouse ovary. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;17(1):23.
3. Bagnoli M, Shi TY, Gourley C, Speiser P, Reuss A, Nijman HW, Creutzberg CL, Scholl S, Negrouk A, Brady MF, Hasegawa K, Oda K, McNeish IA, Kohn EC, Oza AM, MacKay H, Millan D, Bennett K, Scott C, Mezzanzanica D. Gynecological Cancers Translational, Research Implementation, and Harmonization: Gynecologic Cancer InterGroup Consensus and Still Open Questions. *Cells* 2019;8(3).
4. 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;110(4):1464-79.
5. Kukita A, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Komatsu M, Wada M, Honjoh H, Kawata Y, Kojima M, Oki S, Sato M, Asada K, Taguchi A, Miyasaka A, Tanikawa M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. Histone methyltransferase SMYD2 selective inhibitor LLY-507 in combination with poly ADP ribose polymerase inhibitor has therapeutic potential against high-grade serous ovarian carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;513(2):340-6.
 6. Kojima M, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Oki S, Kukita A, Machino H, Honjoh H, Kawata Y, Kashiyama T, Asada K, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. The histone methyltransferase WHSC1 is regulated by EZH2 and is important for ovarian clear cell carcinoma cell proliferation. *BMC Cancer* 2019;19(1):455.
 7. Tsuruga T, Hirata T, Akiyama I, Matsumoto Y, Oda K, Fujii T, Osuga Y. Mixed endometrioid and clear cell carcinoma arising from laparoscopic trocar site endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45(8):1613-8.
 8. Takeuchi M, Nagasaka K, Yoshida M, Kawata Y, Miyagawa Y, Tago S, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Ayabe T, Kim SH, Fujii T. On-chip immunofluorescence analysis of single cervical cells using an electroactive microwell array with barrier for cervical screening. *Biomicrofluidics* 2019;13(4):044107.
 9. Makii C, Ikeda Y, Oda K, Uehara Y, Nishijima A, Koso T, Kawata Y, Kashiyama T, Miyasaka A, Sone K, Tanikawa M, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Kawana K, Hasegawa K, Fujiwara K, Aburatani H, Osuga Y, Fujii T. Anti-tumor activity of dual inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase and MDM2 against clear cell ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):331-9.
 10. Aotsuka A, Matsumoto Y, Arimoto T, Kawata A, Ogishima J, Taguchi A, Tanikawa M, Sone K, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Interleukin-17 is associated with expression of programmed cell death 1 ligand 1 in ovarian carcinoma. *Cancer Sci* 2019;110(10):3068-78.
 11. Takeuchi M, Tanikawa M, Nagasaka K, Oda K, Kawata Y, Oki S, Agapiti C, Sone K, Miyagawa Y, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Kuramoto H, Ayabe T, Osuga Y, Fujii T. Anti-Tumor Effect of Inhibition of DNA Damage Response Proteins, ATM and ATR, in Endometrial Cancer Cells. *Cancers* 2019;11(12).
 12. Inoue S, Hirota Y, Ueno T, Fukui Y, Yoshida E, Hayashi T, Kojima S, Takeyama R, Hashimoto T, Kiyono T, Ikemura M, Taguchi A, Tanaka T, Tanaka Y, Sakata S, Takeuchi K, Muraoka A, Osuka S, Saito T, Oda K, Osuga Y, Terao Y, Kawazu M, Mano H. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun* 2019;10(1):5785.
 13. Ando M, Kobayashi H, Shinozaki-Ushiku A, Chikuda H, Matsubayashi Y, Yoshida M, Saito Y, Kohsaka S, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Yamasoba T. Spinal solitary fibrous tumor of the neck: Next-generation sequencing-based analysis of genomic aberrations. *Auris Nasus Larynx* 2019;S0385-8146(19)30932-0

神経病理学

教授

岩坪 威

助教

山田 薫

井原涼子

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 β アミロイド蓄積機構に関する研究

アミロイド β 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 β -secretase, γ -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 γ -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 γ -cleavage に影響を与え、蓄積性の高い A β 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 β 、ことに A β 42 の重要性を示すとともに、プレセニリンと APP, γ -secretase の関連を指摘した。 γ -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 γ 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 γ -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 β 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 β 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 がアミロイド斑の形態形成に影響を与えることを *in vivo* 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 α -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 α -synuclein を同定した。 α -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 α -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 α -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 α -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 γ セクレターゼ阻害薬、A β 免疫療法などのアルツハイマー病根本治療法の実現、すなわち臨床治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 治験の実現可能性を支持する知見を広めた。またプレクリニカル AD の治験参加を進めるために J-TRC 研究を推進している。

出版物等

- 1) Ishida T, Tokuda K, Hisaka A, Honma M, Iwatsubo T, Moritoyo T, Suzuki H, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Development of a novel method to estimate chronological changes in disease progression. *Clin Pharmacol Therapeut* 105: 436-447, 2019
- 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 β oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Sci Rep* 9:2827, 2019
- 3) 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: Lower serum calcium as a potential risk factor for mild cognitive impairment conversion to early Alzheimer's disease in Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *JAlz Dis* 68:777-788, 2019
- 4) Goncalves TJM, Boutillon F, Lefebvre S, Goffin V, Chanoine C, Iwatsubo T, Wakabayashi T, Oury F, Armand AS: Collagen XXV promotes myoblast fusion during myogenic differentiation and muscle formation. *Sci Rep* 9:5878, 2019
- 5) 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. *Mol Neurodegener* 14:15, 2019
- 6) Eto M, Hashimoto T, Shimizu T, Iwatsubo T: Characterization of the unique *in vitro* effects of unsaturated fatty acids on the formation of amyloid β fibrils. *PLOS One* 14:e0219465, 2019
- 7) Yagi T, Kanekiyo M, Ito J, Ihara R, Suzuki K, Iwata A, Iwatsubo T, Aoshima K: Identification of prognostic factors to predict cognitive decline of early Alzheimer's disease patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. *Alzheimers Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 5:364-373, 2019
- 8) Park S, Park S-K, Watanabe N, Hashimoto T, Iwatsubo T, Shelkovnikova TA, Liebman SW: Calcium-responsive transactivator (CREST) toxicity is rescued by loss of PBP1/ATXN2 function in a novel yeast proteinopathy model and in transgenic flies. *PLOS Genetics* 15:e1008308, 2019
- 9) Sato K, Mano T, Matsuda H, Senda M, Ihara R, Suzuki K, Arai H, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A: Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of Alzheimer's disease conversion by applying methodology from gene co-expression analysis. *Neuroimage Clinical* 24:101957, 2019
- 10) Tanaka Y, Yamada K, Satake K, Nishida I, Heuberger M, Kuwahara T, Iwatsubo T:

Seeding activity-based detection uncovers the different release mechanisms of seed-competent tau versus inert tau via lysosomal exocytosis. *Front Neurosci* 13:1258, 2019

- 11) Munezane H, Oizumi H, Wakabayashi T, Nishio S, Hirasawa T, Sato T, Harada A, Yoshida T, Eguchi T, Yamanashi Y, Hashimoto T, Iwatsubo T : Roles of collagen XXV and its putative receptors PTP α / δ in intramuscular motor innervation and congenital cranial dysinnervation disorder. *Cell Rep* 29: 4362-4376, 2019

神経生化学

教授

尾藤晴彦

助教

藤井哉、坂本雅行、金亮

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な研究拠点」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。令和元年 5 月 1 日現在の教室構成員は、教授 1（尾藤晴彦）、助教 3（藤井哉、坂本雅行、金亮）、専門技術職員 1（岡村理子）、特任助教 1、研究員 2、大学院生 7、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レ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気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)。

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)

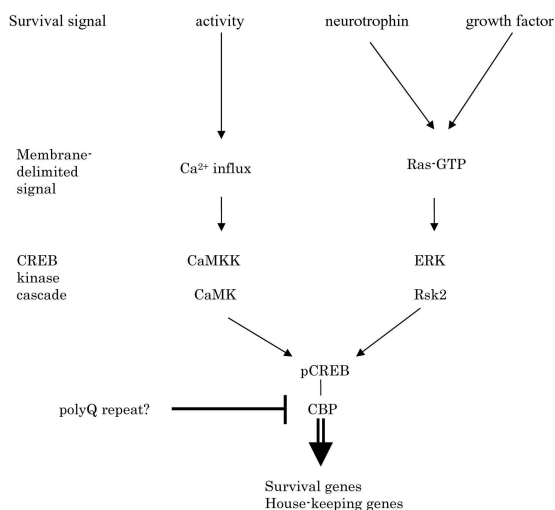


図 1: CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

(Bito and Takemoto-Kimura, *Cell Calcium* 2003)。また、CREB のコアクチベーターである CRT1 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、CRT1 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 Ca²⁺インディケーター R-CaMP2 の開発に成功した。従来用いられてきた緑色 Ca²⁺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)。また、この可視化プローブ技術をさらに進化させ、青、緑、黄、赤の4色でのイメージングが可能な超高速超高感度 Ca^{2+} インドikator-XCaMP-B/G/Y/R を開発し、高頻度発火するパルアルブミン (PV) 陽性細胞の活動の追跡や、異なる3種類の神経細胞種 (興奮性錐体細胞、PV 陽性細胞及びソマトスタチン (SST) 陽性細胞) の同時計測に成功した (Inoue et al., *Cell*, 2019)。

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連関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

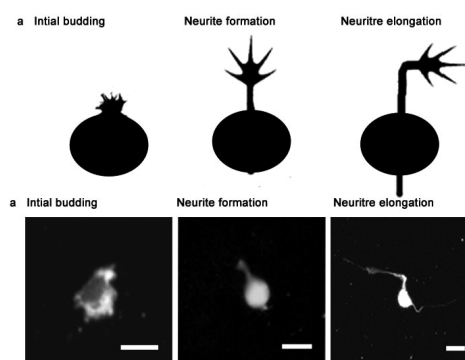


図2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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。

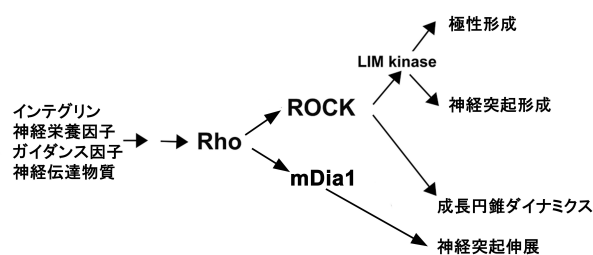


図3：ROCK と mDia1 の協調による突起伸展

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、強い連関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)。

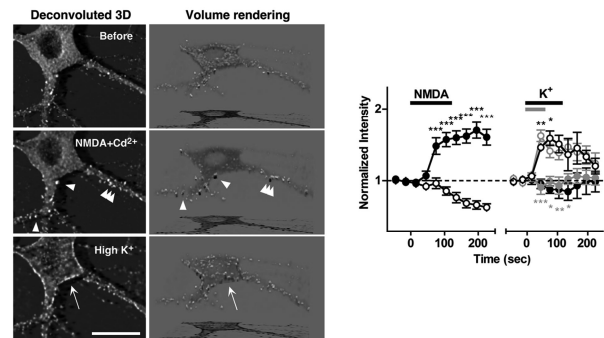


図4：NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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 γ 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)。

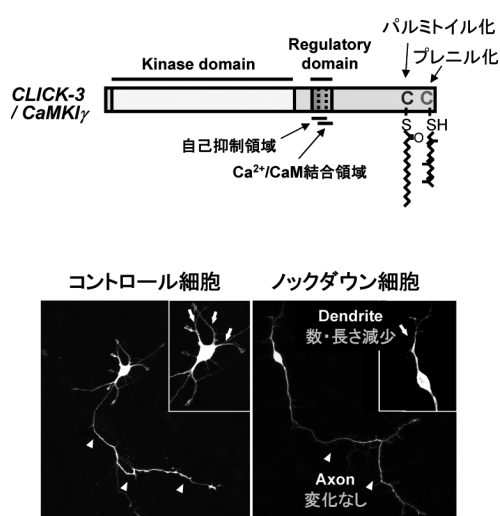


図5：CLICK-IIIノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

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^{2+} インドikator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^{2+} チャネルを介した Spontaneous Regenerative Calcium Transients (SRCaTs) を見出し、L型 Ca^{2+} チャネルが大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。

出版物等教室員による出版物等 (2019年1月～2019年12月)

1. Zhang T, Hernandez O, Chrapkiewicz R, Shai A, Wagner MJ, Zhang Y, Wu CH, Li JZ, Inoue M, Gong Y, Ahanonu B, Zeng H, Bito H, Schnitzer MJ. Kiloherz two-photon brain imaging in awake mice. *Nat Methods.* 2019 Nov;16(11):1119-1122.
2. Chowdhury S, Hung CJ, Izawa S, Inutsuka A, Kawamura M, Kawashima T, Bito H, Imayoshi I, Abe M, Sakimura K, Yamanaka A.

- Dissociating orexin-dependent and -independent functions of orexin neurons using novel Orexin-Flp knock-in mice. *eLife*. 2019 Jun 4;8. pii: e44927.
3. Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane SI, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, Bito H.
Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics. *Cell*. 2019 May 16;177(5): 1346-1360.e24.
 4. Murata K, Kinoshita T, Fukazawa Y, Kobayashi K, Kobayashi K, Miyamichi K, Okuno H, Bito H, Sakurai Y, Yamaguchi M, Mori K, Manabe H.
GABAergic neurons in the olfactory cortex projecting to the lateral hypothalamus in mice. *Sci Rep*. 2019 May 9;9(1):7132.
 5. Moda-Sava RN, Murdock MH, Parekh PK, Fetcho RN, Huang BS, Huynh TN, Witztum J, Shaver DC, Rosenthal DL, Alway EJ, Lopez K, Meng Y, Nellissen L, Grosenick L, Milner TA, Deisseroth K, Bito H, Kasai H, Liston C.
Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science*. 2019 Apr 12;364(6436):eaat8078.
 6. Kikuchi K, Ihara D, Fukuchi M, Tanabe H, Ishibashi Y, Tsujii J, Tsuda M, Kaneda M, Sakagami H, Okuno H, Bito H, Yamazaki Y, Ishikawa M, Tabuchi A.
Involvement of SRF coactivator MKL2 in BDNF-mediated activation of the synaptic activity-responsive element in the Arc gene. *J Neurochem*. 2019 Jan;148(2):204-218.
 7. Koizumi K, Inoue M, Chowdhury S, Bito H, Yamanaka A, Ishizuka T, Yawo H.
Functional emergence of a column-like architecture in layer 5 of mouse somatosensory cortex in vivo. *J Physiol Sci*. 2019 Jan;69(1):65-77.

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

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

2019年度には7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。

2019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

び関連行動の調査結果を解析して支援につなげる研究を行ったり、チックの客観的計測の開発を進めたりもしている。

- ・ 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。

- ・ 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。愛着関係に着目すると共に、fMRI で計測する脳機能との関連での検討も目指している。

- ・ 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

- Kimura Y, Ikegaya N, Iijima K, Takayama Y, Kaneko Y, Omori M, Kaido T, Kano Y, Iwasaki M : Withdrawal of deep brain stimulation in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2019; 34(12): 1925-1926.
- Goto R, Fujio M, Matsuda N, Fujiwara M, Nobuyoshi M, Nonaka M, Kono T, Kojima M, Skokauskas N & Kano Y : The effects of comorbid Tourette symptoms on distress caused by compulsive-like behavior in very young children: a cross-sectional study, *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2019; 13: 28.
- Murakami J, Tachibana Y, Akiyama S, Kato T, Taniguchi A, Nakajima Y, Shimoda M, Wake H, Kano Y, Takada M, Nambu A, Yoshida A : Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2019; 34(10): 1577-1578.
- Owada K, 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, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Kawano N, Eriguchi Y, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H : Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain* 2019; 142(7): 2127-2136.
- Yassin W, Kojima M, Owada K, Kuwabara H, Gonoi W, Aoki Y, Takao H, Natsubori T, Iwashiro N, Kasai K, Kano Y, Abe O, Yamasue H. Paternal age contribution to brain white matter aberrations in autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73(10): 649-659.
- Ochi K, Ono N, Owada K, Kojima M, Kuroda M, Sagayama S, Yamasue H. Quantification of speech and synchrony in the conversation of adults with autism spectrum disorder. *PLoS One* 2019; 14(12): e0225377.

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））、上瀬大樹
切原賢治、谷口豪、大路友惇、藤川慎也、多田真理子、星野瑞生

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：2019年4月から2020年3月までの新来患者数は計858名であり、一日平均外来患者数は125.9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。2019年度の入院患者数は434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件前後で推移している。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. Yamasaki M, Makino T, Khor SS, Toyoda H, Miyagawa T, Liu X, Kuwabara H, Kano Y, Shimada T, Sugiyama T, Nishida H, Sugaya N, Tochigi M, Otowa T, Okazaki Y, Kaiya H, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Kasai K, Tanii H, Sasaki T, Honda M, Tokunaga K. Sensitivity to gene dosage and gene expression affects genes with copy number variants observed among neuropsychiatric diseases. *BMC Med Genomics*. 2020 Mar 29;13(1):55. doi: 10.1186/s12920-020-0699-9. PMID: 32223758
2. Koshiyama D, Kirihara K, Usui K, Tada M, Fujioka M, Morita S, Kawakami S, Yamagishi M, Sakurada H, Sakakibara E, Satomura Y, Okada N, Kondo S, Araki T, Jinde S, Kasai K. Resting-state EEG beta band power predicts quality of life outcomes in patients with depressive disorders: A longitudinal investigation. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:416-422. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.030. PMID: 32090768
3. Yasuda Y, Okada N, Nemoto K, Fukunaga M, Yamamori H, Ohi K, Koshiyama D, Kudo N, Shiino T, Morita S, Morita K, Azechi H, Fujimoto M, Miura K, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R. Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Mar;74(3):191-203. doi: 10.1111/pcn.12963. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31793131
4. Iijima Y, Okumura Y, Yamasaki S, Ando S, Okada K, Koike S, Endo K, Morimoto Y, Williams A, Murai T, Tanaka SC, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Assessing the hierarchy of personal values among adolescents: A comparison of rating scale and paired comparison methods. *J Adolesc*. 2020 Feb 13;80:53-59. doi: 10.1016/j.adolescence.2020.02.003. PMID: 32062170
5. Kotake R, Kanehara A, Miyamoto Y, Kumakura Y, Sawada U, Takano A, Chiba R, Ogawa M, Kondo S, Kasai K, Kawakami N. Reliability and validity of the Japanese version of the INSPIRE measure of staff support for personal recovery in community mental health service users in Japan. *BMC Psychiatry*. 2020 Feb 7;20(1):51. doi: 10.1186/s12888-020-2467-y. PMID: 32028913
6. Sugimoto N, Nishida A, Ando S, Usami S, Toriyama R, Morimoto Y, Koike S, Yamasaki S, Kanata S, Fujikawa S, Furukawa TA, Sasaki T, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K. Use of social networking sites and desire for slimness among 10-year-old girls and boys: A population-based birth cohort study. *Int J Eat Disord*. 2020 Feb;53(2):288-295. doi: 10.1002/eat.23202. PMID: 31743492
7. Ichikawa N, Lisi G, Yahata N, Okada G, Takamura M, Hashimoto RI, Yamada T, Yamada M, Suhara T, Moriguchi S, Mimura M, Yoshihara Y, Takahashi H, Kasai K, Kato N, Yamawaki S, Seymour B, Kawato M, Morimoto J, Okamoto Y. Primary

- functional brain connections associated with melancholic major depressive disorder and modulation by antidepressants. *Sci Rep.* 2020 Feb 26;10(1):3542. doi: 10.1038/s41598-020-60527-z. PMID: 32103088
8. Endo K, Yamasaki S, Ando S, Kikusui T, Mogi K, Nagasawa M, Kamimura I, Ishihara J, Nakanishi M, Usami S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Dog and Cat Ownership Predicts Adolescents' Mental Well-Being: A Population-Based Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jan 31; 17(3). pii: E884. doi: 10.3390/ijerph17030884. PMID: 32023841
 9. Nakamura Y, Okada N, Koshiyama D, Kamiya K, Abe O, Kunimatsu A, Okanoya K, Kasai K, Koike S. Differences in functional connectivity networks related to the midbrain dopaminergic system-related area in various psychiatric disorders. *Schizophr Bull.* 2020 Jan 5;46(5):1239-1248. doi: 10.1093/schbul/sbz121.
 10. Nemoto K, Shimokawa T, Fukunaga M, Yamashita F, Tamura M, Yamamori H, Yasuda Y, Azechi H, Kudo N, Watanabe Y, Kido M, Takahashi T, Koike S, Okada N, Hirano Y, Onitsuka T, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Hashimoto R, Arai T: Differentiation of schizophrenia using structural MRI with consideration of scanner differences: A real-world multi-site study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Jan; 74(1):56-63. doi: 10.1111/pcn.12934. PMID: 31587444
 11. Sawada K et al. Is Utena's Brief Objective Measures (UBOM) useful in real-world behavioral assessment of functioning? Validity and utility testing in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Jan;74(1):40-48. doi: 10.1111/pcn.12929. PMID: 31482653
 12. Murata Y, Fujii A, Kanata S, Fujikawa S, Ikegame T, Nakachi Y, Zhao Z, Jinde S, Kasai K, Bundo M, Iwamoto K: Evaluation of the usefulness of saliva for DNA methylation analysis in cohort studies. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2019 Dec; 39(4):301-305. doi: 10.1002/npr2.12075. PMID: 31393092
 13. Zhao Z, Jinde S, Koike S, Tada M, Satomura Y, Yoshikawa A, Nishimura Y, Takizawa R, Kinoshita A, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Araki T, Takaya A, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Bundo M, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kasai K. Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. *Transl Psychiatry.* 2019 Nov 11;9(1):289. doi: 10.1038/s41398-019-0609-0. PMID: 31712567
 14. Akechi T, Kato T, Fujise N, Yonemoto N, Tajika A, Furukawa TA: SUN©D Investigators. Why some depressive patients perform suicidal acts and others do not. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Oct; 73(10):660-661. doi: 10.1111/pcn.12918. PMID: 31355505
 15. Ando S, Nishida A, Yamasaki S, Koike S, Morimoto Y, Hoshino A, Kanata S, Fujikawa S, Endo K, Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K: TTC Scientific and Data Collection Team: Cohort Profile: The Tokyo Teen Cohort study (TTC). *Int J Epidemiol.* 48(5):1414-1414g, 2019. doi: 10.1093/ije/dyz033. PMID: 30879075 (October 1, 2019)
 16. Yassin W, Kojima M, Owada K, Kuwabara H, Gono W, Aoki Y, Takao H, Natsubori T, Iwashiro N, Kasai K, Kano Y, Abe O, Yamasue H: Paternal age contribution to

- brain white matter aberrations in autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Oct;73(10):649-659. doi: 10.1111/pcn.12909. PMID: 31271249
17. Nakanishi M, Yamasaki S, Endo K, Ando S, Morimoto Y, Fujikawa S, Kanata S, Takahashi Y, Furukawa TA, Richards M, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A: The association between role model presence and self-regulation in early adolescence: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019 Sep 19;14(9):e0222752. doi: 10.1371/journal.pone.0222752. eCollection 2019. PMID: 31536579
18. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azechi H, Okada N, Koshiyama D, Shiino T, Fukunaga M, Watanabe Y, Ikeda M, Kasai K, Hashimoto R. Eye-movement characteristics of schizophrenia and their association with cortical thickness. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Aug;73:508-509. doi: 10.1111/pcn.12865. PMID: 31102322
19. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azechi H, Okada N, Koshiyama D, Ikeda M, Kasai K, Hashimoto R: Eye movement abnormalities and their association with cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2019 Jul;209:255-262. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.051. PMID: 30661730
20. Owada K, 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, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Kawano N, Eriguchi Y, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue: Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain*. 2019 Jul 1; 142(7):2127-2136. doi: 10.1093/brain/awz126. PMID: 31096266
21. Kozono N, Honda S, Tada M, Kirihara K, Zhao Z, Jinde S, Uka T, Yamada H, Matsumoto M, Kasai K, Mihara T: Auditory Steady State Response: nature and utility as a translational science tool. *Sci Rep*. 2019 Jun 11;9(1):8454. doi: 10.1038/s41598-019-44936-3.
22. Nakamura M, Takahashi T, Takayanagi Y, Sasabayashi D, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Koike S, Yamasue H, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M: Surface morphology of the orbitofrontal cortex in individuals at risk of psychosis: a multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Jun;269(4):397-406. doi: 10.1007/s00406-018-0890-6. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572660
23. Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, Iwashiro N, Gono 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*. *Cereb Cortex*. 2019 Jun 1;29(6):2524-2532. doi: 10.1093/cercor/bhy122. PMID: 29800092
24. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Usui K, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K, Kasai K: Gamma-band auditory steady-state response is associated with plasma levels of d-serine in schizophrenia: An exploratory study. *Schizophr Res* 208: 467-469, 2019. pii: S0920-9964(19)30072-6. doi: 10.1016/j.schres.2019.02.012. PMID: 30819595 (Jun 2019)
25. Malda A, Boonstra N, Barf H, de Jong S, Aleman A, Addington J, Pruessner M, Nieman D, de Haan L, Morrison A,

- Riecher-Rössler A, Studerus E, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, An SK, Koike S, Kasai K, Nelson B, McGorry P, Wood S, Lin A, Yung AY, Kotlicka-Antczak M, Armando M, Vicari S, Katsura M, Matsumoto K, Durston S, Ziermans T, Wunderink L, Ising H, van der Gaag M, Fusar-Poli P, Pijnenborg GHM: Individualized prediction of transition to psychosis in 1,676 individuals at clinical high risk: development and validation of a multivariable prediction model based on individual patient data meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2019 May 21;10:345. doi: 10.3389/fpsy.2019.0034. PMID: 31178767
26. Okada N, Ando S, Sanada M, Hirata-Mogi S, Iijima Y, Sugiyama H, Shirakawa T, Yamagishi M, Kanehara A, Morita M, Yagi T, Hayashi N, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Ikegame T, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Fujikawa S, Kanata S, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Araki T, Jinde S, Kano Y, Koike S, Endo K, Yamasaki S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Bundo M, Iwamoto K, Tanaka SC, Kasai K. Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC): Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 May;73(5):231-242. doi: 10.1111/pcn.12814. PMID: 30588712
27. Yamasaki S, Ando S, Richards M, Hatch SL, Koike S, Fujikawa S, Kanata S, Endo K, Morimoto Y, Arai M, Okado H, Usami S, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A: Maternal diabetes in early pregnancy, and psychotic experiences and depressive symptoms in 10-year-old offspring: A population-based birth cohort study. *Schizophr Res*. 2019 Apr;206:52-57. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.016. PMID: 30594455
28. Yamashita A, Yahata N, Itahashi T, Lisi G, Yamada T, Ichikawa N, Takamura M, Yoshihara Y, Kunimatsu A, Okada N, Yamagata H, Matsuo K, Hashimoto R, Okada G, Sakai Y, Morimoto J, Narumoto J, Shimada Y, Kasai K, Kato N, Takahashi H, Okamoto Y, Tanaka SC, Kawato M, Yamashita O, Imamizu H: Harmonization of resting-state functional MRI data across multiple imaging sites via the separation of site differences into sampling bias and measurement bias. *PLoS Biol*. 2019 Apr 18; 17(4):e3000042.

神経内科学

教授

戸田 達史

准教授

岩田 淳

講師

作石 かおり, 佐竹 渉

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 FKR1 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。*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遺伝子に見いだし, 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。本年度は, 引き続き神経核内封入体病, 白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー, 眼咽頭遠位型ミオパチーにおいて, 3 遺伝子の CGG リピート伸長変異が存在することを明らかとし, リピートモチーフ・表現型関連の新たな知見を得て発表した。成人大脳型副腎白質ジストロフィーに対して造血幹細胞移植を早期に行うことで病状の進行を抑制できることを示した。(戸田達史, 辻省次, 三井純, 石浦浩之, 松川敬志, 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的な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。具体的にはてんかん患者における TMS-EEG や二発刺激法による大脳運動野抑制性回路興奮性変化と、発作との関連性の検討、パーキンソン病患者の 3D モーションキャプチャーを利用した反復運動の定量化の検討と反復磁気刺激による効果の検討、ALS 患者における磁気刺激を利用した上位運動ニューロン兆候の客観的指標の確立などの研究を行っている。また脊髄小脳変性症患者における事象関連電位を利用した国際共同研究も行い論文を発表した。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, 小玉聡, 杉山雄亮, 佐藤和也, 大塚千里)

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、臨牀像、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, 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組織切片の脱脂処理による溶出脂質の空間分布決定法を新たに開発し、性能評価のための概念実証実験として、ブタ末梢神経・筋肉組織中の微量脂質の分子骨格と空間分布を同時に決定する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、ハイスループット測定のための自動センサー読み取り装置を新たに開発した。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. Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shiota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiio Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet.* 2019 Aug;51(8):1222-1232. doi: 10.1038/s41588-019-0458-z. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332380.
2. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol.* 2019 Oct;145(1):1-9. doi: 10.1007/s11060-019-03273-1. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31452071.
3. Nagayama H, Kano O, Murakami H, Ono K, Hamada M, Toda T, Sengoku R, Shimo Y, Hattori N. Effect of istradefylline on mood disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2019 Jan 15;396:78-83. doi: 10.1016/j.jns.2018.11.005. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30423541.
4. Otsuka I, Akiyama M, Shirakawa O, Okazaki S, Momozawa Y, Kamatani Y, Izumi T, Numata S, Takahashi M, Boku S, Sora I, Yamamoto K, Ueno Y, Toda T, Kubo M, Hishimoto A. Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Nov; 44(12):2119-2124. doi: 10.1038/s41386-019-0506-5. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31476763; PMCID: PMC6887868.
5. Kurihara M, Mano T, Saito Y, Murayama S, Toda T, Iwata A. Colocalization of BRCA1 with Tau Aggregates in Human Tauopathies. *Brain Sci.* 2019 Dec 20;10(1):7. doi: 10.3390/brainsci10010007. PMID: 31861888; PMCID: PMC7016802.
6. Endo H, Shimada H, Sahara N, Ono M, Koga S, Kitamura S, Niwa F, Hirano S, Kimura Y, Ichise M, Shinotoh H, Zhang MR, Kuwabara S, Dickson DW, Toda T, Suhara T, Higuchi M. In vivo binding of a tau imaging probe, [¹¹C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2019 May;34(5):744-754. doi: 10.1002/mds.27643. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30892739; PMCID: PMC6593859.
7. Ujihara Y, Kanagawa M, Mohri S, Takatsu S, Kobayashi K, Toda T, Naruse K, Katanosaka Y. Elimination of fukutin reveals cellular and molecular pathomechanisms in muscular dystrophy-associated heart failure. *Nat Commun.* 2019 Dec 17;10(1):5754. doi: 10.1038/s41467-019-13623-2. PMID: 31848331; PMCID: PMC6917736.
8. Kurihara M, Ishiura H, Bannai T, Mitsui J, Yoshimura J, Morishita S, Hayashi T,

- Shimizu J, Toda T, Tsuji S. A Novel de novo KIF1A Mutation in a Patient with Autism, Hyperactivity, Epilepsy, Sensory Disturbance, and Spastic Paraplegia. *Intern Med.* 2020 Mar 15;59(6):839-842. doi: 10.2169/internalmedicine.3661-19. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31813911; PMCID: PMC7118386.
9. Katsuse K, Kurihara M, Sugiyama Y, Kodama S, Takahashi M, Momose T, Yumoto M, Kaneko K, Takahashi T, Kubota A, Hayashi T, Toda T. Aphasic status epilepticus preceding tumefactive left hemisphere lesion in anti-MOG antibody associated disease. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Jan;27:91-94. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.012. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30347340.
 10. Sato K, Mano T, Matsuda H, Senda M, Ihara R, Suzuki K, Arai H, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101957. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101957. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31400633; PMCID:PMC6700430.
 11. 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 Nov;35(11):1604.e9-1604.e12. doi: 10.1016/j.cjca.2019.07.002. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31587935.
 12. Sekiya H, Kowa H, Koga H, Takata M, Satake W, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Takahashi M, Kondo T, Ueno Y, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T. Wide distribution of alpha-synuclein oligomers in multiple system atrophy brain detected by proximity ligation. *Acta Neuropathol.* 2019 Mar;137(3):455-466. doi: 10.1007/s00401-019-01961-w. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30721406.
 13. Kodama S, Tokushige SI, Sugiyama Y, Sato K, Otsuka J, Shiota Y, Hamada M, Iwata A, Toda T, Tsuji S, Terao Y. Rituximab improves not only back stiffness but also "stiff eyes" in stiff person syndrome: Implications for immune-mediated treatment. *J Neurol Sci.* 2020 Jan 15;408:116506. doi: 10.1016/j.jns.2019.116506. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31734550.
 14. Akatani R, Chihara N, Tachibana H, Koto S, Kowa H, Kanda F, Matsumoto R, Toda T. Validation of the Guy's Neurological Disability Scale as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Oct;35:272-275. doi: 10.1016/j.msard.2019.08.012. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31442905.
 15. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Subtype-Dependent Reporting of Stroke With SGLT2 Inhibitors: Implications From a Japanese Pharmacovigilance Study. *J Clin Pharmacol.* 2019 Dec 2. doi: 10.1002/jcph.1561. Epub ahead of print. PMID: 31792991.
 16. Sugawara Y, Hamada K, Yamada Y, Kumai J, Kanagawa M, Kobayashi K, Toda T, Negishi Y, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M, Kikkawa Y. Characterization of dystroglycan binding in adhesion of human induced pluripotent stem cells to laminin-511 E8 fragment. *Sci Rep.* 2019 Sep 10;9(1):13037. doi: 10.1038/s41598-019-49669-x. PMID: 31506597; PMCID: PMC6737067.
 17. Naruse H, Matsukawa T, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Takano H, Goto J, Toda T, Tsuji S. Association of ATXN2 intermediate-

- length CAG repeats with amyotrophic lateral sclerosis correlates with the distributions of normal CAG repeat alleles among individual ethnic populations. *Neurogenetics*. 2019 May;20(2):65-71. doi: 10.1007/s10048-019-00570-9. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30847648.
18. Kodama S, Shiota Y, Hagiwara A, Otsuka J, Sato K, Sugiyama Y, Mori H, Watanabe M, Hamada M, Toda T. Multinodular and vacuolating neuronal tumor (MVNT): A presumably incidental and asymptomatic case in an intractable epilepsy patient. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019 Jul 16;4:164-167. doi: 10.1016/j.cnp.2019.05.003. PMID: 31886439; PMCID: PMC6921157.
19. Niimi Y, Ito S, Mizutani Y, Murate K, Shima S, Ueda A, Satake W, Hattori N, Toda T, Mutoh T. Altered regulation of serum lysosomal acid hydrolase activities in Parkinson's disease: A potential peripheral biomarker? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Apr; 61:132-137. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.032. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30415794.
20. Ando J, Fujisawa KK, Hiraishi K, Shikishima C, Kawamoto T, Nozaki M, Yamagata S, Takahashi Y, Suzuki K, Someya Y, Ozaki K, Deno M, Tanaka M, Sasaki S, Toda T, Kobayashi K, Sakagami M, Okada M, Kijima N, Takizawa R, Murayama K. Psychosocial Twin Cohort Studies in Japan: The Keio Twin Research Center (KoTReC). *Twin Res Hum Genet*. 2019 Dec;22(6):591-596. doi: 10.1017/thg.2019.109. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31937382.
21. Sato K, Toda T, Iwata A. Fragility Index in Randomized Controlled Trials of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 May;28(5):1290-1294. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.015. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30765294.
22. 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*. 2019 May;90(5):537-542. doi: 10.1136/jnnp-2018-318568. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30355605.
23. Sato K, Nagashima Y, Mano T, Iwata A, Toda T. Quantifying normal and parkinsonian gait features from home movies: Practical application of a deep learning-based 2D pose estimator. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0223549. doi: 10.1371/journal.pone.0223549. PMID: 31725754; PMCID: PMC6855634.
24. Sato K, Iwata A, Kurihara M, Nagashima Y, Mano T, Toda T. Estimating acceleration time point of respiratory decline in ALS patients: A novel metric. *J Neurol Sci*. 2019 Aug 15;403:7-12. doi: 10.1016/j.jns.2019.05.031. Epub 2019 May 30. PMID: 31170513.
25. Naruse H, Takahashi Y, Ishiura H, Matsukawa T, Mitsui J, Ichikawa Y, Hamada M, Shimizu J, Goto J, Toda T, Tsuji S. Prominent Spasticity and Hyperreflexia of the Legs in a Nepalese Patient with Friedreich Ataxia. *Intern Med*. 2019 Oct 1; 58(19):2865-2869. doi: 10.2169/internalmedicine.2953-19. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31178521; PMCID: PMC6815894.
26. 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 β oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Sci Rep*. 2019 Feb 26;9(1):2827. doi: 10.1038/s41598-019-39494-7. PMID: 30808940;

- PMCID: PMC6391466.
27. 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; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Lower Serum Calcium as a Potentially Associated Factor for Conversion of Mild Cognitive Impairment to Early Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(2):777-788. doi: 10.3233/JAD-181115. PMID: 30814351.
 28. Koh K, Ishiura H, Shimazaki H, Tsutsumiuchi M, Ichinose Y, Nan H, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, Takiyama Y. VPS13D-related disorders presenting as a pure and complicated form of hereditary spastic paraplegia. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Mar;8(3):e1108. doi: 10.1002/mgg3.1108. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31876103; PMCID: PMC7057107.
 29. Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered Ca_v3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis.* 2019 Oct;130:104516. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104516. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31229688.
 30. Togawa J, Ohi T, Yuan JH, Takashima H, Furuya H, Takechi S, Fujitake J, Hayashi S, Ishiura H, Naruse H, Mitsui J, Tsuji S. Atypical Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis with Slowly Progressing Lower Extremities-predominant Late-onset Muscular Weakness and Atrophy. *Intern Med.* 2019;58(13):1851-1858. doi: 10.2169/internalmedicine.2222-18. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31257275; PMCID: PMC6663526.
 31. Sekine SI, Kaneko M, Tanaka M, Ninomiya Y, Kurita H, Inden M, Yamada M, Hayashi Y, Inuzuka T, Mitsui J, Ishiura H, Iwata A, Fujigasaki H, Tamaki H, Tamaki R, Kito S, Taguchi Y, Tanaka K, Atsuta N, Sobue G, Kondo T, Inoue H, Tsuji S, Hozumi I. Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells. *Sci Rep.* 2019 Apr 5;9(1):5698. doi: 10.1038/s41598-019-42115-y. PMID: 30952898; PMCID: PMC6450963.
 32. 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.* 2019 Apr;61:57-63. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.028. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30528172.
 33. Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, Ugawa Y, Tsuji S, Hanajima R. Increased facilitation of the primary motor cortex in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Sep;66:125-129. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.022. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31327628.
 34. Nan H, Ichinose Y, Tanaka M, Koh K, Ishiura H, Mitsui J, Mizukami H, Morimoto M, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, Takiyama Y. UBAP1 mutations cause

- juvenile-onset hereditary spastic paraplegias (SPG80) and impair UBAP1 targeting to endosomes. *J Hum Genet.* 2019 Nov;64(11):1055-1065. doi: 10.1038/s10038-019-0670-9. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515522.
35. Tanaka N, Tsutsumi R, Shiota Y, Shimizu T, Ohminami S, Terao Y, Ugawa Y, Tsuji S, Hanajima R. Effects of L-DOPA on quadripulse magnetic stimulation-induced long-term potentiation in older adults. *Neurobiol Aging.* 2019 Dec;84:217-224. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.005. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31570179.
36. Yasuda T, Matsukawa T, Mitsui J, Tsuji S. Oxygen consumption rate for evaluation of COQ2 variants associated with multiple system atrophy. *Neurogenetics.* 2019 Mar; 20(1):51-52. doi: 10.1007/s10048-018-0563-7. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30613928.
37. Sasaki R, Ohta Y, Sato K, Tadokoro K, Takahashi Y, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Ishiura H, Tsuji S, Abe K. Spastic Paraplegia Accompanied by Extrapyramidal Sign and Frontal Cognitive Dysfunction. *Intern Med.* 2019 Nov 1;58(21):3163-3165. doi: 10.2169/internalmedicine.2765-19. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31292381; PMCID: PMC6875453.
38. Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, Sato W, Itoh Y, Hoshino K, Tsuji S, Takiyama Y; Japan Spastic Paraplegia Research Consotium. Correction: PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a complicated form of hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet.* 2019 Jan;64(1):61-63. doi: 10.1038/s10038-018-0533-9. Erratum for: *J Hum Genet.* 2019 Jan;64(1):55-59. PMID: 30410098.
39. 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. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30467354.
40. Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, Toya T, Ishiura H, Mitsui J, Tanaka M, Hao A, Shinohara A, Ogura M, Kataoka K, Seo S, Kumano K, Hosoi M, Narukawa K, Yasunaga M, Maki H, Ichikawa M, Nannya Y, Imai Y, Takahashi T, Takahashi Y, Nagasako Y, Yasaka K, Mano KK, Matsukawa MK, Miyagawa T, Hamada M, Sakuishi K, Hayashi T, Iwata A, Terao Y, Shimizu J, Goto J, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Hayashi S, Nakamura F, Arai S, Momma K, Ogata K, Yoshida T, Abe O, Inazawa J, Toda T, Kurokawa M, Tsuji S. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun* 2020; 2: fcz048.
41. Uchigami H, Sato K, Kubota A, Hayashi T, Shimizu J, Ikemura M, Toda T. Localized chronic invasive fungal rhinosinusitis without serological abnormalities. *Neurology and Clinical Neuroscience.* 2019 Mar.7(2):96-97. doi: 10.1111/ncn3.12252
42. Miyano R, Kurihara M, Orimo K, Mano T, Kaburaki T, Tanaka R, Nisijima H, Ikemura M, Takahashi M, Mori H, Muroh T, Hamada M, Hayashi T, Toda T. Severe visual impairment and subclinical encephalitis preceding clinical signs of chondritis in relapsing polychondritis. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2019 Mar.7 (2) :75-77. doi:10.1111/ncn3.12243
43. Matsuda KM, Koguchi A, Toyama T, Sakuishi K, Kobayashi M, Miura S, Miyazaki M, Suga H, Asano Y, Toda T, Sato S. Concurrence of polyarteritis nodosa and

-
- multiple sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.
44. Aoh Y, Hsiao HJ, Lu MK, Macerollo A, Huang HC, Hamada M, Tsai CH, Chen JC. Event-Related Desynchronization/Synchronization in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Front Neurol*. 2019 Jul 31;10:822. doi: 10.3389/fneur.2019.00822.
45. Sinjab F, Hashimoto K, Zhao X, Nagashima Y, Ideguchi T. "Enhanced spectral resolution for broadband coherent anti-Stokes Raman spectroscopy." *Opt Lett*. 2020 Mar 1;45(5). doi: 10.1364/OL.388624.
46. Toda K, Tamamitsu M, Nagashima Y, Horisaki R, Ideguchi T. "Molecular contrast on phase-contrast microscope." *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):9957. doi: 10.1038/s41598-019-46383-6.

脳神経外科学

教授

斉藤延人

准教授

中富浩文

講師

辛正廣、宮脇哲

特任講師（病院）

田中將太、國井尚人

助教

石川治、金太一、高柳俊作、高見浩数、河島真理子、嶋田勢二郎、寺西裕、新谷祐貴

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、オンコロジー、画像診断学などの幅広い知識と経験が必要とする。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 2、特任講師（病院）2、助教 8 の 14 名のスタッフに加え、医員 4 名、後期研修医 4 名、大学院生 23 名、ま

た、国外へ留学中の医師が 11 名、海外からの留学生が 2 名（中国 2 名）いる。（2020 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、NF・VHL 外来等がある。令和元年度の外来患者数は延べ 18,723 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。

令和元年度の入院患者数は940例であった。手術件数は令和元年462件であり、この他にガンマナイフ治療例が171件であった。手術の内訳は、脳腫瘍165件、脳血管障害49件、頭部外傷34件、脳脊髄奇形3件、水頭症53件、脊髄脊椎疾患3件、機能的疾患77件、血管内手術49件、その他20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。特に血管内手術においては、手術室および麻酔科の協力のもと、ハイブリッド手術室でのカテーテル治療も積極的に行っている。

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づくようカンファレ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。令和元年度は1年目4名、2年目2名が脳神経外科にて初期研修を受けてくれた。各種カンファレンスにおいて症例発表の機会を与えている。

日本脳神経外科学会認定研修プログラムに則り、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、令和元年度は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。

脳虚血性神経細胞死に関する研究、脳虚血後神経再生の研究

ラットやミニプタを用いた脳虚血モデルを用いた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。

また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研究も行っている。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。将来的な臨床応用への可能性を探っている。

脳血管疾患・良性脳腫瘍の遺伝子解析研究

脳血管疾患や良性脳腫瘍の臨床的意義の高い分子マーカーの同定や発症メカニズムの解明を目指して、遺伝子解析研究をおこなっている。

もやもや病の *RNF213* 遺伝子や髄膜腫・神経鞘腫の *NF2* 遺伝子、海綿状血管奇形の *CCM* 遺伝子などの既知の遺伝子解析や、新規疾患関連遺伝子同定を目指し、whole exome sequence などの網羅的な遺伝子解析を行っている。

もやもや病の *RNF213* 遺伝子の解析では、

RNF213 変異がもやもや病のみならず様々な頭蓋内主幹動脈閉塞と関連があることを明らかにした。神経線維腫症 2 型の *NF2* 遺伝子解析では、様々な組織の DNA を解析することで体細胞モザイクの診断率を向上させ、*NF2* の体細胞モザイクの表現型の特徴を明らかにした。

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ス解析 (*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剤抵抗性

てんかん（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。特に MRI にて構造的異常が確認できないてんかん症例における外科治療の成功率を高めるべく、頭蓋内電極をもちいた焦点診断の精度向上に向けた取り組みを続けている。時間周波数解析、皮質-皮質間誘発電位といった最新のツールに加えて次世代型頭蓋内電極の開発を行い、てんかんにおける脳内のネットワーク異常を同定する研究を加速している。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、迷走神経刺激療法のリアルワールドにおける有効性の検証に関する国際共同研究に参加するとともに迷走神経刺激療法の作用機序および応用についての独自の研究を進めている。一方で、工学系研究者と連携し、AI による高い精度でのてんかん発作自動検出に成功している。新たに多施設国際共同研究に参加し、ビッグデータに基づいた AI による脳波解析の研究に取り組んでいる。

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 (2019)

1. Asha M. J., Takami H., Velasquez C., Oswari S., Almeida J. P., Zadeh G., Gentili F. Long-term outcomes of transsphenoidal surgery for management of growth hormone-secreting adenomas: single-center results. **J Neurosurg**:1-11, 2019
2. Emami A., Kunii N., Matsuo T., Shinozaki T., Kawai K., Takahashi H. Autoencoding of long-term scalp electroencephalogram to detect epileptic seizure for diagnosis support system. **Computers in biology and medicine** 110:227-233, 2019
3. Emami A., Kunii N., Matsuo T., Shinozaki T., Kawai K., Takahashi H. Seizure detection by convolutional neural network-based analysis of scalp electroencephalography plot images. **NeuroImage Clinical** 22:101684, 2019
4. Fujii M., Murakami Y., Karasawa Y., Sumitomo Y., Fujita S., Koyama M., Uda S., Kubota H., Inoue H., Konishi K., Oba S., Ishii S., Kuroda S. Logical design of oral glucose ingestion pattern minimizing blood glucose in humans. **NPJ systems biology and applications** 5:31, 2019
5. Hana T., Tanaka S., Nejo T., Takahashi S., Kitagawa Y., Koike T., Nomura M., Takayanagi S., Saito N. Mining-Guided Machine Learning Analyses Revealed the Latest Trends in Neuro-Oncology. **Cancers** 11(2), 2019
6. Hasegawa H., Shin M., Kin T., Saito N. Fully Endoscopic Minimally Invasive Tumor Resection for Cystic Cerebellar Hemangioblastoma. **World Neurosurg** 126: 484-490, 2019
7. Hasegawa H., Yamamoto M., Shin M., Barfod B. E. Gamma Knife Radiosurgery For Brain Vascular Malformations: Current Evidence And Future Tasks. **Therapeutics and clinical risk management** 15:1351-1367, 2019
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. **Human brain mapping** 40(4):1184-1194, 2019
9. Kimura T., Ochiai C., Kawai K., Morita A., Saito N. How definitive treatment affects the rupture rate of unruptured cerebral aneurysms: a competing risk survival analysis. **J Neurosurg**:1-6, 2019
10. Kitagawa Y., Tanaka S., Kuriki Y., Yamamoto K., Ogasawara A., Nejo T., Matsuura R., Koike T., Hana T., Takahashi S., Nomura M., Takayanagi S., Mukasa A., Kamiya M., Urano Y., Saito N. Spray Fluorescent Probes for Fluorescence-Guided Neurosurgery. **Frontiers in oncology** 9:727, 2019
11. Lo B. W. Y., Fukuda H., Miyawaki S., Tsang A. C. O., Koyanagi M. Short review of randomized controlled trials for Surgical Neurology International: Part II - drain-associated cerebrospinal fluid infections. **Surg Neurol Int** 10:39, 2019
12. Nagata K., Kiyofuji S., Umekawa M., Yokoyama M., Sora S. [Malignant Transformation of Cerebellopontine Angle Epidermoid Cyst:A Case Report]. **No Shinkei Geka** 47(11):1173-1178, 2019
13. Nejo T., Matsushita H., Karasaki T., Nomura M., Saito K., Tanaka S., Takayanagi S., Hana T., Takahashi S.,

- Kitagawa Y., Koike T., Kobayashi Y., Nagae G., Yamamoto S., Ueda H., Tatsuno K., Narita Y., Nagane M., Ueki K., Nishikawa R., Aburatani H., Mukasa A., Saito N., Kakimi K. Reduced Neoantigen Expression Revealed by Longitudinal Multiomics as a Possible Immune Evasion Mechanism in Glioma. *Cancer immunology research* 7(7):1148-1161, 2019
14. Nomura M., Saito K., Aihara K., Nagae G., Yamamoto S., Tatsuno K., Ueda H., Fukuda S., Umeda T., Tanaka S., Takayanagi S., Otani R., Nejo T., Hana T., Takahashi S., Kitagawa Y., Omata M., Higuchi F., Nakamura T., Muragaki Y., Narita Y., Nagane M., Nishikawa R., Ueki K., Saito N., Aburatani H., Mukasa A. DNA demethylation is associated with malignant progression of lower-grade gliomas. *Sci Rep* 9(1):1903, 2019
15. Nomura M., Saito K., Aihara K., Nagae G., Yamamoto S., Tatsuno K., Ueda H., Fukuda S., Umeda T., Tanaka S., Takayanagi S., Otani R., Nejo T., Hana T., Takahashi S., Kitagawa Y., Omata M., Higuchi F., Nakamura T., Muragaki Y., Narita Y., Nagane M., Nishikawa R., Ueki K., Saito N., Aburatani H., Mukasa A. Publisher Correction: DNA demethylation is associated with malignant progression of lower-grade gliomas. *Sci Rep* 9(1):7935, 2019
16. Otani R., Yamada R., Kushihara Y., Inazuka M., Shinoura N. Continuous intrathecal injection therapy of methotrexate is a therapeutic option in primary CNS lymphoma. *J Clin Neurosci* 69:26-30, 2019
17. Oya S., Yoshida S., Tsuchiya T., Fujisawa N., Mukasa A., Nakatomi H., Saito N., Matsui T. Intraoperative quantification of meningioma cell proliferation potential using rapid flow cytometry reveals intratumoral heterogeneity. *Cancer medicine* 8(6):2793-2801, 2019
18. Raja E., Morikawa M., Nishida J., Tanabe R., Takahashi K., Seeherman H. J., Saito N., Todo T., Miyazono K. Tyrosine kinase Eph receptor A6 sensitizes glioma-initiating cells towards bone morphogenetic protein-induced apoptosis. *Cancer Sci* 110(11):3486-3496, 2019
19. Saito N., Moritoyo T. [(6)Development of Translational Research and Clinical Research Support Systems in Academia]. *No Shinkei Geka* 47(7):805-813, 2019
20. Sakatani T., Kage H., Takayanagi S., Watanabe K., Hiraishi Y., Shinozaki-Ushiku A., Tanaka S., Ushiku T., Saito N., Nagase T. Brain Metastasis Mimicking Brain Abscess in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Case reports in oncological medicine* 2019:9141870, 2019
21. Shin M., Hasegawa H., Miyawaki S., Kakigi A., Takizawa T., Kondo K., Shiode T., Kin T., Saito N. Endoscopic transmastoid posterior petrosal approach for locally aggressive tumors in the petrous part of the temporal bone involving the internal auditory canal, jugular foramen, and hypoglossal canal. *J Neurosurg*:1-13, 2019
22. Shinya Y., Hasegawa H., Shin M., Sugiyama T., Kawashima M., Takahashi W., Iwasaki S., Kashio A., Nakatomi H., Saito N. Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma Associated with Neurofibromatosis Type 2 in Comparison to Sporadic Schwannoma. *Cancers* 11(10), 2019
23. Shinya Y., Ono H., Inoue T., Tamura A. Resection of Cerebellopontine Angle Meningioma via Retrosigmoid Approach Aiming for Hearing Improvement. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base* 80(Suppl 3):S302-s303, 2019

24. Subramaniam S. M., Ishii K., Sheng C. J., Nakatomi H., Takai K., Saito N. Successful surgical strategy for ventral thoracic spinal perimedullary spinal arteriovenous fistulas: Case report. *Surg Neurol Int* 10:251, 2019
25. Tada M., Kirihara K., Koshiyama D., Fujioka M., Usui K., Uka T., Komatsu M., Kunii N., Araki T., Kasai K. Gamma-Band Auditory Steady-State Response as a Neurophysiological Marker for Excitation and Inhibition Balance: A Review for Understanding Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders. *Clinical EEG and neuroscience*:1550059419868872, 2019
26. Tada M., Kirihara K., Mizutani S., Uka T., Kunii N., Koshiyama D., Fujioka M., Usui K., Nagai T., Araki T., Kasai K. Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis: A review. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 145:5-14, 2019
27. Takahashi S., Takahashi W., Tanaka S., Haga A., Nakamoto T., Suzuki Y., Mukasa A., Takayanagi S., Kitagawa Y., Hana T., Nejo T., Nomura M., Nakagawa K., Saito N. Radiomics Analysis for Glioma Malignancy Evaluation Using Diffusion Kurtosis and Tensor Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105(4):784-791, 2019
28. Takai K., Niimura M., Hongo H., Umekawa M., Teranishi A., Kayahara T., Taniguchi M. Disturbed Consciousness and Coma: Diagnosis and Management of Intracranial Hypotension Caused by a Spinal Cerebrospinal Fluid Leak. *World Neurosurg* 121:e700-e711, 2019
29. Takami H., Fukuoka K., Fukushima S., Nakamura T., Mukasa A., Saito N., Yanagisawa T., Nakamura H., Sugiyama K., Kanamori M., Tominaga T., Maehara T., Nakada M., Kanemura Y., Asai A., Takeshima H., Hirose Y., Iuchi T., Nagane M., Yoshimoto K., Matsumura A., Kurozumi K., Nakase H., Sakai K., Tokuyama T., Shibui S., Nakazato Y., Narita Y., Nishikawa R., Matsutani M., Ichimura K. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol* 21(12):1565-1577, 2019
30. Takami H., Nassiri F., Moraes F. Y., Zadeh G., Bernstein M., Conrad T., Berlin A., Laperriere N., Millar B. A., Shultz D. B., Kongkham P. A Phase II Study of Neoadjuvant Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: Clinical Trial Protocol. *Neurosurgery*, 2019
31. Tsunoda S., Yoshikawa G., Ishikawa O. One-stage Operation with Ipsilateral Two-Piece Craniotomies for a Case of Subarachnoid Hemorrhage with Multiple Intracranial Aneurysms. *Asian J Neurosurg* 14(4):1226-1230, 2019
32. Wang Y. C., Lee C. C., Takami H., Shen S., Chen K. T., Wei K. C., Wu M. H., Worrell G., Chen P. Y. Awake craniotomies for epileptic gliomas: intraoperative and postoperative seizure control and prognostic factors. *J Neurooncol* 142(3):577-586, 2019
33. Yoshino M., Kin T., Hara T. Usefulness of High-Resolution Three-Dimensional Multi-fusion Medical Imaging for Preoperative Planning in Patients with Cerebral Arteriovenous Malformation. *World Neurosurg*, 2019

衛生学

教授

石川俊平

准教授

加藤洋人

助教

河村大輔

林周斗

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 4 名に加え、学生 9 名（うち学外 3 名）、技術職員 2 名、技術補佐員 8 名、連携研究員 1 名、学術支援職員 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 3 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、疾病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

イ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3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、様々ながんにおける主要なB細胞免疫抗原として硫酸化グリコサミノグリカンを同定した。また、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免疫レパトアのプロファイルを解析し、がんの予防や治療に役立つ情報の抽出を行っている。さらに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ッ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、ディープニューラルネットワーク技術を用いてがんの病理組織画像の特徴を捉えた数値化（ディープテクスチャ）を行い、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。その1つとして類似病理組織画像検索システム Luigi を開発し、Web (<https://luigi-pathology.com/>) 及びスマートフォンアプリケーションを公開している。Luigi では現在 The Cancer Genome Atlas (TCGA) の 32 がん種約 7200 症例の病理組織画像とディープテクスチャがデータベース化されており、病理医が症例の病理組織像をアップロードすると、データベースから組織学的に類似している症例が提示される。

また、ディープテクスチャを用いて病理組織画

像情報とがんゲノム情報の統合的解析を行い、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も行っている。

出版物等

1. Nakayama A, Abe H, Kunita A, ..., Ishikawa S, et al. Viral loads correlate with upregulation of PD-L1 and worse patient prognosis in Epstein-Barr Virus-associated gastric carcinoma. *PLoS One*. 2019 Jan; 14(1):e0211358.
2. Bandi P, Geessink O, Manson Q, ..., Komura D, et al. From Detection of Individual Metastases to Classification of Lymph Node Status at the Patient Level: The CAMELYON17 Challenge. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019 Feb;38(2):550-560.
3. Okamoto H, Yoshimatsu Y, Tomizawa T, ..., Komura D, ..., Ishikawa S, et al. Interleukin-13 receptor $\alpha 2$ is a novel marker and potential therapeutic target for human melanoma. *Sci Rep*. 2019 Feb;9(1):1281.
4. Krishnan NM, Katoh H, Palve V, ..., Ishikawa S, Panda B. Functional genomics screen with pooled shRNA library and gene expression profiling with extracts of *Azadirachta indica* identify potential pathways for therapeutic targets in head and neck squamous cell carcinoma. *PeerJ*. 2019 Mar;7:e6464.
5. Konishi H, Komura D, Katoh H, Atsumi S, Koda H, Yamamoto A, ..., Ishikawa S. Capturing the differences between humoral immunity in the normal and tumor environments from repertoire-seq of B-cell receptors using supervised machine learning. *BMC Bioinformatics*. 2019 May; 20(1):267.
6. Komura D, Ishikawa S. Machine learning approaches for pathologic diagnosis. *Virchows Arch*. 2019 Aug;475(2):131-8.
7. Akiyama Y, Maeda D, Katoh H, ..., Ishikawa S, et al. 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 Aug;202(2):290-300.
8. Suga H, Oka T, Sugaya M, Sato Y, Ishii T, Nishida H, ..., Ishikawa S, et al. Keratinocyte Proline-Rich Protein Deficiency in Atopic Dermatitis Leads to Barrier Disruption. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019 Sep;139(9):1867-1875.e7.
9. Nishizawa T, Nakano K, Fujii E, Komura D, Kuroiwa Y, Ishimaru C, ..., Ishikawa S, et al. In vivo effects of mutant RHOA on tumor formation in an orthotopic inoculation model. *Oncology Reports*. 2019 Nov;42(5):1745-54.

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

特任助教

小熊妙子（2019年7月まで）

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

沿革と組織の概要

近代的概念の公衆衛生（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。

2019（平成31/令和1）年度の構成員は、教員6（上記）、特任研究員（非常勤）4、事務補佐員2、大学院生11（医博6、研究委託1、専門職学位4）、非常勤講師15、客員研究員37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、医師などを非常勤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(22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、健康アウトカムの実証分析、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) 健康の社会的決定要因に関する研究、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. Tanaka H, Sugiyama T, Ihana-Sugiyama N, Ueki K, Kobayashi Y, Ohsugi M. Changes in the quality of diabetes care in Japan between 2007 and 2015: a repeated cross-sectional study using claims data. *Diabetes Research and Clinical Practice* 149(1):188-199, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.001>.
2. Miyawaki A, Kobayashi Y. Effect of a medical subsidy on health service utilization among schoolchildren: a community-based natural experiment in Japan. *Health Policy* 123(4):353-359, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.02.003>.
3. Tanaka H, Nusselder WJ, Bopp M, Brønnum-Hansen H, Kalediene R, Lee JS,

- Leinsalu M, Martikainen P, Menvielle G, Kobayashi Y, Mackenbach JP. Mortality inequalities by occupational class among men in Japan, South Korea and eight European countries: a national register-based study, 1990-2015. *Journal of Epidemiology & Community Health* 73(8): 750-758, 2019. doi: 10.1136/jech-2018-211715.
4. Sugiyama T, Oba K, Kobayashi Y. Risk-stratified incidence of renal replacement therapy initiation: a longitudinal analysis using medical claims and health checkup data. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 248(2):125-135, 2019. doi:10.1620/tjem.248.125.
 5. Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Tanaka H, Sugita-Yanagisawa A, Sasako T, Higashi T, Okamura T, Yamauchi T, Ueki K, Ohsugi M, Kadowaki T. Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015–2016: an observational study of nationwide claims data. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019 [Epub ahead of print].doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.029.
 6. Abe K, Miyawaki A, Kobayashi Y, Noguchi H, Takahashi H, Tamiya N. Receiving the home care service offered by certified care workers prior to a patients' death and the probability of a home death: observational research using an instrumental variable method from Japan. *BMJ Open* 9: e026238, 2019. doi:10.1136/bmjopen-2018-026238.
 7. Zaitso M, Takeuchi T, Kobayashi Y, Kawachi I. Light to moderate amount of lifetime alcohol consumption and risk of cancer in Japan. *Cancer*, 2019 [Epub ahead of print]. doi.org/10.1002/cncr.32590.
 8. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Cade JE, Greenwood DC, Demakakos P, Brown DE, Sievert LL, Anderson D, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Tillin T, Simonsen MK, Adami HO, Weiderpass E, Mishra GD. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of 15 studies. *Lancet Public Health* 4: e553-564, 2019. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
 9. Miyawaki A, Tanaka H, Kobayashi Y, Kawachi I. Informal caregiving and mortality—who is protected and who is not? A prospective cohort study from Japan. *Social Science & Medicine* 223:24-30, 2019. doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.01.034.
 10. Zaitso M, Toyokawa S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Kawachi I. Sex-specific analysis of renal cell carcinoma histology and survival in Japan: a population-based study 2004 to 2016. *Health Science Reports* 3: e142, 2019. doi.org/10.1002/hsr2.142.
 11. Zaitso M, Kim Y, Lee HE, Takeuchi T, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational class differences in pancreatic cancer survival: a population-based cancer registry-based study in Japan. *Cancer Medicine* 8(6):3261-3268, 2019. doi.org/10.1002/cam4.2138.
 12. Inada H, Tomio J, Ichikawa M, Nakahara S. Regional disparities in road traffic injury rates involving elementary and junior high school children while commuting among Japan's 47 prefectures between 2004 and 2013. *Accident Analysis & Prevention* 125:79-84, 2019. doi: 10.1016/j.aap.2019.01.028.
 13. Kuboyama I, Sagisaka R, Saito E, Ito S, Toyokawa S. Selection of regional factors related to cerebral function after out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *EC Neurology* 11(4):279-287, 2019.
 14. Hasegawa J, Ikeda T, Toyokawa S, Jojima E, Satoh S, Ichizuka K, Tamiya N, Nakai A,

- Fujimori K, Maeda T, Takeda S, Suzuki H, Ueda S, Iwashita M, Ikenoue T. Obstetric factors associated with uterine rupture in mothers who deliver infants with cerebral palsy. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 23:1-7, 2019. doi: 10.1080/14767058.2019.1611775.
15. Tanaka H, Ihana-Sugiyama N, Sugiyama T, Ohsugi M. Contribution of diabetes to the incidence and prevalence of comorbid conditions (cancer, periodontal disease, fracture, impaired cognitive function, and depression): a systematic review of epidemiological studies in Japanese populations. *Journal of Epidemiology* 29(1): 1-10, 2019. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170155>.
16. Zaitsum M, Kaneko R, Takeuchi T, Sato Y, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational class and male cancer incidence: nationwide, multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Cancer Medicine* 8(2):795-813, 2019. doi.org/10.1002/cam4.1945.
17. Yoshihara T, Zaitsum M, Shiraiishi F, Arima H, Takahashi-Yanaga F, Arioka M, Kajioka S, Sasaguri T. Influence of genetic polymorphisms and habitual caffeine intake on the changes in blood pressure, pulse rate, and calculation speed after caffeine intake: A prospective, double blind, randomized trial in healthy volunteers. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2019. doi.org/10.1016/j.jpshs.2019.01.006.
18. Kuno T, Sugiyama T, Imaeda S, Hashimoto K, Ryuzaki T, Yokokura S, Saito T, Yamazaki H, Tabei R, Kodaira M, Numasawa Y. Novel insights of jailed balloon and jailed Corsair technique for percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 20:1065-1072, 2019. doi.org/10.1016/j.carrev.2019.01.033.
19. Akamatsu T, Sugiyama T, Aoki Y, Kawabata K, Shimizu M, Okazaki K, Kondo M, Takahashi K, Yokoyama Y, Takahashi N, Goto YI, Oka A, Itoh M. A pilot study of soluble form of LOX-1 as a novel biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *The Journal of Pediatrics* 206 (1):49-55, 2019. doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.036.
20. Zaitsum M, Kato S, Kim Y, Takeuchi T, Sato Y, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational class and risk of cardiovascular disease incidence in Japan: nationwide, multi-center, hospital-based case-control study. *Journal of the American Heart Association* 8(6): e011350, 2019. doi.org/10.1161/JAHA.118.011350.
21. Kubota S, Zaitsum M, and Yoshihara T. Growth patterns of neonates treated with thermal control in neutral environment and nutrition regulation to meet. *Basal Metabolism. Nutrients* 11(3):592, 2019. doi.org/10.3390/nu11030592.
22. Takeuchi T, Toyokawa S, Okuno Y, Ishida N, Yamagoe M, Zaitsum M, Mikami K. Prospective randomized controlled study directly comparing tadalafil and tamsulosin for male patients with lower urinary tract symptoms. *Japanese Journal of Urological Surgery* 32:269-276, 2019. <https://doi.org/10.1101/404566>.
23. Okamoto M, Shipley MJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Valencia-Hernández CA, Singh-Manoux A, Kivimaki M, Brunner EJ. Does poorer pulmonary function accelerate arterial stiffening?: A cohort study with repeated measurements of carotid-femoral pulse wave velocity. *Hypertension* 74(4):929-935, 2019. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13183.
24. Ogata S, Nishimura K, Guzman-Castillo M, Sumita Y, Nakai M, Nakao YM, Nishi N,

- Noguchi T, Sekikawa A, Saito Y, Watanabe T, Kobayashi Y, Okamura T, Ogawa H, Yasuda S, Miyamoto Y, Capewell S, O'Flaherty M. Explaining the decline in coronary heart disease mortality rates in Japan: contributions of changes in risk factors and evidence-based treatments between 1980 and 2012. *International Journal of Cardiology* 291: 183-188, 2019. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.022.
25. Kaneko R, Zaito M, Sato Y, Kobayashi Y. Risk of cancer and longest-held occupations in Japanese workers: a multicenter hospital-based case-control study. *Cancer Medicine* 8(13): 6139-6150, 2019. doi: 10.1002/cam4.2499.
26. Ito Y, Hara K, Yoo BK, Tomio J, Kobayashi Y. Can income-based co-payment rates improve disparity? The case of the choice between brand-name and generic drugs. *BMC Health Services Research* 19:780, 2019. doi: 10.1186/s12913-019-4598-8.
27. 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* 41(2):362-370, 2019. doi:10.1093/pubmed/fdy095.
28. Ideno Y, Hayashi K, Lee JS, Miyazaki Y, Suzuki S. A proper reference metabolic equivalent value to assess physical activity intensity in Japanese female nurses. *Women's Midlife Health* 5:4, 2019. <https://doi.org/10.1186/s40695-019-0048-3>.
29. 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* 10(3):827-836, 2019. <https://doi.org/10.1111/jdi.12947>.
30. 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* 34(5):881-893, 2019. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez015>.
31. 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* 34:235-246, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00490-w>.
32. 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* 121:41-47, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.12.010>.
33. Hino K, Asami Y, Lee JS. Step counts of middle-aged and elderly adults for term months before and after the release of Pokémon GO in Yokohama, Japan. *Journal of Medical Internet Research* 21(2): e10724, 2019. doi: 10.2196/10724.
34. Kato D, Ryu H, Matsumoto T, Abe K, Kaneko M, Ko M, Irving G, Ramsay R,

- Kondo M. Building primary care in Japan: literature review. *Journal of General and Family Medicine* 20(5):170-179, 2019. doi.org/10.1002/jgf2.252.
35. Shinya Y, Hasegawa H, Shin M, Sugiyama T, Kawashima M, Takahashi W, Iwasaki S, Kashio A, Nakatomi H, Saito N. Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma Associated with Neurofibromatosis Type 2 in Comparison to Sporadic Schwannoma. *Cancers* 2019, 11(10), 2019. <https://doi.org/10.3390/cancers11101498>.
36. Iwagami M, Kobayashi Y, Tsukazaki E, Watanabe T, Sugiyama T, Wada T, Hara A, Tamiya N. Associations between self-reported hearing loss and outdoor activity limitations, psychological distress and self-reported memory loss among older people: Analysis of the 2016 Comprehensive Survey of Living Conditions in Japan. *Geriatrics and Gerontology International* 19(8):747-754, 2019. doi: 10.1111/ggi.13708.
37. Miyawaki A, Kobayashi Y, Kawachi I. Self-reported hearing/visual loss and mortality in middle-aged and older adults: Findings from the Komo-Ise cohort, Japan. *Journal of Epidemiology*, 2019 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20180198>.
38. Abe T, Aoki M, Deshpande G, Sugiyama T, Iwagami M, Uchida M, Nagata I, Saitoh D, Tamiya N. Is whole-body CT associated with reduced in-hospital mortality in children with trauma? A nationwide study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2019 [Epub ahead of print]. doi.org/10.1097/PCC.0000000000001898.
39. Cuevas AG, Trudel-Fitzgerald C, Cofie L, Zaitso M, Allen J, Williams DR. Placing prostate cancer disparities within a psychosocial context: challenges and opportunities for future research. *Cancer Causes Control*, 2019 [Epub ahead of print]. doi.org/10.1007/s10552-019-01159-1.
40. Zaitso M, Lee HE, Lee S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational disparities in bladder cancer survival: a population-based cancer registry study in Japan. *Cancer Medicine*, 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.1002/cam4.2768.
41. Shibahashi K, Sugiyama K, Tomio J, Hoda H, Morita A. In-hospital mortality and length of hospital stay with craniotomy versus craniectomy for acute subdural hemorrhage: a multicenter, propensity score-matched analysis. *Journal of Neurosurgery*, 2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.3171/2019.4.JNS182660.
42. Inada H, Tomio J, Nakahara S, Ichikawa M. Area-wide traffic-calming zone 30 policy of Japan and incidence of road traffic injuries among cyclists and pedestrians. *American Journal of Public Health*, 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.2105/AJPH.2019.305404.
43. Morioka N, Moriwaki M, Tomio J, Kashiwagi M, Fushimi K, Ogata Y. Structure and process of dementia care and patient outcomes after hip surgery in elderly people with dementia: A retrospective observational study in Japan. *International Journal of Nursing Studies*, 2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103470.
44. Ihana-Sugiyama N, Sugiyama T, Tanaka H, Ueki K, Kobayashi Y, Ohsugi M. Comparison of effectiveness and drug cost between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and biguanide as the first-line anti-hyperglycaemic medication among Japanese working generation with type 2 diabetes. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.1111/jep.13171.

45. Miyawaki A, Tsugawa Y. Association between Newsweek's Global Hospital Ranking and patient outcomes in the USA. *Journal of General Internal Medicine*, 2019 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05212-2>.
46. Kuno T, Takagi H, Sugiyama T, Ando T, Miyashita S, Valentin N, Shimada YJ, Kodaira M, Numasawa Y, Kanei Y, Hayashida K, Bangalore S. Antithrombotic strategies after transcatheter aortic valve implantation: Insights from a network meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2019 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/ccd.28498.
47. 富尾 淳. 医療機関における危機管理 Hospital Incident Command Systemの概要とその可能性. *保健医療科学* 68(2): 89-95, 2019.
48. 富尾 淳, 佐藤 元. 外科領域のイノベーションの評価・検証の取り組み IDEALの枠組と推奨. *Clinical Research Professionals* 70-71: 28-36, 2019.
49. 佐藤 元, 富尾 淳. 臨床研究と医療評価 : 英国,米国および日本における研究の定義・区分と監視・規制. *Clinical Research Professionals* 73: 28-38, 2019.
50. 金城芳秀, 宮里暁乃, 佐伯圭一郎, 西川浩昭, 大城真理子, 李 廷秀. 看護系大学生が認識する教育学習環境のシビリティとインシビリティ:フォーカス・グループインタビューデータの質的分析. *日本看護科学会誌*39: 165-173, 2019. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jans/39/0/39_39165/_pdf/char/ja.1.

法医学

教授

岩瀬博太郎

准教授

槇野陽介

助教

鳥光優

山口るつ子

特任助教

猪口剛

本村あゆみ

千葉文子

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年で助教授となり、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るべきという趣旨で、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现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31・令和元年度における、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5、博士課程4、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31・令和元年度は、前年よりも解剖数は減少し、司法解剖は38体、死因・身元調査法に基づく解剖は75体で両者合計、113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62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。なお、本年度は耐震改修に伴う改装工事が9月から始まり、以降令和2年3月末まで、東京医科歯科大学法医学教室をお借りして、解剖を実施した。また、CT撮影は東京大学医学部附属病院病理学のCTを利用した。

教育

医学科学生の卒前教育では、M0・1・2のフリークォーター、M2の講義、M4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、統一的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, Fujii Y, Saka K, Abe H, Makino Y, Chiba F, Iwase H. Fatal intoxication with 1,1-difluoroethane (DFE) due to inhalation of a spray cleaner: analysis by GC-MS. *Forensic Toxicol.* 2019; 37: 245-249.
2. Torimitsu S, Makino Y, Saitoh H, Ishii N, Inokuchi G, Motomura A, Chiba F, Yamaguchi R, Hoshioka Y, Urabe S, Iwase H. Age estimation based on maturation of the medial clavicular epiphysis in a Japanese population using multidetector computed tomography. *Leg Med (Tokyo).* 2019; 37: 28-32.
3. Torimitsu S, Makino Y, Yamaguchi R, Chiba F, Tsuneya S, Iwase H. Fatal Spontaneous Retropharyngeal Hematoma with Airway Obstruction in the Setting of Treatment with Dipyridamole. *J Forensic Sci.* [Epub ahead of print]
4. Saitoh H, Moriya T, Takeyama M, Yusa K, Sakuma A, Chiba F, Torimitsu S, Ishii N, Sakurada K, Iino M, Iwase H, Tokanai F. Estimation of birth year by radiocarbon dating of tooth enamel: Approach to obtaining enamel powder. *J Forensic Leg Med.* 2019; 62: 97-102.

5. Unuma K, Makino Y, Sasaki Y, Iwase H, Uemura K. Presepsin: A potential superior diagnostic biomarker for the postmortem differentiation of sepsis based on the Sepsis-3 criteria. *Forensic Sci Int.* 2019; 299:17–20.
6. Hofman P, Alminyah A, Apostol M, Boel LWT, Brough A, Bouwer H, O'Donnell C, Fujimoto H, Iino M, Kroll J, Lee CT, Levey DS, Makino Y, Oesterhelweg L, Ong B, Ranson D, Robinson C, Ruttly G, Singh MKC, Villa C, Viner MD, Woodford N, Watkins T, Wozniak K. Use of post-mortem computed tomography in disaster victim identification. Updated positional statement of the members of the disaster victim identification working group of the International Society of Forensic Radiology and Imaging; July 2019. *Journal of Forensic Radiology and Imaging*, 2019; 19:3
7. Yamaguchi R, Makino Y, Inokuchi G, Hattori S, Chiba F, Torimitsu S, Saito N, Kishimoto T, Iwase H. Fatal atlantoaxial dislocation due to an odontoid synchondrosis fracture in a child with chromosome 9 abnormality: A case report. *J Forensic Leg Med.* 2019; 61: 92-96.
8. Inokuchi G, Yoshida M, Makino Y, Iwase H. Utility of Contrast-Enhanced Computed Tomography in Forensic Examination of a Stab Wound in Living Individuals. *ForensicSciMe Pathol.* 2019; 15(3):463-469.
9. 大屋夕希子, 千葉文子, 猪口剛, 石原憲治, 岩瀬博太郎. 海外便り 異状死発生後の遺族に対する法医解剖説明 海外法医学/死亡調査関連施設視察からの報告. *トラウマティック・ストレス.* 2019; 17(1): 93-97
10. 石田尚利, 五ノ井渉, 阿部浩幸, 牛久哲男, 槇野陽介, 岩瀬博太郎, 阿部修: 東京大学放射線科における死亡時画像診断. *Rad Fan.* 2019; 17: 46-49.
11. 小島正歳, 槇野陽介, 岩瀬博太郎: 死後MRIのスタートから現在と今後. *Rad Fan.* 2019; 17: 46-49.
12. 槇野陽介: 死後変化から学ぶ画像診断 典型的非外傷性死亡事例の死後CTにおける死後変化との鑑別点. *臨床画像.* 2019; 35: 602-607.
13. Makino Y, Yoshida M, Yajima D, Iwase H: Brain Imaging in Postmortem Forensic Radiology. Lo Re G, Argo A, Midiri M, Cattaneo C, editors. *Radiology in Forensic Medicine.* Cham: Springer; 2019; p. 279-296.

医療情報学／医療情報システム学

教授

大江和彦

准教授

脇 嘉代、河添悦昌（特任）、今井健（兼）

講師

井田有亮（特任）

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・医療管理学等に適用し、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

当教室の教育を兼担する教員は、標記の教員の他に附属病院企画情報運営部所属の教員、および当部が協力講座となっている医療 AI 開発学寄付講座の教員が当教室の兼担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、兼担の今井健准教授（疾患生命工学センター）が主として担当している。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 2019 年度：医博課程 11 名、医科学修士 3 名、公共健康医学専攻専門修士配属 1 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

2019 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) モバイルデバイスを活用した生活習慣病管理のあり方に関する研究、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。

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、厚労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、拡張ストレージを経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、厚労省・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. Yamaguchi M, Inomata S, Harada S, Matsuzaki Y, Kawaguchi M, Ujibe M, Kishiba M, Fujimura Y, Kimura M, Murata K, Nakashima N, Nakayama M, Ohe K, Orii T, Sueoka E, Suzuki T, Yokoi H, Takahashi F, Uyama Y. Establishment of the MID-NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Oct;28(10):1395-1404.
2. Sakurai R, Ohe K. Effects of Computerized Guideline-Oriented Clinical Decision Support System on Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stud Health Technol Inform.* 2019 Aug 21;264:768-772.
3. Fukuma N, Hasumi E, Fujiu K, Waki K, Toyooka T, Komuro I, Ohe K. Feasibility of a T-Shirt-Type Wearable Electrocardiography Monitor for Detection of Covert Atrial Fibrillation in Young Healthy Adults. *Sci Rep.* 2019 Aug 13;9(1):11768.
4. Imatoh T, Sai K, Takeyama M, Segawa K, Yamashita T, Nakashima N, Kataoka Y, Yokoi H, Hiramatsu T, Ohe K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. Evaluating the impact of regulatory action on denosumab-induced hypocalcaemia in Japan. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Oct;44(5):788-795.
5. Kawaguchi H, Koike S, Ohe K. Facility and Regional Factors Associated With the New Adoption of Electronic Medical Records in Japan: Nationwide Longitudinal Observational Study. *JMIR Med Inform.* 2019 Jun 14;7(2):e14026.
6. Nakashima N, Noda M, Ueki K, Koga T, Hayashi M, Yamazaki K, Nakagami T, Ohara M, Gochi A, Matsumura Y, Kimura M, Ohe K, Kang D, Toya Y, Yamagata K, Yokote K, Ikeda S, Mitsutake N, Yamamoto R, Tanizawa Y. Recommended configuration for personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: a report from a collaborative initiative by six Japanese associations. *Diabetol Int.* 2019 Apr 25;10(2):85-92.
7. Kaori Yamada Maori Itoh Yoshiaki Fujimura Michio Kimura Koichiro Murata Naoki Nakashima Masaharu Nakayama Kazuhiko Ohe Takao Orii Eizaburo Sueoka Takahiro Suzuki Hideto Yokoi Chieko Ishiguro Yoshiaki Uyama on behalf of MID - NET project group: The utilization and challenges of Japan's MID - NET® medical information database network in post-

- marketing drug safety assessments: A summary of pilot pharmacoepidemiological studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 28(5),601-608,May 2019.
8. Hayakawa M, Imai T, Kawazoe Y, Kozaki K, Ohe K. Auto-Generated Physiological Chain Data for an Ontological Framework for Pharmacology and Mechanism of Action to Determine Suspected Drugs in Cases of Dysuria. *Drug Safety*. 2019,42.
 9. 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.
 10. Nakashima N, Noda M, Ueki K, Koga T, Hayashi M, Yamazaki K, Nakagami T, Ohara M, Gochi A, Matsumura Y, Kimura M, Ohe K, Kang D, Toya Y, Yamagata K, Yokote K, Ikeda S, Mitsutake N, Yamamoto R, Tanizawa Y.: Recommended configuration for personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: A report from Collaborative Initiative by six Japanese Associations.*J Diabetes Investig*. 2019 May;10(3):868-875.
 11. Yamaguchi S, Waki K, Nannya Y, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K.: Usage Patterns of GlucoNote, a Self-Management Smartphone App, Based on Research Kit for Patients With Type 2 Diabetes and Prediabetes. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Apr 24;7(4):e13204.
 12. Matoba T, Kohro T, Fujita H, Nakayama M, Kiyosue A, Miyamoto Y, Nishimura K, Hashimoto H, Antoku Y, Nakashima N, Ohe K, Ogawa H, Tsutsui H, Nagai R.: Architecture of the Japan Ischemic Heart Disease Multimodal Prospective Data Acquisition for Precision Treatment (J-IMPACT) System. *Int Heart J*. 2019 Mar 20;60(2):264-270.
 13. Seki T, Tamura T, Suzuki M, SOS-KANTO, Study Group, Outcome prediction of out-of-hospital cardiac arrest with presumed cardiac aetiology using an advanced machine learning technique.,*Resuscitation* 2019.
 14. Marina Okada, Yoshitaka Tada, Tomohisa Seki, Shugo Tohyama, Jun Fujita, Toshihiro Suzuki, Manami Shimomura, Kazuya Ofuji, Yoshikazu Kishino, Kazuaki Nakajima, Sho Tanosaki, Shota Someya, Hideaki Kanazawa, Satoru Senju, Tetsuya Nakatsura, Keiichi Fukuda, Selective elimination of undifferentiated human pluripotent stem cells using pluripotent state-specific immunogenic antigen Glypican-3. *Biochemical and biophysical research communications* 511(3) 711- 717, 2019.
 15. Tabei R, Kawaguchi S, Kanazawa H, Tohyama S, Hirano A, Handa N, Hishikawa S, Teratani T, Kunita S, Fukuda J, Mugishima Y, Suzuki T, Nakajima K, Seki T, Kishino Y, Okada M, Yamazaki M, Okamoto K, Shimizu H, Kobayashi E, Tabata Y, Fujita J, Fukuda K. Development of a transplant injection device for optimal distribution and retention of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 38(2) 203-214,2019.
 16. 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. (published in 2019)
 17. 大江 和彦 AI とビッグデータのための医療情報の標準化 *医療機器学(1882-4978)89 巻6号,545-551(2019.12).*

-
18. 大江 和彦 医療情報のフロンティア 医療連携と医療情報活用の現場で感じる法的制約
医事法学(0912-7194) 34 巻 Page 108-116
(2019.08)
 19. 山口 亮平, 河添 悦昌, 大江 和彦 Deep Learning による糸球体画像自動分類の課題と可能性 腎と透析(0385-2156) 87 巻 4 号
Page655-659(2019.10)
 20. 永島里美, 大江和彦, 医療用医薬品のコード体系の現状とそれにもとづく GS1 バーコード利用方法— GS1 基準医薬品コード統合共通マスター (G-DUS マスター) の整備と活用—, 医療情報学,39(4):205-216,2019.

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 9、大学院生 40 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、2019 年度の受診者は一日平均 189.1 人であった。午前中に初診外来、午後に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、心サルコイドーシス外来、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力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。

2019 年の新入院患者数は 1,803 名、入院患者病床数は一日平均 61 床、平均在院日数は 10.4 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 34 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、2019 年の 27 例を含めて、総計 138 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 738 件、経皮的冠動脈形成術 349 件が施行され、うち 50 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 38 件、カテーテルアブレーション 319 件、ペースメーカー植え込み 新規 65 件・交換 47 件、植え込み型除細動器植え込み 新規 18 件・交換 2 件、除細動器付き心臓再同期療法 (CRTD) 新規 15 件・交換 10 件が施行された。画像検査では、冠動脈 CT 440 件、心血管 MRI 135

件、心筋血流シンチ 207 件、肺血流シンチ 165 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ている。

初期研修医には 2 人の指導医が担当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）
- 循環器疾患の予防につながる疫学研究・臨床研究
- 人工知能 (AI) を用いた新たな診断・治療アプローチの研究開発

出版物等

英文論文

【2019 年】

1. Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, Nishimura S, Morioka MS, Nakagama Y, Sato T, Soma K, Koyama K, Wake M, Katoh M, Asagiri M, Neugent ML, Kim JW, Stockmann C, Yonezawa T, Inuzuka R, Hirota Y, Maemura K, Yamashita T, Otsu K, Manabe I, Nagai R, Komuro I. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nat Commun.* 2019;10:2824.
2. 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 83rd annual scientific meeting of the Japanese circulation society- renaissance of cardiology for the creation of future medicine. *Circ J.* 2019; 83(9):1829-1835.
3. Fukuma N, Hasumi E, Fujiu K, Kayo W, Toyooka T, Komuro I, Ohe K. Feasibility of a t-shirt-type wearable electrocardiography monitor for detection of covert atrial fibrillation in young healthy adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):11768.
4. Hasumi E, Fujiu K, Nakanishi K, Komuro I.

- Impacts of left bundle/peri-left bundle pacing on left ventricular contraction. *Circ J*. 2019;83(9):1965-1967.
5. Hayakawa N, Kodera S, Ohki N, Kanda J. Efficacy and safety of endovascular therapy by diluted contrast digital subtraction angiography in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2019;34(11):1740-1747.
 6. 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.
 7. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. Relationship between the updated blood pressure classification according to the american college of cardiology/american heart association guidelines and carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):396-401.
 8. Kaneko H, Komuro I. C-reactive protein and chronic inflammation - is it a novel therapeutic target for subsequent cancer death in patients with coronary artery disease?. *Circ J*. 2019;83(3):513-514.
 9. Kiriyaama H, Ishida J, Kadowaki H, Iwasa T, Kiyosue A, Kodera S, Ando J, Akazawa H, Komuro I. OCT-based management of nilotinib-associated CAD in a patient with chronic myeloid leukemia. *JACC Cardio Oncology*. 2019;1(2):318-321.
 10. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Uehara M, Kodera S, Kiyosue A, Yamauchi H, Daimon M, Ando J, Morita H, Ono M, Komuro I. Left main coronary artery obstruction by huge noncoronary cusp calcification after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1285-1287.
 11. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J Nephrol*. 2019;32(5):775-781.
 12. 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.
 13. Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Komuro I. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention compared with medical therapy for ischemic heart disease in Japan. *Circ J*. 2019;83(7):1498-1505.
 14. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Schwartz J, Lee S, Tugcu A, Yoshita M, DeCarli C, Wright C, Sacco RL, Di Tullio MR. Nighttime systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the cardiovascular abnormalities and brain lesions (cabl) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:765-771.
 15. Nakayama A, Amiya E, Morita H, Hyodo K, Takayama N, Konishi Y, Taya M, Fujiwara T, Hosoya Y, Hoshina K, Komuro I. The potential of cardiac rehabilitation as a method of suppressing abdominal aortic aneurysm expansion: a pilot study. *Heart Vessels*. 2019;34(12):2031-2039.
 16. Nakayama A, Morita H, Fujiwara T, Komuro I. Effects of treatment by female cardiologists on short-term readmission rates of patients hospitalized with cardiovascular diseases. *Circ J*. 2019;83(9):1937-

- 1943.
17. Nakayama A, Morita H, Hoshina K, Komuro I. Quantification of abdominal aortic aneurysm calcification using the agatston method can predict accelerated expansion rate. *Circ J*. 2019;83(3):689.
18. Okada J, Fujiu K, Washio T, Sugiura S, Hisada T, Hasumi E, Komuro I. Longitudinal dissociation and transition in thickness of the His–Purkinje system cause various QRS waveforms of surface ECG under His bundle pacing: a simulation study based on clinical observations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2582-2590.
19. Sato T, Ishida J, Kojima T, Komuro I. Successful transvenous pacemaker implantation via re-directed persistent left superior vena cava. *Circ J*. 2019;83(10):2082.
20. 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.
21. Sawada N, Daimon M, Kawata T, Nakao T, Kimura K, Nakanishi K, Kurano M, Hirokawa M, Xu B, Yamanaka Y, Kato TS, Watanabe M, Yatomi Y, Komuro I. The significance of the effect of visceral adiposity on left ventricular diastolic function in the general population. *Sci Rep*. 2019;9(1):4435.
22. Sawada N, Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Nakao T, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. Influence of visceral adiposity accumulation on adverse left and right ventricular mechanics in the community. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;204748731989
- 1286.
23. Takano N, Amiya E, Oguri G, Nakayama A, Taya M, Nakajima T, Morita H, Komuro I. Influence of atrial fibrillation on oxygen uptake and exercise tolerance in cardiovascular patients: close association with heart rate response. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:84-91.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Ueda K, Toko H, Komuro I. Endothelial cell-derived angiocrines elicit physiological cardiomyocyte hypertrophy. *Circulation*. 2019;139(22):2585-2587.
28. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. Alteration of cardiac performance and serum B-type natriuretic peptide level in healthy aging. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1789-1800.

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）

天野陽介

助教

川上正敬、田宮浩之、漆山博和、野口智史、平石尚久、前村啓太、宮下直也

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 17 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 A 13 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。

新型コロナウイルス感染症に対し、当科は感染症内科とともに患者の診療および院内感染対策に携わっている。具体的には中等症患者を診療する病棟において指導的立場を担い、院内の肺炎患者が個室隔離されて飛沫・接触予防策を開始すると

同患者の PCR 検査の適応および感染予防策の変更について決定し、かかりつけ発熱外来の運営に携わっている。

他にも人口高齢化により、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、難治がん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。

*2019年度の年間入院症例数（延べ）：

1. 原発性肺癌	464
2. 間質性肺炎	87
3. 呼吸器感染症	18
4. 自然気胸	10
5. 慢性閉塞性肺疾患	9
6. 非結核性抗酸菌症	8
7. 悪性胸膜中皮腫	7
8. 肺アスペルギルス症	6

*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. Watanabe K, Kage H, Nagoshi S, Toyama K, Ohno Y, Shinozaki-Ushiku A, Nakazaki K, Suzuki H, Kurokawa M, Nagase T. Dual EGFR and ABL Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in a Patient with Concomitant EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma and BCR-ABL1-Positive CML. *Case Rep Oncol Med.* 2020 Mar 19;2020:4201727
2. Jo T, Yasunaga H, Yamauchi Y, Mitani A, Hiraishi Y, Hasegawa W, Sakamoto Y, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Inhaled corticosteroid withdrawal may improve outcomes in elderly patients with COPD exacerbation: a nationwide database study. *ERJ Open Res.* 2020 Feb 3;6(1). pii: 00246-2019
3. Ando T, Kage H, Matsumoto Y, Zokumasu K, Yotsumoto T, Maemura K, Amano Y, Watanabe K, Nakajima J, Nagase T, Takai D. Integrin $\alpha 11$ in non-small cell lung cancer is associated with tumor progression and postoperative recurrence. *Cancer Sci.* 2020 Jan;111(1):200-208
4. Mikami Y, Jo T, Matsuzaki H, Ishimori T, Saito M, Sakamoto Y, Yamauchi Y, Takai D, Yatomi Y, Nagase T. Preoperative intervention with long-acting bronchodilators for the reduction of postoperative pulmonary complications in untreated patients with obstructive lung disease. *Clin Respir J.* 2020 Feb;14(2):92-101
5. Ishii T, Muroi M, Horiguchi K, Tanamoto KI, Nagase T, Yamashita N. Activation through toll-like receptor 2 on group 2 innate lymphoid cells can induce asthmatic characteristics. *Clin Exp Allergy.* 2019 Dec; 49(12):1624-1632
6. Isago H, Mitani A, Mikami Y, Horie M, Urushiyama H, Hamamoto R, Terasaki Y, Nagase T. Epithelial Expression of YAP and TAZ Is Sequentially Required in Lung Development. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020 Feb;62(2):256-266
7. Sakatani T, Kage H, Takayanagi S, Watanabe K, Hiraishi Y, Shinozaki-Ushiku A, Tanaka S, Ushiku T, Saito N, Nagase T. Brain Metastasis Mimicking Brain Abscess

- in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Case Rep Oncol Med.* 2019 Jun 17; 2019:9141870
8. Saito A, Hakamata Y, Yamada Y, Sunohara M, Tarui M, Murano Y, Mitani A, Tanaka K, Nagase T, Yanagimoto S. Pleural thickening on screening chest X-rays: a single institutional study. *Respir Res.* 2019 Jul 5; 20(1):138
 9. Sawai Y, Katsuya Y, Shinozaki-Ushiku A, Iwasaki A, Fukayama M, Watanabe K, Nagase T. Rapid temporal improvement of pembrolizumab-induced pneumonitis using the anti-TNF- α antibody infliximab. *Drug Discov Ther.* 2019 Jul 22;13(3):164-167
 10. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing. *Cancer Sci.* 2019 Aug;110(8): 2652-2657
 11. Watanabe K, Suzukawa M, Arakawa S, Kobayashi K, Igarashi S, Tashimo H, Nagai H, Tohma S, Nagase T, Ohta K. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. *Allergol Int.* 2019 Sep;68S: S3-S8
 12. Urushiyama H, Terasaki Y, Nagasaka S, Kokuho N, Endo Y, Terasaki M, Kunugi S, Makita K, Isago H, Hosoki K, Souma K, Ishii T, Matsuzaki H, Hiraishi Y, Mikami Y, Noguchi S, Tamiya H, Mitani A, Yamauchi Y, Shimizu A, Nagase T. Naftopidil reduced the proliferation of lung fibroblasts and bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J Cell Mol Med.* 2019 May;23(5):3563-3571

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、石垣和祥

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

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。令和 2（2020）年 3 月の構成員は教授 1、講師 3、助教 21、特任臨床医 9、大学院生 72、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、令和元（2019）年下旬に全体の移転が完了し研究を行っている。

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 2,900 名である。平均在院日数は約 9.4 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 5,300 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、2019 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 250 症例を数え、累積 12,000 例、世界最多の経験を有する。最近では転移性肝臓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 300 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 450 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、胃食道外科のバックアップ下での十二指腸上皮性腫瘍に対する 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。また M1 のフリークォーターも積極的に受け入れている。

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事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72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、臨床検体のゲノム/エピゲノム解析、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、また薬剤治療として、進行肝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、術後腸管症例における胆管結石

の内視鏡治療の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, Nagata N, Yamada A, Shimbo T, Matsushita Y, Shimomura A, Kobayashi S, Moriyasu S, Niikura R, Sakurai T, Hirata Y, Akiyama J, Uemura N, Koike K. Next endoscopic approach for acute lower gastrointestinal bleeding without an identified source on colonoscopy: upper or capsule endoscopy? *Endosc Int Open* 2019; 7(3):E337-E346
2. 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;89(2):357-363.e2
3. Enooku K, Nakagawa H, Fujiwara N, Kondo M, Minami T, Hoshida Y, Shibahara J, Tateishi R, Koike K. Altered serum acylcarnitine profile is associated with the status of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and NAFLD-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2019;9(1):10663
4. Fujiwara H, Tateishi K, Misumi K, Hayashi

- A, Igarashi K, Kato H, Nakatsuka T, Suzuki N, Yamamoto K, Kudo Y, Hayakawa Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Ijichi H, Kogure H, Nakai Y, Isayama H, Hasegawa K, Fukayama M, Soga T, Koike K. Mutant IDH1 confers resistance to energy stress in normal biliary cells through PFKP-induced aerobic glycolysis and AMPK activation. *Sci Rep* 2019;9(1):18859
5. Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Kogure H, Takahara N, Mizuno S, Yagioka H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tada M, Koike K. Early pancreatic stent placement in wire-guided biliary cannulation: A multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(6):1116-1122
 6. Hamada T, Isayama H, Nakai Y, Iwashita T, Ito Y, Mukai T, Yagioka H, Saito T, Togawa O, Ryozaawa S, Hirano K, Mizuno S, Yamamoto N, Kogure H, Yasuda I, Koike K. Antireflux covered metal stent for nonresectable distal malignant biliary obstruction: Multicenter randomized controlled trial. *Dig Endosc* 2019;31(5):566-574
 7. 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, Tailor 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*. 2019 Mar;156(4):1066-1081.e16
 8. Kado A, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Ikeuchi K, Okushin K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. Noninvasive diagnostic criteria for nonalcoholic steatohepatitis based on gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells. *J Gastroenterol* 2019;54(8):730-741
 9. Kageyama-Yahara N, Yamamichi N, Takahashi Y, Takeuchi C, Matsumoto Y, Sakaguchi Y, Koike K. Tandem repeats of the 5' flanking region of human MUC5AC have a role as a novel enhancer in MUC5AC gene expression. *Biochem Biophys Rep* 2019;18:100632
 10. Kataoka Y, Tsuji Y, Hirasawa K, Takimoto K, Wada T, Mochizuki S, Ohata K, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic tissue shielding to prevent bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy* 2019;51(7):619-627
 11. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Ishigaki K, Saito K, Sato T, Takeda T, Hakuta R, Saito T, Takahara N, Kogure H, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Shikata N, Tagami T, Kikuchi S, Yamamoto H, Yamakado M, Koike K. Diagnostic yield of the plasma free amino acid index for pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology* 2019;19(5):695-698
 12. Nakagomi R, Tateishi R, Masuzaki R, Soroida Y, Iwai T, Kondo M, Fujiwara N, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Tanaka Y, Otsuka M, Kato N, Moriya K, Ikeda H, Koike K. Liver stiffness measurements in chronic hepatitis C: Treatment evaluation and risk assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34(5):921-928
 13. 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* 2019;49(3):304-313
14. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Ogura K, Fujishiro M, Yamada A, Ushiku T, Konishi M, Fukayama M, Koike K. The Reduction in Gastric Atrophy after Helicobacter pylori Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1913
 15. 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* 2019;100(2):117-126
 16. Nishibatake Kinoshita M, Minami T, Tateishi R, Wake T, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Shiina S, Koike K. Impact of direct-acting antivirals on early recurrence of HCV-related HCC: Comparison with interferon-based therapy. *J Hepatol* 2019; 70(1):78-86
 17. 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* 2019;37(2):338-344
 18. Saito T, Nakai Y, Mizuno S, Isayama H, Sasahira N, Watanabe T, Matsubara S, Arizumi T, Togawa O, Hirano K, Tsujino T, Ishigaki K, Hakuta R, Saito K, Takahara N, Hamada T, Kogure H, Tada M, Koike K. A randomized-controlled trial of early endotherapy versus wait-and-see policy for mild symptomatic pancreatic stones in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(8):979-984
 19. 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;54(2): 131-140
 20. Sato T, Kogure H, Nakai Y, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K, Tada M, Tsujino T, Isayama H, Koike K. Long-term outcomes of endoscopic treatment for duct-to-duct anastomotic strictures after living donor liver transplantation. *Liver Int* 2019;39(10):1954-1963
 21. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Seimiya T, Suzuki T, Tanaka E, Ishibashi R, Funato K, Koike K. Pevonedistat, a Neuronal Precursor Cell-Expressed Developmentally Down-Regulated Protein δ -Activating Enzyme Inhibitor, Is a Potent Inhibitor of Hepatitis B Virus. *Hepatology* 2019;69(5):1903-1915
 22. Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Suzuki T, Ishibashi R, Seimiya T, Tanaka E, Koike K. Inhibition of HBV Transcription From cccDNA With Nitazoxanide by Targeting the HBx-DDB1 Interaction. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019;7(2):297-312
 23. Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Sasaki T,

- Saito K, Sato T, Hakuta R, Ishigaki K, Saito T, Hamada T, Mizuno S, Kogure H, Tada M, Koike K. A feasibility study of gemcitabine, S-1 and leucovorin combination therapy (GSL) for advanced biliary tract cancer. *J Chemother* 2019; 31(5):284-289
24. Tanaka E, Miyakawa Y, Kishikawa T, Seimiya T, Iwata T, Funato K, Odawara N, Sekiba K, Yamagami M, Suzuki T, Ishibashi R, Otsuka M, Koike K. Expression of circular RNA CDR1-AS in colon cancer cells increases cell surface PD-L1 protein levels. *Oncol Rep* 2019;42(4): 1459-1466
25. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsuhashi H, Shimizu M, Torimura T, Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019;54(4): 367-376
26. Tsuji Y, Saito I, Koike K. Traction-assisted esophageal endoscopic submucosal dissection for treatment of squamous cell carcinoma involving a diverticulum. *Dig Endosc* 2019;31(1):e7-e8
27. Wake T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Kinoshita MN, Nakatsuka T, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Tanaka Y, Shiina S, Koike K. Ischemic complications after percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors: Liver volume loss and recovery. *Hepatol Res* 2019;49(4):453-461
28. Yamada A, Kogure H, Nakai Y, Takahara N, Mizuno S, Tada M, Koike K. Performance of a new short-type double-balloon endoscope with advanced force transmission and adaptive bending for pancreaticobiliary intervention in patients with surgically altered anatomy: A propensity-matched analysis. *Dig Endosc* 2019;31(1):86-93

腎臓内科学・内分泌病態学

教授

南学正臣

准教授

槇田紀子、田中哲洋

特任講師（病院）

西 裕志

講師

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、三村維真理、平川陽亮、佐藤潤一郎、池田洋一郎、碓井知子、竹内牧

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、准教授 2、講師 2、助教 11、医員 2、大学院生など約 90 名である。また、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や腹膜透析をはじめとする血液浄化療法を、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、腹膜透析患者の導入・維持、および血液透析との併用における他院

との連携などに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 9 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、小児科の医師らと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とって診察に当たっている。

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レンスを行っている。

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-HCO₃ 共輸送体 NBCe1 の生理的病態的意義

（内分泌）

1. 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と新しい薬剤・制御法のデザイン
2. ミネラル・骨代謝異常症の病因と治療法の検討
3. 内分泌疾患をターゲットとした臨床研究

なお、症例検討会の後に研究カンファレンスが開かれ、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。救急科・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、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、これらをアフレスシ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、アフレスシ療法ポケットマニュアル（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。システム改修に伴い、2019年よりオンラインHDFやI-HDFも施行可能となった。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。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) Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury. Maekawa H, Inoue T, Ouchi H, Jao TM, Inoue R, Nishi H, Fujii R, Ishidate F, Tanaka T, Tanaka Y, Hirokawa N, Nangaku M, Inagi R. *Cell Rep.* 2019 29(5):1261-1273.e6.
- (2) The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease. Honda T, Hirakawa Y, Nangaku M. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 38(4):414-426.
- (3) Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. *J Atheroscler Thromb.* 2019 26(2):99-110.
- (4) Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors to Treat Anemia in Chronic Kidney Disease. Sakashita M, Tanaka T, Nangaku M. *Contrib Nephrol.* 2019;198:112-123.
- (5) Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan. Tanaka T, Nangaku M, Imai E, Tsubakihara Y, Kamai M, Wada M, Asada S, Akizawa T. *Clin Exp Nephrol.* 2019 23(2):231-243.
- (6) Recent advances in renal regeneration. Hasegawa S, Tanaka T, Nangaku M. *F1000 Res.* 2019 8: F1000 Faculty Rev-216. doi: 10.12688/f1000research.17127.1. eCollection 2019. PMID: 30828435
- (7) Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring septic acute kidney injury: a nationwide observational study. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. *Intensive Care Med.* 2019 45(11):1570-1579.
- (8) JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- α protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor. Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, Deai K, Yoshiuchi H, Matsui T, Matsuo A, Matsushita M, Tanaka T, Nangaku M. *Eur J Pharmacol.* 2019;859:172532.
- (9) Podocyte lipotoxicity in diabetic kidney disease. Nishi H, Nangaku M. *Kidney Int.* 2019;96(4):809-812.
- (10) Profiles of Coagulation and Fibrinolysis Activation-Associated Molecular Markers of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Acute Phase. Sakurai S, Kato H, Yoshida Y, Sugawara Y, Fujisawa M, Yasumoto A, Matsumoto M, Fujimura Y, Yatomi Y, Nangaku M. *J Atheroscler Thromb.* Epub 2019 Sep 4. PMID: 31484852
- (11) Effectiveness and safety of cinacalcet for primary hyperparathyroidism: a single center experience. Manaka K, Sato J, Kinoshita Y, Ito N, Fujita M, Iiri T, Nangaku M, Makita N. *Endocr J.* 2019; 66(8):683-689.
- (12) ATF6 α downregulation of PPAR α promotes lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis. 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. *Kidney Int.* 2019; 95(3):577-589.
- (13) Linagliptin and cardiorenal outcomes in Asians with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular and/or kidney

- disease: subgroup analysis of the randomized CARMELINA® trial. Inagaki N, Yang W, Watada H, Ji L, Schnaidt S, Pfarr E, Okamura T, Johansen OE, George JT, von Eynatten M, Rosenstock J, Perkovic V, Wanner C, Cooper ME, Alexander JH, Komuro I, Nangaku M. *Diabetol Int.* 2019;11(2):129-141
- (14) Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney. 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. *Kidney Int.* 2019;95(3):563-576.
- (15) Regional variance in patterns of prescriptions for chronic kidney disease in Japan. Inoue R, Nishi H, Tanaka T, Nangaku M. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(6):859-864.
- (16) Bexarotene-induced hypothyroidism: Characteristics and therapeutic strategies. Makita N, Manaka K, Sato J, Mitani K, Nangaku M, Iiri T. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(1):195-200.
- (17) Insulin promotes sodium transport but suppresses gluconeogenesis via distinct cellular pathways in human and rat renal proximal tubules. Nakamura M, Tsukada H, Seki G, Satoh N, Mizuno T, Fujii W, Horita S, Moriya K, Sato Y, Kume H, Nangaku M, Suzuki M. *Kidney Int.* 2020;97(2):316-326.
- (18) Urinary chloride concentration as a prognostic marker in critically ill patients. Komaru Y, Doi K, Matsuura R, Yoshida T, Miyamoto Y, Yoshimoto K, Nangaku M. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(5):384-389.
- (19) JTZ-951, an HIF prolyl hydroxylase inhibitor, suppresses renal interstitial fibroblast transformation and expression of fibrosis-related factors. Wakashima T, Tanaka T, Fukui K, Komoda Y, Shinozaki Y, Kobayashi H, Matsuo A, Nangaku M. *Am J Physiol Renal Physiol.* Epub 2019 Oct 21. PMID: 31630548
- (20) Prolyl hydroxylase inhibition protects the kidneys from ischemia via upregulation of glycogen storage. Ito M, Tanaka T, Ishii T, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.020. Epub 2019 Nov 9. PMID: 32033782
- (21) Renal Effects after Pembrolizumab Treatment for Non-small Cell Lung Carcinoma. Oki R, Hirakawa Y, Kimura H, Honda K, Hinata M, Abe H, Domoto Y, Tanaka G, Nagase T, Nangaku M. *Intern Med.* doi: 10.2169/internalmedicine.3928-19. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31813918
- (22) Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease. Uchida L, Tanaka T, Saito H, Sugahara M, Wakashima T, Fukui K, Nangaku M. *Am J Physiol Renal Physiol.* doi: 10.1152/ajprenal.00419.2019. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31841388
- (23) Temporal change in characteristics and outcomes of acute kidney injury on renal replacement therapy in intensive care units: analysis of a nationwide administrative database in Japan, 2007-2016. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. *Crit Care.* 2019;23(1):172.
- The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease. Hasegawa S, Tanaka T, Saito T, Fukui K, Wakashima T, Susaki EA, Ueda HR, Nangaku M. *Kidney Int.* doi: 10.1016/j.

- kint.2019.12.007. Epub 2019 Dec 25.PMID: 32171449
- (26) Increased albuminuria in bardoxolone methyl-treated type 2 diabetes patients: mere reflection of eGFR improvement? Ito M, Nangaku M. *Kidney Int.* 2019;96(4): 823-825.
- (27) Are SGLT2 inhibitors a targeted treatment for diabetic kidney disease? Kanda E, Nangaku M. *Kidney Int.* 2019;96(1):8-10.
- (28) Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet. Saito H, Tanaka T, Sugahara M, Tanaka S, Fukui K, Wakashima T, Nangaku M. *Lab Invest.* 2019;99(8):1217-1232.
- (29) Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Diagnosed in a Patient Initiating Hemodialysis. Ouchi H, Nishi H, Nakamura M, Hirakawa Y, Tanaka T, Takeda N, Akai T, Ohashi Y, Hoshina K, Takayama T, Nangaku M. *Kidney Int Rep.* 2019;4(11):1646-1648.
- (30) Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury. Hasegawa S, Susaki EA, Tanaka T, Komaba H, Wada T, Fukagawa M, Ueda HR, Nangaku M. *Kidney Int.* 2019;96(1):129-138.
- (31) Association of dialysis with in-hospital disability progression and mortality in community-onset stroke. Usui T, Hanafusa N, Yasunaga H, Nangaku M. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(7):737-743.
- (32) Longitudinal change in blood pressure and risk of end-stage renal disease in a community-based cohort in Okinawa. Usui T, Iseki C, Iseki K, Kawakami K, Nangaku M. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(11):1280-1287.
- (33) The role of anti-complement factor H antibodies in the development of atypical haemolytic uremic syndrome: a possible contribution to abnormality of platelet function. Fujisawa M, Yasumoto A, Kato H, Sugawara Y, Yoshida Y, Yatomi Y, Nangaku M. *Br J Haematol.* doi: 10.1111/bjh.16297. Epub 2019 Dec 26.PMID: 31879952
- (34) Cinacalcet corrects biased allosteric modulation of CaSR by AHH autoantibody. Makita N, Ando T, Sato J, Manaka K, Mitani K, Kikuchi Y, Niwa T, Ootaki M, Takeba Y, Matsumoto N, Kawakami A, Ogawa T, Nangaku M, Iiri T. *JCI Insight.* 2019;4(8):e126449.
- (35) Extraperitoneal Placement of a Peritoneal Dialysis Catheter. Nakamura Y, Kurata Y, Hamasaki Y, Nangaku M. *Intern Med.* 2019;58(1):147-148.
- (36) Diagnostic accuracy of urine dipstick for proteinuria category in Japanese workers. Usui T, Yoshida Y, Nishi H, Yanagimoto S, Matsuyama Y, Nangaku M. *Clin Exp Nephrol.* doi: 10.1007/s10157-019-01809-3. Epub 2019 Nov 16.PMID: 31734818
- (37) Prolyl hydroxylase domain inhibitors: a new era in the management of renal anemia. Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M. *Ann Transl Med.* 2019 Dec;7(Suppl 8):S334. doi: 10.21037/atm.2019.09.118.PMID: 32016052
- (38) Nutcracker Syndrome with the Superimposition of Thin Basement Membrane Syndrome. Hirakawa Y, Miura R, Sasaki Y, Yoshida Y, Mimura I, Katsura M, Shintani-Domoto Y, Ogawa M, Hayashi A, Nangaku M. *Intern Med.* 2019;58(3):411-414.
- (39) Strategies for the Super-Aged Dialysis Population: Survival Benefits or Alternative Goals? Sakurai S, Hanafusa N,

- Nomura T, Tsuchiya K, Nitta K, Nangaku M. *Blood Purif.* 2019;47 Suppl 2:95-105.
- (40) Predicting 3-year mortality based on the tumor necrosis factor alpha concentration in low-flux hemodialysis patients. Thang LV, Loc ND, Dung NH, Kien NT, Quyen DBQ, Tuan NM, Ha DM, Kien TQ, Dung NTT, Van DT, Van Duc N, Ha NTT, Toan PQ, Usui T, Nangaku M. *Ther Apher Dial.* 2019 Dec 19. doi: 10.1111/1744-9987.13463. PMID: 31856402
- (41) Endogenous Erythropoietin and Hepatic Dysfunction in Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy. Matsuura R, Doi K, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Isegawa T, Yoshimoto K, Yamashita T, Noiri E, Nangaku M. *Nephron.* 2019;142(1):10-16.
- (42) Regulatory roles of hypoxia-inducible, noncoding RNAs on mitochondrial dynamics during AKI. Tanaka T, Nangaku M. *Kidney Int.* 2019;95(2):252-253.
- (43) Modulating the immune system to delay the clinical onset of type 1 diabetes. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. *Kidney Int.* doi: 10.1016/j.kint.2019.10.010. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31980070
- (44) Novel *CFHR2-CFHR1* Hybrid in C3 Glomerulopathy Identified by Genomic Structural Variation Analysis. Sugawara Y, Kato H, Yoshida Y, Fujisawa M, Kokame K, Miyata T, Akioka Y, Miura K, Hattori M, Nangaku M. *Kidney Int Rep.* 2019;4(12):1759-1762.
- (45) Molecular analysis and literature-based hypothesis of an immunonegative prostate small cell carcinoma causing ectopic ACTH syndrome. Takeuchi M, Sato J, Manaka K, Tanaka M, Matsui H, Sato Y, Kume H, Fukayama M, Iiri T, Nangaku M, Makita N. *Endocr J.* 2019;66(6):547-554.
- (46) Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. Yoshida T, Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshimoto K, Hamasaki Y, Noiri E, Morimura N, Nangaku M, Doi K. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(3):287-293.

代謝・栄養病態学

教授

山内敏正

准教授

脇裕典（令和元年9月～）

講師

岩部真人（令和2年1月～）

特任講師

飯塚陽子

助教

岡崎啓明、岡崎由希子（～令和元年11月）、高瀬暁、青山倫久、高梨幹生、五十嵐正樹、桜井賛孝、笹子敬洋（平成31年4月～）、細江隼（令和元年12月～）

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（学内）は上記スタッフに加え、医員・研究員9、専門・専攻研修医4、大学院生12、その他計52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）、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、～令和2年1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、～令和元年8月）、企画運営情報

部准教授1（脇嘉代、令和元年9月～）、検査部講師1（蔵野信）、東京大学保健・健康推進本部助教1（岡崎佐智子）、予防医学センター特任助教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164人（新

患 244 人、延数 39,802 人)であった。栄養指導、透析予防指導、外来糖尿病教室、バストウェ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。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 611 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、脂質の蓄積に関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関連について、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関する疫学的解析、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

- Burstein R, Henry NJ, Collison ML, (incl Yamada T): Mapping 123 million neonatal, infant and child deaths between 2000 and 2017, *Nature*. 574:353-358. doi: 10.1038/s41586-019-1545-0, 2019
- Caterson ID, Alfadda AA, Auerbach P, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, Hughes C, Iwabu M, Kang JH, Nawar R, Reynoso R, Rhee N, Rigas G, Salvador J, Sbraccia P, Vázquez-Velázquez V, Halford JCG: Gaps to bridge: Misalignment between perception, reality and actions in obesity. *Diabetes Obes. Metab.* 21:1914-1924, 2019
- Eguchi J, Miyashita K, Fukamachi I, Nakajima K, Murakami M, Kawahara Y, Yamashita T, Ohta Y, Abe K, Nakatsuka A, Mino M, Takase S, Okazaki H, Hegele RA, Ploug M, Hu X, Wada J, Young SG, Beigneux AP: GPIHBP1 autoantibody syndrome during interferon β 1a treatment. *J Clin Lipidol.* 13:1:62-69, 2019.
- Fukuma N, Hasumi E, Fujiu K, Waki K, Toyooka T, Komuro I, Ohe K: Feasibility of a T-Shirt-Type Wearable Electrocardiography Monitor for Detection of Covert Atrial Fibrillation in Young Healthy Adults. : *Sci Rep.* 13:9:1:11768. doi: 10.1038/s41598-019-48267-1, 2019
- Igarashi M, Miura M, Williams E, Jaksch F, Kadowaki T, Yamauchi T, Guarente L: NAD⁺ supplementation rejuvenates aged gut adult stem cells. *Aging Cell.* 18:e12935, 2019
- 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.
- Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T: Adiponectin/AdipoR Research and Its Implications for Lifestyle-Related Diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 6:116, 2019.
- 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.* 10: 760-769, 2019
- Kurano M, Tsuneyama K, Morimoto Y, Nishikawa M, Yatomi Y: Apolipoprotein M suppresses the phenotypes of IgA nephropathy in hyper-IgA mice. *FASEB J.* 33:4:5181-5195. doi: 10.1096/fj.201801748R, 2019
- Kurano M, Yatomi Y: Use of gas chromatography mass spectrometry to

- elucidate metabolites predicting the phenotypes of IgA nephropathy in hyper IgA mice. *PLoS One*. 10;14:7:e0219403. doi: 10.1371/journal.pone.0219403, 2019
11. Kurano M, Yasukawa K, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y: Redox state of albumin affects its lipid mediator binding characteristics. *Free Radic Res*. 30:1-9. doi: 10.1080/10715762.2019.1641603, 2019
 12. Morita Y, Kurano M, Sakai E, Nishikawa M, Sawabe M, Aoki J, Yatomi Y: Evaluation of Lysophospholipid Measurement in Cerebrospinal Fluid Samples using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Lipids*. 54:8:487-500. doi: 10.1002/lipd.12175, 2019
 13. Murayama Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Aita Y, Mehrzad Saber Z, Wada N, Li E, Piao X, Sawada Y, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Izumida Y, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Shimano H: Glucocorticoid receptor suppresses gene expression of Rev-erb α (Nr1d1) through interaction with the CLOCK complex. *FEBS Lett*. 593:4:423-432, 2019
 14. Nojiri T, Kurano M, Araki O, Nakawatari K, Nishikawa M, Shimamoto S, Igarashi K, Kano K, Aoki J, Kihara S, Murakami M, Yatomi Y: *Endocr J*. 28:66:5:409-422. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0451, 2019
 15. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T: Drug development research for novel adiponectin receptor-targeted antidiabetic drugs contributing to healthy longevity. *Diabetol. Int*. 10:237-244, 2019
 16. Okumura T, Horie Y, Lai CY, Lin HT, Shoda H, Natsumoto B, Fujio K, Kumaki E, Okano T, Ono S, Tanita K, Morio T, Kanegane H, Hasegawa H, Mizoguchi F, Kawahata K, Kohsaka H, Moritake H, Nunoi H, Waki H, Tamaru SI, Sasako T, Yamauchi T, Kadowaki T, Tanaka H, Kitanaka S, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Otsu M: Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34+ cells using the auto-erasable Sendai virus vector. *Stem Cell Res. Ther*. 10:185, 2019
 17. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ; PIONEER 4 investigators: Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 394:39-50, 2019
 18. Rose L, Kadowaki T, Pieber TR, Buchholtz K, Ekelund M, Gorst-Rasmussen A, Philis-Tsimikas A: Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart in People with Type 1 Diabetes Using Carbohydrate Counting: A Post Hoc Analysis of Two Randomised Controlled Trials. *Diabetes Ther*. 10:1029-1041, 2019
 19. Saheki T, Moriyama M, Kuroda E, Funahashi A, Yasuda I, Setogawa Y, Gao Q, Ushikai M, Furuie S, Yamamura KI, Takano K, Nakamura Y, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Furukawa T, Horiuchi M, Tai YH: Pivotal role of inter-organ aspartate metabolism for treatment of mitochondrial aspartate-glutamate carrier 2 (citrin) deficiency, based on the mouse model. *Sci. Rep*. 9:4179, 2019
 20. Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-Europe: the first decade and beyond. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 891-893, 2019.
 21. Satoh J, Yokono K, Ando R, Asakura T, Hanzawa K, Ishigaki Y, Kadowaki T,

- Kasuga M, Katagiri H, Kato Y, Kurosawa K, Miura M, Nakamura J, Nishitsuka K, Ogawa S, Okamoto T, Sakuma S, Sakurai S, Satoh H, Shimauchi H, Shimokawa H, Shoji W, Sugiyama T, Suwabe A, Tachi M, Takahashi K, Takahashi S, Terayama Y, Tomita H, Tsuchiya Y, Waki H, Watanabe T, Yahata K, Yamashita H: Diabetes care providers' manual for disaster diabetes care. *Diabetol. Int.* 10:153-179, 2019
22. Satoh J, Yokono K, Ando R, Asakura T, Hanzawa K, Ishigaki Y, Kadowaki T, Kasuga M, Katagiri H, Kato Y, Kurosawa K, Miura M, Nakamura J, Nishitsuka K, Ogawa S, Okamoto T, Sakuma S, Sakurai S, Satoh H, Shimauchi H, Shimokawa H, Shoji W, Sugiyama T, Suwabe A, Tachi M, Takahashi K, Takahashi S, Terayama Y, Tomita H, Tsuchiya Y, Waki H, Watanabe T, Yahata K, Yamashita H: Diabetes Care Providers' Manual for Disaster Diabetes Care. *J. Diabetes Investig.* 10:1118-1142, 2019
23. Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Tanaka H, Yanagisawa-Sugita A, Sasako T, Higashi T, Okamura T, Yamauchi T, Ueki K, Ohsugi M, Kadowaki T: Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015-2016: An observational study of nationwide claims data. *Diabetes Res. Clin. Pract.* Jun 20:107750, 2019
24. 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.* 51:3, 379-386, 2019
25. Takanashi M, Kimura T, Li C, Tanaka M, Matsuhashi A, Yoshida H, Noda A, Xu P, Takase S, Okazaki S, Iizuka Y, Kumagai H, Ikeda Y, Gotoda T, Takahashi M, Yagyu H, Ishibashi S, Yamauchi T, Kadowaki T, Liang G, Okazaki H: Critical Role of SREBP-1c Large-VLDL Pathway in Environment-Induced Hypertriglyceridemia of Apo AV Deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Mar;39:3:373-386, 2019
26. Takehara K, Oe M, Ohashi Y, Tsunemi Y, Kadowaki T, Sanada H: Differences Between Patient-Reported Versus Clinician-Observed Nonulcerative Signs and Symptoms of the Foot in Patients With Diabetes Mellitus. *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* 2019
27. Tamura K, Waki K, Kawai Y, Ueda E, Ishii T, Wakui H: Possible interesting link between dipping status and morning surge for subclinical target organ damage in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 21:9:1295-1297. doi: 10.1111/jch.13637, 2019
28. Ueno H, Ishikawa H, Suzuki R, Izumida Y, Ohashi Y, Yamauchi T, Kadowaki T, Kiuchi T: The association between health literacy levels and patient-reported outcomes in Japanese type 2 diabetic patients. *SAGE Open Med.* 7:2050312119865647, 2019
29. 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. *Mol. Neurodegener.* 14:15, 2019.
30. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker

- TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 380:347-357, 2019
31. GBD 2016 Neurology Collaborators (incl. Yamada T). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18:5:459-480, 2019
32. GBD 2016 Stroke Collaborators (incl. Yamada t). Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18:5:439-458, 2019
33. Yamada S, Yamada Y, Irie J, Hara K, Kadowaki T, Atsumi Y: Societal Marketing in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Questionnaire Survey for Michelin-Starred Restaurants in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16: E636, 2019
34. Yamada T, Kondo Y, Momosaki R: PICO and Risk Of bias Navigator for Evidence Based Medicine (PICORON). *PeerJ Preprints.* 7:e27684v1, 2019
35. Yamada T, Kondo Y, Momosaki R: Automated data extraction software for medical summary using text mining (T-Library). *PeerJ Preprints.* 7:e27685v1, 2019
36. Yamada T, Lee C, Liu W, Shojima N: Slow weight loss during comprehensive treatment and worse metabolic control with higher weight regain: A trajectory analysis. *Obesity (Silver Spring)*, Accepted, 2019
37. Yamada T, Tanikawa Y, Mori R, Hosoe J, Shojima N, Kamata R, Ishinohachi K, Kadowaki T, Yamauchi T: Glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues as an add-on to insulin for adults with type 1 diabetes mellitus (Protocol paper). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019: CD013164, 2019
38. Yamaguchi S, Waki K, Nannya Y, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K: Usage Patterns of GlucoNote, a Self-Management Smartphone App, Based on ResearchKit for Patients With Type 2 Diabetes and Prediabetes. *JMIR Mhealth Uhealth.* 7: e13204, 2019.
39. Yuki Matsushima, Hisashi Noma, Tomohide Yamada, Toshi A: Furukawa. Bayesian influence diagnostics and outlier detection for meta-analysis of diagnostic test accuracy. *arXiv2019:1906.10445*, 2019
40. Yuta Hamaguchi, Hisashi Noma, Kengo Nagashima, Tomohide Yamada, Toshi A. Furukawa: Frequentist performances of Bayesian prediction intervals for random-effects meta-analysis. *arXiv* 2019:1907.00345, 2019

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2、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います。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、フロア全体が清浄度クラス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回開催しています。

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、院内患者相談・臨床倫理センターの承認を得て、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。また近年施行されつつあるHLA半合致移植についても必要な患者さんに行えるようにしています。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細胞化と同細胞を用いた機能解析
- ・iPS細胞由来顆粒球輸注療法の開発
- ・エルドハイムチェスター病の原因遺伝子及び

病態機構の解明

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, Masamoto Y, Sato T, Kamikubo Y, Arai S, Hara E, and Kurokawa M. Modeling ASXL1 mutation revealed impaired hematopoiesis caused by derepression of p16Ink4a through aberrant PRC1-mediated histone modification. *Leukemia* 33(1): 191-204, 2019.
2. Matsuda K, Koya J, Arai S, Nakazaki K, Nakamura F, and Kurokawa M. Cyclosporine therapy in patients with transfusion-independent non-severe aplastic anemia; retrospective analysis. *Internal Medicine* 58(3): 355-360, 2019.
3. Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, Toyama K, Shinozaki-Ushiku A, Koike K, Kurokawa M. Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile duct invasion of DLBCL. *Int J Hematol* 110(3): 381-384, 2019.
4. Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Takaoka K, Maki H, Muddineni SSNA, Wang CQ, Suzushima H, Kawakita M, Asou N, Matsuoka M, Kurokawa M, Osato M, Suda T. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol* 185(5): 888-902, 2019.
5. Takaoka K*, Kawazu M*, Koya J, Yoshimi A, Masamoto Y, Maki H, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Arai S, Ueno T, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. A germline HLTF mutation in familial MDS induces DNA damage accumulation through impaired PCNA polyubiquitination. *Leukemia* 33(7): 1773-1782, 2019.
6. Sasaki K, Miyauchi M, Ogura M, Shimura-Nukina A, Toyama K, Nakazaki K, Watadani T, Abe O, Kurokawa M. Arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor: a case series. *Int J Hematol* 110(3): 370-374, 2019.
7. Matsuda K, Honda A, Arai S, Maki H, Nakazaki K, Kurokawa M. Retrospective Analysis on Transient Recurrence of Steroid-Sensitive Acute Graft-Versus-Host Disease. *Bone Marrow Transplant* 54(2): 316-319, 2019.
8. Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, Ochiai T, Fukuhara T, Kano T, Tanaka K, Kurokawa M, Yamamoto K, Osaki Y, Izumi N, and Imawari M. Randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *Journal of Gastroenterology* 54(2): 171-181, 2019.
9. Aoki T, Yamada A, Takahashi M, Niikura R, Toyama K, Ushiku T, Momose T, Fukayama M, and Koike K. Development and internal validation of a risk scoring system for gastrointestinal events required surgery among gastrointestinal lymphoma patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 34(4): 693-699, 2019.
10. Senda N, Miyagaki T, Oka T, Itoigawa A, Kikuchi K, Kobayashi T, Nakamura F, Kurokawa M, Sugaya M, and Sato S. A Case of Epstein-Barr Virus-Positive Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma, Nasal Type accompanied by Epstein-Barr Virus-Positive Nasopharyngeal Carcinoma. *The Journal of Dermatology* 46(5): e161-e163, 2019.
11. 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, c, Osaki Y, Izumi N, and Imawari M. Lusutrombopag reduces the need for platelet transfusion in thrombocytopenic patients undergoing invasive procedures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17(6): 1192-1200, 2019.
12. Ebisawa K, Masamoto Y, Tokushige J, Nishi H, Honda K, Hinata M, Toyama K, Nangaku M, and Kurokawa M. Tocilizumab for focal segmental glomerulosclerosis secondary to multicentric Castleman's disease. *Annals of Hematology* 98(8): 1995-1997, 2019.
 13. Yokomizo T, Watanabe N, Umemoto T, Matsuo J, Harai R, Kihara Y, Nakamura E, Tada N, Sato T, Takaku T, Shimono A, Takizawa H, Nakagata N, Mori S, Kurokawa M, Tenen D, Osato M, Suda T, and Komatsu N. Hlf marks the developmental pathway for hematopoietic stem cells but not for erythro-myeloid progenitors. *The Journal of Experimental Medicine* 216(7): 1599-1614, 2019.
 14. Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, Inokuchi K, Nakaseko C, Kurokawa M, Sumi M, Nakamura F, Kawaguchi T, Suzuki R, Yamamoto K, Ohnishi K, Matsumura I, and Naoe T. Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Over a 5-year Period: Results From the Japanese Registry Obtained by the New TARGET System *International Journal of Hematology* 109(4): 426-439, 2019.
 15. Ebisawa K, Masamoto Y, Koya J, Shimura A, Shinozaki-Ushiku A, Toyama K, Nakazaki K, and Kurokawa M. Long-term remission by brentuximab vedotin for non-mediastinal gray zone lymphoma refractory to autologous stem cell transplantation. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19(11): e602-e604, 2019.
 16. Shull LC, Sen R, Menzel J, Goyama S, Kurokawa M, and Artinger KB. The conserved and divergent roles of Prdm3 and Prdm16 in zebrafish and mouse craniofacial development. *Developmental Biology* 461(2): 132-144, 2020. Ito Y, Toyama K, Honda A, Nakazaki K, Arai S, Kurokawa M. Posterior reversible encephalopathy syndrome concurrent with human herpesvirus-6B encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother* 26(2): 265-268, 2020.
 17. Takaoka K, Koya J, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Nakazaki K, Arai S, Ueno H, Usuki K, Yamashita T, Imanishi D, Sato S, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Miyazaki Y, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan: a multicenter retrospective study. *Leuk Lymphoma* 61(7): 1688-1694, 2020.
 18. Hirano Y, Miyawaki S, Satou M, Taoka K, Toyama K, Ikemura M, Tanaka R, Takayanagi S, Tanaka S, Nakatomi H, Kurokawa K, and Saito N. Small cell variant of anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma of the dura mimicking tentorial meningioma. *World Neurosurgery* 138: 169-173, 2020.
 19. Iida T, Nozawa H, Sonoda H, Toyama K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Shuno Y, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Ishii H, Kurokawa M, and Ishihara S. Upfront surgery for small intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *Anticancer Research* 40(4): 2373-2377, 2020.
 20. Goyal G, Heaney M, Collin M, Aubart FC, Vaglio A, Durham B, Hershkovitz-Rokah O,

Girschikofsky M, Jacobsen E, Toyama K, Goodman A, Hendrie P, Cao X, Estrada-Veras J, Shpilberg O, Abdo A, Kurokawa M, Dagna L, McClain K, Mazor R, Picarsic J, Janku F, Go R, Haroche J, and Diamond E. Erdheim-Chester disease: Consensus recommendations for the evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 135(22): 1929-1945, 2020.

アレルギー・リウマチ学

教授

藤尾圭志

講師

庄田宏文

特任講師（病院）（助教）

原田広顕

助教

岩崎由希子、土屋遙香、土田優美、駒井俊彦、花田徳大、清水寿顕、夏本文輝

特任准教授

岡村僚久

特任助教

永渕泰雄、太田峰人

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1名、外来医長1名、病棟医長1名、特任講師1名、助教7名、特任准教授1名、特任助教2名、医員5名、大学院生15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。並行してクルズス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、火曜日の午後に回診が行われている。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。

出版物など

2019 以降

1. Early Growth Response Gene 2-Expressing CD4+LAG3+ Regulatory T Cells: The Therapeutic Potential for Treating Auto-immune Diseases. Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. *Front Immunol.* 2018;9:340.
2. Integrated bulk and single-cell RNA-sequencing identified disease-relevant monocytes and a gene network module underlying systemic sclerosis. Kobayashi S, Nagafuchi Y, Okubo M, Sugimori Y, Shirai H, Hatano H, Junko M, Yanaoka H, Takeshima Y, Ota M, Iwasaki Y, Sumitomo S, Okamura T, Yamamoto K, Shoda H, Fujio K. *J Autoimmun.* 2020 Oct 7:102547.
3. Deteriorating anemia in an 86-year-old man was improved by prednisolone. Kitago M, Kase Y, Iwata Y, Suwa Y, Tsuchiya H, Hanata N, Kojima T, Ogawa S, Fujio K, Akishita M. *Geriatr Gerontol Int.* 2020 Sep 20.
4. Peptidylarginine Deiminase 4 Promotes the Renal Infiltration of Neutrophils and Exacerbates the TLR7 Agonist-Induced Lupus Mice. Hanata N, Shoda H, Hatano H, Nagafuchi Y, Komai T, Okamura T, Suzuki A, Gunarta IK, Yoshioka K, Yamamoto K, Fujio K. *Front Immunol.* 2020;11:1095.
5. Reduction of Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody by Mepolizumab in

- Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Komai T, Harada H, Takahashi H, Shoda H, Fujio K. *J Clin Rheumatol*. 2020 Jun 18.
6. High incidence of malignancy in SAPHO syndrome. Yamada S, Nagafuchi Y, Kono M, Hatano H, Tateishi S, Harada H, Sumitomo S, Kubo K, Shoda H, Kanda H, Fujio K. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38(4):805-806
 7. Decreased peripheral blood memory B cells are associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a case-control study. Shimizu T, Nagafuchi Y, Harada H, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K, Fujio K. *Mod Rheumatol*. 2020 Feb 5:1-6.
 8. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y, Fujio K, Itoh Y, Yasuoka H, Fukaya S, Ashihara K, Hirano D, Ohmura K, Tabuchi Y, Hasegawa H, Matsumiya R, Shirai Y, Ogura T, Tsuchida Y, Ogawa-Momohara M, Narazaki H, Inoue Y, Miyagawa I, Nakano K, Hirata S, Mori M. *Mod Rheumatol*. 2020 Jan 7:1-5
 9. Response to tocilizumab and work productivity in patients with rheumatoid arthritis: 2-year follow-up of FIRST ACT-SC study. Tanaka Y, Kameda H, Saito K, Kaneko Y, Tanaka E, Yasuda S, Tamura N, Fujio K, Fujii T, Kojima T, Anzai T, Hamada C, Fujino Y, Matsuda S, Kohsaka H. *Mod Rheumatol*. 2020 Jan 20:1-11.
 10. Extremely high levels of multiple cytokines in the cord blood of neonates born to mothers with systemic autoimmune diseases. Takahashi N, Nagamatsu T, Fujii T, Takahashi K, Tsuchida Y, Fujio K, Fujii T. *Cytokine*. 2020 Mar;127:154926.
 11. Identification of U11snRNA as an endogenous agonist of TLR7-mediated immune pathogenesis. Negishi H, Endo N, Nakajima Y, Nishiyama T, Tabunoki Y, Nishio J, Koshiba R, Matsuda A, Matsuki K, Okamura T, Negishi-Koga T, Ichinohe T, Takemura S, Ishiwata H, Iemura SI, Natsume T, Abe T, Kiyonari H, Doi T, Hangai S, Yanai H, Fujio K, Yamamoto K, Taniguchi T. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(47):23653-23661.
 12. The RNA-binding protein Mex-3B plays critical roles in the development of steroid-resistant neutrophilic airway inflammation. Yamazumi Y, Sasaki O, Suyama-Fuchino S, Kohu K, Kamoshida Y, Harada H, Fujio K, Oda T, Akiyama T. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;519(2):220-226.
 13. Eosinophilic cholangitis with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A case report and review of the literature. Yoshihara R, Komai T, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Shoda H, Tanaka M, Ushiku T, Fujio K. *Allergol Int*. 2020;69:154-156.
 14. Serum phosphatidylserine-specific phospholipase A₁ as a novel biomarker for monitoring systemic lupus erythematosus disease activity. Sawada T, Kurano M, Shirai H, Iwasaki Y, Tahara K, Hayashi H, Igarashi K, Fujio K, Aoki J, Yatomi Y. *Int J Rheum Dis*. 2019 Nov;22(11):2059-2066.
 15. CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ T Cells With a Feature of Th17 Cells Associated With Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity. Kato R, Sumitomo S, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Nakachi S, Sakurai K, Hanata N, Nagafuchi Y, Kubo K, Tateishi S, Kanda H, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. *Front Immunol*. 2019;10:1619.

-
16. Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34⁺ cells using the auto-erasable Sendai virus vector. Okumura T, Horie Y, Lai CY, Lin HT, Shoda H, Natsumoto B, Fujio K, Kumaki E, Okano T, Ono S, Tanita K, Morio T, Kanegane H, Hasegawa H, Mizoguchi F, Kawahata K, Kohsaka H, Moritake H, Nuno H, Waki H, Tamaru SI, Sasako T, Yamauchi T, Kadowaki T, Tanaka H, Kitanaka S, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Otsu M. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):185.
 17. Evaluation of Response Criteria in Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. Inoue M, Kanda H, Tateishi S, Fujio K. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2020;72:942-949.
 18. Metabolism as a key regulator in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Takeshima Y, Iwasaki Y, Fujio K, Yamamoto K. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48:1142-1145.

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）、十菱大介

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. Wakabayashi Y, Jubishi D, Okamoto K, Ikeda M, Tatsuno K, Mizoguchi M, et al. A rare case of a prostatic abscess, bacteremia and chronic granulomatous disease associated with *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother*. 2019;25(5):365-7.
2. Tatsuno K, Ikeda M, Wakabayashi Y, Yanagimoto S, Okugawa S, Moriya K. Clinical Features of Bloodstream Infections Associated with Peripheral Versus Central Venous Catheters. *Infect Dis Ther*. 2019; 8(3):343-52.
3. Shimasaki T, Seekatz A, Bassis C, Rhee Y, Yelin RD, Fogg L, et al. Increased Relative Abundance of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* Within the Gut Microbiota Is Associated With Risk of Bloodstream Infection in Long-term Acute Care Hospital Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68(12):2053-9.
4. 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.
5. Ruchlemer R, Ben-Ami R, Bar-Meir M, Brown JR, Malphettes M, Mous R, et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study. *Mycoses*. 2019;62(12):1140-7.
6. Okamoto K, Rhee Y, Schoeny M, Lolans K, Cheng J, Reddy S, et al. Impact of doffing errors on healthcare worker self-contamination when caring for patients on contact precautions. *Infect Cont Hosp Ep*. 2019;40(5):559-65.
7. Okamoto K, Asano S, Yamamoto T, Toyono T, Yamaguchi R, Okada Y, et al. Poor penetration of cefcapene into aqueous humor after oral administration of cefcapene pivoxil to patients undergoing cataract surgery. *J Infect Chemother*. 2019.
8. 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. *J Gastroen Hepatol*. 2019;34(5):921-8.
9. Muto Y, Moroishi T, Ichihara K, Nishiyama M, Shimizu H, Eguchi H, et al. Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. *J Exp Med*. 2019;216(4):950-65.
10. Miyashita H, Okamoto K, Kobayashi T, Wakabayashi Y, Kitaura S, Ikeuchi K, et al. Bacterial peritonitis in a patient with malignant ascites caused by pancreatic carcinoma: Case report and review of literature. *J Infect Chemother*. 2019;25(6): 473-6.
11. Midorikawa Y, Takayama T, Nakayama H, Higaki T, Moriguchi M, Moriya K, et al. Prior hepatitis B virus infection as a co-factor of chronic hepatitis C patient survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Bmc Gastroenterology*. 2019;19 (1).
12. Kado A, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Ikeuchi K, Okushin K, et al. Noninvasive diagnostic criteria for nonalcoholic steatohepatitis based on gene expression levels in

- peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Gastroenterology*. 2019;54(8):730-41.
13. Hau TTT, Nakamura-Hoshi M, Kanno Y, Nomura T, Nishizawa M, Seki S, et al. CD8(+) T cell-based strong selective pressure on multiple simian immunodeficiency virus targets in macaques possessing a protective MHC class I haplotype. *Biochem Bioph Res Co*. 2019;512(2):213-7.
 14. Hatakeyama S, Okamoto K, Ogura K, Sugita C, Nagi M. Histoplasmosis among HIV-Infected Patients in Japan: a Case Report and Literature Review. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2019;72(5):330-3.
 15. Harada S, Aoki K, Okamoto K, Kinoshita O, Nawata K, Ishii Y, et al. Left ventricular assist device-associated endocarditis involving multiple clones of *Staphylococcus aureus* with distinct antimicrobial susceptibility patterns. *Int J Infect Dis*. 2019;84:44-7.
 16. Chlipala GE, Lei ZA, Maienschein-Cline M, Kunstman K, Okamoto K, Green SJ, et al. Complete Genome Sequence of a USA100 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strain. *Microbiol Resour Ann*. 2019;8(11).

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

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。令和元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、特任臨床医 2、届出診療員 2、届出研究員 2、登録診療員 3、登録研究員 5、大学院生 13、客員研究員 1 である。

平成 13 年 10 月の入院棟 A のオープンに合わせて、全ての診療活動を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。

令和元年度の外来初診患者は 196 名、延べ数は 4,876 名、入院患者は 71 名、延べ数は 2,061 名であった。入院患者は、男性 1 名、女性 70 名と女性が 9 割以上を占め、主診断名の内訳は、神経性やせ症 69 名、神経性過食症 2 名と、全員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実地研修を行い、さらには回診前のプレミーティングやクルズス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の 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) Yamazaki T, Inada S, Yoshiuchi K. Body mass index cut-off point associated with refeeding hypophosphatemia in adults with eating disorders. *Int J Eat Disord* 52:1322-1325, 2019
- (2) Kawanishi H, Sekiguchi A, Funaba M, Fujii Y, Yoshiuchi K, Kikuchi H, Kawai K, Maruo K, Sugawara N, Hatano K, Shoji T, Yamazaki T, Toda K, Murakami M, Shoji M, Ohara C, Tomita Y, Fukudo S, Ando T. Cognitive behavioral therapy with interoceptive exposure and complementary video materials for Irritable bowel syndrome (IBS): protocol for a multicenter randomized controlled trial in Japan. *BioPsychoSocial Medicine* 13:14, 2019
- (3) Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, Tagami K, Uemura K, Nakahara R, Akechi T. Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: Pharmacological Audit study of Safety and Efficacy in Real World (Phase-R). *The Oncologist* 24:e574-e582, 2019

-
- (4) Choa S, Park S, Takahashia S, Yoshiuchi K, Shephardc RJ, Aoyagia Y. Changes in and Interactions between Physical and Mental Health in Older Japanese: the Nakanojo Study. *Gerontology* 65:340-352, 2019
 - (5) Kurisu K, Yoshiuchi K, Ogino K, Oda T. Machine learning analysis to identify the association between risk factors and onset of nosocomial diarrhea: a retrospective cohort study. *Peer J* 7:e7969, 2019
 - (6) Harashima S, Fujimori M, Akechi T, Matsuda T, Saika K, Hasegawa T, Inoue K, Yoshiuchi K, Miyashiro I, Uchitomi Y, Matsuoka YJ. Suicide, other externally caused injuries and cardiovascular death following a cancer diagnosis: study protocol for a nationwide population-based study in Japan (J-SUPPORT 1902). *BMJ Open* 9: e030681, 2019
 - (7) 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* 54:1013-1021, 2019
 - (8) Inada S, Iizuka Y, Ohashi K, Kikuchi H, Yamamoto Y, Kadowaki T, Yoshiuchi K. Preceding psychological factors and calorie intake in patients with type 2 diabetes: Investigation by ecological momentary assessment. *BioPsychoSoc Med* 13:20, 2019
 - (9) Kim J, Marcusson-Clavertz D, Yoshiuchi K, Smyth JM. Potential benefits of integrating ecological momentary assessment data into mHealth care systems. *BioPsychoSocial Med* 13:19, 2019
 - (10) Koishizawa M, Kurihara K, Kita S, Takagi S, Omori M, Nakamoto C, Yoshiuchi K, Kamibeppu K. Peer support and hope in mothers of children with eating disorders. *Asian J Fam Ther* 3:63-79, 2019

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. Ikebe E, Matsuoka S, Tanaka A, Yonemura Y, Fujii Y, Ohsaka A, Okazaki H, Kitazawa J, Ohtani S, Nakayama T, Momose SY, Miwa I, Taira R, Toyota K, Kino S, Kato H, Hamaguchi I: Reduction in adverse transfusion reactions with increased use of washed platelet concentrates in Japan—A retrospective multicenter study. **Transfus Apher Sci** 58:162-168, 2019
2. Bruun MT, Yazer MH, Spinella PC, Titlestad K, Lozano M, Delaney M, Lejdarová H, Pavlova D, Trakhtman P, Starostin N, Zhiburt E, van Kraaij MGJ, Huisman E, Kutner JM, Sakashita AM, Yokoyama APH, Zubicaray J, Sevilla J, Okazaki H, Hiwatari M, Nagura Y, Manzini PM, Facco G, Pecoraro C, Singh L, Hans R, Sharma RR, Kumar P, Wikman A, Deschmann E, Kaur H, Mei Lam JC, Ying Ho SK, Koh PL, Moss R, New HV, Kinmonth A, Comande M, Savoia H, Crighton G, Yacobovich J, Yahalom V, Lau W: Vox Sanguinis International Forum on paediatric indications for blood component transfusion: Summary **Vox Sanguinis** 114: 523-530, 2019
3. Terada R, Ikeda T, Mori Y, Yamazaki S, Kashiwabara K, Yamauchi H, Ono M, Yamada Y, Okazaki H: Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery - A pilot prospective observational study in Japan - **Transfusion** 59:3525-3535,

2019

4. 松岡佐保子、池辺詠美、大谷慎一、北澤淳一、藤井康彦、米村雄士、田中朝志、中山享之、岡崎 仁、百瀬俊也、三輪 泉、後藤直子、平 力造、遠藤正浩、根本圭一、大坂顯通、紀野修一、加藤栄史、浜口 功 輸血医療におけるトレーサビリティ確保 —医療施設で収集すべきチェック項目の設定— **日本輸血細胞治療学会誌** 65, 876-881, 2019
5. 岡崎 仁：輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環過負荷 (TACO)、の診断と治療 **週刊日本医事新報** 4957, 24-29, 2019-04-27
6. 佐藤智彦、岡崎 仁：輸血療法 **内科学書 改訂第9版** 中山書店 2019年8月

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。令和元年3月現在の構成員は、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：平池修、甲賀かをり、永松健、廣田泰、原田美由紀、講師：入山高行、熊澤恵一、森蘭代、鶴賀哲史、曾根献文、助教20名、医員10名、専門研修医11名、大学院生40名、留学生4名、出張者約100名である。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

卒業教育では、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。

卒業教育においては、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、妊孕性温存外来、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、医師/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 30 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、令和元年は 979 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。子宮悪性腫瘍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腔固定術、子宮腺筋症に対する核出術、ロボット支援下手術など、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 170 件、凍結融解胚移植は年間約 230 件行っており、これらの治療により年間約 55 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にも積極的に取り組んでいる。また低侵襲手術として腹腔鏡手術、ロボット支援下手術も導入している。患者数はこの 5 年間増加傾向であり、令和 2 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 2020

- Nose-Ogura S, Yoshino O, Dohi M, Kigawa M, Harada M, Kawahara T, et al. Low Bone Mineral Density in Elite Female Athletes With a History of Secondary Amenorrhea in Their Teens. *Clin J Sport Med.* 2020; 30(3):245-50.
- Azhary JMK, Harada M, Kunitomi C, Kusamoto A, Takahashi N, Nose E, et al. Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology.* 2020;161(2).
- Gebril M, Hirota Y, Aikawa S, Fukui Y, Kaku T, Matsuo M, et al. Uterine Epithelial Progesterone Receptor Governs Uterine Receptivity Through Epithelial Cell Differentiation. *Endocrinology.* 2020;161(12).
- Matsuo M, Hirota Y, Fukui Y, Fujita H, Saito-Fujita T, Kaku T, et al. Levonorgestrel Inhibits Embryo Attachment by Eliminating Uterine Induction of Leukemia Inhibitory Factor. *Endocrinology.* 2020;161(2).
- Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative study of dienogest at 1 mg/day in patients with primary and secondary dysmenorrhea. *Fertil Steril.* 2020;113(3):627-35 e1.
- Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. Evaluation of the efficacy, safety, and clinically recommended dose of dienogest in the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2020; 113(1):167-75.
- Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2020.
- Hirata T, Koga K, Kitade M, Fukuda S, Neriishi K, Taniguchi F, et al. A National Survey of Umbilical Endometriosis in Japan. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27(1):80-7.
- Hirata T, Koga K, Kai K, Katabuchi H, Kitade M, Kitawaki J, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of extragenital endometriosis in Japan, 2018. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020.
- Ishizawa C, Hirota Y, Urata Y, Morishima K, Fujii T, Osuga Y. Prolapse of a pedunculated uterine leiomyoma through the cervix during GnRH antagonist treatment: Case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020.

11. Nose-Ogura S, Yoshino O, Dohi M, Torii S, Kigawa M, Harada M, et al. Relationship between tartrate-resistant acid phosphatase 5b and stress fractures in female athletes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1436-42.
 12. Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. Long-term use of dienogest for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(4):606-17.
 13. Takahashi N, Yoshino O, Hayashida E, Nakamura M, Horii M, Iwahata S, et al. Quantitative analysis of ovarian cysts and tumors by using T2 star mapping. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(1):140-6.
 14. Takamura M, Koga K, Harada M, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. A case of hemorrhagic shock occurred during dienogest therapy for uterine adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020.
 15. Takeuchi A, Koga K, Tokita Y, Matsumoto T, Satake E, Taguchi A, et al. The effects of tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (kampo), ferulic acid and paeoniflorin, on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103104.
 16. Kunitomi C, Harada M, Takahashi N, Azhary JMK, Kusamoto A, Nose E, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(1):40-52.
 17. Hirata T, Koga K, Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: A review. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):323-33.
 18. Nose-Ogura S, Yoshino O, Kanatani M, Dohi M, Tabei K, Harada M, et al. Effect of transdermal estradiol therapy on bone mineral density of amenorrheic female athletes. *Scand J Med Sci Sports.* 2020; 30(8):1379-86.
 19. Inaba K, Wada-Hiraike O, Harada M, Hirota Y, Koga K, Fujii T, et al. Dienogest suppresses cellular proliferation status of endometrial polyps and acts differently depending on the morphological type. *Womens Health (Lond).* 2020; 16: 1745506520952003.
 20. Takahashi N, Harada M, Oi N, Izumi G, Momozawa K, Matsuzawa A, et al. Preclinical validation of the new vitrification device possessing a feature of absorbing excess vitrification solution for the cryopreservation of human embryos. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(2):302-9.
- ## II 生殖腫瘍学 2020
- 1 Maru Y, Kawata A, Taguchi A, Ishii Y, Baba S, Mori M, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Osuga Y, Fujii T, Hippo Y. Establishment and Molecular Phenotyping of Organoids from the Squamocolumnar Junction Region of the Uterine Cervix. *Cancers (Basel).* 2020 Mar 15;12(3):694.
 - 2 Kawata Y, Nagasaka K, Oda K, Makii C, Takeuchi M, Oki S, Honjo H, Kojima M, Miyagawa Y, Taguchi A, Tanikawa M, Sone K, Hiraike H, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Ayabe T, Osuga Y, Fujii T. Effect of murine double-minute 2 inhibitors in preclinical models of advanced clear cell carcinomas originating from ovaries and kidneys. *Cancer Sci.* 2020 Jul 25;111(10): 3824-34.
 - 3 Sone K, Eguchi S, Asada K, Inoue F, Miyamoto Y, Tanikawa M, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Matsumoto Y, Hiraike-Wada O, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Usefulness of biopsy by office hysteroscopy for endometrial cancer: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2020 Aug;13(2):141-145.

- 4 Toyohara Y, Sone K, Nishida H, Taguchi A, Miyamoto Y, Tanikawa M, Mori M, Tsuruga T, Matsumoto Y, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Desensitization strategy for hypersensitivity reactions to carboplatin in five patients with gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Nov;46(11):2298-2304.
- 5 The histone methyltransferase SMYD2 is a novel therapeutic target for the induction of apoptosis in ovarian clear cell carcinoma cells. Kojima M, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Oki S, Kukita A, Kawata A, Honjoh H, Kawata Y, Kashiyama T, Sato M, Taguchi A, Miyamoto Y, Tanikawa M, Tsuruga T, Nagasaka K, Wada-Hiraie O, Osuga Y, Fujii T. *Oncol Lett.* 2020 Nov;20(5):153.
- III 周産期医学 2020
- 1 Kumasawa K, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Pravastatin for preeclampsia: From animal to human. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Aug;46(8):1255-1262.
- 2 Yoshikawa M, Iriyama T, Suzuki K, Sayama S, Tsuruga T, Kumasawa K, Nagamatsu T, Homma K, Naguro I, Osuga Y, Ichijo H, Fujii T. ASK1 promotes uterine inflammation leading to pathological preterm birth. *Sci Rep.* 2020 Feb 5;10(1):1887.
- 3 Samejima T, Nagamatsu T, Akiba N, Fujii T, Sayama S, Kawana K, Taguchi A, Kumasawa K, Iriyama T, Osuga Y, Fujii T. Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2020 Nov 1;143:103241.
- 4 Kumasawa K, Kubota K, Takahashi Y, Nakayama T, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Abdominal compartment syndrome complicated by preeclampsia and partial HELLP syndrome in a 45-year-old woman: A case report. *Clin Case Rep.* 2020 Apr 28;8(7):1251-1254.
- 5 Samejima T, Nagamatsu T, Iriyama T, Nakayama T, Seyama T, Sayama S, Kumasawa K, Komatsu A, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Impact of additional risk factors on the incidence of preterm delivery among pregnant women diagnosed with short cervix. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;59(2):195-199.
- 6 Takahashi Y, Nagamatsu T, Fujii T, Hashimoto A, Sayama S, Seyama T, Iriyama T, Kumasawa K, Osuga Y, Fujii T. Congenital extracardiac venous system anomaly in two siblings with normal karyotype and increased nuchal translucency thickness: a case report. *Oxf Med Case Reports.* 2020 Jun 13;2020(6)
- 7 Nabeshima T, Fujii T, Nagamatsu T, Hashimoto A, Seyama T, Kubota K, Sayama S, Nakayama T, Kumasawa K, Iriyama T, Osuga Y, Fujii T. Polyhydramnios is associated with postnatal dysphagia determining short-term prognosis of the newborn with 22q11.2 deletion syndrome - A case series analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Sep;59(5):744-747.
8. Sayama S, Song A, Brown BC, Couturier J, Cai X, Xu P, Chen C, Zheng Y, Iriyama T, Sibai B, Longo M, Kellems RE, D'Alessandro A, Xia Y. Maternal erythrocyte ENT1-mediated AMPK activation counteracts placental hypoxia and supports fetal growth. *JCI Insight.* 2020 May 21;5(10):e130205.
- IV 分子細胞生殖医学 2020
1. Gebril M, Hirota Y, Aikawa S, Fukui Y, Kaku T, Matsuo M, et al. Uterine Epithelial

- Progesterone Receptor Governs Uterine Receptivity Through Epithelial Cell Differentiation. *Endocrinology*. 2020;161(12).
2. Matsuo M, Hirota Y, Fukui Y, Fujita H, Saito-Fujita T, Kaku T, et al. Levonorgestrel Inhibits Embryo Attachment by Eliminating Uterine Induction of Leukemia Inhibitory Factor. *Endocrinology*. 2020;161(2).
 3. Nose-Ogura S, Yoshino O, Dohi M, Torii S, Kigawa M, Harada M, et al. Relationship between tartrate-resistant acid phosphatase 5b and stress fractures in female athletes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(8):1436-42.
 4. Kunitomi C, Harada M, Takahashi N, Azhary JMK, Kusamoto A, Nose E, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(1):40-52.
 5. Arakawa T, Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Wang Y, Takeuchi A, et al. PAX8: A Highly Sensitive Marker for the Glands in Extragenital Endometriosis. *Reprod Sci*. 2020;27(8):1580-6.
 6. Ma S, Hirata T, Arakawa T, Sun H, Neriishi K, Fukuda S, et al. Expression of ALDH1A Isozymes in Human Endometrium with and without Endometriosis and in Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci*. 2020;27(1):443-52.
 7. Sun H, Fukuda S, Hirata T, Arakawa T, Ma S, Neriishi K, et al. IFITM1 is a Novel, Highly Sensitive Marker for Endometriotic Stromal Cells in Ovarian and Extragenital Endometriosis. *Reprod Sci*. 2020;27(8):1595-601.
 8. Hiraoka T, Hirota Y, Fukui Y, Gebril M, Kaku T, Aikawa S, et al. Differential roles of uterine epithelial and stromal STAT3 coordinate uterine receptivity and embryo attachment. *Sci Rep*. 2020;10(1):15523.
 9. Gebril M, Hirota Y, Aikawa S, Fukui Y, Kaku T, Matsuo M, et al. Uterine Epithelial Progesterone Receptor Governs Uterine Receptivity Through Epithelial Cell Differentiation. *Endocrinology*. 2020;161(12).

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）、
樋渡光輝（無菌治療部）、松井彦郎

特任講師

神田祥一郎、佐藤敦志

助教

西村力、鹿嶋晃平、梶保祐子、中川良、朝海廣子、下田木の実、大和田啓峰、
竹中暁、浦田晋、設楽佳彦、杉本美紀、林健一郎、柿本優、中野克俊、森貴幸、
寺田有美子、太田英仁、鷗沼麻実子、内田要、日高もえ、木本豪、高杉奈緒、
寶月啓太、

特任助教

高橋千恵、小林真美、加登翔太

（2020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 2、准教授 1、講師 4、特任講師 2、助教 23、特任助教 3、

後期研修医 5、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専攻医として当科に加わっているが、2019 年度には 6 名の専攻医が入局した。

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。2018 年 1 月に入院 B 棟の 2

階と3階に移転し3階が35床、2階が29床の合計64床で運用している。また、小児ICU系病床は2019年の5月から6月にかけて入院棟Aの2階に移転し、最終的にNeonatal Intensive Care Unit (NICU)が21床、Growing Care Unit (GCU)が36床になる予定である。国立大学病院で初めて2001年に整備されたPediatric Intensive Care Unit (PICU)は、我が国で唯一最大の専従医師による12床のClosed管理体制をとっている治療ユニットである。重症救急患者・術後重症患者・専門治療等、多岐にわたる小児重症患者を診療している。東京都こども救命事業の東部を受け持ち、東京都の小児重症救急の一翼を担っている。

小児科への新規の入院患者数は年間約900名で、先天性心疾患患者と血液・悪性腫瘍患者のほか、NICU/GCUへの新生児患者が約300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。また、心臓移植や肺移植等の臓器移植をはじめ、血液腫瘍に対する造血幹細胞移植などの高度先進医療も積極的に行っており、本邦における小児医療の先端的な集約的医療施設となっている。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（専攻医）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棟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。

当院の入院患者には長期入院をしている者も多く、身体的および精神的発達が進んだ後にも遅れがないように配慮することも必要である。当院では保育士を4名配属しており、児童の成長発達を促すプログラムを行なっている。また、院内学級（こだま学級）を併設し、小学校から高等学校の範囲の教科を学ぶことができる環境を整えている。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楽しい行事となっている。さらに遠方からの入院の患者と家族が一時的に外泊できるようにマクドナルドハウスがあるのも当院の特色である。特に、長期入院の患者および家族にとっては安らぎを得るだけでなく、病棟外で宿泊できる機会を設けることで治療全体の継続の動機付けになり、家族の私的な行動を保障する重要な時間を生み出している。

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。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。毎年5-6名の希望者にはM4 エレクトティブクラークシップを行なっている。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、外来実習を行う。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。最終日に教授または准教授が試問を行う。なお、学生には小児科の教育用ホーム

ページを通じてオンラインで学習するコンテンツが提供されている。

研究

血液・悪性腫瘍グループは、小児悪性腫瘍の分子病態の解明を行っている。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などの多層的オミックス解析を行い、難治性小児白血病などの血液腫瘍および神経芽腫や肝芽腫などの固形腫瘍の発生のメカニズムの同定をした。

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。主として糸球体性あるいは尿細管性蛋白尿の原因遺伝子、先天性腎尿路異常の原因遺伝子の機能解析、ネイルパテラ症候群の病態発症機序の解明を行っている。

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、心筋症の発症分子機構解明のため網羅的遺伝子解析やモデル動物の作成を行っている。また、先天性心疾患の画像検査などを用いた血行動態解析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研究、頻度の高い先天異常である結節性硬化症のモデルマウスを用いた神経発達症の研究を行っている。周産期脳障害のひとつである先天性サイトメガロウイルス感染症に対して、これまでの研究成果に基づいて抗ウイルス薬

の医師主導治験を行っている。

新生児グループはDOHaD研究の一環としての網羅的DNAメチル化解析、新生児免疫応答への腸管マイクロバイオームの影響、新生児制御性T細胞T細胞の解析等を解析中である。自己免疫疾患母体から出生した児の免疫応答について報告を行った。また、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リングの結果などを報告している。

出版物等

1. Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, Nishimura S, Morioka MS, Nakagama Y, Sato T, Soma K, Koyama K, Wake M, Katoh M, Asagiri M, Neugent ML, Kim JW, Stockmann C, Yonezawa T, Inuzuka R, Hirota Y, Maemura K, Yamashita T, Otsu K, Manabe I, Nagai R, Komuro I : Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nat Commun*, 2019; 10: 2824.
2. Aizawa Y, Shoji T, Ito K, Kasai M, Sakurai H, Toyofuku E, Minami K, Hoshino T, Horikoshi Y : Multidrug-resistant Gram-negative Bacterial Bloodstream Infections in Children's Hospitals in Japan, 2010-2017. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 653-659.
3. Akamatsu T, Sugiyama T, Aoki Y, Kawabata K, Shimizu M, Okazaki K, Kondo M, Takahashi K, Yokoyama Y, Takahashi N, Goto Y, Oka A, Itoh M : A Pilot Study of Soluble Form of LOX-1 as a Novel Biomarker for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr* 2019; 206: 49-55.
4. Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y,

- Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Itoh M : Altered Expression of Astrocyte-Related Receptors and Channels Correlates With Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis. *Pediatr Dev Pathol* 2019; 22 : 532-539.
5. Bruun MT, Yazer MH, Spinella PC, Titlestad K, Lozano M, Delaney M, Lejdarová H, Pavlova DE, Trakhtman P, Starostin N, Zhiburt E, van Kraaij MGJ, Huisman E, Kutner JM, Sakashita AM, Yokoyama APH, Zubicaray J, Sevilla J, Okazaki H, Hiwatari M, Nagura Y, Manzini PM, Facco G, Avdis C, Singh L, Hans R, Sharma RR, Kumar P, Wikman A, Deschmann E, Kaur H, Mei JLC, Ying SHK, Pei Lin K, New HV, Moss R, Kinmonth A, Comande M, Savoia H, Crighton G, Yacobovich J, Yahalom V, Lau W : Vox Sanguinis International Forum on paediatric indications for blood component transfusion: Summary. *Vox Sang* 2019; 114 : 523-530.
 6. Fujii H, Harada S, Yoshikawa T, Yamada S, Omura N, Shibamura M, Inagaki T, Kato H, Fukushi S, Saijo M : Differences in the Likelihood of Acyclovir Resistance-Associated Mutations in the Thymidine Kinase Genes of Herpes Simplex Virus 1 and Varicella-Zoster Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 : e00017-19.
 7. Hangai M, Urayama KY, Tanaka J, Kato K, Nishiwaki S, Koh K, Noguchi M, Kato K, Yoshida N, Sato M, Goto H, Yuza Y, Hashii Y, Atsuta Y, Mizuta S, Kato M : Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 : 1597-1602.
 8. Hashimoto T, Harita Y, Takizawa K, Urae S, Ishizuka K, Miura K, Horita S, Ogino D, Tamiya G, Ishida H, Mitsui T, Hayasaka K, Hattori M : In Vivo Expression of NUP93 and Its Alteration by NUP93 Mutations Causing Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep* 2019; 4 : 1312-1322.
 9. Inoue M, Uchino S, Iida A, Noguchi S, Hayashi S, Takahashi T, Fujii K, Komaki H, Takeshita E, Nonaka I, Okada Y, Yoshizawa T, Van Lommel L, Schuit F, Goto YI, Mimaki M, Nishino I : COX6A2 variants cause a muscle-specific cytochrome c oxidase deficiency. *Ann Neurol* 2019; 86:193-202.
 10. Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M : Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology. *J Med Genet* 2019; 56 : 413-418.
 11. Kimura S, Hasegawa D, Yoshimoto Y, Seki M, Daida A, Sekiguchi M, Hirabayashi S, Hosoya Y, Kobayashi M, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Manabe A : Duplication of ALK F1245 missense mutation due to acquired uniparental disomy associated with aggressive progression in a patient with relapsed neuroblastoma. *Oncol Lett* 2019; 17 : 3323-3329.
 12. Kitaoka H, Shitara Y, Kondo U, Kushima R, Omori I : Chondrodysplasia Punctata of Hip Joints on Routine Radiography Provided a Diagnostic Clue of Zellweger Syndrome. *Pediatr Neurol* 2019; 98: 94-95.
 13. Kojima M, Yassin W, Owada K, Aoki Y, Kuwabara H, Natsubori T, Iwashiro N, Gono 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* 2019; 29 : 2524-2532.
 14. Kotajima-Murakami H, Kobayashi T, Kashii H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Nishito Y,

- Takamatsu Y, Uchino S, Ikeda K : Effects of rapamycin on social interaction deficits and gene expression in mice exposed to valproic acid in utero. *Mol Brain* 2019; 8 : 3.
15. Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada R, Oka A, Takita J, Koh K : A case of malignant rhabdoid tumor mimicking yolk sac tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 : e27784.
 16. Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J : Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Cancer Sci* 2019; 110 : 3358-3367.
 17. Larsen BM, Cowan JE, Wang Y, Tanaka Y, Zhao Y, Voisin B, Constantinides MG, Nagao K, Belkaid Y, Awasthi P, Takahama Y, Bhandoola A : Identification of an Intronic Regulatory Element Necessary for Tissue-Specific Expression of Foxn1 in Thymic Epithelial Cells. *J Immunol* 2019; 203: 686-695.
 18. Mitani Y, Hiwatari M, Seki M, Hangai M, Takita J : Successful treatment of acute myeloid leukemia co-expressing NUP98/NSD1 and FLT3/ITD with preemptive donor lymphocyte infusions. *Int J Hematol* 2019; 110 : 512-516.
 19. Miyamura T, Kudo K, Tabuchi K, Ishida H, Tomizawa D, Adachi S, Goto H, Yoshida N, Inoue M, Koh K, Sasahara Y, Fujita N, Kakuda H, Noguchi M, Hiwatari M, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Okamoto Y : Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia patients with KMT2A rearrangement: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Leuk Res* 2019; 87 : 106263.
 20. Morita M, Tanaka K, Matsumura S, Tamura M, Namba F : Perinatal factors associated with bubbly/cystic appearance in bronchopulmonary dysplasia: a nationwide, population-based cohort study in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 18 : 1-6.
 21. Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K : Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23 : 1119-1129.
 22. Nakamura T, Hatanaka D, Kahsima K, Kusakari M, Takahashi H, Kamohara T, Takahashi N : A male preterm infant with cow's milk allergy to human milk fortifier showing only severe respiratory symptoms. *Fukushima J Med Sci.* 2019; 65 : 50-54.
 23. Nakagama Y, Hamanaka K, Mimaki M, Shintaku H, Miyatake S, Matsumoto N, Hirohata K, Inuzuka R, Oka A : Leaky splicing variant in sepiapterin reductase deficiency: Are milder cases escaping diagnosis? *Neurol Genet* 2019; 5 : e319.
 24. Nakamura T, Kashima K, Takahashi N, Yamada S : Serum high mobility group box-1 and cytokine profiles in a leukemoid reaction. *Pediatr Int* 2019; 61 : 427-429.
 25. 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* 2019; 49 : 304-313.
26. Ochi K, Ono N, Owada K, Kojima M, Kuroda M, Sagayama S, Yamasue H : Quantification of speech and synchrony in the conversation of adults with autism spectrum disorder. *PLoS One* 2019; 14 : e0225377.
27. Oda Y, Uchiyama Y, Motomura A, Fujita A, Azuma Y, Harita Y, Mizuguchi T, Yanagi K, Ogata H, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Wakui K, Matsumoto N : Entire FGF12 duplication by complex chromosomal rearrangements associated with West syndrome. *J Hum Genet* 2019; 64 : 1005-1014.
28. Ohigashi I, Tanaka Y, Kondo K, Fujimori S, Kondo H, Palin AC, Hoffmann V, Kozai M, Matsushita Y, Uda S, Motosugi R, Hamazaki J, Kubota H, Murata S, Tanaka K, Katagiri T, Kosako H, Takahama Y : Trans-omics Impact of Thymoproteasome in Cortical Thymic Epithelial Cells. *Cell Rep* 2019; 29 : 2901-2916.
29. Okamura K, Nakagama Y, Takeda N, Soma K, Sato T, Isagawa T, Kido Y, Sakamoto M, Manabe I, Hirata Y, Komuro I, Ono M : Therapeutic targeting of mitochondrial ROS ameliorates murine model of volume overload cardiomyopathy. *J Pharmacol Sci* 2019; 141 : 56-63.
30. Owada K, 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, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Kawano N, Eriguchi Y, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H : Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain* 2019; 142 : 2127-2136.
31. Ozawa Y, Asakai H, Shiraga K, Shindo T, Hirata Y, Hirata Y, Inuzuka R : Cardiac Rhythm Disturbances in Heterotaxy Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2019; 40 : 909-913.
32. Sakaki S, Hayashi T, Ono H : Pulmonary arteriovenous malformations in a patient with single ventricle and polysplenia syndrome. *BMJ Case Rep* 2019; 12 : e229491.
33. Sakaki S, Imadome K, Kawano F, Nakadate H, Ishiguro A : Shift in Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in chronic active EBV disease. *Pediatr Int* 2019; 61 : 825-826.
34. Sassa T, Nakayama A, Saito A, Soma K, Inuzuka R, Hirata Y, Komuro I : Combination Therapy of Fenestrated-Fontan Procedure with Medication Improved Double-outlet Right Ventricle in Adulthood. *J Cardiovasc Imaging* 2019; 27 : 288-289.
35. Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M : Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. *Brain Dev* 2019; 41 : 862-869.
36. Shibata Y, Maruyama H, Hayashi T, Ono H, Wada Y, Fujinaga H, Fujino S, Nagasawa J, Amari S, Tsukamoto K, Ito Y : Effect and Complications of Everolimus Use for Giant Cardiac Rhabdomyomas with Neonatal Tuberous Sclerosis. *AJP Rep* 2019; 9 : e213-e217.
37. Shiraga K, Ono K, Inuzuka R, Asakai H, Ookubo T, Shirayama A, Higashi K, Nakajima H : Introvoxel incoherent motion imaging has the possibility to detect liver

- abnormalities in young Fontan patients with good hemodynamics. *Cardiol Young* 2019; 29 : 898-903.
38. Takamori A, Izawa K, Kaitani A, Ando T, Okamoto Y, Maehara A, Tanabe A, Nagamine M, Yamada H, Uchida S, Uchida K, Isobe M, Hatayama T, Watanabe D, Ando T, Ide T, Matsuzawa M, Maeda K, Nakano N, Tamura N, Ikeda K, Ebihara N, Shimizu T, Okawa H, Okumura K, Kitaura J : Identification of inhibitory mechanisms in pseudo-allergy involving Mrgprb2/MRGPRX2-mediated mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 : 1231-1235.
39. Takano T, Akagi M, Takaki H, Inuzuka R, Nogimori Y, Ono H, Kaneko M, Hagiwara N : Sex differences in congenital heart disease in Down syndrome: study data from medical records and questionnaires in a region of Japan. *BMJ Paediatr Open* 2019; 3 : e000414.
40. Takehara H, Hirohata K, Mutoh H, Irisa C, Kakiuchi S, Nishimura R, Oka A, Takahashi N : Critically severe case of neonatal herpes with high viral load and hemophagocytic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2019; 247 : 149-152.
41. Takenaka S, Kuroda Y, Ohta S, Mizuno Y, Hiwatari M, Miyatake S, Matsumoto N, Oka A : A Japanese patient with RAD51-associated Fanconi anemia. *Am J Med Genet A* 2019; 179 : 900-902.
42. Tsuda S, Sameshima A, Sekine M, Kawaguchi H, Fujita D, Makino S, Morinobu A, Murakawa Y, Matsui K, Sugiyama T, Watanabe M, Suzuki Y, Nagahori M, Murashima A, Atsumi T, Oku K, Mitsuda N, Takei S, Miyamae T, Takahashi N, Nakajima K, Saito S: Ministry of Health Labour and Welfare Working Group for “Guideline for The Treatment of Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease Bearing Women in Child-bearing Age” : Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study. *Mod Rheumatol* 2019; 24 : 1-10.
43. Uchino S, Iida A, Sato A, Ishikawa K, Mimaki M, Nishino I, Goto YI : A novel compound heterozygous variant of ECHS1 identified in a Japanese patient with Leigh syndrome. *Hum Genome Var* 2019; 6 : 19.
44. Watanabe K, Arakawa Y, Kambe T, Oguma E, Kishimoto H, Koh K : Unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Revesz syndrome, a severe variant of dyskeratosis congenita. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 : e27476.
45. Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K : Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 : e27686.
46. Wake M, Takeda N, Isagawa T, Sato T, Nakagama Y, Morioka MS, Hirota Y, Asagiri M, Maemura K, Manabe I, Tanabe K, Komuro I : Cell cycle perturbation induces collagen production in fibroblasts. *Int Heart* 2019; 60 : 958-963.
47. Yassin W, Kojima M, Owada K, Kuwabara H, Gonoi W, Aoki Y, Takao H, Natsubori T, Iwashiro N, Kasai K, Kano Y, Abe O, Yamasue H : Paternal age contribution to brain white matter aberrations in autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73 : 649-659.

小児外科学

教授

藤代 準

講師

鈴木 完

助教

一城千都絵
則内友博

渡辺栄一郎
渡部靖郎

朝長高太郎

ホームページ 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、小児外科患者を専門に収容できる病棟が完成した。斎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）には斎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。

2016年より准教授として診療科科長をされていた藤代準先生が2019年（令和元年）5月より教授に昇任された。

現在、教授1、講師1、助教4、特任助教1、病院診療医1、大学院生9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行っている。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。現在の固有病床数は 7 床で、年間約 400 例の入院がある。手術症例でもっとも数が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。保険に記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

近年の当科の研究の柱は、プロテオーム解析を用いた小児外科疾患の原因解明および新規治療法探索に関するトランスレーショナルリサーチと医療ビッグデータを用いた小児臨床研究の 2 つであり学術論文としていくつか発表されている。また、胆道閉鎖症の病態解明に関する研究にも力を入れており、モデルマウス、疾患特異的 iPS 細胞、バイオマーカーの検索など多方面からアプローチを試みている。

また、生体内組織形成術を用いた小児外科疾患に対する臓器再生の研究も行われており、横隔膜の再生や気管の再生、バイオチューブを用いた消化管の再生などにも着手している。

出版物等

- (1) Konishi K, Mizuochi T, Yanagi T, Watanabe Y, Ohkubo K, Ohga S, Maruyama H, Takeuchi I, Sekine Y, Masuda K, Kikuchi N, Yotsumoto Y, Ohtsuka Y, Tanaka H, Kudo T, Noguchi A, Fuwa K, Mushiake S, Ida S, Fujishiro J, Yamashita Y, Taguchi T, Yamamoto K. Clinical Features, Molecular Genetics, and Long-Term Outcome in Congenital Chloride Diarrhea: A Nationwide Study in Japan. *J Pediatr*. 214 2019. PMID: 31477378
- (2) Ishimaru T, Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Kawashima H, Fujishiro J, Yasunaga H. Impact of congenital heart disease on outcomes after primary repair of esophageal atresia: a retrospective observational study using a nationwide database in Japan. *Pediatr Surg Int*. 35(10) 2019. PMID: 31396739
- (3) Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Early Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Urachal Remnant Resection in Children: A Retrospective Analysis Using a Nationwide Inpatient Database in Japan. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 29(8) 2019. PMID: 31313966
- (4) Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA Jr., Hasegawa K. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2016. *Pediatrics*. 144(6) 2019. PMID: 31699829
- (5) Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Ishimaru T, Fujishiro J. Factors affecting successful atropine therapy for infantile hypertrophic pyloric stenosis: a retrospective analysis using a Nationwide Database in Japan. *Ann Clin Epidemiol*. 1 2019.
- (6) Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Outcomes Following Laparoscopic Versus Open Surgery for Pediatric Inguinal Hernia Repair: Analysis using a National Inpatient Database in Japan. *J Pediatr Surg*. 54(3) 2019. PMID:29661573
- (7) Kawashima Y, Watanabe E, Umeyama T, Nakajima D, Hattori M, Honda K, Ohara O. Optimization of Data-Independent Acquisition Mass Spectrometry for Deep and Highly Sensitive Proteomic Analysis. *Int J Mol Sci*. 20(23) 2019. PMID: 31779068
- (8) Sakamoto T, Fujiogi M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Comparing Perioperative Mortality and Morbidity of Minimally Invasive Esophagectomy Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Nationwide Retrospective Analysis. *Ann Surg*. 2019. PMID: 31356263
- (9) Sakamoto T, Fujiogi M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Clinical Features and Outcomes of Nonocclusive Mesenteric Ischemia After Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Heart Vessels*. 35(5) 2019. PMID: 31679059
- (10) Komura M, Komura H, Satake R, Suzuki K, Yonekawa H, Ikebukuro K, Komuro H, Hoshi K, Takato T, Moriwaki T, Nakayama Y. Fabrication of an anatomymimicking BIO-AIR-TUBE with engineered cartilage. *Regen Ther*. 11 2019. PMID: 31453272
- (11) Hayashi K, Ishimaru T, Kawashima H. Reoperation After Laparoscopic Inguinal Hernia Repair in Children: A Retrospective Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 29(10) 2019. PMID: 31433242
- (12) Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai

-
- portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 26(1) 2019. PMID: 30488647
- (13) Hosokawa T, Yamada Y, Takahashi H, Tanami Y, Sato Y, Ishimaru T, Tanaka Y, Kawashima H, Hosokawa M, Oguma E. Postnatal Ultrasound to Determine the Surgical Strategy for Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Ultrasound Med.* 38(9) 2019. PMID: 30648755
- (14) Hosokawa T, Takahashi H, Miyasaka Y, Ohira K, Tanami Y, Sato Y, Ishimaru T, Kawashima H, Hosokawa M, Oguma E, Yamada Y. Ultrasound Evaluation of Dermal Sinuses/Fistulas in Pediatric Patients. *J Ultrasound Med.* 38(12) 2019. PMID: 31063247
- (15) Ishimaru T, Deie K, Kawashima H, Sumida W, Kakihara T, Katoh R, Aoyama T, Hayashi K. Comparison of Three- and Two-Dimensional Laparoscopy in Pediatric Nissen Fundoplication. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 29(10) 2019. PMID: 31483194

老年病学／老化制御学

教授

秋下雅弘

准教授

小川純人

講師

小島太郎、石井正紀

助教

亀山祐美、矢可部満隆、七尾道子、加瀬義高

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2、助教4、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、13階北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。最近では、認知症やフレイル・サルコペニア、食欲低下などのほか、どのような病気がわかりにくく、どこ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、フレイル・サルコペニアについて行った。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、初期研修医を 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. Adomi M, Iwagami M, Kawahara T, Hamada S, Iijima K, Yoshie S., Ishizaki T, Tamiya N. Factors associated with long-term urinary catheterisation and its impact on urinary tract infection among older people in the community: A population-based observational study in a city of Japan. *BMJ Open*. 2019 Jun 19; 9(6): e028371. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028371.
2. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H.

- Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(3):300-307.
3. Hamada S, Kojima T, Maruoka H, Ishii S, Hattori Y, Okochi J, Akishita M. Utilization of drugs for the management of cardiovascular diseases at intermediate care facilities for older adults in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;88:104016. doi: 10.1016/j.archger.2020.104016.
 4. Hamada S, Kojima T, Sakata N, Ishii S, Tamiya N, Okochi J, Akishita M. Drug costs in long-term care facilities under a per diem bundled payment scheme in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Jul;19(7):667-672. doi: 10.1111/ggi.13663. Epub 2019 Apr 9. PubMed PMID: 30968552.
 5. Hamada S, Ohno Y, Kojima T, Ishii S, Okochi J, Akishita M. Prevalence of cytochrome P450-mediated potential drug-drug interactions in residents of intermediate care facilities for older adults in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Jun;19(6):513-517. doi: 10.1111/ggi.13652. Epub 2019 Mar 25. PubMed PMID:30912281.
 6. Hamada S, Takahashi H, Sakata N, Jeon B, Mori T, Iijima K, Yoshie S, Ishizaki T, Tamiya N. Associations of household income with health services utilization and health care expenditures in people aged 75 years or older in Japan: a population-based study using medical and long-term care insurance claims data. *Journal of Epidemiology*. 2019 Oct 5; 29(10): 377-383. doi: 10.2188/jea.JE20180055
 7. Hashimoto R, Fujii K, Shimoji S, Utsumi A, Hosokawa K, Tochino H, Sanehisa S, Akishita M, Onda M. Study of pharmacist intervention in polypharmacy among older patients: Non-randomized, controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20:229-237. doi: 10.1111/ggi.13850.
 8. Hashizume T, Son BK, Taniguchi S, Ito K, Noda Y, Endo T, Nanao-Hamai M, Ogawa S, Akishita M. Establishment of Novel Murine Model showing Vascular Inflammation-derived Cognitive Dysfunction. *Sci Rep*. 2019; 9(1):4023.
 9. Hattori Y, Kojima T, Komura H, Ura N, Akishita M. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tube Removal for Patients With Advanced Dementia: Case Series Study. *Ann Geriatr Med Res*. 2019 Mar;23(1):27-30.
 10. Ishii M, Yamaguchi Y, Hamaya H, Ogawa S, Imura M, Akishita M. Characteristics of factors for decreased lung function in elderly patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2019 Dec 27; 9(1):20206. doi: 10.1038/s41598-019-56759-3.
 11. Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shirota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiio Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet*. 2019 ;51(8):1222-1232.
 12. Ishizaki T, Mitsutake S, Hamada S, Teramoto C, Shimizu S, Akishita M, Ito H. Drug prescription patterns and factors associated with polypharmacy in >1 million older adults in Tokyo. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Feb 12. [Epub ahead of print] doi:

- 10.1111/ggi.13880.
13. Iwagami, M., Taniguchi, Y., Jin, X., Adomi, M., Mori, T., Hamada, S., Shinozaki, T., Suzuki, M., Uda, K., Ueshima, H., Iijima, K., Yoshie, S., Ishizaki, T., Ito, T., & Tamiya, N. Association between recorded medical diagnoses and incidence of long-term care needs certification: A case control study using linked medical and long-term care data in two Japanese cities. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019; 1(2): 56-68.
 14. Kameyama M, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S. Model for age-dependent decline in dopamine transporter. *Ann Nucl Med*. 2019; 33(10):783-784.
 15. Kase Y, Otsu K, Shimazaki T, Okano H. Involvement of p38 in Age-Related Decline in Adult Neurogenesis via Modulation of Wnt Signaling. *Stem Cell Reports*. 2019;12(6): 1313–1328. doi:10.1016/j.stemcr.2019.04.010
 16. Kojima T, Matsui T, Suzuki Y, Takeya Y, Tomita N, Kozaki K, Kuzuya M, Rakugi H, Arai H, Akishita M. Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: Multicenter study. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Feb;20(2):144-149. doi: 10.1111/ggi.13844.
 17. Kunieda K, Fujishima I, Wakabayashi H, Ohno T, Shigematsu T, Itoda M, Mori T, Machida N, Ogawa S. Relationship between tongue pressure and pharyngeal function using high resolution manometry in older dysphagia patients with sarcopenia. *Dysphagia* 2020 Mar 5. doi: 10.1007/s00455-020-10095-1.
 18. Kuroda N, Hamada S, Sakata N, Jeon B, Iijima K, Yoshie S, Ishizaki T, Jin X, Watanabe T, Tamiya N. Antipsychotic use and related factors among people with dementia aged 75 years or older in Japan: a comprehensive population-based estimation using medical and long-term care data. *Int J Geriatr Psychiatry*. doi: 10.1002/gps.5041. 2019; 34(3): 472-479.
 19. Mori T, Hamada S, Yoshie S, Jeon B, Jin X, Takahashi H, Iijima K, Ishizaki T, Tamiya N. The Associations of multimorbidity with the sum of annual medical and long-term care expenditures in Japan. *BMC Geriatrics*. 2019. doi: 10.1186/s12877-019-1057-7.
 20. Nakatoh S, Fujimori K, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Insufficient increase in bone mineral density testing rates and pharmacotherapy after hip fracture in Japan. *J Bone Miner Metab*. 2020 Mar 7. doi: 10.1007/s00774-020-01093-2.
 21. Nanao-Hamai M, Son BK, Komuro A, Asari Y, Hashizume T, Takayama K, Ogawa S, Akishita M. Ginsenoside Rb1 inhibits vascular calcification as a selective androgen receptor modulator. *Eur J Pharmacol*. 2019; 859:172546. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172546.
 22. Noguchi-Watanabe M, Maruyama-Sakurai K, Yamamoto-Mitani N, Matsumoto Y, Yoshie S, Iijima K, Yamanaka T, Akishita M. Community-based program promotes inter-professional collaboration among home healthcare professionals: A non-randomized controlled study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19:660-666. doi: 10.1111/ggi.13681.
 23. Ogawa S, Hosoi T, Akishita M, Igarashi A. Malnutrition-related healthcare cost in Japan: An analysis of health insurance claims data. *Asia Pac J Public Health*. 2019; 31(7): 594-602.
 24. Shibasaki K, Kin SK, Yamada S, Akishita M, Ogawa S. Sex-related differences in the association between frailty and dietary consumption in Japanese older people: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2019;19: 211. doi: 10.1186/s12877-019-1229-5.
 25. Son BK, Eto M, Oura M, Ishida Y, Taniguchi S, Ito K, Umeda-Kameyama Y, Kojima T,

- Akishita M. Low-intensity exercise suppresses C/EBP β /myostatin pathway through androgen receptor in muscle cells. *Gerontology*. 2019;16:1-10. doi: 10.1159/000499826.
26. Son BK, Kojima T, Ogawa S, Akishita M. Testosterone inhibits aortic abdominal aneurysm formation and vascular inflammation in male mice. *J Endocrinol*. 2019;241:307-317. doi: 10.1530/JOE-18-0646.
27. Suthutvoravut U, Takahashi K, Murayama H, Tanaka T, Akishita M, Iijima K. Association Between Traditional Japanese Diet Washoku and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: Findings from the Kashiwa Study. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24(3):282-289. doi: 10.1007/s12603-020-1318-3.
28. Suthutvoravut U, Tanaka T, Takahashi K, Akishita M, Iijima K. Living with Family yet Eating Alone is Associated with Frailty in Community-Dwelling Older Adults: The Kashiwa Study. *J Frailty Aging*. 2019; 8(4):198-204. doi: 10.14283/jfa.2019.22.
29. Takase M, Murayama H, Hirukawa S, Sugimoto M, Ono S, Tanaka T, Kimata M. Which Aspects of Dining Style are Associated with Depressive Mood? A Study at an Assisted Living Facility in Japan. *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics*. 2019; 38(4):377-386.
30. Tamaki J, Fujimori K, Ikehara S, Kamiya K, Nakato S, Okimoto N, Ogawa S, Ishii S, Iki M. Estimates of hip fracture incidence in Japan using the National Health Insurance Claim Database in 2012-2015. *Osteoporos Int*. 2019; 30:975-983.
31. Wada-Isoe K, Kikuchi T, Umeda-Kameyama Y, Mori T, Akishita M, Nakamura Y; ABC Dementia Scale Research Group. ABC Dementia Scale Classifies Alzheimer's Disease Patients into Subgroups Characterized by Activities of Daily Living, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, and Cognitive Function. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(1):383-392. doi: 10.3233/JAD-190767.
32. Wada-Isoe K, Kikuchi T, Umeda-Kameyama Y, Mori T, Akishita M, Nakamura Y; ABC Dementia Scale Research Group. Global Clinical Dementia Rating Score of 0.5 May Not Be an Accurate Criterion to Identify Individuals with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis Rep*. 2019; 10:3(1):233-239. doi: 10.3233/ADR-190126.
33. Yamaguchi Y, Shiota S, Kusunoki Y, Hamaya H, Ishii M, Kodama Y, Akishita M, Kida K, Takahashi K, Nagase T, Fukuchi Y. Polysomnographic features of low arousal threshold in overlap syndrome involving obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath*. 2019 Dec;23(4):1095-1100. doi: 10.1007/s11325-019-01786-7. Epub 2019 Jan 26.

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, 此枝 千尋, 椎谷 洋彦

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年からコリロス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・此枝} 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、2018年の死因統計では、死亡総数136

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。原発性肺癌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大半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。

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度を呈することから、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 1997 年脳死法が施行されてから 2019 年末までに 526 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。その後症例数を増やし、2019 年度末までに 41 例の肺移植治療(脳死肺移植 34、生体肺移植 7)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、研修医修了後をめど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。臨床研究では、早期肺癌に対する部位同定法 (VAL-MAP) に関する単施設及び多施設主導研究を行っている。また、肺癌における発癌機序や新たな病理学的所見に関する研究、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. 肺内微少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 (2019)

英文論文

1. Yanagiya M, Kitano K, Yotsumoto T, Takai D, Asahina H, Nagayama K, Nakajima J. Effect of normal saline flush injection into a bronchus on lung decellularization. *J Thorac Dis.* 2019 Dec;11(12):5321-5327
2. Tian D, Shiiya H, Sato M, Sun CB, Anraku M, Nakajima J. Tumor location may affect the clinicopathological features and prognosis of thymomas. *Thorac Cancer.* 2019 Nov;10(11):2096-2105
3. Nakao K, Anraku M, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Sato M, Nakajima J. Impact of Previous Malignancy on Outcome in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2019 Dec;108(6):1671-1677
4. Shiiya H, Tian D, Sato M, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Anraku M, Kaga K, Matsui Y, Nakajima J. Differences Between Patients With Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis and Those With Other Types of Idiopathic Interstitial Pneumonia in Candidates for Lung Transplants. *Transplant Proc.* 2019 Jul-Aug;51(6):2014-2021
5. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing. *Cancer Sci.* 2019 Aug;110(8):2652-2657
6. Matsumura M, Yamashita S, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Nakajima J, Kokudo N, Hasegawa K. Oncological benefit of complete metastasectomy for simultaneous colorectal liver and lung metastases. *Am J Surg.* 2020 Jan;219(1):

- 80-87
7. Terada Y, Takahashi T, Morita S, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Sato M, Shinozaki-Ushiku A, Nakajima J. Spread through air spaces is an independent predictor of recurrence in stage III (N2) lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Sep 1;29(3):442-448
 8. Sato M, Shinohara Y, Yanagiya M, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Nakajima J. Use of electromagnetic navigation bronchoscopy in virtual-assisted lung mapping: the effect of on-site adjustment. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Dec;67(12):1062-1069
 9. Ito T, Nakamura A, Tanaka I, Tsuboi Y, Morikawa T, Nakajima J, Takai D, Fukayama M, Sekido Y, Niki T, Matsubara D, Murakami Y. CADM1 associates with Hippo pathway core kinases; membranous co-expression of CADM1 and LATS2 in lung tumors predicts good prognosis. *Cancer Sci*. 2019 Jul;110(7):2284-2295
 10. Sato M, Murayama T, Nakajima J. Concepts and techniques: how to determine and identify the appropriate target segment in anatomical pulmonary segmentectomy? *J Thorac Dis*. 2019 Mar;11(3):972-986
 11. Nozawa H, Takiyama H, Hasegawa K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Muroto K, Emoto S, Sonoda H, Nakajima J. Adjuvant chemotherapy improves prognosis of resectable stage IV colorectal cancer: a comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Apr 16;11:1758835919838960. doi: 10.1177/1758835919838960. eCollection 2019.
 12. Yoshida Y, Manaka T, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, Doke T, Saito T, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Oyama H, Fukayama M, Nakajima Y, Nakajima J. A comparison between 2- and 3-dimensional approaches to solid component measurement as radiological criteria for sublobar resection in lung adenocarcinoma ≤ 2 cm in size. *Surg Today*. 2019 Oct;49(10):828-835
 13. Hino H, Karasaki T, Yoshida Y, Fukami T, Sano A, Tanaka M, Furuhashi Y, Kashiwabara K, Ichinose J, Kawashima M, Nakajima J. Competing Risk Analysis in Lung Cancer Patients Over 80 Years Old Undergoing Surgery. *World J Surg*. 2019 Jul;43(7):1857-1866
 14. Sato M, Murayama T, Nakajima J. The AMAGAMI technique: an easy technique to achieve precise stapling in thoracoscopic segmentectomy. *J Thorac Dis*. 2019 Jan; 11(1):276-279
 15. Yanagiya M, Matsumoto J, Yamaguchi H, Nakajima J, Sato M. Effect of patient position during virtual-assisted lung mapping. *J Thorac Dis*. 2019 Jan;11(1):162-170
 16. Sato M, Nagayama K, Kobayashi M, Nakajima J. Virtual-Assisted Lung Mapping 2.0: Preoperative Bronchoscopic Three-Dimensional Lung Mapping. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jul;108(1):269-273
 17. 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*. 2019 Mar;27(3): 199-207.
 18. Okumura M, Yoshino I, Yano M, Watanabe SI, Tsuboi M, Yoshida K, Date H, Yokoi K, Nakajima J, Toyooka SI, Asamura H, Miyaoka E. Tumour size determines both recurrence-free survival and disease-specific survival after surgical treatment for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*.

2019 Jul 1;56(1):174-181

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 Feb;14(2):e31-e34
20. Yanagiya M, Matsumoto J, Kawahara T, Yamaguchi H, Nagayama K, Anraku M, Sato M, Nakajima J. Influence of Smoking and Histologic Subtype on Developing Extrathymic Malignancy in Thymoma Patients. *Ann Thorac Surg*. 2019 May;107(5):1532-1539
21. Nakajima J. Advances in techniques for identifying small pulmonary nodules. *Surg Today*. 2019 Apr;49(4):311-315
22. 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*. 2019 Mar;67(3):297-305
23. Kitano K, Sato M. Latest update about virtual-assisted lung mapping in thoracic surgery. *Ann Transl Med*. 2019 Jan;7(2):36.

著書

1. 小野稔・中島淳監修 胸部外科レジデントマニュアル 医学書院 2019年10月 東京 ISBN978-4-260-03676-4

心臓外科学

教授

小野 稔

准教授

平田康隆

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、李 洋伸、井上堯文

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、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。

2019 年度は主要心臓大血管手術数が約 380 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 120 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 2020 年 3 月までに小児 14 例を含む心臓移植 145 例（国内第 1 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 2020 年 3 月までに 347 例（国内第 2 位：植込み型 217 例、体外設置型 130 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、人工心臓、心臓移植）である。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 単位の実

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) iPS細胞分化誘導心筋の成熟に関する研究、5) 右心不全に対する薬物治療の研究、6) 新しい縫合デバイスの開発、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. 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.* Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019 May; 67(5): 413-419. PMID: 30374810
2. 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
3. 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 Jun; 6(3): 526-535. PMID: 30929311
4. Imamura T, Kinugawa K, Ono M, Kinoshita O, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y.: Implication of Preoperative Existence of Atrial Fibrillation on Hemocompatibility-Related Adverse Events During Left Ventricular Assist Device Support. *Circ J.* 2019 May 24; 83(6): 1286-1292. PMID: 31019163
 5. Harada S, Aoki K, Okamoto K, Kinoshita O, Nawata K, Ishii Y, Tateda K, Sasaki M, Saga T, Doi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Ono M.: Left ventricular assist device-associated endocarditis involving multiple clones of *Staphylococcus aureus* with distinct antimicrobial susceptibility patterns. *Int J Infect Dis.* 2019 Jul; 84: 44-47. PMID: 31075509
 6. Minegishi S, Kinoshita O, Hoshino Y, Komae H, Kimura M, Shimada S, Yamauchi H, Nawata K, Ono M: Long-term support by left ventricular assist device for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Artif Organs.* 2019 Sep; 43(9): 909-912. PMID: 31066907
 7. Shimamura J, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Naito N, Akiyama D, Iiduka K, Katagiri N, Nishimura T, Ono M, Tatsumi E.: Miniaturized centrifugal ventricular assist device for bridge to decision: preclinical chronic study in a bovine model. *Artif Organs.* 2019 Sep; 43(9): 821-827. PMID: 30891800
 8. Okamura K, Nakagama Y, Takeda N, Soma K, Sato T, Isagawa T, Kido Y, Sakamoto M, Manabe I, Hirata Y, Komuro I, Ono M.: Therapeutic targeting of mitochondrial ROS ameliorates murine model of volume overload cardiomyopathy. *J Pharmacol Sci.* 2019 Sep; 141(1): 56-63. PMID 31611176
 9. Terada R, Ikeda T, Mori Y, Yamazaki S, Kashiwabara K, Yamauchi H, Ono M, Yamada Y, Okazaki H.: Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery-a pilot prospective observational study in Japan. *Transfusion.* 2019 Nov; 59(11): 3525-3535. PMID 31614002
 10. Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Ando M, Umeki A, Naito N, Ono M, Tatsumi E.: Quantification of interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support. *J Artif Organs.* 2019 Dec; 22(4): 269-275. PMID: 31203458
 11. Inui A, Sekine H, Sano K, Dobashi I, Yoshida A, Matsuura K, Kobayashi E, Ono M, Shimizu T.: Generation of a large-scale vascular bed for the *in vitro* creation of three-dimensional cardiac tissue. *Regen Ther.* 2019 Oct 22; 11: 316-323. PMID 31687425
 12. Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Katagiri N, Ando M, Umeki A, Akiyama D, Arakawa M, Ono M, Tatsumi E.: Interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support: observation using the conductance method. *J Artif Organs.* 2019 Dec; 22(4): 348-352. PMID: 31267351
 13. 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 Sep 25; 83(10): 2084-2184. PMID: 31511439
14. Shimada S, Nawata K, Kinoshita O, Ono M: Mechanical circulatory support for the right ventricle in combination with a left ventricular assist device. *Expert Rev Med Devices.* 2019 Aug; 16(8): 663-673. PMID: 31216915
15. 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. PMID: 30629131
16. 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 Jun; 6(3): 575-578. PMID: 30854779
17. Kiriya H, Kaneko H, Itoh H, Uehara M, Kodera S, Kiyosue A, Yamauchi H, Daimon M, Ando J, Morita H, Ono M, Komuro I.: Left Main Coronary Artery Obstruction by Huge Noncoronary Cusp Calcification After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jul 8; 12(13): 1285-1287. PMID: 31202950
18. 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 Jun 21; 19(1): 151. PMID: 31226943
19. Nakamura M, Hori M, Nakagaito M, Kuwahara H, Kinoshita O, Ono M, Yokoyama S, Doi T, Fukahara K, Kinugawa K.: A case of cardiogenic shock due to acute coronary syndrome successfully recovered by percutaneous and paracorporeal left ventricular assist device. *J Artif Organs.* 2019 Sep; 22(3): 249-252. PMID: 30937678
20. Tsuji S, Nawata K, Shimada S, Hirata Y, Ono M.: A superior vena cava to right pulmonary artery shunt for severe right ventricular outflow tract stenosis caused by an unresectable cardiac tumor. *J Cardiol Cases.* 2019 Nov 13; 21(3): 97-100. eCollection 2020 Mar. PMID: 32153682
21. Hirata Y, Hirahara N, Murakami A, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016: a report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 1- congenital heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Sep; 67(9): 731-735. PMID: 31327137.
22. Sassa T, Nakayama A, Saito A, Soma K, Inuzuka R, Hirata Y, Komuro I. Combination Therapy of Fenestrated-Fontan Procedure with Medication Improved Double-outlet Right Ventricle in

- Adulthood. *J Cardiovasc Imaging*. 2019 Oct; 27(4):288-289. PMID: 31614402
23. Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, Doki Y, Hirata Y, Kobayashi J, Motomura N, Nakano K, Nishida H, Okada M, Saiki Y, Saito A, Sato Y, Tanemoto K, Toh Y, Tsukihara H, Wakui S, Yokomise H, Masuda M, Yokoi K, Okita Y. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Apr;67(4):377-411. PMID: 30877649.
24. Ozawa Y, Asakai H, Shiraga K, Shindo T, Hirata Y, Hirata Y, Inuzuka R. Cardiac Rhythm Disturbances in Heterotaxy Syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2019 Jun;40(5): 909-913. PMID: 30877320.
25. 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*. 2020 Feb; 66(2): 166-172. PMID: 30913100
26. Owada Y, Oshiro Y, Inagaki Y, Harada H, Fujiyama N, Kawagishi N, Yagisawa T, Usui J, Akutsu N, Itabashi Y, Saito K, Watarai Y, Ichimaru N, Imamura R, Kyakuno M, Ide K, Shibuya Y, Okabe Y, Ono M, Sasaki K, Shiose A, Yamagishi K, Ohnishi H, Nagashima S, Takahashi M, Yuzawa K, Okamoto H, Ohkohchi N.: A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and Chronic Hepatitis in Heart and Kidney Transplant Recipients in Japan. *Transplantation*. 2020 Feb; 104(2): 437-444. PMID: 31205267
27. 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*. 2020 Feb; 35(2): 207-213. PMID: 31327031
28. Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, Saiki Y, Niinami H, Nunoda S, Matsumiya G, Nishimura M, Arai H, Morita S, Yanase M, Fukushima N, Nakatani T, Sakata Y, Ono M: J-MACS investigators.: The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb; 68(2): 102-111. PMID 31646476
29. Imamura T, Ono M, Kinugawa K, Fukushima N, Shiose A, Matsui Y, Yamazaki K, Saiki Y, Usui A, Niinami H, Matsumiya G, Arai H, Sawa Y, Uriel N.: Hemocompatibility-related Adverse Events Following HeartMate II Left Ventricular Assist Device Implantation between Japan and United States. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Mar; 56(3): 126. PMID: 32183082

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

八木浩一、若松高太郎、分田貴子、平野康介
奥村康弘、小野山温那、小川悠樹、宮治美穂

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8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、衛生学教室、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+ γ δ 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ラ

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 160 例、食道癌が約 80 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。

発表論文

1. Oya S, Yamashita H, Iwata R, Kawasaki K, Tanabe A, Yagi K, Aikou S, Seto Y. Perioperative fluid dynamics evaluated by bioelectrical impedance analysis predict infectious surgical complications after esophagectomy. *BMC Surg.* 19(1):184. doi: 10.1186/s12893-019-0652-z, 2019
2. Sugawara K, Yagi K, Okumura Y, Nishida M, Aikou S, Yamashita H, Yamashita H, Seto Y. Long-term outcomes of multimodal therapy combining definitive chemoradiotherapy and salvage surgery for T4 esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* doi: 10.1007/s10147-019-01590-z, 2019
3. Sugawara K, Yamashita H, Okumura Y, Yagi K, Yoshimura S, Kawasaki K, Tanabe A, Aikou S, Seto Y. Relationships among body composition, muscle strength, and sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Support Care Cancer.* doi: 10.1007/s00520-019-05110-7, 2019

4. Zhang CD, Yamashita H, Seto Y. Gastric cancer surgery: historical background and perspective in Western countries versus Japan. *Ann Transl Med.* 7(18):493. doi: 10.21037/atm.2019.08.48,2019
5. Sasahara A, Tanabe M, Hayashi K, Konishi T, Oya M, Sakiyama K, Morizono A, Harada M, Otsuji K, Ishibashi Y, Sato A, Kikuchi Y, Niwa T, Hinata M, Nishioka K, Seto Y. A case of primary breast angiosarcoma with multiple discontinuous small lesions. *Surg Case Rep.* 5(1):157. doi: 10.1186/s40792-019-0704-8,2019
6. Sugawara K, Yamashita H, Seto Y. Optimal postoperative surveillance strategy in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for esophageal carcinoma. *J Thorac Dis.* 11 (Suppl 15): S1874-S1876. doi: 10.21037/jtd.2019.08.89,2019
7. Urabe M, Yamashita H, Seto Y. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a note on methodological concerns. *Biomark Med.* 13(17):1429-1432, 2019
8. Seto Y. National Clinical Database (NCD) shows the trend for centralization of major surgery: Should it depend on hospital or surgeon volume? *Ann Gastroenterol Surg.* 3(4):340-342,2019
9. Urabe M, Yamashita H, Nishida M, Seto Y. Giant Brunner's gland adenoma of the duodenum manifested by melena. *ANZ J Surg.* 89(9):1166-1167,2019
10. Sugawara K, Yoshimura S, Yagi K, Nishida M, Aikou S, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Seto Y. Long-term health-related quality of life following robot-assisted radical transmediastinal esophagectomy. *Surg Endosc.* doi: 10.1007/s00464-019-06923-7.2019
11. Urabe M, Yamashita H, Akamatsu N, Seto Y. Gastric cancer with solitary liver metastasis accompanied by cyst formation. *ANZ J Surg.* 89(6):784-785.2019
12. Zong L, Hattori N, Yasukawa Y, Kimura K, Mori A, Seto Y, Ushijima T. LINC00162 confers sensitivity to 5-Aza-2'-deoxycytidine via modulation of an RNA splicing protein, HNRNPH1. *Oncogene.* 38(26):5281-5293, 2019
13. Sugawara K, Mori K, Yagi K, Aikou S, Uemura Y, Yamashita H, Seto Y. Association of preoperative inflammation-based prognostic score with survival in patients undergoing salvage esophagectomy. *Dis Esophagus.* 32(4). pii: doy066. doi: 10.1093/dote/doy066.2019
14. Sugawara K, Yamashita H, Uemura Y, Yagi K, Nishida M, Aikou S, Nomura S, Seto Y. Preoperative lymph node status on computed tomography influences the survival of pT1b, T2 and T3 esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Today.* 49(5):378-386, 2019
15. 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.* 43(4):516-524,2019

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/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、胆嚢摘出術、生体および脳死肝移植などが挙げられる。近年は腹腔鏡下肝切除、膵切除の症例数が増加しており、ロボット支援下手術の導入にも取り組んでいる。徹底した術前・術後管理により手術死亡率を常に非常に低率に抑えていること、周術期補助化学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が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 (2018-2019)

- Maki H, Kaneko J, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Proximal total splenic artery embolization for refractory hepatic encephalopathy. *J Surg Oncol.* 2018;11(2):156.
- 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.
- Igaki H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2018;23(3):423.
- 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.
- Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, et al. Treatment Optimization for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. *Ann Surg.* 2018.
- Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, et al. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. *Ann Surg.* 2018;267(1):13.
- Kobayashi Y, Omichi K, Kawaguchi Y, et al. Intraoperative real-time tissue elastography during laparoscopic hepatectomy. *HPB (Oxford).* 2018;20(1):93.
- Kokudo T, Kokudo N, Hasegawa K. Negative phase 3 study of (90)Y microspheres versus sorafenib in HCC. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):e68.
- Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, et al. Partial TIPE ALPPS for Perihilar Cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;267(2):e18.
- 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.
- 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.
12. 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.
 13. Shirata C, Hasegawa K, Kokudo T, et al. Surgical Site Infection after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Surg*. 2018; 35(3):204.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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
 19. Takemura N, Aoki T, Hasegawa K, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma after perioperative management of portal hypertension. *Br J Surg* 2019;106(8):1066-1074.
 20. Matsumura M, Yamashita S, Ishizawa T, et al. Oncological benefit of complete metastasectomy for simultaneous colorectal liver and lung metastases. *Am J Surg* 2020; 219(1):80-87.
 21. Ito D, Arita J, Yamamoto M, et al. Effect of home enteral nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Nutrition* 2019;60:206-211.
 22. Shinkawa H, Yasunaga H, Hasegawa K, et al. Mortality and morbidity after pancreaticoduodenectomy in patients undergoing hemodialysis: Analysis using a national inpatient database. *Surgery* 2019;165(4): 747-750.
 23. Sawai Y, Kokudo T, Sakamoto Y, et al. Stent placement for benign portal vein stenosis following pancreaticoduodenectomy in a hybrid operating room. *Biosci Trends*. 2019; 12(6):641-644.
 24. Hiroyoshi J, Arita J, Gono W, et al. Significance of Glisson's capsule invasion in patients with colorectal liver metastases undergoing resection. *Am J Surg* 2019; 218(5):887-893.
 25. Inagaki Y, Kokudo T, Kamiya M, et al. A novel liver-specific fluorescent anti-cancer drug delivery system using indocyanine green. *Sci Rep* 2019;9(1):3044.
 26. Shirata C, Kokudo T, Arita J, et al. Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade combined with portal hypertension to predict post-hepatectomy liver failure. *Hepatol Res* 2019;49(8):942-949.
 27. Ito K, Matsuura K, Mihara Y, et al. Delivery of pancreatic digestive enzymes into the gastrointestinal tract by pancreatic exocrine tissue transplant. *Sci Rep* 2019;9(1):5922.
 28. Kiritani S, Kaneko J, Miyata Y, et al. A selective oral vasopressin V2-receptor

- antagonist for patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation: a preliminary study. *Biosci Trends* 2019;13(2): 189-196.
29. Allard MA, Nishioka Y, Beghdadi N, et al. Multicentre study of perioperative versus adjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *BJS Open*. 2019; 3(5):678-686.
30. Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N. Response to Comment on "Factors Associated With the Early Outcome in Living Donor Liver Transplantation in Reply to Sonbare". *Ann Surg* 2019;269(6): e79-e80.
31. Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, et al. Treatment Optimization for Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients in a Japanese Nationwide Cohort. *Ann Surg* 2019;270(1):121-130.
32. Kokudo T, Hasegawa K, Shirata C, et al. Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2019;8(6):447-456.
33. Mise Y, Hasegawa K, Kokudo N. Response to Comment on "The Virtual Hepatectomy Changed the Practice of Liver Surgery: More Details, More Significance". *Ann Surg* 2019;270(2):e33.
34. Kobayashi K, Kaneko J, Yamaguchi T, et al. Late-Evening Carbohydrate and Branched-Chain Amino Acid Snacks Improve the Nutritional Status of Patients Undergoing Hepatectomy Based on Bioelectrical Impedance Analysis of Body Composition. *Gastrointest Tumors* 2019;6(3-4):81-91.
35. Shirata C, Hasegawa K. Albumin-indocyanine green evaluation model in Western population. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(9):E7.
36. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019;49(10):1109-1113.
37. Shirata C, Hasegawa K, Halkic N, et al. Laennec's capsule does not exist around the peripheral hepatic veins. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(10):E13.
38. Bae SK, Akamatsu N, Togashi J, et al. Hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation of anti-HBc-positive grafts: A 22-year experience at a single center. *Biosci Trends* 2019;13(5):448-455.

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、秋山佳之

助教

宮川仁平、吉田香苗、佐々木賢一、大科貴宏、葉梨輝、橋本賢一

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、一対一の指導のもとに診療を行う。

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。2019年の手術件数は1,481例であった。2019年における主な手術症例数は、副腎摘除術16件、腎摘出術27件、腎部分切除術45件、腎尿管摘出術20件、膀胱全摘術19件、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)211件、経尿道的前立腺切除術(TUR-P)9件、ロボット支援下手術200件(前立腺全摘術151件、腎部分切除術40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。

2019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24,896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. Stolp J, Zaitso M, Wood KJ. Immune Tolerance and Rejection in Organ

Transplantation. *Methods Mol Biol*, 1899, 159-180,2019.

2. 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*, 38(1), 158-164,2019.1.
3. Tsushima T, Miura T, Hachiya T, Nakamura I, Yamato T, Kishida T, Tanaka Y, Irie S, Meguro N, Kawahara T, Nakajima N. Treatment Recommendations for Urological Symptoms in Cancer Patients: Clinical Guidelines from the Japanese Society for Palliative Medicine. *J Palliat Med*, 22(1), 54-61,2019.1.
4. Urakami S, Ogawa K, Oka S, Hayashida M, Hagiwara K, Nagamoto S, Sakaguchi K, Yano A, Kurosawa K, Okaneya T. Macroscopic hematuria caused by running-induced traumatic bladder mucosal contusions. *IJU case reports*, 2(1), 27-29.2019.1.
5. Sakamoto S, Miyazawa K, Yasui T, Iguchi T, Fujita M, Nishimatsu H, Masaki T, Hasegawa T, Hibi H, Arakawa T, Ando R, Kato Y, Ishito N, Yamaguchi S, Takazawa R, Tsujihata M, Taguchi M, Akakura K, Hata A, Ichikawa T. Chronological changes in epidemiological characteristics of lower urinary tract urolithiasis in Japan. *Int J Urol*, 26(1), 96-101,2019.1.
6. Hakozaiki Y, Matsushima H, Murata T, Masuda T, Hirai Y, Oda M, Kawachi N, Yokoyama M, Kume H. Detection rate of clinically significant prostate cancer in magnetic resonance imaging and ultrasonography-fusion transperineal targeted biopsy for lesions with a prostate imaging reporting and data system version

- 2 score of 3-5. *Int J Urol*, 26(2), 217-222,2019.2.
7. Sugihara T, Yasunaga H, Matsui H, Kamei J, Fujimura T, Kume H. Regional clinical practice variation in Urology: Usage Example of the Open Data of National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Int J Urol*, 26(2), 303-305,2019.2.
8. 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*, 218, 89-95,2019.2.
9. Zaitzu M, Kaneko R, Takeuchi T, Sato Y, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational class and male cancer incidence: Nationwide, multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Cancer Med*, 8(2), 795-813,2019.2.
10. Igawa Y. Peripheral neural control of the lower urinary tract. *Neurourology Theory and Practice*, 27-36,2019.3.
11. Andersson K-E, Madersbacher H, Altaweel W, Vasudeva P, Igawa Y. Drug Treatment. *Neurourology Theory and Practice*, 231-260, 2019.3.
12. Cuevas AG, Trudel-Fitzgerald C, Cofie L, Zaitzu M, Allen J, Williams DR. Placing prostate cancer disparities within a psychosocial context: challenges and opportunities for future research. *Cancer Causes Control*, 30(5), 443-456,2019.3.
13. Yoshihara T, Zaitzu M, Shiraishi F, Arima H, Takahashi-Yanaga F, Arioka M, Kajioka S, Sasaguri T. Influence of genetic polymorphisms and habitual caffeine intake on the changes in blood pressure, pulse rate, and calculation speed after caffeine intake: A prospective, double blind, randomized trial in healthy volunteers. *J Pharmacol Sci*, 139(3), 209-214,2019.3.
14. Kubota S, Zaitzu M, Yoshihara T. Growth Patterns of Neonates Treated with Thermal Control in Neutral Environment and Nutrition Regulation to Meet Basal Metabolism. *Nutrients*, 11(3), E592,2019.3.
15. Zaitzu M, Kato S, Kim Y, Takeuchi T, Sato Y, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational Class and Risk of Cardiovascular Disease Incidence in Japan: Nationwide, Multicenter, Hospital-Based Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*, 8(6), e011350,2019.3.
16. Fujimura T, Igawa Y, Aizawa N, Niimi A, Yamada Y, Sugihara T, Kamei J, Sato Y, Matsunaga A, Yoshida M, Shinoda Y, Fukuhara H, Nakagawa T, Homma Y, Kume H. Longitudinal change of comprehensive lower urinary tract symptoms and various types of urinary incontinence during robot-assisted radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn*, 38(4), 1067-1075,2019.4.
17. Azuma T, Sugihara T, Honda S, Yoshizaki U, Niimi F, Tsuru I, Kume H. Metastatic renal cell carcinoma regains sensitivity to tyrosine kinase inhibitor after nivolumab treatment: A case report. *Oncol Lett*, 17(4), 4011-4015,2019.4.
18. Watanabe S, Hayashi K, Toh K, Kim HJ, Liu X, Chaya H, Fukushima S, Katsushima K, Kondo Y, Uchida S, Ogura S, Nomoto T, Takemoto H, Cabral H, Kinoh H, Tanaka HY, Kano MR, Matsumoto Y, Fukuhara H, Uchida S, Nangaku M, Osada K, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K. In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers. *Nat Commun*, 10(1), 1894,2019.4.
19. 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*, 11(3), 109-114, 2019.5.
20. Kamei J, Watanabe D, Homma Y, Kume H, Igawa Y. Feasibility of approximate measurement of bladder volume in male patients using the Liliun α -200 portable ultrasound bladder scanner. *Low Urin Tract Symptoms*, 11(3), 169-173, 2019.5.
21. Zaitzu M, Kim Y, Lee HE, Takeuchi T, Kobayashi Y, Kawachi I. Occupational class differences in pancreatic cancer survival: A population-based cancer registry-based study in Japan. *Cancer Med*, 8(6), 3261-3268, 2019.6.
22. Takeuchi M, Sato J, Manaka K, Tanaka M, Matsui H, Sato Y, Kume H, Fukayama M, Iiri T, Nangaku M, Makita N. Molecular analysis and literature-based hypothesis of an immunonegative prostate small cell carcinoma causing ectopic ACTH syndrome. *Endocr J*, 66(6), 547-554, 2019.6.
23. Suzuki M, Ikegaya H, Idota N, Kawai T, Sato Y, Kume H. Penile size and stretched rate in a Japanese male population: A cross-sectional cadaveric study. *Int J Urol*, 936-7, 2019.7.
24. Kawatani M, Yamamoto K, Yamada D, Kamiya M, Miyakawa J, Miyama Y, Kojima R, Morikawa T, Kume H, Urano Y. Fluorescence Detection of Prostate Cancer by an Activatable Fluorescence Probe for PSMA Carboxypeptidase Activity. *J Am Chem Soc*, 141(26), 10409-10416, 2019.7.
25. Kume H, Homma Y, Shinohara N, Obara W, Kondo T, Kimura G, Fujimoto H, Nonomura N, Hongo F, Sugiyama T, Takahashi M, Kanayama HO, Fukumori T, Eto M. Perinephric invasion as a prognostic factor in non-metastatic renal cell carcinoma: analysis of a nation-wide registry program. *Jpn J Clin Oncol*, 49(8), 772-779, 2019.8.
26. 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*, 202(2), 290-300, 2019.8.
27. Suzuki M, Ikegaya H, Idota N, Kawai T, Sato Y, Kume H. Penile size and stretched rate in a Japanese male population: A cross-sectional cadaveric study. *Int J Urol*, 26(9), 936-937, 2019.9.
28. Nakamura M, Tsukada H, Seki G, Satoh N, Mizuno T, Fujii W, Horita S, Moriya K, Sato Y, Kume H, Nangaku M, Suzuki M. Insulin promotes sodium transport but suppresses gluconeogenesis via distinct cellular pathways in human and rat renal proximal tubules. *Kidney Int*, S0085-2538(19), 30848-8, 2019.9.
29. Honda H, Kato H, Olsen MA, Reske KA, Senoh M, Fukuda T, Tagashira Y, Mahe C, Dubberke ER, Horiuchi H, Chiba H, Suzuki D, Hosokawa N, Kitazono H, Norisue Y, Kume H, Mori N, Morikawa H, Kashiwagura S, Higuchi A, Kato H, Nakamura M, Ishiguro S, Morita S, Ishikawa H, Watanabe T, Kojima K, Yokomaku I, Bando T, Toimoto K, Moriya K, Kasahara K, Kitada S, Ogawa J, Saito H, Tominaga H, Shimizu Y, Masumoto F, Tadera K, Yoshida J, Kikuchi T, Yoshikawa

- I, Watanabe T, Honda M, Yokote K, Toyokawa T, Miyazato H, Nakama M. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients and associated mortality in Japan: a multi-centre prospective cohort study. *J Hosp Infect*, S0195-6701(19), 30400-1,2019.9.
30. Nozaki K, Kawai T, Fujimura T, Matsui H, Teshima T, Oshina T, Takahashi A, Sato Y, Yamada D, Azuma T, Hotta M, Nakajima K, Nakayama H, Minamimoto R, Kume H. Carbon 11-choline positron emission tomography/computed tomography and palliative local therapy for castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol*, 51(10), 1763-1769,2019.10.
31. Suzuki H, Uemura H, Mizokami A, Hayashi N, Miyoshi Y, Nagamori S, Enomoto Y, Akaza H, Asato T, Kitagawa T, Suzuki K. Phase I trial of TAK-385 in hormone treatment-naïve Japanese patients with nonmetastatic prostate cancer. *Cancer Med*, 8(13), 5891-5902,2019.10.
32. Matsuzawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Nishimoto Y, Abe Y, Fukuyama S, Hamabata T, Okuda M, Go Y, Watanabe T, Imai M, Arai Y, Fouchier RAM, Yamayoshi S, Kawaoka Y. Antigenic Change in Human Influenza A(H2N2) Viruses Detected by Using Human Plasma from Aged and Younger Adult Individuals. *Viruses*, 11(11), E978,2019.10.
33. Kaneko R, Zaitzu M, Sato Y, Kobayashi Y. Risk of cancer and longest-held occupations in Japanese workers: A multicenter hospital-based case-control study. *Cancer Med*, 8(13), 6139-6150,2019.10.
34. Fujimura T. Current status and future perspective of robot-assisted radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Int J Urol*, 26(11), 1033-1042,2019.11.
35. Enomoto Y, Namba Y, Hoshika Y, Komemushi Y, Mitani K, Kume H, Kobayashi E, Miyama Y, Homma Y, Ushiku T, Seyama K. A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome implying reduced or no wild-type folliculin without mutated protein is pathogenic. *Eur J Med Genet*, 103820, 2019.11.
36. Taguchi S, Shiraishi K, Fujimura T, Naito A, Kawai T, Nakagawa K, Abe O, Kume H, Fukuhara H. Robot-assisted radical prostatectomy versus volumetric modulated arc therapy: Comparison of front-line therapies for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 140, 62-67,2019.11.
37. Tsumura K, Arai E, Tian Y, Shibuya A, Nishihara H, Yotani T, Yamada Y, Takahashi Y, Maeshima AM, Fujimoto H, Nakagawa T, Kume H, Homma Y, Yoshida T, Kanai Y. Establishment of permutation for cancer risk estimation in the urothelium based on genome-wide DNA methylation analysis. *Carcinogenesis*, 40(11), 1308-1319, 2019.11.
38. Senoh M, Kato H, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, Chiba H, Suzuki D, Hosokawa N, Kitazono H, Norisue Y, Kume H, Mori N, Morikawa H, Kashiwagura S, Higuchi A, Kato H, Nakamura M, Ishiguro S, Morita S, Ishikawa H, Watanabe T, Kojima K, Yokomaku I, Bando T, Toimoto K, Moriya K, Kasahara K, Kitada S, Ogawa J, Saito H, Tominaga H, Shimizu Y, Masumoto F, Tadera K, Yoshida J, Kikuchi T, Yoshikawa I, Watanabe T, Honda M, Yokote K, Toyokawa T, Miyazato H, Nakama M, Mahe C, Reske K, Olsen MA, Dubberke ER. Performance of laboratory tests for detection for *Clostridioides difficile*: A multicenter prospective study in Japan. *Anaerobe*, 60, 102107,2019.12.

-
39. Kume H, Homma Y, Shinohara N, Obara W, Kondo T, Kimura G, Fujimoto H, Nonomura N, Hongo F, Sugiyama T, Takahashi M, Kanayama HO, Fukumori T, Eto M. Corrigendum to: Perinephric invasion as a prognostic factor in non-metastatic renal cell carcinoma: analysis of a nation-wide registry program. *Jpn J Clin Oncol*, 49(11), 1067,2019.12.
40. Nakato R, Wada Y, Nakaki R, Nagae G, Katou Y, Tsutsumi S, Nakajima N, Fukuhara H, Iguchi A, Kohro T, Kanki Y, Saito Y, Kobayashi M, Izumi-Taguchi A, Osato N, Tatsuno K, Kamio A, Hayashi-Takanaka Y, Wada H, Ohta S, Aikawa M, Nakajima H, Nakamura M, McGee RC, Heppner KW, Kawakatsu T, Genno M, Yanase H, Kume H, Senbonmatsu T, Homma Y, Nishimura S, Mitsuyama T, Aburatani H, Kimura H, Shirahige K. Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells. *Epigenetics Chromatin*, 12(1), 77,2019.12.
41. Takayama T, Kubo T, Yamazaki M, Takeshima S, Komatsubara M, Kameda T, Kamei J, Sugihara T, Fujisaki A, Ando S, Kurokawa S, Fujimura T. Sunitinib versus sorafenib for patients with advanced renal cell carcinoma with renal impairment before the immune-oncology therapy era. *Jpn J Clin Oncol*, 49(12), 1164-1171,2019.12.

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、江本成伸、室野浩司、石井博章、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16、研修医3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。2019年の腫瘍外科の手術件数は、544件でした。毎週、月、水、金曜日午前、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、エレクトィブ・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. Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Fujisawa G, Odawara N, Kondo R, Tsuboi A, Ishibashi R, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Nakahori M, Tanaka S, Koike K, Tada T. Clinical usefulness of a deep learning-based system as the first screening on small-bowel capsule endoscopy reading. *Dig Endosc.* 2000; 32(4):585-591.
2. 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; 89(2): 357-363.
3. Arakawa K, Hata K, Nozawa H, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Shuno Y, Kaneko M, Hiyoshi M, Emoto S, Murono K, Sonoda H, Okada S, Ishihara S. Molecular subtypes are frequently discordant between lesions in patients with synchronous colorectal cancer: molecular analysis of 59 patients. *Anticancer Res.* 2019; 39(3): 1425-1432
 4. Emoto S, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Shuno Y, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Hiyoshi M, Murono K, Ishihara S. Venous thromboembolism in colorectal surgery: Incidence, risk factors, and prophylaxis. *Asian J Surg.* 2019; 42(9): 863-873.
 5. Hata K, Okada S, Shinagawa T, Tanaka T, Kawai K, Nozawa H. Meta-analysis of the association of extraintestinal manifestations with the development of pouchitis in patients with ulcerative colitis. *BJs open.* 2019; 3(4): 436-444.
 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.* 2019; 114(3): 483-9.
 7. Hata K, Watanabe H, Ishihara S, Toyoshima O. Gauze-like appearance of the sigmoid colon. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4(5): 412.
 8. Hiyoshi M, Nozawa H, Inada K, Koseki T, Nasu K, Seyama Y, Wada I, Murono K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Shuno Y, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Maeshiro T, Miyamoto S, Ishihara S. Cecal cancer with essential thrombocythemia treated by laparoscopic ileocecal resection: a case report. *Surgical case reports.* 2019; 5(1):101.
 9. Hojo D, Murono K, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Oba K, Ishihara S. Utility of a Three-Dimensional Printed Pelvic Model for Lateral Pelvic Lymph Node Dissection Education: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of the Surgeons.* 2019; 229(6): 552-559.e3.
 10. Hojo D, Nishikawa T, Takayama T, Hiyoshi M, Emoto S, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Shuno Y, Kaneko M, Sasaki K, Murono K, Ishii H, Sonoda H, Hoshina K, Ishihara S. 3D printed model-based simulation of laparoscopic surgery for descending colon cancer with a concomitant abdominal aortic aneurysm. *Techniques in Coloproctology.* 2019; 23(8): 793-797.
 11. 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; 89(1): 25-32.
 12. Ichihashi Y, Komatsu T, Kyo E, Matsuzaki H, Hata K, Watanabe T, Ueno T, Hanaoka K, Urano Y. Separation-Based Enzymomics Assay for the Discovery of Altered Peptide-Metabolizing Enzymatic Activities in Biosamples. *Anal Chem.* 2019; 91(18): 11497-11501.
 13. Kanemitsu Y, Shida D, Tsukamoto S, Ueno H, Ishiguro M, Ishihara S, Komori K,

- Sugihara K; Study Group for Nomogram of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Nomograms predicting survival and recurrence in colonic cancer in the era of complete mesocolic excision. *BJSO*. 2019; 3(4): 539-548.
14. Kitamura C, Sonoda H, Nozawa H, Kano K, Emoto S, Muro K, Kaneko M, Hiyoshi M, Sasaki S, Nishikawa T, Shuno Y, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Aoki J, Ishihara S. The component changes of lysophospholipid mediators in colorectal cancer. *Tumor Biology*. 2019; 41(5): 1010428319848616.
 15. 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; 110(4): 1464-1479.
 16. 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; 16(2): 180-187.
 17. Miyake H, Muro K, Nagata H, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Shuno Y, Sasaki K, Ishihara S. Prognostic significance of doubling time in patients undergoing radical surgery for metachronous peritoneal metastases of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2019; 34(5): 801-809
 18. Muro 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*. 2019; 83(1): 145-150.
 19. Nagata H, Ishihara S, Abe H, Ushiku T, Kishikawa J, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Fukayama M, Nozawa H. LGR5 expression predicts peritoneal recurrence after curative resection of primary colon cancer. *Br J Cancer*. 2019; 9 (1): 996-1002.
 20. Nagata H, Ishihara S, Oba K, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Nozawa H. Development and Validation of a Prediction Model for Organ-Specific Recurrences After Curative Resection of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2019; 62 (9): 1043-1054.
 21. Nishikawa T, Kawai K, Emoto S, Muro K, Hiyoshi M, Kaneko M, Sonoda H, Sasaki K, Shuno Y, Tanaka T, Hata K, Nozawa H. The influence of pulmonary comorbidities on treatment choice and short-term surgical outcomes among elderly patients with colorectal cancer. *IJCD*. 2019; 34(8): 1497-1501.
 22. Nishikawa T, Kawai K, Hata K, Emoto S, Muro K, Sasaki K, Tanaka T, Nozawa H, Ishihara S. Clinical outcomes of preoperative chemoradiotherapy in octogenarian with locally advanced rectal cancer. *Molecular and Clinical Oncology*. 2019; 11(2): 181-188.
 23. Nishikawa T, Kawai K, Ishii H, Emoto S, Muro K, Kaneko M, Sasaki K, Shuno Y,

- Tanaka T, Hata K, Nozawa H, Ishihara S. The impact of indocyanine-green fluorescence imaging on intraluminal perfusion of J-shaped pouch. *Techniques in Coloproctology*. 2019; 23(9): 931-932.
24. 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*. 2019; 62(1): 40-46.
25. Nozawa H, Hata K, Ushiku T, Kawai K, Tanaka T, Shuno Y, Nishikawa T, Sasaki K, Emoto S, Kaneko M, Murono K, Sonoda H, Ishihara S. Accelerated perineural invasion in colitis-associated cancer -a retrospective cohort study-. *Medicine*. 2019; 98(42): e17570.
26. Nozawa H, Morikawa T, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Shuno Y, Kaneko M, Hiyoshi M, Murono K, Emoto S, Sonoda H, Fukayama M, Ishihara S. Obstruction is associated with perineural invasion in T3/T4 colon cancer. *Colorectal Dis*. 2019; 21(8): 917-924.
27. Nozawa H, Takiyama H, Hasegawa K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Sonoda H, Nakajima J. Adjuvant chemotherapy improves prognosis of resectable stage IV colorectal cancer: A comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11: 1758835919838960.
28. Oka S, Uraoka T, Watanabe K, Hata K, Kawasaki K, Mizuno K, Misawa M, Hosoe N, Moriyama T, Kawachi H. Endoscopic diagnosis and treatment of ulcerative colitis-associated neoplasia. *Dig Endosc*. 2019; 31 Suppl 1: 26-30.
29. 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*. 2019; 89(11): 536-537.
30. Okada S, Hata K, Kawai K, Yamamoto Y, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Murono K, Nozawa H. Association between KRAS G13D mutations and anastomotic recurrence in colorectal cancer: Two case reports. *Medicine(Baltimore)*. 2019; 98(12):e14781.
31. Okada S, Hata K, Shinagawa T, Noguchi T, Tanaka T, Kawai K, Nozawa H, Ishihara S. A Polymorphism in Interleukin-1 基因 Is Associated with the Development of Pouchitis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2019; 31-Oct: 1-10.
32. Okuno T, Kanazawa T, Kishi H, Anzai H, Yasuda K, Ishihara S. Filiform Polyposis with Sigmoid Colon Adenocarcinoma: A Case Report. *Surgical Case Reports*. 2019; 5: 184.
33. Ozawa T, Hashiguchi Y, Yagi T, Fukushima Y, Shimada R, Hayama T, Tsuchiya T, Nozawa K, Iinuma H, Ishihara S, Matsuda K. Angiotensin I-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers may reduce tumor recurrence in left-sided and early colorectal cancers. *Int J Colorectal Dis*. 2019; 34: 1731-1739.
34. 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; 89: 416-421.
35. Ozawa T, Ishihara S, Okada Y, Ohno K, Yagi T, Fukushima Y, Shimada R, Hayama T, Tsuchiya T, Nozawa K, Matsuda K, Matsuoka R, Mori I, Fukuzawa R, Takiyama A, Takao Y, Shimizu N, Kikuchi K, Hashiguchi Y. Laparoscopic subtotal

- colectomy for a patient with chronic idiopathic colonic pseudo-obstruction. *Asian J Endosc Surg.* 2019; 12: 469-472.
36. Shichijo S, Endo Y, Aoyama K, Takeuchi Y, Ozawa T, Takiyama H, Matsuo K, Fujishiro M, Ishihara S, Ishihara R, Tada T. Application of convolutional neural networks for evaluating *Helicobacter pylori* infection status on the basis of endoscopic images. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54(2): 158-163.
37. Shinagawa T, Hata K, Morikawa T, Takiyama H, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Nishikawa T, Tanaka T, Kawai K, Fukayama M, Nozawa H. Pine-cone and villi patterns are endoscopic signs suggestive of ulcerative colitis-associated colorectal cancer and dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2019; 89(3): 565-575.
38. Shiratori H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Sonoda H, Nozawa H. The combination of temsirolimus and chloroquine increases radiosensitivity in colorectal cancer cells. *Oncology Reports.* 2019; 41(1): 337-385.
39. 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.
40. Taira T, Koji M, Hiroaki N, Daisuke H, Kazushige K, Keisuke H, Toshiaki T, Soichiro I. A cross sectional study to investigate internal hernia post left-sided colectomy preserving superior rectal artery. *Ann Med Surg.* 2019; 48: 124-128.
41. Takamura M, Koga K, Emoto S, Kawai K, Osuga Y, Ishihara S. Desmoid Tumor at the Site of Endometriosis Surgery, Coincident with the Use of Oral Contraceptives. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26(7): 1396-1399.
42. Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Okada S, Ishihara S, Morimoto K, Sahara R, Watanabe K, Fukushima K, Takahashi K, Kimura H, Hirata K, Mizushima T, Araki T, Kusunoki M, Nezu R, Nakao S, Itabashi M, Hirata A, Ozawa H, Ishida T, Okabayashi K, Yamamoto T, Noake T, Arakaki J, Watadani Y, Ohge H, Futatsuki R, Koganei K, Sugita A, Higashi D, Futami K. Changes in the rate of and trends in colectomy for ulcerative colitis during the era of biologics and calcineurin inhibitors based on a Japanese nationwide cohort study. *Surg Today.* 2019; 49(12): 1066-1073.

血管外科学

准教授・チーフ

保科克行

講師

高山利夫

助教

伊佐治寿彦、松倉満、赤井隆文、宮原和洋

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、准教授1、講師1、助教4、大学院生10、(令和2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なきめの細かい教育、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、当科保科が室長をしております。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、金曜日午前に術前術後カンファレ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レンス、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 grand 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
- 17) Tetra-PEG ハイドロゲルを用いた止血剤の開発
- 18) エアバッグシミュレーションによる大動脈瘤拡張形態の予想
- 19) Leap Motion による縫合時の手の動きの数値化と臨床フィードバック
- 20) 大動脈一下大静脈 fistula モデルによる内膜肥厚の研究

出版物等 (英文)

1. Nakayama A, Morita H, Hoshina K, Komuro I. Quantification of abdominal aortic aneurysm calcification using the agastson method can predict accelerated expansion rate. *Circ J* 83:689,2019
2. Makino Y, Miyahara T, Nitta J, Miyahara K, Seo A, Kimura M, Suhara M, Akai A, Akagi D, Yamamoto K, Hoshina K. Proresolving lipid mediators Resolvin D1 and Protectin D1 isomer attenuate neointimal hyperplasia in the rat carotid artery balloon injury model. *J Surg Res* 233:104-110,2019
3. Nitta J, Akai T, Miyahara K, Hanada K, Hoshina K. Original homebuilt off-the-job training system for vascular surgeons: assessment and analysis of the system. *Ann Vasc Dis* 11:525-530,2018
4. Nitta J, Hoshina K, Isaji T. Changes in blood flow distribution after hypogastric artery embolization and the ischaemic tolerance of the pelvic circulation. *Medicine (Baltimore)* 98:e14214,2019
5. Hanada K, Yamamoto K, Akai T, Taniguchi R, Takayama T, Hoshina K. Phlegmasia cerulea dolens as an initial manifestation of a fistula between a ruptured iliac artery aneurysm and the iliac vein. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 28:41-44,2019
6. Hashimoto T, Isaji T, Hu H, Yamamoto K, Bai H, Santana JM, Kuo A, Kuwahara G, Foster TR, Hanisch JJ, Yatsula BA, Sessa WC, Hoshina K, Dardik A. Stimulation of Caveolin-1 Signaling Improves Arteriovenous Fistula Patency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39:754-64,2019
7. Miyahara K, Hoshina K, Nitta J, Kimura M, Yamamoto S, Ohshima M. Hemodynamic Simulation of Pancreaticoduodenal Artery Aneurysm Formation Using an Electronic Circuit Model and a Case Series Analysis. *Ann Vasc Dis* 12:176-181,2019
8. Sano M, Yamamoto K, Seo A, Akai A, Akagi D, Takayama T, Hoshina K. Wound healing after revascularization for critical limb ischemia. *Int Angiol* 38:225-229,2019
9. Yuhn C, Hoshina K, Miyahara K, Oshima M. Computational simulation of flow-induced arterial remodeling of the pancreaticoduodenal arcade associated with celiac artery stenosis. *J Biomech* 92:146-154,2019
10. Nakayama A, Amiya E, Morita H, Hyodo K, Takayama N, Konishi Y, Taya M, Fujiwara T, Hosoya Y, Hoshina K, Komuro I. The potential of cardiac rehabilitation as a method of suppressing abdominal aortic aneurysm expansion: a pilot study. *Heart Vessels* 34:2031-2039,2019
11. Nakayama A, Amiya E, Morita H, Hyodo K, Takayama N, Konishi Y, Taya M, Fujiwara T, Hosoya Y, Hoshina K, Komuro I. Correction to: The potential of cardiac rehabilitation as a method of suppressing abdominal aortic aneurysm expansion: a pilot study. *Heart Vessels* 34:2030,2019
12. Hanada K, Takayama T, Sasaki T, Taniguchi R, Hoshina K. A hybrid procedure for middle colic artery aneurysm complicated by chronic juxtarenal segmental aortic occlusion. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 5:327-331,2019
13. Isaji T, Ono S, Hashimoto T, Yamamoto K, Taniguchi R, Hu H, Wang T, Koizumi J, Nishibe T, Hoshina K, Dardik A. Murine Model of Central Venous Stenosis using Aortocaval Fistula with an Outflow Stenosis. *J Vis Exp* 149,2019
14. Haga M, Hoshina K, Koyama H, Miyata T, Ikegami Y, Murai A, Nakamura Y. Bicycle exercise training improves ambulation in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2019, Epub ahead of print

-
15. Hojo D, Nishikawa T, Takayama T, Hiyoshi M, Emoto S, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Shuno Y, Kaneko M, Sasaki K, Muroto K, Ishii H, Sonoda H, Hoshina K, Ishihara S. 3D printed model-based simulation of laparoscopic surgery for descending colon cancer with a concomitant abdominal aortic aneurysm. *Tech Coloproctol* 23:793-7,2019
 16. Sano M, Hoshina K, Kawahara T, Kimura M, Akai T, Isaji T, Yamamoto K, Takayama T. Egg-shell like Calcification as a Protective Factor for Splenic Artery Aneurysm Dilatation. *Ann Vasc Surg* 2019 Epub ahead of print
 17. Matsuura S, Yamamoto K, Akai T, Isaji T, Takayama T, Hoshina K. Effect of drug-coated balloons in treatment of stenosis of the femoral artery and vein bypass graft not responding to plain old balloon angioplasty: a case report. *Surg Case Rep* 5:204,2019
 18. Ouchi H, Nishi H, Nakamura M, Hirakawa Y, Tanaka T, Takeda N, Akai T, Ohashi Y, Hoshina K, Takayama T, Nangaku M. Vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosed in a patient initiating hemodialysis. *Kidney Int Rep* 4:1646-1648,2019

乳腺・内分泌外科学

教授

瀬戸泰之

准教授

田辺真彦

講師

西岡琴江

助教

丹羽隆善 分田貴子 佐藤綾花 原田真悠水 森園亜里紗

組織

乳腺・内分泌外科学は現在、教授1名、准教授1名、講師1名、助教5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、大変役立つ

やりがい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。2019年における症例は、乳腺外科としては乳癌が180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50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 化学療法の臨床と研究
- 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 β 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. Sasahara A, Tanabe M, Hayashi K, Konishi T, Oya M, Sakiyama K, Morizono A, Harada M, Otsuji K, Ishibashi Y, Sato A, Kikuchi Y, Niwa T, Hinata M, Nishioka K, Seto Y. A case of primary breast angiosarcoma with multiple discontinuous small lesions. *Surg Case Rep.* 2019 Oct 25; 5(1):157.
2. Sato A, Sakai T, Iwase T, Kano F, Kimura K, Ogiya A, Koizumi M, Tanabe M, Horii R, Akiyama F, Ueno T, Ohno S. Altered lymphatic drainage patterns in re-operative sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. *Radiat Oncol.* 2019 Sep 2;14(1):159.
3. Tominaga K, Minato H, Murayama T, Sasahara A, Nishimura T, Kiyokawa E, Kanauchi H, Shimizu S, Sato A, Nishioka K, Tsuji EI, Yano M, Ogawa T, Ishii H, Mori M,

- Akashi K, Okamoto K, Tanabe M, Tada KI, Tojo A, Gotoh N. Semaphorin signaling via MICAL3 induces symmetric cell division to expand breast cancer stem-like cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Jan 8;116(2):625-630.
4. Harada M, Morikawa M, Ozawa T, Kobayashi M, Tamura Y, Takahashi K, Tanabe M, Tada K, Seto Y, Miyazono K, Koinuma D. Palbociclib enhances activin-SMAD-induced cytostasis in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Sci*. 2019 Jan;110(1):209-220.
 5. 田辺 真彦【がんゲノム医療の新展開】エキスパートパネルのあり方(解説/特集)腫瘍内科(1881-6568)25巻1号 Page56-63(2020.01)
 6. 佐藤 綾花, 田辺 真彦【がん遺伝子パネル検査の現状と展望】乳癌のがんゲノム医療と東大オンコパネル(解説/特集)乳癌の臨床(0911-2251)34巻5号 Page415-424(2019.10)
 7. 東 隆(Lily MedTech), 大矢 真里子, 丹羽 隆善, 田辺 真彦【Women's Imaging 2019 Breast Imaging (Vol.14) Precision Medicine 時代におけるライフステージと乳がん画像診断】画像診断技術の動向と臨床応用 リングエコー装置の技術開発の現状と臨床応用に向けた展望(解説/特集) (0913-8919)34巻8号 Page56-58(2019.07)
 8. 田辺 真彦 検査 UPDATE 再発乳癌治療におけるコンパニオン診断としての BRCA1/2 遺伝学的検査(解説)SRL 宝函 (0912-0912)39巻4号 Page4-12(2019.01)
 9. 小西 孝明(東京大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科), 田辺 真彦乳がん検診の現状と展望(解説) *Medical Practice* (0910-1551)35巻12号 Page1958-1960(2018.12)

皮膚科学

教授

佐藤伸一

准教授

浅野善英

講師

吉崎歩、柴田彩、住田隼一、管析

特任講師

宮川卓也、遠山哲夫

助教

宮寄美幾、三宅知美、上條広章、仙田尚之、林剛生、永井幸司郎

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2、助教6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月曜日午後3:45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。卒業教育では、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. 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;46(3):263-266.
2. Senda N, Miyagaki T, Oka T, Nonogaki A, Yoshizaki A, Shibata S, Sato S. A Case of Purpuric Drug Eruption Probably Induced by Panitumumab. *J Dermatol.* 2019;46(6):e221-e222.
3. Hayashi Y, Masui Y, Miyagawa T, Yamada D, Miyagaki T, Ikegami M, Kobayashi H, Shinozaki-Ushiku A, Takekoshi T, Sato S. Osteogenic melanoma of the right fifth toe. *J Dermatol. (Letter)* 2019;46(7):e265-e266.
4. Matsuda K, Nakamura K, Kobayashi M, Yoshizaki A, Miyazaki M, Suga H, Sato S. A case of erythema multiforme major presenting with varicella-like manifestations. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy.* 2019 ; 2(1):39-40.
5. Saigusa R, Yamashita T, Miura S, Hirabayashi M, Nakamura K, Miyagawa T, Fukui Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. A potential contribution of decreased galectin-7 expression in stratified epithelia to the development of cutaneous and esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Exp Dermatol.* 2019;28(5):536-542.
6. Suga H, Oka T, Sugaya M, Sato Y, Ishii T, Nishida H, Ishikawa S, Fukayama M, Sato S. Keratinocyte Proline-Rich Protein Deficiency In Atopic Dermatitis Leads to Barrier Disruption. *J Invest Dermatol.* 2019;139(9):1867-1875
7. Kuzumi A, Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Miura S, Yoshizaki A, Sumida H, Asano Y, Sato S. Serum levels of human β -defensin 2: possible association with fibrosis and vasculopathy in patients with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):e272-e274.
8. Shono Y, Suga H, Kamijo H, Fujii H, Oka T, Miyagaki T, Takahashi-Sisido N, Sugaya M, Sato S. Expression of CCR3 and CCR4 suggests a poor prognosis in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(9):809-812.
9. Miura S, Someya M, Toyama S, Kawai T, Yamashita T, Shishido N, Sato S, Asano Y. A case of scleroderma en coup de sabre with

- ipsilateral hearing loss and aphakia. *Eur J Dermatol* 2019;29(4):423-425.
10. Fukui Y, Miyagawa T, Hirabayashi M, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Nakamura K, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. A possible association of decreased serum CXCL14 levels with digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2019;46(7):584-589.
 11. Asano Y, Takahashi T, Saigusa R. Systemic Sclerosis: Is the Epithelium a Missing Piece of the Pathogenic Puzzle?. *J Dermatol Sci*. 2019;94(2):259-265.
 12. Suga H and Sato S. IL-10-producing regulatory B cells in skin diseases. *J Cutan Immunol Allergy*. 2019;2(3):68-74.
 13. Oka T, Miyagaki T, Kamijo H, Nakajim R, Shishido-Takahashi N, Senda N, Suga H, Sugaya M, Sato S. Increased serum activin A levels in the sera of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(11):1039-1040.
 14. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Fukasawa T, Ebata S, Miura S, Toyama T, Yoshizaki A, Sumida H, Asano Y, Oba K, Sato S. Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):129.
 15. Oka T, Miyagaki T. Novel and future therapeutic drugs for advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Front Med*. 2019; 29;6:116.
 16. Nakata Y, Suga H, Awaji K, Oka T, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S. A case of mycosis fungoides with small intestinal involvement. *J Cutan Immunol Allergy* 2019;2(3):89-90.
 17. Suzuki H, Miyagaki T, Sato S. YKL-40 augments the proliferation of HaCaT cells via the extracellular regulatory kinase pathway. *J Dermatol* 2019;46(6):551-552.
 18. Asano Y, Masui Y, Toyama T, Sato S. A unique correlation profile of adiponectin and retinol-binding protein 4 in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2019; 46(9):819-820.
 19. Toyama S, Sato S, Asano Y. Localized scleroderma manifesting skin lesions associated with mechanical stress. *Eur J Dermatol*. 2019;29(4):439-440.
 20. Suga H, Sato S. Novel topical and systemic therapies in atopic dermatitis. *Immunol Med*. 2019 ;42(2):84-93.
 21. Kamijo H, Miyagaki T, Hayashi Y, Akatsuka T, Watanabe-Otobe S, Oka T, Shishido-Takahashi N, Suga H, Sugaya M, Sato S. Increased interleukin-26 expression promotes Th17 and Th2-associated cytokine production by keratinocytes in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. Epub 2019 Aug 26
 22. Matsuda KM, Nakamura K, Kobayashi M, Suga H, Sato S. Recurrent widespread blisters and skin erosion in a 54-year-old woman: A Quiz. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99(11):1057-1058..
 23. Yamashita T, Asano Y, Saigusa R, Taniguchi T, Hirabayashi M, Miyagawa T, Nakamura K, Miura S, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S. Cyclophosphamide Pulse Therapy Normalizes Vascular Abnormalities in a Mouse Model of Systemic Sclerosis Vasculopathy. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1150-1160.
 24. Sumida H. Dynamics and clinical significance of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Immunol Med*. 2019;42(3): 117-123.
 25. Nakajima R, Miyagaki T, Kamijo H, Oka T, Shishido-Takahashi N, Suga H, Sugaya M, Sato S. Possible therapeutic applicability of galectin-9 in cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol Sci*. 2019;96(3):134-142.

-
26. Toyama S, Kanda H, Tateishi S, Yamada A, Sato S, Asano Y. A case of concurrent psoriasis and ulcerative colitis developing arthritis during adalimumab treatment. *Eur J Dermatol.* 2019;29(6):651-653.
 27. Kamijo H, Sugaya M Two distinct variants of mycosis fungoides (MF); folliculotropic MF and erythrodermic MF. *J Dermatol.* 2019;46(12):1136-1140..
 28. Matsuda KM, Nakamura K, Watanabe H, Kobayashi M, Omatsu J, Suga H, Yamada D, Sato S. A case of papuloerythroderma secondary to crusted scabies. *J Cutan Immunol Allergy* 2019;2(6):174-175.
 29. Kamijo H, Miyagaki T, Takahashi-Shishido N, Nakajima R, Oka T, Suga H, Sugaya M, Sato S. Thrombospondin-1 promotes tumor progression in cutaneous T-cell lymphoma via CD47. *Leukemia* Epub 2019 Nov 11.
 30. Nakamura K, Sato S, Asano Y. An overlap case of systemic sclerosis and sarcoidosis with mutually exclusive disease activities, a case report and analysis of previous studies. *European Journal of Dermatology ejd.* 2019.3683.
 31. Sakakibara M, Yamada D, Toyama S, Funamizu K, Omatsu J, Takahashi-Shishido N, Sato S, Asano Y. Tumoral calcinosis in systemic lupus erythematosus associated with fat necrosis. *Journal of Dermatology* Epub 2019 Dec 22.

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、御任大輔、沼畑岳央、小川和也

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 21 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。

現在利用病床数は 21 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。

卒後教育では、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、卒後 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(2019)

1. Mito D, Kurita M, Miyamoto S, Okazaki M. Miniaturization of Indocyanine Green Fluorescence Imaging Device Using a Smartphone. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Jan;145(1):230e-232e. doi: 10.1097/PRS.0000000006365. PubMed PMID:31651701.
2. Kurita M, Izipisua Belmonte JC, Suzuki K, Okazaki M. Development of de novo epithelialization method for treatment of cutaneous ulcers. *J Dermatol Sci*. 2019 Jul; 95(1):8-12. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.06.006. Epub 2019 Jun 22. PubMed PMID: 31255469.
3. Martinez-Redondo P, Guillen-Guillen I, Davidsohn N, Wang C, Prieto J, Kurita M, Hatanaka F, Zhong C, Hernandez-Benitez R, Hishida T, Lezaki T, Sakamoto A, Nemeth AN, Hishida Y, Esteban CR, Shojima K, Huang L, Shokhirev M, Nuñez-Delicado E, Campistol JM, Guillen-Vicente I, Rodriguez-Iñigo E, Lopez-Alcorocho JM, Guillen-Vicente M, Church G, Reddy P, Guillen-Garcia P, Liu GH, Belmonte JCI. α KLOTHO and sTGF β R2 treatment counteract the osteoarthritic phenotype developed in a rat model. *Protein Cell*. 2020 Mar;11(3):219-226. doi:10.1007/s13238-019-00685-7. PubMed PMID: 31950348; PubMed Central PMCID: PMC7026267.
4. Suzuki K, Yamamoto M, Hernandez-Benitez R, Li Z, Wei C, Soligalla RD, Aizawa E, Hatanaka F, Kurita M, Reddy P, Ocampo A, Hishida T, Sakurai M, Nemeth AN, Nuñez Delicado E, Campistol JM, Magistretti P, Guillen P, Rodriguez Esteban C, Gong J, Yuan Y, Gu Y, Liu GH, López-Otín C, Wu J, Zhang K, Izipisua Belmonte JC. Precise in vivo genome editing via single homology arm donor mediated intron-targeting gene integration for genetic disease correction. *Cell Res*. 2019 Oct; 29(10):804-819. doi: 10.1038/s41422-019-0213-0. Epub 2019 Aug 23. PubMed PMID: 31444470; PubMed Central PMCID: PMC6796851.
5. Karakawa R, Iida T, Yoshimatsu H, Kanayama K, Yamasoba T. Functional and Aesthetic Reconstruction for Microtia Using the Combination of Superficial Circumflex Iliac Artery Perforator Superthin Flap Transfer and Skin Grafting. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Jul 5; 7(7):e2312. doi:10.1097/GOX.0000000000002312.eCollection 2019 Jul. PubMed PMID: 31942344; PubMed Central PMCID: PMC6952158.

6. Yoshimatsu H, Hayashi A, Yamamoto T, Visconti G, Karakawa R, Fuse Y, Iida T. Visualization of the "Intradermal Plexus" Using Ultrasonography in the Dermis Flap: A Step beyond Perforator Flaps. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Nov 14; 7(11):e2411. doi: 10.1097/GOX.0000000000002411. eCollection 2019 Nov. PubMed PMID: 31942282; PubMed Central PMCID: PMC6908357.
7. Iida T, Yoshimatsu H, Karakawa R, Kanayama K, Harima M, Okazaki M. Additional venous anastomosis in free profunda artery perforator flap transfer using the posterior accessory saphenous vein. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019 Dec;72(12):1936-1941. doi: 10.1016/j.bjps.2019.09.013. Epub 2019 Sep 24. PubMed PMID: 31631004.
8. Yoshimatsu H, Yamamoto T, Hayashi A, Fuse Y, Karakawa R, Iida T, Narushima M, Tanakura K, Weninger WJ, Tzou CHJ. Use of the transverse branch of the superficial circumflex iliac artery as a landmark facilitating identification and dissection of the deep branch of the superficial circumflex iliac artery for free flap pedicle: Anatomical study and clinical applications. *Microsurgery*. 2019 Nov;39(8):721-729. doi: 10.1002/micr.30518. Epub 2019 Oct 8. PubMed PMID: 31591765.
9. Miyamoto S, Nakao J, Higashino T, Yoshimoto S, Hayashi R, Sakuraba M. Clavien-Dindo classification for grading complications after total pharyngolaryngectomy and free jejunum transfer. *PLoS One*. 2019 Sep 12;14(9):e0222570. doi: 10.1371/journal.pone.0222570. eCollection 2019. PubMed PMID: 31513680; PubMed Central PMCID: PMC6742376.
10. Miyamoto S, Arikawa M, Kagaya Y. The use of lower abdominal perforator flaps in soft-tissue reconstruction after sarcoma resection. *Microsurgery*. 2020 Mar;40(3):353-360. doi: 10.1002/micr.30539. Epub 2019 Dec 13. PubMed PMID: 31833597.
11. Miyamoto S, Arikawa M, Kagaya Y, Kageyama D, Fukunaga Y. Large-to-Small End-to-Side Venous Anastomosis in Free Flap Transfer. *J Surg Res*. 2020 Jan; 245:377-382. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.084. Epub 2019 Aug 16. PubMed PMID: 31425879.
12. Tashiro K, Arikawa M, Kagaya Y, Kobayashi E, Kawai A, Miyamoto S. Flap reconstruction after groin and medial thigh sarcoma resection reduces the risk of lower-extremity lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019 Apr;72(4):685-710. doi: 10.1016/j.bjps.2019.01.009. Epub 2019 Jan 12. PubMed PMID: 30661914.
13. Miyamoto S, Arikawa M, Fujiki M. Deep inferior epigastric artery perforator flap for maxillary reconstruction. *Laryngoscope*. 2019 Jun;129(6):1325-1329. doi: 10.1002/lary.27646. Epub 2018 Dec 20. PubMed PMID: 30570138.
14. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int*. 2020 Mar;62(3):257-304. doi: 10.1111/ped.14077. Pubmed PMID: 32202048

15. Nakagami G, Schultz G, Kitamura A, Minematsu T, Akamata K, Suga H, Kurita M, Hayashi C, Sanada H. Rapid detection of biofilm by wound blotting following sharp debridement of chronic pressure ulcers predicts wound healing: A preliminary study. *Int Wound J.* 2020 Feb; 17(1):191-196 Pubmed PMID: 31680469
16. Mori Y, Nakagami G, Kitamura A, Minematsu T, Kinoshita M, Suga H, Kurita M, Hayashi C, Kawasaki A, Sanada H. Effectiveness of biofilm-based wound care system on wound healing in chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2019 Sep; 27(5):540-547. Pubmed PMID: 31145519
17. Wong M, Ozaki M, Kurita M, Ihara A, Iwashina Y, Takushima A. Soft Tissue Reconstruction and Facial Reanimation With Bilateral Latissimus Dorsi Flaps After Extensive Resection of Head and Neck Arteriovenous Malformation: A Case Report. *Ann Plast Surg.* 2019 Jul;83(1): 73-77. Pubmed PMID: 31135509
18. Kato M, Watanabe S, Watanabe A, Iida T: Flow-oriented venous anastomosis to control lymph flow of lymphatic malformation. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open.* 29;7(7):e2199, 2019. doi: 10.1097/GOX.0000000000002199. eCollection 2019 Jul. PubMed PMID: 31942325
19. Kato M, Watanabe S, Watanabe A, Utsunomiya H, Yokoyama T, Iida T: A Simple skin incision design for pediatric superficial branch of superficial circumflex iliac artery. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open.* 2;7(4):e2159, 2019. doi: 10.1097/GOX.0000000000002159. eCollection 2019 Apr. PubMed PMID: 31321173
20. 植え込み型心臓電子機器 (CIEDs) の露出・感染に対する経静脈的デバイス全除去法と一期的閉創の有用性の検討」今井 和也, 本間 勉, 森 弘樹, 合屋 雅彦, 平尾 見三, 岡崎 睦 創傷 (1884-880X) 10 巻 2 号 Page54-60 (2019.04)
21. 頸部結核に対する放射線照射後、重複頭頸部癌を経て長期生存を得た 1 例 服部 貴統(東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科), 飯田 拓也, 金山 幸司, 岡崎 睦 日本形成外科学会会誌 (0389-4703)39 巻 6 号 Page269-275(2019.06)
22. 局所血流を可視化するウェアラブル多点センサーのための生体信号のクラス分けを行うニューラルネットワーク 須永 雄貴(東京大学大学院工学系研究科), 顧 剣, 喜田 晃一, 廣瀬 明, 富岡 容子, 関野 正樹 電子情報通信学会技術研究報告(MEとバイオサイバネティクス) (0913-5685) 119 巻 224 号 Page53-57 (2019.10)
23. 小児専門病院における顕微鏡下手術の後方視的検討 横山 貴之, 加藤 基, 渡辺 太郎, 飯田 拓也, 渡辺 あずさ, 渡邊 彰二: 小児専門病院における顕微鏡下手術の後方視的検討 日本形成外科学会会誌. 40 巻 2 号 Page45-48 (2020.02)

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（6月まで）、阿部雅修

助教

藤原夕子、岡安麻里、久保田恵吾、内野夏子、谷口明紗子、成田理香、小松紀子、内田洋子

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。

特に、口唇口蓋裂において 2000 年頃よりチーム医療体制を確立させ実践しており、2016 年 11 月には、口唇口蓋裂センターを新設し、当センターが中心となって、口腔外科医、矯正歯科医、補綴歯科医、耳鼻咽喉科医、麻酔科医、産科医、小児科医、小児外科医、言語聴覚士、看護師、歯科衛生士、歯科技工士などの専門家がチームを組んで、あらゆる方向から病気と向き合い、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います（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います。

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・実習を行っています。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. Ogasawara T.: Description, Special Issue on Application of Stem Cells in the Oral and Maxillofacial Region. *Stem Cells Int.*, <https://new.hindawi.com/journals/sci/si/979617/> Ogasawara T (Lead Editor), EC Ko, J Yu (Guest Editors), Hindawi, London, 2020
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 監修, 東京, 2019
3. 西條英人, 内山貴夫: 歯科創傷治療研究会 臨床コンパス1. 止血方法 (抜歯編). 16-18, 25 歯科創傷治療研究会 監修, オリパステルモ バイオマテリアル株式会社, 東京, 2020

「原著・症例報告」

原著英文 (症例報告含む)

1. Yonenaga K, Hoshi K, Miyamoto Y, Kitahara Y, Kamatsuka M, Fujihara Y, Suenaga H, Takato T. Investigating the Efficacy of Intraoral Wet Sheets. *Tokai J Exp Clin Med.* 2019 Apr 20;44(1):15-19.
2. Komura M, Komura H, Satake R, Suzuki K, Yonekawa H, Ikebukuro K, Komuro H, Hoshi K, Takato T, Moriwaki T, Nakayama Y. Fabrication of an anatomy-mimicking BIO-AIR-TUBE with engineered cartilage. *Regen Ther.* 2019 Aug 8;11:176-181.
3. Ma Q, Kobayashi E, Hara K, Suenaga H, Sakuma I, Masamune K. Development and preliminary evaluation of an autonomous surgical system for oral and maxillofacial surgery. *Int J Med Robot.* 2019 Aug;15(4):e1997.
4. Abe T, Sato T, Yoda T, Hoshi K. The period circadian clock 2 gene responds to glucocorticoids and regulates osteogenic capacity. *Regen Ther.* 2019 Aug 24;11:199-206.
5. Komatsu N, Watanabe E, Yoshimura R, Suzuki Y, Hoshi K, Takato T, Yamamoto K, Fukuta J. Importance of professional oral hygiene for prevention of aspiration pneumonia caused by progressive central nervous system disorders in Type 2 Gaucher Disease. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2019 Sept;31(5):346-349
6. Noda A, Abe M, Shinozaki-Ushiku A, Ohata Y, Zong L, Abe T, Hoshi K. A Bilocular Radicular Cyst in the Mandible with Tooth Structure Components Inside. *Case Rep Dent.* 2019 Sep 3;2019:6245808.
7. Hara K, Ma Q, Suenaga H, Kobayashi E, Sakuma I, Masamune K. Orthognathic surgical robot with a workspace limitation mechanism. *IEEE/ASME Trans Mechatron.* 2019 Oct;24(6):2652-2660.

8. ASM Rafiul Haque, Masafumi Moriyama, Keigo Kubota, Noriko Ishiguro, Mizuki Sakamoto, Akira Chinju, Keita Mochizuki, Taiki Sakamoto, Naoki Kaneko, Ryusuke Munemura, Takashi Maehara, Akihiko Tanaka, Jun-Nosuke Hayashida, Shintaro Kawano, Tamotsu Kiyoshima, Seiji Nakamura. CD206⁺ Tumor-Associated Macrophages Promote Proliferation and Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma via EGF Production. *Sci Rep*. 2019 Oct 10; 9(1):14611.
9. Okubo R, Asawa Y, Watanabe M, Nagata S, Nio M, Takato T, Hikita A, Hoshi K. Proliferation medium in three-dimensional culture of auricular chondrocytes promotes effective cartilage regeneration in vivo. *Regen Ther*. 2019 Oct 15;11:306-315.
10. Tsai CH, Ting CC, Wu SY, Chiu JY, Chen H, Igawa K, Lan TH, Chen CM, Takato T, Hoshi K, Ko EC. Clinical significance of buccal branches of the facial nerve and their relationship with the emergence of Stensen's duct: An anatomical study on adult Taiwanese cadavers. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019 Nov;47(11):1809-1818.
11. Kashiwagi M, Abe T, Komiyama Y, Komatsu N, Tateishi S, Hoshi K. Efficacy of etanercept with jaw-training for rheumatoid arthritis with firstly temporomandibular joint symptoms: a case report. *Rheumatic Diseases and Treatment Journal*. 2019 Dec; 1(1):6-9.
12. Soutome S, Hasegawa T, Yamguchi T, Aoki K, Kanamura N, Mukai T, Yamazoe J, Nishikawa M, Isomura E, Hoshi K, Umeda M; Joint Research Committee of Japanese Society of Oral Care. Prevention of postoperative pneumonia by perioperative oral care in patients with esophageal cancer undergoing surgery: a multicenter retrospective study of 775 patients. *Support Care Cancer*. 2020 Jan 2.
13. Kokubu S, Inaki R, Hoshi K, Hikita A. Adipose-derived stem cells improve tendon repair and prevent ectopic ossification in tendinopathy by inhibiting inflammation and inducing neovascularization in the early stage of tendon healing. *Regen Ther*. 2020 Jan 17;14:103-110.
14. Komura M, Komura H, Ishimaru T, Konishi K, Komuro H, Hoshi K, Takato T. Tracheal cartilage growth promotion by intra-tracheal administration of basic FGF. *Pediatr Surg Int*. 2020 Jan;36(1):33-41.
15. Fujihara Y, Abe T, Asawa Y, Nishizawa S, Saijo H, Hikita A, Hoshi K. Influence of Damage-Associated Molecular Patterns from Chondrocytes in Tissue-Engineered Cartilage. *Tissue Eng Part A*. 2020 Feb 19.
16. Nishizawa S, Kanazawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Nagata S, Harai M, Hikita A, Takato T, Hoshi K. Glial Fibrillary Acidic Protein as Biomarker Indicates Purity and Property of Auricular Chondrocytes. *Biores Open Access*. 2020 Mar 3 ;9(1):51-63.
17. Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, Horii A, Hoshi K, Takato T, Abe T, Hamakubo T. Saponin Facilitates Anti-Robo1 Immunotoxin Cytotoxic Effects on Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. *J Oncol*. 2020 Mar 11;2020:9593516.
18. Aoki E, Asawa Y, Hikita A, Hoshi K. Establishment of a new technique for the fabrication of regenerative cartilage with a microslicer device to prepare three dimensional diced cartilage. *Biomed Res*. 2020 Apr 1; 41(2):67-80
19. Fujihara Y, Abe T, Hoshi K. Controlling the Phenotype of Macrophages Promotes Maturation of Tissue-Engineered Cartilage. *Tissue Eng Part A*. 2020 Apr 13.
20. Kawakami H, Yonenaga K, Sunega H,

- Masanobu A, Takato T, Hoshi K. A difficult-to-diagnose case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, primary to maxillary gingival ulcers that developed after living-donor liver transplantation. *Oral Sci Int.* 2020 May; 17(2):97-102. First Published 2019 Nov. 26.
21. Tsujimura T, Takase O, Yoshikawa M, Sano E, Hayashi M, Hoshi K, Takato T, Toyoda A, Okano H, Hishikawa K. Controlling gene activation by enhancers through a drug-inducible topological insulator. *Elife.* 2020 May 5:9.
 22. Keigo Kubota, Shinsaku Arai, Takeshi Mitsuyasu, Kaori Matsumura, Hideto Saijo, Kazuto Hoshi, Seiji Nakamura. Prader-Willi syndrome with a cleft palate: A case report. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2019 Dec 13.
 23. Kitano VJ, Ohyama Y, Hayashida C, Ito J, Okayasu M, Sato T, Ogasawara T, Tsujita M, Kakino A, Shimada J, Sawamura T, Hakeda Y. LDL uptake-dependent phosphatidylethanolamine translocation to the cell surface promotes fusion of osteoclast-like cells. *J Cell Sci.*
 24. Ma Q, Kobayashi E, Suenaga H, Hara K, Wang J, Nakagawa K, Sakuma I, Masamune K. Autonomous surgical robot with camera-based markerless navigation for oral and maxillofacial surgery. *IEEE/ASME Trans Mechatron.*
 25. Kawakami H, Yonenaga K, Suenaga H, Abe M, Takato T, Hoshi K. A difficult-to-diagnose case of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, primary to maxillary gingival ulcers that developed after living-donor liver transplantation. *Oral Sci Int.*
 26. Wang X, Xu Y, Guo S, Zhang J, Abe M, Tan H, Wang S, Chen P, Zong L. T1-2N1M0 triple-negative breast cancer patients from the SEER database showed potential benefit from post-mastectomy radiotherapy. *Oncology Letters.*
 27. Moriguchi K, Iffah-Rasyiqah F, Abe M, Kiyokawa K, Yamamoto S, Suzuki K. Targeting Antibiotic Resistance Genes Is a Better Approach to Block Acquisition of Antibiotic Resistance Than Blocking Conjugal Transfer by Recipient Cells: A Genome-Wide Screening in *Escherichia coli*. *Frontiers in Microbiology.*
 28. Komatsu N, Komatsu M, Ohashi R, Horii A, Hoshi K, Takato T, Abe T, Hamakubo T. Saponin facilitates anti-Robo1 immunotoxin cytotoxic effects on maxillary sinus squamous cell carcinoma. *Journal of Oncology,* 2020.
 29. Inaki R, Sugiyama M, Shojima M, Narushima M, Taniguchi A, Saijo H, Abe T, Hoshi K. Local Sclerotherapy to Control Recurrent Bleeding from Mandibular Arteriovenous Malformation during the Eruption of Permanent Teeth. *Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery* 2020;32(1).
- 原著和文（症例報告含む）**
1. 内野夏子, 星和人, 高戸毅, 岡安麻里, 西條英人, 中塚貴志, 大久保和美 : 唇顎口蓋裂患者における鼻変形の検討・成長に伴う形態変化と画像解析・, 形成外科, 62 巻, 11 号, 1273-1286
 2. 内野夏子, 大久保和美, 星和人 : 著しい下顎前突を改善後に安定した予後が得られた外科的矯正治療の 1 例, 日本成人矯正歯科学会, 26 巻, 1 号, 2019, 2-7
 3. 安部貴大, 小松紀子, 大畑八重, 阿部雅修, 森良之, 星和人 : 剖検例による舌癌の転移経路に関する検討. 日本病院歯科協議会雑誌 (*Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery*) , 31(2), 2019.
 4. 安部貴大, 藤原夕子, 小関珠理亜, 川上大, 小松紀子, 阿部雅修, 小笠原徹, 西條英人, 星和

人：当院の骨修飾薬投与患者における医科歯科連携の現状と薬剤関連顎骨壊死発症に関するコホート調査. 日本口腔ケア学会雑誌, 2020.

5. 小松紀子, 里見貴史, 安部貴大, 近津大地, 星和人, 高戸毅, 喜久田利弘, 福田仁一: 本邦の口腔領域に生じるメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患に関する文献的検討. 日本病院歯科協議会雑誌, 32(1), 2020.
6. 小松紀子, 柏木美樹, 阿部雅修, 安部貴大, 星和人. 頬粘膜周辺性エナメル上皮腫の1例. 日本口腔診断学会雑誌, 2020.

「総説・その他」

総説・単行本

1. Kurabayashi K, Abe T, Abe M, Ikemura M, Takato T, Hoshi K : A rare case of myoepithelial carcinoma gradually changed of malignancy: a report and literature review. *Oral Science International*, 16(2):100-105, 2019.
2. 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, Yamashi 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*, 19(1), 52, 2019.
3. Ogasawara T, EC Ko, J Yu. Application of Stem Cells in the Oral and Maxillofacial Region. *Stem Cells Int.*
4. 西條英人：今日の臨床サポート（改訂第4版）Web版
5. 岡安麻里, 大久保和美, 西條英人：子どもの口と顎の異常・病変、口唇口蓋裂の咬合治療（矯正と手術）P89-92 日本小児口腔外科学会編、クインテッセンス出版、東京
6. 菅家康介, 西條英人：子どもの口と顎の異常・病変、全身疾患（感染）による異常・病変 P118-126 日本小児口腔外科学会編、クイン

テッセンス出版、東京

特許

1. Wang J, Suenaga H, Sakuma I, Kobayashi E, Hoshi K: Surgical navigation system, surgical navigation method and program (U.S. Patent No. US10492872 B2)
2. 王君臣, 末永英之, 佐久間一郎, 小林英津子, 星和人: 手術ナビゲーションシステムおよび手術ナビゲーション方法並びにプログラム (特許登録番号 6566420)

新聞・雑誌掲載

なし

整形外科学

教授

田中 栄

准教授

齋藤 琢、大島 寧

講座専任講師

武富 修治

講師

乾 洋、松本 卓巳、小林 寛

助教

田中 健之、岡田 慶太、松林 嘉孝、
上原 浩介、加藤 壯、張 成虎、中元 秀樹、前之原 悠司、
鮫島 慎、坂本 龍司、浅井 真、半井 宏侑、張 劉喆、三宅 崇文

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。

令和 2 年 4 月現在の教職員は、教授 1 名、准教授 2 名、講座専任講師 1 名、講師 3 名、助教 14 名、特任臨床医 9 名、専攻研修医 7 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、学外に国内外留学者がおり、研究に従事している。

平成31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31年度の外来患者は延36,291人、初診患者2,269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31年度の入院手術件数は1,464件で、脊椎手術364件（うち内視鏡視などの低侵襲手術73件）、膝関節手術313件（うちナビゲーション使用前十字靭帯再建31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140件、人工膝関節単顆置換術21件）、手の外科237件、外傷177件、股関節手術115件（うち人工股関節全置換術102件）、骨・軟部腫瘍153件、関節リウマチ手術33件、足外科52件、小児44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, Shibo 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 vertebroplasty and conservative treatment" by K. Martikos et al. *Eur Spine J* 2018, 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 γ 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 α 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、本庄 恵

講師

小畑 亮、宮井尊史、白矢智靖、澤村裕正

助教

坂田 礼、田中理恵、村田博史、藤代貴志、戸塚清人、豊野哲也、東 恵子、
荒木章之、外山 琢、上田浩平、杉本宏一郎、南 貴紘、北本昂大

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13、特任臨床医8、専攻医7、大学院生21、留学生0、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階北、医局は臨床研究棟A3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、ドライアイ、眼瞼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。令和元年の newcomers 数は2885名、再来患者数延べ44,973名であった。

病床数は30床で令和元年の入院患者数は延べ11,829名、（中央・外来合わせて）手術室における手術件数は6436件であった。病棟は水曜朝教授回診、月、火、水曜日（日帰り手術のみ）、木、金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、臨時、

救急手術を中央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)、M3 のエレクトィブクラークシップ、M4 のクリニカルクラークシップ (18 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、老齢化社会に向かつての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。卒後教育として、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3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ーズを実施する。

毎週水曜日、午後1時から症例、研究報告会、医局会を行っている。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) も令和元年度は4回主催した。卒後教育の充実、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) 網膜動静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

主な出版物等

1. Aihara M, Kuwayama Y, Miyata K, Ohtani S, Ideta R, Hashimoto Y, Sasaki N, Shirato S. Twelve-month efficacy and safety of glaucoma filtration device for surgery in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2019;63:402-9.
2. Azuma K, Tan X, Asano S, Shimizu K,

- Ogawa A, Inoue T, Murata H, Asaoka R, Obata R. The association of choroidal structure and its response to anti-VEGF treatment with the short-time outcome in pachychoroid neovasculopathy. *PLoS One*. 2019;14:e0212055.
3. Fukushima M, Inoue T, Miyai T, Obata R. Retinal dystrophy associated with Danon disease and pathogenic mechanism through LAMP2-mutated retinal pigment epithelium. *Eur J Ophthalmol*. 2019;11206721198 32183.
 4. Hashimoto Y, Inoue T, Ono T, Lee J, Tsuneyoshi S, Fujita A, Inoue Y, Ogawa S, Asaoka R, Obata R. A Novel Method for the Objective Identification of Hyperauto-fluorescent Ring in Retinitis Pigmentosa Using Binarization Processing. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8:20.
 5. Hayashi T, Tabuchi H, Masumoto H, Morita S, Oyakawa I, Inoda S, Kato N, Takahashi H. A Deep Learning Approach in Rebubbling After Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2019.
 6. Igarashi N, Honjo M, Asano S, Takagi K, Aihara M. Optic disc cupping characteristics of normal pressure hydrocephalus patients with normal-tension glaucoma. *Sci Rep*. 2019;9:3108.
 7. Kaburaki T, Nakahara H, Tanaka R, Okinaga K, Kawashima H, Hamasaki Y, Rungrotmongkol T, Hannongbua S, Noguchi H, Aihara M, Takeuchi F. Lymphocyte proliferation induced by high-affinity peptides for HLA-B*51:01 in Behcet's uveitis. *PLoS One*. 2019; 14:e0222384.
 8. Minami T, Ishida W, Kishimoto T, Nakajima I, Hino S, Arai R, Matsunaga T, Fukushima A, Yamagami S. In vitro and in vivo performance of epinastine hydrochloride-releasing contact lenses. *PLoS One*. 2019;14:e0210362.
 9. Miyai T, Vasanth S, Melangath G, Deshpande N, Kumar V, Benischke AS, Chen Y, Price MO, Price FW, Jr., Jurkunas UV. Activation of PINK1-Parkin-Mediated Mitophagy Degrades Mitochondrial Quality Control Proteins in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Am J Pathol*. 2019;189:2061-76.
 10. Nagano N, Honjo M, Kawaguchi M, Nishimasu H, Nureki O, Kano K, Aoki J, Komatsu T, Okabe T, Kojima H, Nagano T, Aihara M. Development of a novel Intraocular-Pressure-Lowering therapy targeting ATX. *Biol Pharm Bull*. 2019;42:1926-35.
 11. Nakagawa A, Sakai O, Tokushige H, Fujishiro T, Aihara M. Development and characterization of a new rat ocular hypertension model induced by intracameral injection of conjunctival fibroblasts. *Sci Rep*. 2019;9:6593.
 12. Nakahara H, Kaburaki T, Tanaka R, Yoshida A, Takamoto M, Kawata M, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Comparisons of Clinical Features in Japanese Patients with Behcet's Uveitis Treated in the 1990s and the 2000s. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019:1-8.
 13. Nakamura N, Tsunoda K, Mizuno Y, Usui T, Hatase T, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Katagiri S, Kondo M, Kameya S, Yoshitake K, Fujinami K, Iwata T, Miyake Y. Clinical stages of occult macular dystrophy based on optical coherence tomographic findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:4691-700.
 14. Omoto T, Toyono T, Inoue T, Shirakawa R, Yoshida J, Miyai T, Yamagami S, Usui T. Comparison of 5-Year Clinical Results of Descemet and Non-Descemet Stripping

- Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2019.
15. Ono T, Iwasaki T, Yukawa C, Mori Y, Nejima R, Tokunaga T, Amano S, Miyata K. Effect of topical steroid instillation on central corneal thickness in eyes with bullous keratopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63:229-33.
16. Saito H, Araie M. A nationwide survey of factors influencing adherence to ocular hypotensive eyedrops in Japan. *Int Ophthalmol*. 2019 Feb;39(2):375-383.
17. *Glaucoma*. 2019;28:289-93.
18. Sakata R, Yoshitomi T, Iwase A, Matsumoto C, Higashide T, Shirakashi M, Aihara M, Sugiyama K, Araie M. Factors associated with progression of Japanese Open-Angle glaucoma with lower normal intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2019;126:1107-16.
19. Shirahama S, Kaburaki T, Nakahara H, Tanaka R, Komae K, Fujino Y, Kawashima H, Aihara M. Association between subfoveal choroidal thickness and leakage site on fluorescein angiography in Behcet's uveitis. *Sci Rep*. 2019;9:8612.
20. Tanaka R, Kaburaki T, Nakahara H, Komae K. Ocular inflammation associated with relapsing polychondritis in Japanese patients: a review of 11 patients. *Int Ophthalmol*. 2019;39:2649-59.
21. Terao R, Honjo M, Totsuka K, Miwa Y, Kurihara T, Aihara M. The role of sphingosine 1-phosphate receptors on retinal pigment epithelial cells barrier function and angiogenic effects. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2019;145:106365.
22. Yamanishi R, Nakamura N, Tsunoda K. Recovery of vision following enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type II, Hunter Syndrome. *Case Rep Ophthalmol*. 2019;10:186-94.
23. Yanagisawa M, Murata H, Matsuura M, Fujino Y, Hirasawa K, Asaoka R. Investigating the structure-function relationship using Goldmann V standard automated perimetry where glaucomatous damage is advanced. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2019;39:441-50.

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

近藤健二

講師

安藤瑞生、檜尾明憲、菊田周、松本有

助教

齊藤祐毅、上羽瑠美、藤本千里、西嶋大宣、福岡修、後藤多嘉緒、山内彰人、清水裕也、佐藤拓、坂井利彦、鴨頭輝

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 4、臨床支援医 2、専攻研修医 10、大学院生 9 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）。外来は外来棟 3 階、病室は A 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 B 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、シニアの助教が指導を担当している。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により、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、のべ 500 例を越え、2019 年度は 60 例に達した。

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、スーパーローテート制度により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

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、医科学研究所粘膜炎症免疫学分野や国内の複数の研究機関にも協力を願って、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) 難聴のモデル動物の作成と治療・予防法の開発
- 2) 感覚器の老化の機序の解明と予防法の開発
- 3) 内耳有毛細胞の再生誘導
- 4) 先天性難聴児・人工内耳児の聴覚言語発達
- 5) 画像・内視鏡を用いた中耳・内耳の外科解剖解析
- 6) 各種前庭機能検査を用いた平衡障害の解析
- 7) 平衡障害の新規診断法の開発
- 8) 前庭電気刺激による平衡障害の新規治療法の開発
- 9) 機械学習を用いた前庭障害の予測と病態解明
- 10) 前庭疾患モデル動物の確立と治療法の開発
- 11) 顔面神経麻痺の電気生理学的予後研究
- 12) 増殖因子等を用いた顔面神経再生の促進に関する研究
- 13) 嗅上皮の発生、発達、老化に関する研究
- 14) 嗅覚生理・嗅覚障害の発症機序と治療
- 15) 鼻内気流のモデル解析による手術法の開発
- 16) 嗅覚障害の診断・治療
- 17) 鼻粘液の匂い物質代謝能に関する研究
- 18) 好酸球性副鼻腔炎の病態生理解明に関する研究
- 19) 嚥下機能に基づく誤嚥防止手術選択に関する研究
- 20) 造影剤による肺障害に関する研究
- 21) VR システムを用いた嚥下機能解析
- 22) 神経筋疾患と食道運動に関する研究
- 23) 咽頭食道高解像度マノメトリーを用いた嚥下病態解析
- 24) 声帯麻痺・炎症モデルを用いた病態解析と予防・再生
- 25) 音声障害の解析と治療法の開発
- 26) 頭頸部癌発癌因子の関与と予後解析
- 27) アルコール摂取やウイルス感染と咽頭癌の発癌の関係
- 28) 癌のゲノム解析と新規治療法の開発

出版物等

1. Ando M, Saito Y, Xu G, Bui N, Medetgul-Ernar K, Pu M, Fisch K, Ren S, Sakai S, Fukusumi T, Liu C, Haft S, Pang J, Mark A, Gaykalova D, Guo T, Favorov A, Yegnasubramanian S, Fertig E, Ha P, Tamayo P, Yamasoba T, Ideker T, Messer K, Califano J. Chromatin dysregulation and DNA methylation at transcription start sites associated with transcriptional repression in human cancers. *Nat Commun* 10: 2188, 2019
2. Azuma S, Kikuta S, Yoshida M, Ando M, Kondo K, Yamasoba T. High CT attenuation values relative to the brainstem may predict squamous cell carcinoma arising from inverted papilloma. *Acta Otolaryngol* 139 : 1030-1037, 2019
3. Fujimoto C, Kinoshita M, Kamogashira T, Egami N, Kawahara T, Uemura Y, Yamamoto Y, Yamasoba T, Iwasaki S. Noisy galvanic vestibular stimulation has a greater ameliorating effect on posture in unstable subjects: a feasibility study. *Sci Rep* 9: 17189, 2019
4. Fujimoto C, Yagi M, Murofushi T. Recent advances in idiopathic bilateral vestibulopathy: a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 14: 202, 2019
5. Fujimoto C, Yamasoba T. Mitochondria-Targeted Antioxidants for Treatment of Hearing Loss: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)* 8: 109, 2019
6. Haft S, Ren S, Xu G, Mark A, Fisch K, Guo T, Khan Z, Pang J, Ando M, Liu C, Sakai A, Fukusumi T, Califano J. Mutation of chromatin regulators and focal hotspot mutations characterize HPV positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 125: 2423-2434, 2019
7. Ijichi C, Wakabayashi H, Sugiyama S, Ihara Y, Nogi Y, Nagashima A, Ihara S, Niimura Y, Shimizu Y, Kondo K, Touhara K. Metabolism of Odorant Molecules in Human Nasal/Oral Cavity Affects the Odorant Perception. *Chem Senses* 44: 465-481, 2019
8. Inoue A, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Yamasoba T. Progression of Peripheral Vestibular Dysfunctions in Patients With a Mitochondrial A3243G Mutation. *Otol Neurotol* 40:359-364, 2019
9. Iwamura H, Kondo K, Kikuta S, Nishijima H, Kagoya R, Suzukawa K, Ando M, Fujimoto C, Toma-Hirano M, Yamasoba T. Caloric restriction reduces basal cell proliferation and results in the deterioration of neuroepithelial regeneration following olfactotoxic mucosal damage in mouse olfactory mucosa. *Cell Tissue Res* 378: 175-193, 2019
10. Kanda A, Kondo K, Hosaka N, Kobayashi Y, Bui DV, Yun Y, Suzuki K, Sawada S, Asako M, Nakamura A, Tomoda K, Sakata Y, Tsuta K, Dombrowicz D, Kawauchi H, Fujieda S, Iwai H. Eosinophilic Upper Airway Inflammation in a Murine Model Using an Adoptive Transfer System Induces Hyposmia and Epithelial Layer Injury with Convex Lesions. *Med Sci (Basel)* 7: 22, 2019
11. Kato M, Ueha R, Sugasawa S, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Yamasoba T. Choice of Aspiration Prevention Surgery for Patients with Neuromuscular Disorders: Report of Three Cases. *Front Surg* 6: 66, 2019
12. Kinoshita M, Fujimoto C, Iwasaki S, Kashio A, Kikkawa S Y, Kondo K, Okano H, Yamasoba T. Alteration of Musashi1 intracellular distribution during regeneration following gentamicin-induced hair cell loss in the guinea pig crista ampullaris. *Front. Cell. Neurosci* 13: 481, 2019
13. Kobayashi K, Yoshimoto S, Matsumoto F, Ando M, Murakami N, Omura G,

- Hukasawa M, Matsumoto Y, Matsumura S, Akamatsu M, Hiraoka N, Eigitsu R, Mori T. All-exon TP53 sequencing and protein phenotype analysis addurately predict clinical outcome after surgical treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 26:2294-2303, 2019
14. Koebis M, Urata S, Shinoda Y, Okabe S, Yamasoba T, Nakao K, Aiba A, Furuichi T. LAMP5 in presynaptic inhibitory terminals in the hindbrain and spinal cord: a role in startle response and auditory processing. *Molecular brain* 12: 20, 2019
15. 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 using DNA and RNA hybridization capture-based target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Sci* 110: 1464-1479, 2019
16. Koizumi M, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T, Yasunaga H. Outcomes of endoscopic sinus surgery for sinusitis-induced intracranial abscess in patients undergoing neurosurgery. *Neurosurg Focus* 47: E12, 2019
17. Koizumi M, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T, Yasunaga H. Tranexamic acid and post-tonsillectomy hemorrhage: propensity score and instrumental variable analyses. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 276: 249-254, 2019
18. Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, Ogawa T, Shiga H, Suzuki M, Tsuzuki K, Furuta A, Motoo Y, Fujieda S, Kurono Y. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. *Auris Nasus Larynx* 46: 653-662, 2019
19. Rikitake R, Tsukada Y, Ando M, Yoshida M, Iwamoto M, Yamasoba T, Higashi T. Use of intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal cancer in Japan: analysis using a national database. *Jpn J Clin Oncol* 49: 639-645, 2019
20. Sato T, Nito T, Ueha R, Goto T, Yamasoba T. Investigation of the Safety of Injection Laryngoplasty under Antithrombotic Therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 81: 215-223, 2019
21. Sato T, Nito T, Ueha R, Goto T, Yamasoba T. Laryngeal fractures treated with titanium mesh fixation. *Auris Nasus Larynx* 46: 474-478, 2019
22. Shin M, Hasegawa H, Miyawaki S, Kakigi A, Takizawa T, Kondo K, Shiode T, Kin T, Saito N. Endoscopic transmastoid posterior petrosal approach for locally aggressive tumors in the petrous part of the temporal bone involving the internal auditory canal, jugular foramen, and hypoglossal canal. *J Neurosurg* 27: 1-13, 2019
23. Ueha R, Zelter NN, Sato T, Goto T, Nito T, Belafsky CP, Yamasoba T. Acute inflammatory response to contrast agent aspiration and its mechanisms in the rat lung. *Laryngoscope* 129: 1533-1538, 2019
24. Ueha R, Zelter NN, Sato T, Goto T, Nito T, Tsunoda K, Belafsky CP, Yamasoba T. Chronic inflammatory response in the rat lung to commonly used contrast agents for videofluoroscopy. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 4: 335-340, 2019
25. Ueha R. Molecular mechanism of smoking smell and elucidation of regeneration

-
- environment of olfactory epithelium. *Impact* 6: 68–70, 2019
26. Urata S, Iida T, Suzuki Y, Lin SY, Mizushima Y, Fujimoto C, Matsumoto Y, Yamasoba T. A Novel Technique for Imaging and Analysis of Hair Cells in the Organ of Corti Using Modified Sca/eS and Machine Learning. *Bio-protocol* 9: 16, 2019
27. Urata S, Iida T, Yamamoto M, Mizushima Y, Fujimoto C, Matsumoto Y, Yamasoba T, Okabe S. Cellular cartography of the organ of Corti based on optical tissue clearing and machine learning. *Elife* 8: e40946, 2019
28. Tsujimura T, Ueha R, Yoshihara M, Nagoya K, Shiraishi N, Magara J, Inoue M. Involvement of the epithelial sodium channel in initiation of mechanically evoked swallows in anaesthetized rats. *The Journal of Physiology* 597: 2949-2963, 2019
29. Wang Z, Feng X, Molinolo A, Martin D, Vitale-Cross L, Nohata N, Ando M, Wahba A, Amornphimoltham P, Wu X, Gilardi M, Allevato M, Wu V, Steffen D, Tofilon P, Sonenberg N, Califano J, Chen Q, Lippman S, Gutkind S. 4E-BP1 is a head and neck cancer tumor suppressor protein unleashed by mTOR inhibition. *Cancer Res* 79: 1438-1450, 2019

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. Goto M, Haga N, Takedani H: Physical activity and its related factors in Japanese people with haemophilia. *Haemophilia* 25: e267-e273, 2019
2. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Body knowledge in children with congenital lower limb deficiency. *Pediatr Int* 61(2): 158-165, 2019
3. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N: Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calc Tissue Int* 104(4): 364-372, 2019
4. Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* 41(6): 699-704, 2019
5. Taya M, Amiya E*, Hatano M, Maki H, Hosoya Y, Ishida J, Bujo C, Tsuji M, Konishi Y, Yokota K, Haga N, Komuro I: Inspiratory muscle training for advanced heart failure with lamin-related muscular dystrophy. *J Cardiol Cases* 2019, *jccase* 20(6): 232-234, 2019.9
6. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T: Comprehensive clinical and molecular studies in split hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet* 27: 1845-1857, 2019
7. Yoshida M, Matsunaga A, Igawa Y, Fujimura T, Shinoda Y, Aizawa N, Sato Y, Kamei J, Kume H, Homma Y, Haga N, Sanada H*: May preoperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promote early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy? *Neurourol Urodyn* 38(1): 158-164, 2019
8. 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* 24(3): 539-547, 2019
9. Fujimura T, Igawa Y, Aizawa N, Niimi A, Yamada Y, Sugihara T, Kamei J, Sato Y, Matsunaga A, Yoshida M, Shinoda Y, Fukuhara H, Nakagawa T, Homma Y, Kume H: Longitudinal change of comprehensive lower urinary tract symptoms and various types of urinary incontinence during robot-assisted radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 38(4): 1067-1075, 2019
10. Shinoda Y, Sawada R, Yoshikawa F, Oki T, Hirai T, Kobayashi H, Matsudaira K, Oka H, Tanaka S, Kawano H, Haga N: Factors

- related to the quality of life in patients with bone metastases. *Clin Exp Metastasis* 36(5): 441-448, 2019
11. Shinoda Y, Kobayashi H, Kaneko M, Ohashi S, Bessho M, Hayashi N, Oka H, Imanishi J, Sawada R, Ogura K, Tanaka S, Haga N, Kawano H: Prediction of the pathological fracture risk during stance and fall-loading configurations for metastases in the proximal femur, using a computed tomography-based finite element method. *J Orthop Sci* 24(6): 1074-1080, 2019
 12. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azechi H, Okada N, Koshiyama D, Shiino T, Fukunaga M, Watanabe Y, Ikeda M, Kasai K, Hashimoto R: Eye - movement characteristics of schizophrenia and their association with cortical thickness. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 73: 508-9, 2019
 13. Morita K, Miura K, Kasai K, Hashimoto R: Eye movement characteristics in schizophrenia: A recent update with clinical implications. *Neuropsychopharmacol Rep.* Epub ahead of print, 2019
 14. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azechi H, Okada N, Koshiyama D, Ikeda M, Kasai K, Hashimoto R: Eye movement abnormalities and their association with cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 209: 255-62, 2019

麻酔科学

教授

内田寛治

准教授

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、玉井悠歩、平井絢子、牛尾倫子、荒木裕子、加藤敦子、平岩卓真、井上玲央、大畑卓也、佐藤瑞穂、川島征一郎、古田 愛、森主絵美、鄭仁熙、成田隼人、服部貢士、上田雄司、笠原 論、浦中 誠、堤 香苗、中村友昭

ホームページ 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。2020 年 3 月 1 日現在の構成員は教授内田寛治、准教授住谷昌彦、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 22 名、専門研修医が計 14 名、大学院生 6 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 11000 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。

外来患者数は年間およそ 10000 人で、そのうち、初診患者は約 270 人である。現在の実働病床数は 1 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
3. Hattori K, Asamoto M, Otsuji M, Ito N, Kasahara S, Hashimoto Y, Yamada Y. Quantitative evaluation of stress in Japanese anesthesiology residents based on heart rate variability and psychological testing. *J Clin Monit Comput.* 2019 Apr 1. ePub
 4. Takahashi N, Takatsuki K, Kasahara S, Yabuki S. Multidisciplinary pain management program for patients with chronic musculoskeletal pain in Japan: a cohort study. *Journal of Pain Research.* 2019: 21(12):2563-2576
 5. Ushio M, Sumitani M, Abe H, Mietani K, Hozumi J, Iniue R, Tsuchida R, Ushida T, Yamada Y. Characteristics of locomotive syndrome in Japanese patients with chronic pain and results of a path analysis confirming the relevance of a vicious cycle involving locomotive syndrome, Musculoskeletal pain, and its psychological factors. *JMA journal.* 2019: 2(2):184-9
 6. Mietani K, Sumitani M, Ogata T, Shimojo N, Inoue R, Abe H, Kawamura G, Yamada Y. Dysfunction of the blood-brain barrier in postoperative delirium patients, referring to the axonal damage biomarker phosphorylated neurofilament heavy subunit. *PLOS ONE.* 2019;14: e0222721
 7. Hayakawa K, Kurano M, Ohya J, Oichi T, Kano K, Nishikawa M, Uranbileg B, Kuwajima K, Sumitani M, Tanaka S, Aoki J, Yatomi Y, Chikuda H. Lysophosphatidic acids and their substrate lysophospholipids in cerebrospinal fluid as objective biomarkers for evaluating the severity of lumbar spinal stenosis. *Scientific Reports.* 2019: 9(9144); 1-9
 8. Kuwajima K, Chang K, Furuta A, Bougaki M, Uchida K, Sawamura S, Yamada Y. Synergistic cytoprotection by co-treatment with dexamethasone and rapamycin

出版物等

1. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, Pechlivanoglou P, Englesakis M, Yamada Y, and Fan E: Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(7): e198116. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8116
2. Uchida K: Post-surgical immune suppression: Another target to improve post-operative outcomes. *Journal of Anesthesia.* 2019; 33: 625-627

-
- against proinflammatory cytokine-induced alveolar epithelial cell injury. *Journal of Intensive Care*. 2019;7(12):1-13
9. Hattori K, Yoshitani K, Kato S, Kawaguchi M, Kawamata M, Kakinohana M, Yamada Y, Yamakage M, Nishiwaki K, Izumi S, Yoshikawa Y, Mori Y, Hasegawa K, Onishi Y. Association Between Motor-Evoked Potentials and Spinal Cord Damage Diagnosed With Magnetic Resonance Imaging After Thoracoabdominal and Descending Aortic Aneurysm Repair. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia*. 2019;33(7):1835-1842
10. Baasanjav U, Ito N, Kurano M, Saigusa D, Saito R, Uruno A, Kano K, Ikeda H, Yamada Y, Sumitani M, Sekiguchi M, Aoki J, Yatomi Y. Alteration of the lysophosphatidic acid and its precursor lysophosphatidylcholine levels in spinal cord stenosis: A study using a rat cauda equina compression model. *Scientific Reports*. 2019;9:16578

救急科学

教授

森村尚登

准教授

土井研人

講師

問田千晶、松原全宏

特任講師

上田吉宏、比留間孝広、早瀬直樹

助教

栗本美緒、三澤菜穂、中村仁美、水野仁介、高井大輔、竹田悟宇、水原寛康

特任助教

島田 敦

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 階に重症患者のための病室を整備した。そして、当初は脳神経外科教室の協力を得て、昭和 56 年 (1981 年) 1 月から救急部専門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にな

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、心肺停蘇生法、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. 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)*. 2019 Mar;24(3):287-293.
2. Homma Y, Shiga T, Funakoshi H, Miyazaki D, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yonemoto N, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Association of the time to first epinephrine administration and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: SOS-KANTO 2012 study. *Am J Emerg Med*. 2019 Feb;37(2):241-248.

3. Nakamura K, Inokuchi R, Fukushima K, Naraba H, Takahashi Y, Sonoo T, Hashimoto H, Doi K, Morimura N. Single versus divided administration of intravenous immunoglobulin for sepsis: a retrospective and historical control study. *Minerva Anestesiol*. 2019 Feb;85(2):156-163.
4. Yoshida M, Yoshida T, Masui Y, Fujitani S, Taira Y, Kitamura N, Tahara Y, Sakurai A, Yonemoto N, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N. Association Between Therapeutic Hypothermia and Outcomes in Patients with Non-shockable Out-of-Hospital Cardiac Arrest Developed After Emergency Medical Service Arrival (SOS-KANTO 2012 Analysis Report). *Neurocrit Care*. 2019 Apr;30(2):429-439.
5. Asada T, Doi K, Inokuchi R, Hayase N, Yamamoto M, Morimura N. Organ system network analysis and biological stability in critically ill patients. *Crit Care*. 2019 Mar 12;23(1):83.
6. Nakashima T, Noguchi T, Tahara Y, Nishimura K, Ogata S, Yasuda S, Onozuka D, Morimura N, Nagao K, Gaieski DF, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Atsumi T, Sakamoto T; SAVE-J Group. Patients With Refractory Out-of-Cardiac Arrest and Sustained Ventricular Fibrillation as Candidates for Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation - Prospective Multi-Center Observational Study. *Circ J*. 2019 Apr 25;83(5):1011-1018.
7. Nakamura K, Inokuchi R, Fukushima K, Naraba H, Takahashi Y, Sonoo T, Hashimoto H, Doi K, Morimura N. Pectin-containing liquid enteral nutrition for critical care: a historical control and propensity score matched study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):57-63.
8. Akutsu K, Yoshino H, Shimokawa T, Ogino H, Kuniyama T, Takahashi T, Usui M, Watanabe K, Tobaru T, Hagiya K, Shimizu W, Niino T, Kawata M, Masuhara H, Watanabe Y, Yoshida N, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M; Tokyo CCU Network and Tokyo Acute Aortic Super Network. Is systolic blood pressure high in patients with acute aortic dissection on first medical contact before hospital transfer? *Heart Vessels*. 2019 Nov;34(11):1748-1757.
9. Oi Y, Morimura N, Shirasawa A, Honzawa H, Oyama Y, Niida S, Abe T, Imaki S, Takeuchi I. Quantitative capillary refill time predicts sepsis in patients with suspected infection in the emergency department: an observational study. *J Intensive Care*. 2019 May 6;7:29.
10. Sakurai A, Kinoshita K, Maeda Y, Homma Y, Tahara Y, Yonemoto N, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N; SOS-KANTO 2012 Study Group. Confirmed cardiac output on emergency medical services arrival as confounding by indication: an observational study of prehospital airway management in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Emerg Med J*. 2019 Jul;36(7):410-415.
11. Nakajima K, Taniguchi H, Abe T, Yamaguchi K, Doi T, Takeuchi I, Morimura N. Does the conventional landmark help to place the tip of REBOA catheter in the optimal position? A non-controlled comparison study. *World J Emerg Surg*. 2019 Jul 16;14:35.
12. Hayase N, Doi K, Hiruma T, Matsuura R, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Morimura N. Recombinant Thrombomodulin on Neutrophil Extracellular Traps in Murine Intestinal Ischemia-Reperfusion. *Anesthesiology*. 2019 Oct;131(4):866-882.
13. Nakamura K, Kihata A, Naraba H, Kanda N, Takahashi Y, Sonoo T, Hashimoto H, Morimura N. Efficacy of belt electrode skeletal muscle electrical stimulation on

reducing the rate of muscle volume loss in critically ill patients: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2019 Oct 3;51(9):705-711.

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17（博士課程10、修士課程7）、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. Hidaka Y, Imamura K, Sekiya Y, Watanabe K and Kawakami N. Effects of a transdiagnostic preventive intervention on anxiety and depression among workers in Japan: a pre- and post-test study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* [in press]
2. Okazaki E, Nishi D, Susukida R, Inoue A, Shimazu A, Tsutsumi A. Association between working hours, work engagement and work productivity in employees: a cross-sectional study of the Japanese Study of Health, Occupation, and Psychosocial Factors Relates Equity. *Journal of Occupational Health* 61(2):182-188, 2019
3. Yoshikawa E, Nishi D, Kashimura M, Matsuoka JY. Role of resilience for the association between trait hostility and depressive symptoms in Japanese company workers. *Current Psychology* 2019 DOI: 10.1007/s12144-019-0166-y
4. Shalev AY, Gevonden M, Ratanatharatom A, Laska E, van der Mei WF, Lowe S, Lai BS, Bryant RA, Delahanty D, Matsuoka YJ, Olf M, Schnyder U, Seedat S, deRoos-Cassini TA, Kessler RC, Koenen KC, International Consortium to Prevent PTSD. Estimating the risk of PTSD in recent trauma survivors: results of the International Consortium to Predict PTSD (ICPP). *World Psychiatry* 18(1):77-87, 2019
5. Barbano AC, van der Mei WF, deRoos-Cassini TA, Grauer E, Lowe SR, Matsuoka YJ, O'Donnell M, Olf M, Qi W, Ratanatharathorn A, Schnyder U, Seedat S, Kessler RC, Koenen KC, Shalev AY, On behalf of the International Consortium to Prevent PTSD. Differentiating PTSD from anxiety and depression: Lessons from the

- ICD-11 PTSD diagnostic criteria. *Depression and Anxiety* 36(6): 490-498, 2019
6. Nishi D, Su KP, Usuda K, Chang PC, Hamazaki K, Ishima T, Sano Y, Ito H, Isaka K, Tachibana Y, Tanigaki S, Suzuki T, Hashimoto K, Matsuoka YJ. Plasma estradiol levels and antidepressant effects of omega 3 fatty acids in pregnant women. *Brain, Behavior, and Immunity* 2019 (Epub ahead of print)
 7. Nishi D, Imamura K, Watanabe K, Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Kawakami N. Psychological distress with and without a history of depression: Results from the World Mental Health Japan 2nd Survey (WMHJ2). *Journal of Affective Disorders* 2019 (Epub ahead of print)
 8. Nishi D, Ishikawa H, Kawakami N. Prevalence of mental disorders and mental health service use in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 73(8):458-465, 2019
 9. M Fukasawa, N Kawakami, M Umeda, T Akiyama, N Horikoshi, S Yasumura, H Yabe, Y Suzuki, and EJ. Bromet. Longitudinal associations of radiation risk perceptions and mental health among non-evacuee residents of Fukushima prefecture seven years after the nuclear power plant disaster. *SSM-Population Health* (in press)
 10. Yasuma N, Narita Z, Sasaki N. et al. Psychological intervention for universal prevention of antenatal and postnatal depression among pregnant women: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 8, 297 (2019) DOI: 10.1186/s13643-019-1238-7.
 11. Yasuma N, Watanabe K, Iida M, Nishi D, Kawakami N (2019) Personal values in adolescence and psychological distress in adults: A cross-sectional study based on a retrospective recall. *PLOS ONE* 14(11): e0225454. DOI: 10.1371/journal.pone.0225454.
 12. Fukasawa M, Kawakami N, Nakayama C, and Yasumura S. Relationship between use of media and radiation anxiety among the residents of Fukushima 5.5 years after the nuclear power plant accident. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* [in press]
 13. Kuribayashi K, Imamura K, Watanabe K, Miyamoto Y, Takano A, Sawada U, Sasaki N, Suga M, Sugino A, Hidaka Y, Iida M, Sudo M, Tokita M, Kawakami N. Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) intervention on improving depressive symptoms and work-related outcomes among nurses in Japan: a protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2019 Aug 7;19(1):245. DOI: 10.1186/s12888-019-2221-5.
 14. Imamura K, Tsutsumi A, Asai Y, Arima H, Ando E, Inoue A, Inoue R, Iwanaga M, Eguchi H, Otsuka Y, Kobayashi Y, Sakuraya A, Sasaki N, Tsuno K, Hino A, Watanabe K, Shimazu A, Kawakami N. Association between psychosocial factors at work and health outcomes after retirement: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Aug 27; 9(8):e030773. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030773.
 15. Watanabe K, Imamura K, Inoue A, Otsuka Y, Shimazu A, Eguchi H, Adachi H, Sakuraya A, Kobayashi Y, Arima H, Kawakami N. Measuring eudemonic well-being at work: a validation study for the 24-item The University of Tokyo Occupational Mental Health well-being scale among Japanese workers. *Ind Health*. 2019. DOI: 10.2486/indhealth.2019-0074. [Epub ahead of print]

16. Yasuma, N., Watanabe, K., Matsunaga, A., Nishi, D., & Kawakami, N. (2019). Personal values in adolescence and suicidality: a cross-sectional study based on a retrospective recall. *BMC Psychiatry*, 19(1), 214. DOI: 10.1186/s12888-019-2194-4.
17. Komase Y, Watanabe K, Imamura K, Kawakami N. Effects of a newly developed gratitude intervention program on work engagement among Japanese workers: a pre- and post-test study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. (in press)
18. Imamura K, Tran TTT, Nguyen HT, Kuribayashi K, Sakuraya A, Nguyen AQ, Bui TM, Nguyen QT, Nguyen KT, Nguyen GTH, Tran XTN, Truong TQ, Zhang MWB, Minas H, Sekiya Y, Sasaki N, Tsutsumi A, Kawakami N. Effects of two types of smartphone-based stress management programmes on depressive and anxiety symptoms among hospital nurses in Vietnam: a protocol for three-arm randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 Apr 8; 9(4):e025138. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025138.
19. Yasuma N, Watanabe K, Nishi D, Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, et al. Urbanization and Internet addiction in a nationally representative sample of adult community residents in Japan: A cross-sectional, multilevel study. *Psychiatry research*. 2019; 273:699-705. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.01.094.
20. Miki T, Eguchi M, Kuwahara K, Kochi T, Akter S, Kashino I, Hu H, Kurotani K, Kabe I, Kawakami N, Nanri A, Mizoue T. Breakfast consumption and the risk of depressive symptoms: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Research*. 2019 (in press)

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

竹内由則、萩原康博

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

沿革と組織の概要

令和2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(竹内由則、萩原康博)、大学院生4、事務補佐2、研究生2、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・疫学研究の実例」、「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」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攻必修として「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事例を中心に講義し、「医学統計学演習」で主要な解析手法について事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」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。

令和元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5名、3名、0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が行きつつある。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・臨床研究推進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. Yamamoto T, Aida J, Shinozaki T, Tsuboya T, Sugiyama K, Yamamoto T, Kondo K, Osaka K. Cohort study on laryngeal cough reflex, respiratory disease, and death: a

- mediation analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:971–976.
2. Shinozaki T, Mansournia MA. Hazard ratio estimators after terminating observation within matched pairs in sibling and propensity score matched designs. *Int J Biostat*. 2019;15:1.
 3. Nagata H, Ishihara S, Oba K, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Nozawa H. Development and Validation of a Prediction Model for Organ-Specific Recurrences After Curative Resection of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:1043–1054.
 4. Sugiyama T, Oba K, Kobayashi Y. Risk-Stratified Incidence of Renal Replacement Therapy Initiation: A Longitudinal Analysis Using Medical Claims and Health Checkup Data. *Tohoku J Exp Med*. 2019; 248:125–135.
 5. Okada Y, Oba K, Furukawa N, Kosaka Y, Okita K, Yuki S, Komatsu Y, Celio L, Aapro M. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis. *Oncologist*. 2019;24:1593–1600.
 6. Kozuma K, Shinozaki T, Kozuma K, Kashiwabara K, Oba K, Aoki J, Awata M, Nanasato M, Shiode N, Tanabe K, Yamaguchi J, Kimura T, Matsuyama Y. Impact of residual stenosis on the angiographic edge restenosis of second-generation drug-eluting stent: integrated analysis of quantitative coronary angiography from four post-marketing surveillances of cobalt-chromium everolimus-eluting stent in Japan. *Int Heart J*. 2019; 60:1050–1060.
 7. Ota K, Fukui K, Oba K, Shimoda A, Oka M, Ota K, Sakaue M, Takasu A. The role of ultrasound imaging in adult patients with testicular torsion: a systematic review and meta-analysis. *J Med Ultrason* (2001). 2019;46:325–334.
 8. Shinozaki T, Nojima M. Misuse of regression adjustment for additional confounders following insufficient propensity-score balancing. *Epidemiology*. 2019; 30: 541–548.
 9. Yokota I, Matsuyama Y. Dynamic prediction of repeated events data based on landmarking model: application to colorectal liver metastases data. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19:31.
 10. Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Kasuga M. Analysis of the duration and extent of the legacy effect in patients with type 2 diabetes: A real-world longitudinal study. *J Diabetes Complications*. 2019;33: 516–522.
 11. Trotta L, Kabeya Y, Buyse M, Doffagne E, Venet D, Desmet L, Burzykowski T, Tsuburaya A, Yoshida K, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J, Praveen P, Oba K. Detection of atypical data in multicenter clinical trials using unsupervised statistical monitoring. *Clin Trials*. 2019;16:512–522.
 12. Maeda H, Hazama S, Iwamoto S, Oba K, Tsunedomi R, Okayama N, Suehiro Y, Yamasaki T, Nakagami Y, Suzuki N, Nagano H, Sakamoto J, Mishima H, Nagata N. Association between polymorphisms in EGFR and tumor response during cetuximab and oxaliplatin-based combination therapy in metastatic colorectal cancer: Analysis of data from two clinical trials. *Oncol Lett*. 2019;18:4555–4562.
 13. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, Kotaka M, Kuroda H, Kato T, Minagawa N, Noura S, Fukunaga M, Kuramochi H, Touyama T, Takahashi T, Miwa K, Satake H, Kurosawa S, Miura T, Mishima H,

- Sakamoto J, Oba K, Nagata N. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019; 119:158-167.
14. Taniguchi Y, Kitamura A, Kaito S, Yokoyama Y, Yokota I, Shinozaki T, Seino S, Murayama H, Matsuyama Y, Ikeuchi T, Fujiwara Y, Shinkai S. Albumin and hemoglobin trajectories and incident disabling dementia in community-dwelling older Japanese. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47:233–242.
15. Taniguchi Y, Kitamura A, Ishizaki T, Fujiwara Y, Shinozaki T, Seino S, Mitsutake S, Suzuki H, Yokoyama Y, Abe T, Ikeuchi T, Yokota I, Matsuyama Y, Shinkai S. Association of trajectories of cognitive function with cause-specific mortality and medical and long-term care costs. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:1236–1242.
16. Taniguchi Y, Kitamura A, Nofuji Y, Ishizaki T, Seino S, Yokoyama Y, Shinozaki T, Murayama H, Mitsutake S, Amano H, Nishi M, Matsuyama Y, Fujiwara Y, Shinkai S. Association of trajectories of higher-level functional capacity with mortality and medical and long-term care costs among community-dwelling older Japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:211–218.
17. 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*. 2019;29:444–450.
18. Oba K, Kuchiba A. Sample Size Calculations for Phase III Trials in Oncology. In: Halabi S, Michiels S (Eds.) *Textbook of Clinical Trials in Oncology: A Statistical Perspective*. CRC Press, FL, 2019.
- (主要なものに限る)

医療倫理学

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

医療倫理学の前身は保健管理学教室である。

旧保健管理学教室は、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任）し、2018年で医療倫理学分野に統合された。

医療倫理学の令和元年度の構成員は、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5人、客員研究員4人、大学院非常勤講師6人、学部非常勤講師4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令和元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)、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)、慶應義塾大学 (経済人類学)、東洋大学 (政治経済学 A、B)、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, Akabayashi A. 2019. Implementation of Japan's first clinical research regulatory law: background, overview, and challenges. *HEC Forum* 2019; 31(4):283–294.
2. Akabayashi A, Nakazawa E, Ino H. Incidence of thyroid cancer among children and young adults in Fukushima, Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(8): 769–770.
3. Akabayashi A, Nakazawa E, Jecker NS. What are considered 'good facts'? *J Med Ethics.* 2019;45(7):473–475.
4. Akabayashi A, Nakazawa E, Jecker NS. Adhering to ethical benchmarks in neurology clinical trials using iPSCs. *Neurotherapeutics.* 2019.
5. Ino H, Nakazawa E, Akabayashi A. Health and welfare in Japan. *Lancet.* 2019 Nov 2-8; 394(10209):1614–1615.
6. Jecker NS, Miwa E. What do we owe the newly dead? An ethical analysis of findings from Japan's corpse hotels workers. *Bioethics.* 2019;33(6):691–698.
7. Nakada H, Inoue Y, Yamamoto K, Matsui K, Ikka T, Tashiro S. Public attitudes toward the secondary uses of patient records for pharmaceutical companies' activities in Japan. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 2019 October;1–8.
8. Nakazawa E, Yamamoto K, Akabayashi A, Shaw MH, Demme RA, Akabayashi A. Will you give my kidney back? Organ restitution in living related kidney transplantation: Ethical analyses. *J Med Ethics.* 2020;46:144–150.
9. 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.
10. Nakazawa E, Yamamoto K, Ozeki-Hayashi R, Akabayashi A. Why can't Japanese people decide? Withdrawal of ventilatory support in end-of-life scenarios and their indecisiveness. *Asian Bioeth Rev.* 2019;11:343–347.
11. Ozeki-Hayashi R, Fujita M, Tsuchiya A, Hatta T, Nakazawa E, Takimoto Y, Akabayashi A. Beliefs held by breast surgeons that impact the treatment decision process for advanced breast cancer patients: a qualitative study. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2019 Jul 17;11:221–229.
12. 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: 385–389.
13. 林令奈, 玉手慎太郎. 米国 Right to Try 法案について: 歴史・制度・課題. *CBEL Report.* 2019, 1(2), p.1-8.
14. 三羽恵梨子. 記者コメンタリー: 徳倫理学をいかにヘルスケア政策に用いるか: J・オークリーの「事例研究」. *CBEL Report.* 2019, 1(2), p.21-23. (ジャスティン・オークリー. 徳倫理学と公共政策: ひとつの事例研究としての治療の関係における医療実践上の徳の擁護. 三羽恵梨子訳. *CBEL Report.* 2019, 1(2), p.9-20.)
15. 高島響子, 浦出美緒, 中田亜希子, 中澤栄輔, 伊吹友秀. 日本生命倫理学会と生命倫理学の30年. *生命倫理.* 2019, 29(1), p.4-36.
16. 瀧本禎之. 特集「呼吸療法における終末期医療の問題点」呼吸療法における終末期医療の臨床倫理的課題. *人工呼吸.* 2019, 36(2), p.140-143.
17. 瀧本禎之. 日常診療における医療倫理と臨床倫理. *皮膚病診療.* 2019, 41(4), p.298-302.
18. 瀧本禎之. 特集「医療現場での怒り—どのように評価しどのように対応するべきか」トラブルマネジメントからみる医療安全と怒り. *精神医学.* 2019, 61(11), p.1335-1341.
19. 玉手慎太郎. 特集=倫理学の論点 23: 公衆衛生・ヘルスプロモーション・ナッジ: 健康のユ

-
- ートピアへの道. 現代思想. 2019, 47(12), p.161-168.
20. 筒井晴香. 特集＝倫理学の論点 23:トランス排除をめぐる論争のむずかしさ. 現代思想. 2019, 47(12), p.169-175.
21. 筒井晴香. 総特集＝日本の男性アイドル:「推す」という隘路とその倫理—愛について. ユリイカ. 2019, 51(18), p.174-187.
22. 政治において正しいとはどういうことか:ポスト基礎付け主義と規範の行方. 田畑真一(編著), 玉手慎太郎(編著), 山本圭(編著). 勁草書房, 2019年
23. 功利主義をのりこえて:経済学と哲学の倫理. アマルティア・セン(編著), バーナード・ウイリアムズ(編著), 後藤玲子(監訳). ミネルヴァ書房, 2019年. 分担翻訳:玉手慎太郎. 第11章「酸っぱい葡萄:功利主義と、欲求の源泉」
24. 小児の医療倫理ケーススタディ. ダグラス S. ディーケマ, マーク R. マーキュリオ, メアリーB. アダム(編), 岡明(監訳). メディカルサイエンスインターナショナル, 2020年. 分担翻訳:新井奈々. 1, 2, 3, 8, 24, 40, 41章.

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

2019（令和元）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、厚生労働行政推進調査事業（地域医療基盤開発研究事業）として、看護職の労働時間・勤務環境の改善に向けた調査研究も行った。

出版物等

1. Takemura Y, Kunie K, Ichikawa N. The effect of work environment on burnout among nurse directors: a cross sectional study. *Journal of Nursing Management*. (accepted 19 Nov. 2019) doi: 10.1111/jonm.12909
2. 小澤茉祐, 竹原君江, 武村雪絵, 國江慶子, 市川奈央子. 初めて外来で化学療法を受けるがん患者への看護師によるアセスメントの実施に関連する職場環境要因—心理面・社会面に着目して. *日本看護管理学会誌*. (accepted 25 Nov. 2019)
3. 遠藤 優, 駒形和典, 武村雪絵, 池田真理, 竹原君江, 飯村大智. 看護師の吃音に対する知識・認識・態度及び吃音を持つ看護師の職場環境: 横断研究. *日本看護管理学会誌* 2019; 23(1): 28-39. doi: 10.19012/janap.23.1_28
4. 佐伯昌俊, 國江慶子, 武村雪絵, 竹原君江, 市川奈央子. 看護職および看護補助者による看護補助者役割の認識—測定尺度の開発. *病院* 2019; 78: 5: 358-363.
5. 武村雪絵. 収穫のある国際学会発表のために. *看護研究* 2019; 52(5): 351-357.
6. 高橋好江. 国際学会発表の経験を修士論文に生かす—質的研究における分析切り口の試行錯誤から学会発表に至るまで. *看護研究* 2019; 52(5): 358-362.

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、令和元年度の構成員は、教授1、非常勤講師6、講師1、助教2、大学院博士後期課程5、修士課程2、客員研究員33、事務職員4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6単位（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1単位、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

当分野では、家族員の健康問題や発達課題、家族が属するコミュニティ全体の変化に直面した家族を対象に、家族システムに生じた揺らぎの解明や家族支援の創出に関する研究を行なっている。

現在進行中の具体的なテーマを以下に示す。

- 1) 慢性疾患をもつ子どもと養育者のためのQOL尺度開発
- 2) 小児がん経験者と家族の生涯にわたるケア～晩期合併症の治療・ケアと教育・就労支援
- 3) 心的外傷後成長（PTG）に関する国際共同研究
- 4) 慢性疾患をもつ子どもの成人移行期支援
- 5) 産後うつ重症化予防および児童虐待予防に関する研究
- 6) 家族内の多重暴力に関する国際共同研究
- 7) 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
- 8) 認知症をもつ高齢者を抱える家族の生活支援
- 9) 家族との死別に関する支援

「慢性疾患をもつ子どもと養育者のためのQOL尺度開発」、「小児がん経験者と家族の生涯にわたるケア～晩期合併症の治療・ケアと教育・就労支援」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。また、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、がんに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を行い、その成果も国内外に発信している。

また、「慢性疾患をもつ子どもの成人移行期支援」として、平成 28 年より東京大学医学部附属病院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。また、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、その成果をトランジション外来に還元している。トランジション外来において東京大学医学部附属病院のスタッフと協働的に研究活動・実践活動および大学院生への教育活動を引き続き行っている。

さらに、家族ケア症例研究会を定期的で開催し、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. 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*. 2019 Jan; 0886260518821460.
2. 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*. 2019 Jan; 34(3): 536-547.
3. Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Kaneko T, Inada H, Ozono S, Kamibeppu K. Do childhood cancer and physical late effects increase worries about future employment in adulthood? *Cancer Reports*. 2019 Jun; 2(3): e1175.
4. Tobe H, Sakka M, Kamibeppu K. The efficacy of a resilience-enhancement program for mothers in Japan based on emotion regulation: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychology*. 2019 Nov; 7: 69.
5. 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*. 2019 Jan; 19(1): 51-55.
6. Oshiro R, Kopitz J, Soejima T, Kibi S, Kamibeppu K, Sakamoto S, Taku K. Perceptions of positive and negative changes for posttraumatic growth and depreciation: Judgments from Japanese undergraduates. *Personality and Individual Differences*. 2019 Jan; 137: 17-21
7. Otsuka-Ono H, Hori N, Ohta H, Uemura Y, Kamibeppu K. A childhood immunization education program for parents delivered during late pregnancy and one-month postpartum: a randomized controlled trial. *BMC Health Services Research*. 2019 Nov; 19: 798.
8. Nakajima S, Setoyama A, Sato I, Fukuchi T, Tanaka H, Inoue M, Watanabe K, Koh K, Takita J, Tokuyama M, Watanabe K,

-
- Kamibeppu K. Predictors of parental distress during acute phase of pediatric hematopoietic stem cell transplantation in Japan: A multicenter prospective study. *Blood Cell Therapy*. 2019 Aug; 2(3): 39-49.
9. Fukui C, Fujisaki-Sueda-Sakai M, Yokouchi N, Sumikawa Y, Horinuki F, Baba A, Suto M, Okada H, Ogino R, Park H, Okata J. Needs of persons with dementia and their family caregivers in dementia cafés. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019 Dec; 31(12): 1807–1816.
10. Koishizawa M, Kurihara K, Kita S, Takagi S, Omori M, Nakamoto C, Yoshiuchi K, Kamibeppu K. Peer support and hope in mothers of children with eating disorders. *Asian Journal of Family Therapy*. 2019 Jul; 3(1): 63-80.
11. Suzuki S, Oshiro R, Kobayashi A, Kamibeppu K. Nursing support for family decision-making regarding treatment for a neonate with a life-threatening condition. *Journal of Family Nursing*. 2019 Nov; 25(4): 634.

地域看護学／行政看護学

教授（兼担）

山本則子

講師

成瀬昂

助教

寺本千恵、岩崎りほ

特任助教

本田千可子

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。

教育

学部教育では、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。本分野では、医学部健康総合科学科の看護科学専修の学生に、在宅看護論、地域看護学、在宅看護学実習を担当し、全体で講義4単位、実習2単位の教育を行っている。大学院教育では、地域看護学特論Ⅰ、地域看護学特論Ⅱ、地域看護学演習Ⅰ、Ⅱ、同実習Ⅰ、Ⅱ、を担当し、全体で講義4単位、演習と実習8単位、合計12単位の教育を行っている。また、保健師教育課程の科目として、支援技術論Ⅰ、

支援技術論Ⅱ、公衆衛生看護学Ⅰ、公衆衛生看護学Ⅱ、公衆衛生看護学Ⅲ、行政看護学／行政看護学特論、公衆衛生看護学実習Ⅰ、公衆衛生看護学実習Ⅱ、を担当し、講義12単位、実習5単位の教育を行っている。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

1. Mitsutake S, Ishizaki T, Tsuchiya-Ito R, Teramoto C, Shimizu S, Yamaoka T,

Kitamura A, Hideki Ito. Association of pharmacological treatments for hypertension, diabetes, and dyslipidemia with health checkup participation and identification of disease control factors among older adults in Tokyo, Japan. *Preventive Medicine Reports*, 2019.

2. 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.
3. Mitsutake S, Ishizaki T, Teramoto C, Shimizu S, Ito H. Patterns of Co-Occurrence of Chronic Disease Among Older Adults in Tokyo, Japan. *Preventing Chronic Disease* 16, 2019.
4. Iwasaki R, Hirai K, Aminaka K. Why don't older persons attend senior salons? Interviews with older persons living in a rural area of Japan. *Japanese Journal of Health and Human Ecology*, 85(4): 141-149. 2019.
5. Iwasaki R, Hirai K, Kageyama T, Satoh T, Fukuda H, Kai H et al. Supporting Elder Persons in Rural Japanese Communities through Preventive Home Visits by Nursing Students: A Qualitative Descriptive Analysis of Students' Reports. *Public Health Nursing*, 36: 557-563. 2019.
6. Matsumoto H, Igarashi A, Suzuki M, and Yamamoto-Mitani N. Association between neighborhood convenience stores and independent living in older people. *Australas J Ageing*. 2019 Jan 30;38(2):116-23.
7. Son BK, Akishita M, Uchiyama E, Imaeda S, Taniguchi S, Sumikawa Y, Unyaporn S, Matsubara T, Tanaka S, Tanaka T, Otsuki T, Okata J, Iijima K. Multiple turns: Potential

-
- risk factor for falls on the way to the toilet. *Geriatr Gerontol Int.* 2019 Dec;19(12):1293-1295.
8. Yuka SUMIKAWA, Takashi NARUSE, Satoko NAGATA. Postdischarge support by discharge planning nurses for older adults at acute hospitals: A 30-day prospective observational study. *Japanese Journal of Health and Human Ecology.*85(5) 166-177. 2019.
 9. 前田明里, 永田智子. 外来看護師が患者の在宅療養支援のニーズに気づくための情報収集. *日本地域看護学会誌*, 22(3), 17-25, 2019.

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. 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*. 2019 Jan;19(1):51-55.
2. Matsumoto H, Igarashi A, Suzuki M, Yamamoto-Mitani N. Association between Japanese neighborhood convenience stores and independent living in older people. *Australasian Journal on Ageing* 2019. Jan 30. doi: 10.1111/ajag.12607.
3. Go H, Tanaka M, Yamamoto-Mitani N, Suzuki M, Kawakami A, Masaki N, Shimada M. Medication adherence among patients with chronic hepatitis receiving antiviral treatment. *Gastroenterol Nurs*. 2019 Mar/Apr;42(2):140-149.
4. Noguchi-Watanabe M, Maruyama-Sakurai K, Yamamoto-Mitani N, Matsumoto Y, Yoshie S, Iijima K, Yamanaka T, Akishita M. A community-based program promotes interprofessional collaboration among home healthcare professionals: A non-randomized controlled study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019 Jul;19(7):660-666.
5. Igarashi A, Matsumoto H, Takaoka M, Kugai H, Suzuki M, Yamamoto-Mitani N. Educational program for promoting collaboration between community care professionals and convenience stores. *Journal of Applied Gerontology*. 2019 Sep 3: 733464819871878.
6. Hama T, Takai Y, Noguchi-Watanabe M, Yamahana R, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N. Clinical practice and work-related burden among second career nurses: A cross-sectional survey. *J Clin Nurs*. 2019 Sep;28(17-18):3288-3298
7. Futami A, Noguchi-Watanabe M, Mikoshiba N, Yamamoto-Mitani N. Critical thinking disposition among hospital nurses in Japan: Impact of organizational versus personal factors. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 Oct 22:e12298. doi: 10.1111/jjns.12298.
8. Eguchi H, Kachi Y, Koga K H, Sakka M, Tokita M, Shimazu A. Validation of the Japanese version of the multidimensional measure of family supportive supervisor behaviors (FSSB-J). *Front Psychol*. 2019 Nov 22;10:2628.

-
9. Tobe H, Sakka M, Kamibeppu K. The efficacy of a resilience-enhancement program for mothers in Japan based on emotion regulation: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychology*, 2019 Nov 6;7(1):69.
 10. 二見朝子、野口麻衣子、山本則子. 看護師のクリティカルシンキングと科学的根拠の利用の関連. *日本看護科学会誌*. 2019; 39:261-269

母性看護学・助産学

教授

春名めぐみ

助教

笹川恵美

助教

米澤かおり

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。令和元年度の構成員は、教授 1 名、助教 2 名、大学院生 16 名（修士課程 10 名、博士課程 6 名）、特任研究員 1 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。

4) 就労妊婦のメンタルヘルスに関連する要因

就労妊婦のワーク・エンゲージメントに関連する要因を調べている。

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を評価し、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もしている。

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. Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Shiraishi M, Hanada N, Mori R. Guided imagery for treating hypertension in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 27; 4: CD011337
2. Hikita N, Haruna M, Matsuzaki M, Sasagawa E, Murata M, Yura A, Oidovsuren O. Is high maternal body mass index associated with caesarean section delivery in Mongolia? A prospective observational study. *Asian/Pacific Island Nursing Journal.* 2019;4(3).
3. Hikita N, Haruna M, Matsuzaki M, Sasagawa E, Murata M, Yura A,

- Oidovsuren O. Comparison of Knowledge about smoking and passive smoking and urinary cotinine levels in pregnant women and their partners in Mongolia: A cross-sectional study. *Asian/Pacific Island Nursing Journal*. 2019;4(1).
4. Yonezawa K, Haruna M. Short-term skin problems in infants aged 0–3 months affect food allergies or atopic dermatitis until 2 years of age, among infants of the general population. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15, 74.
 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*. 2019; 3:1077801219835052.
 6. Rönnerhag M, Severinsson E, Haruna M, Berggren I. Risk management-evaluation of healthcare professionals' reasoning about and understanding of maternity care. *J Nurs Manag*. 2019;Apr 5.
 7. Usui Y, Haruna M, Shimpuku Y. Validity and reliability of the Karitane Parenting Confidence Scale among Japanese mothers. *Nurs Health Sci*. 2019; doi: 10.1111/nhs.12633.
 8. Hisa K, Haruna M, Hikita N, Sasagawa E, Yonezawa K, Suto M, Ota E. Prevalence of and factors related to anemia among Japanese adult women: Secondary data analysis using health check-up database. *Sci Rep*. 2019; 19:9(1):17048.
 9. Sannomiya M, Sasagawa E, Yonezawa K, Hikita N, Haruna M. The Proportions, regulations, and training plans of male midwives worldwide: A descriptive study of 77 countries. *International Journal of Childbirth*. 2019;9(1):5–18.
 10. Kikuchi-Noguchi H, Shiraiishi M, Matsuzaki M, Haruna M. Physical activity levels in the second trimester of pregnancy and related demographic factors: A cross-sectional secondary data analysis. *Cogent Medicine*. 2019;6:1704607.
 11. 笹川恵美, 春名めぐみ, 米澤かおり, 疋田直子. 「“Care in Normal Birth” から “Intrapartum care for a positive childbirth experience” へ: WHO の正常出産ガイドラインは, どのように変わったか? (From “Care in Normal Birth” to “Intrapartum care for a positive childbirth experience” : How was the WHO guideline on normal birth changed?)」 2019; 日本助産学会誌. 33(1): 50-60.

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7、修士課程5）、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カバリー、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、ステイグマ、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. Nishi D, Imamura K, Watanabe K, Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Kawakami N. Psychological distress with and without a history of depression: Results from the World Mental Health Japan 2nd Survey (WMHJ2). *Journal of Affective Disorders*. 2020 Mar 15;265: 545-551. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.089. Epub 2019 Nov 13.
2. Nishi D, Ishikawa H, Kawakami N. Prevalence of mental disorders and mental health service use in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019 Aug; 73(8): 458-465. DOI: 10.1111/pcn.12894.
3. Fukasawa M, Kawakami N, Umeda M, Akiyama T, Horikoshi N, Yasumura S, Yabe H, Suzuki Y, Bromet EJ. Longitudinal associations of radiation risk perceptions and mental health among non-evacuee residents of Fukushima prefecture seven years after the nuclear power plant disaster. *SSM-Population Health*. 2019 Nov 29;10: 100523. DOI: 10.1016/j.ssmph.2019.100523.
4. Yasuma N, Narita Z, Sasaki N, Obikane E, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Watanabe K, Imamura K, Kawakami N, Nishi D. Psychological intervention for universal prevention of antenatal and postnatal depression among pregnant women: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Dec 1; 8(1):297. DOI: 10.1186/s13643-019-1238-7.
5. Yasuma N, Watanabe K, Iida M, Nishi D, Kawakami N. Personal values in adolescence and psychological distress in adults: A cross-sectional study based on a retrospective recall. *PLOS ONE*. 2019 Nov 21;14(11):e0225454. DOI: 10.1371/journal.pone.0225454.
6. Fukasawa M, Kawakami N, Nakayama C, Yasumura S. Relationship between use of media and radiation anxiety among the residents of Fukushima 5.5 years after the nuclear power plant accident. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2019 Nov 29; 1-8. DOI: 10.1017/dmp.2019.132.
7. Kuribayashi K, Imamura K, Watanabe K, Miyamoto Y, Takano A, Sawada U, Sasaki

- N, Suga M, Sugino A, Hidaka Y, Iida M, Sudo M, Tokita M, Kawakami N. Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) intervention on improving depressive symptoms and work-related outcomes among nurses in Japan: a protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2019 Aug 7;19(1):245. DOI: 10.1186/s12888-019-2221-5.
8. Imamura K, Tsutsumi A, Asai Y, Arima H, Ando E, Inoue A, Inoue R, Iwanaga M, Eguchi H, Otsuka Y, Kobayashi Y, Sakuraya A, Sasaki N, Tsuno K, Hino A, Watanabe K, Shimazu A, Kawakami N. Association between psychosocial factors at work and health outcomes after retirement: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Aug 27; 9(8):e030773. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030773.
 9. Watanabe K, Imamura K, Inoue A, Otsuka Y, Shimazu A, Eguchi H, Adachi H, Sakuraya A, Kobayashi Y, Arima H, Kawakami N. Measuring eudemonic well-being at work: a validation study for the 24-item The University of Tokyo Occupational Mental Health well-being scale among Japanese workers. *Ind Health*. 2020 Apr 2;58(2):107-131. DOI: 10.2486/indhealth.2019-0074. Epub 2019 Aug 1.
 10. Yasuma N, Watanabe K, Matsunaga A, Nishi D, Kawakami N. Personal values in adolescence and suicidality: a cross-sectional study based on a retrospective recall. *BMC Psychiatry*. 2019 Jul 9; 19(1): 214. DOI: 10.1186/s12888-019-2194-4.
 11. Komase Y, Watanabe K, Imamura K, Kawakami N. Effects of a newly developed gratitude intervention program on work engagement among Japanese workers: a pre- and post-test study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2019 Sep;61(9): e378-e383. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001661.
 12. Morita Y, Miyamoto Y, Takano A, Kawakami N, Coulombe S. Reliability and validity of the Japanese version of the Mental Health Self-management Questionnaire among people with mental illness living in the community. *BMC Psychology*. 2019 22;7(1):30. DOI: 10.1186/s40359-019-0301-4.
 13. Imamura K, Tran TTT, Nguyen HT, Kuribayashi K, Sakuraya A, Nguyen AQ, Bui TM, Nguyen QT, Nguyen KT, Nguyen GTH, Tran XTN, Truong TQ, Zhang MWB, Minas H, Sekiya Y, Sasaki N, Tsutsumi A, Kawakami N. Effects of two types of smartphone-based stress management programmes on depressive and anxiety symptoms among hospital nurses in Vietnam: a protocol for three-arm randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 Apr 8; 9(4):e025138. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025138.
 14. Yasuma N, Watanabe K, Nishi D, Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Umeda M, Sampson L, Galea S, Kawakami N. Urbanization and Internet addiction in a nationally representative sample of adult community residents in Japan: A cross-sectional, multilevel study. *Psychiatry research*. 2019 Mar; 273:699-705. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.01.094. Epub 2019 Jan 30.
 15. Miki T, Eguchi M, Kuwahara K, Kochi T, Akter S, Kashino I, Hu H, Kurotani K, Kabe I, Kawakami N, Nanri A, Mizoue T. Breakfast consumption and the risk of depressive symptoms: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Research*. 2019 Mar; 273:551-558. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.01.069. Epub 2019 Jan 24.

-
16. Chiba R, Umeda M, Goto K, Miyamoto Y, Yamaguchi S. Factors related to recovery knowledge and attitudes among professionals in mental health in Japan. *Japan Journal of Nursing Science*, 2019 Aug 27; e12295. DOI:10.1111/jjns.12295
 17. Nakanishi M, Miyamoto Y, Nakashima T, Shindo Y, & Nishida A. Care preferences of healthy, middle - aged adults in Japan and the USA if they acquired dementia: A cross - sectional observational study. *Geriatrics & Gerontology International*, 2019 Jul 7; 19(8), 829-833. DOI:10.1111/ggi.13729
 18. 杉野敦, 佐瀬満雄, 宮本有紀. 精神科病棟における隔離・身体拘束を減らす取り組みの定着プロセス. *精神科看護*. 2019; 46(7): 62-69.

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)寄付講座、アドバンストスキンケア寄付講座、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となる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。

当分野の令和元年度構成員は、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7、大学院生18(修士8、博士後期10)、学部生2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。令和元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、看護の視点を生かした病院経営、看護の実践を支えるための医療システムの活用、患者の生活を支える機器・製品の開発の現場を見学した。

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理学を理解する」である。令和元年度の主な内容は、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、看護薬理学であった。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。令和元年度の主な内容は、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際を理解する」である。令和元年度の主な内容は、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、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。令和元年度は、看護理工学の必要性と意義、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。令和元年度は、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

令和元年度の実績は以下の通りである(2題)。
“車いす使用者のための体重測定・体脂肪率推定法の開発”

“サーモグラフィで捉えた褥瘡の温度分布と治癒過程の関係”

なお、これらの論文のうち“車いす使用者のための体重測定・体脂肪率推定法の開発”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。令和元年度の内容(講義タイトル)は、①エコー検査 UPDATE・頭頸部領域ハンズオン、②摂食嚥下障害、③創傷治癒・たんぱく合成の生化学、がん患者の栄養管理、④細胞はどのように力を感じているか、⑤周麻酔期看護師の活動と皮膚に関する研究、⑥加齢と皮膚の健康にどう取り組むか?、⑦看護基礎教育のイノベーション『在宅看護論から地域・在宅看護論へ』から考える、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。令和元年度の主な内容は、①皮膚の構造と機能、創傷治癒と管理、②生物学研究の基礎と創傷看護学への応用、③工学研究の基礎と創傷看護学への応用、④超音波画像診断技術の基礎と創傷看護学への応用、⑤褥瘡の基礎と看護学の取り組み、であった。

4) 「創傷看護学特論Ⅱ」(A2, 2単位)

本特論の目標は、各論について基礎研究から実践までを含んだ最新の知見を学び、また討議を通じて創傷看護学に対する科学的思考能力を身に着けることである。若手研究者育成を目指した日本で唯一の看護学研究センターである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 ケアイノベーション創生部門に所属する多分野の研究者が各分野における取り組みを紹介し、討議を行った。

5) 修士論文

令和元年度の実績は以下の通りである(5題)。
“Reliability and validity of skin blotting examination for non-invasive assessment of the physiological status of the skin”

“Developing a pressure ulcer monitoring tool using electrical impedance tomography and spectroscopy: Phantom study and preliminary human trial”

“Incidence, characteristics and timing of peripheral intravenous catheter failure in patients receiving chemotherapy with hematological malignancy; a prospective descriptive study”

“Polymorphism analysis of candidate risk genes for pressure ulcers in older Japanese patients: A cross-sectional study at a long-term care hospital”

“Skin characteristics associated with foot callus

in people with diabetes: A cross-sectional study focused on adhesion molecules in corneocytes”

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。

令和元年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7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」の研究方法论を、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、令和元年9月に、Nottingham Trent University で開催された International summer school に参加し、世界各国の創傷分野における最新の研究や教育方法に関する講義や活発な意見交換を行った。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、教室主任は令和元年度現在、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。これまでの異分野融合研究のグローバル展開に関する研究活動が評価され、American Academy of Nursing の Fellow（FAAN）に推戴された。

以下、当教室で令和元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
- ・スキンプロテクト法による皮膚の生理機能推定方法の確立
- ・バイオフィーム検出方法の開発
- ・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
- ・特定行為研修修了者の行為実践によるアウトカム評価

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。

- ・The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association Best Oral Award
Nakagami G, Sanada H, Mori Y, Minematsu T, Kitamura A. Biofilm-based wound care system for treating chronic wounds. 2019. (The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan, 22nd Nov)
- ・The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association Best Moderated Poster Award
Nakai A, Tsukatani T, Tamai N, Urai T, Mori Y, Weijie K, Minematsu T, Takada C, Sanada H. Relationship between type IV collagen positivity via skin blotting and conventional risk factors of skin tears. 2019. (The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan, 22nd Nov)
- ・The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association Best Moderated Poster Award
Minematsu T, Tsukatani T, Weijie K, Nakai A, Tomida S, Nakagami G, Sanada H. Intra-rater reliability of albumin measurement by skin blotting in healthy volunteers. 2019. (The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan, 22nd Nov)
- ・第21回日本褥瘡学会学術集会 最優秀演題賞
前田 智徳, 玉井 奈緒, 峰松 健夫, 野口 博史, 仲上 豪二郎, 藪中 幸一, 真田 弘美. 車いすバスケットボールアスリートにおける競技時殿部圧力と褥瘡との関係. 日本褥瘡学会誌. 2019;21(3):309. (第21回日本褥瘡学会学術集会, 京都, 8月23日)
- ・第28回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会 優秀賞
峰松 健夫, 尾形 道隆, 玉井 奈緒, 藪中 幸一, 前田 智徳, 仲上 豪二郎, 野口 博史, 真田 弘美. 車椅子バスケットボール選手における深部組織傷害の実態: 深部組織傷害に関連する皮膚特性. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 2019;23(2):242. (第28回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会, 奈良, 5月25日)
- ・2019年度グッドデザイン賞
臺美佐子, 株式会社ベータープラス, 吉田司株式会社, 村山祐子. リンパ浮腫弾性ストッキング クールララ

出版物等

1. 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*. 2019;19(2):135-40.
2. 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. *Neurourology Urodynamics*. 2019;38(2):757-63.
 3. Fujimura T, Igawa Y, Aizawa N, Niimi A, Yamada Y, Sugihara T, Kamei J, Sato Y, Matsunaga A, Yoshida M, Shinoda Y, Fukuhara H, Nakagawa T, Homma Y, Kume H. Longitudinal change of comprehensive lower urinary tract symptoms and various types of urinary incontinence during robot-assisted radical prostatectomy. *Neurourology Urodynamics*. 2019 Apr;38(4):1067-1075.
 4. 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*. 2019;6(1):33-40. [doi]
 5. 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.
 6. Kunimitsu M, Nakagami G, Kitamura A, Mugita Y, Akamata K, Sasaki S, Hayashi C, Mori Y, Sanada H. The combination of high bacterial count and positive biofilm formation is associated with the inflammation of pressure ulcers. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2019;6:1-7.
 7. 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, interleukin-1 α , vascular endothelial growth factor C, and heat shock protein 90 α : A pilot study. *Journal of Tissue Viability*. 2019; 28(2):87-93.
 8. Takehara K, Oe M, Ohashi Y, Tsunemi Y, Kadowaki T, Sanada H. Differences between subjective and objective symptoms of the foot in patients with diabetes. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*. 2019;46(2):113-6.
 9. Kumagai A, Ohno N, Miyati T, Okuwa M, Nakatani T, Sanada H, Sugama J. Investigation of effects of urethane foam mattress hardness on skin and soft tissue deformation in the prone position using magnetic resonance imaging. *Journal of Tissue Viability*. 2019;28(1):14-20.
 10. Dai M, Nakagami G, Sugama J, Kobayashi N, Kimura E, Arai Y, Sato A, Mercier G, Moffatt C, Murray S, Sanada H. The prevalence and functional impact of chronic edema and lymphedema in Japan: LIMPRINT Study. *Lymphatic Research and Biology*. 2019;17(2):195-201.
 11. Noyori S, Nakagami G, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Unintentional body movement parameters and pulse rate variability parameters are associated with the desire to void. *Medical Engineering & Physics*. 2019; 68:116-21.
 12. Kitamura A, Yoshimura M, Nakagami G, Yabunaka K, Sanada H. Changes of tissue images visualised by ultrasonography in the process of pressure ulcer occurrence. *Journal of Wound Care*. 2019;28(sup4):18-22.
 13. Mori Y, Nakagami G, Kitamura A, Minematsu T, Kinoshita M, Suga H, Kurita HM, Kawasaki A, Sanada H. Effectiveness of biofilm-based wound care system on

- wound healing in chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2019;27(5):540-7.
14. Takahashi T, Murayama R, Yabunaka K, Tanabe H, Sanada H. Using tablet-type ultrasonography to assess peripheral veins for intravenous catheterization: A pilot study. *Journal of the Association for Vascular Access*. 2019;24(3):1-6.
 15. Goto T, Nakagami G, Minematsu T, Shinoda M, Sanada H. Applicability of the von Frey test to the measurement of mechanical withdrawal threshold on full-thickness cutaneous wounds in rats. *Journal of Wound Care*. 2019;28(11):762-72.
 16. Goto T, Nakagami G, Minematsu T, Tomida S, Shinoda M, Iwata K, Sanada H. Topically injected adrenocorticotrophic hormone induces mechanical hypersensitivity on a full-thickness cutaneous wound model in rats. *Experimental Dermatology*. 2019; 28(9):1010-6.
 17. Matsumoto M, Tsutaoka T, Yabunaka K, H, a M, Yoshida M, Nakagami G, Sanada H. Development and evaluation of automated ultrasonographic detection of bladder diameter for estimation of bladder urine volume. *PLOS ONE*. 2019;14(9):e0219916.
 18. Kitamura A, Minematsu T, Nakagami G, Miyagaki T, Sasaki S, Hayashi C, Sanada H. Assessing subclinical inflammation by peroxidase detection in patients with pressure ulcers. *Journal of Wound Care*. 2019;28(9):586-91.
 19. Nakagami G, Gregory S, Kitamura A, Minematsu T, Akamata K, Suga H, Kurita M, Hayashi C, Sanada H. Rapid detection of biofilm by wound blotting following sharp debridement of chronic pressure ulcers predicts wound healing: A preliminary study. *International Wound Journal*. 2019;17(1):191-6.
 20. Takahashi T, Minematsu T, Murayama R, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Catheter tips are a possible resource for biological study on catheter failure. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2019;13(5):280-7.
 21. Okawa Y, Fukudo S, Sanada H. Specific foods can reduce symptoms of irritable bowel syndrome and functional constipation: a review. *BioPsychoSocial Medicine*. 2019;13:10.
 22. Abe-Doi M, Murayama R, Yabunaka K, Tanabe H, Komiyama C, Sanada H. Ultrasonographic assessment of an induration caused by extravasation of a non-vesicant anti-cancer drug: A case report. *Medicine*. 2019;98(14):e15043.
 23. Astrada A, Nakagami G, Suriadi, Sanada H. Successful wound treatment of a diabetic foot ulcer exposing bone with Trigona honey: a case study. *Journal of Wound Care*. 2019;28(Sup12):S4-S8.
 24. Noguchi H, Koyano Y, Mori H, Komiyama C, Sanada H, Mori T. Exploration of communication robot use for older patients in an acute hospital based on case trials. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2019;6(2):70-82.
 25. Murayama R, Oya M, Abe-Doi M, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Characteristics of subcutaneous tissues at the site of insertion of peripheral infusion in patients undergoing paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2019;13(5):288-93.
 26. 横野知江, 真田弘美, 須釜淳子, 中山和弘, 河合薫, 紺家千津子, 松井優子, 木下幸子, 佐藤文, 溝上祐子. 褥瘡管理を行う皮膚・排泄ケア認定看護師の調整力およびストレスマネジメント力向上を目的としたEラーニングプログラムの有効性の検討. 一般社団法人日本創傷・オストミー・失禁管理学会会誌. 2019; 22(4):345-56.

-
27. 佐々木早苗, 大江真琴, 小柳礼恵, 河崎明子, 林千恵子, 仲上豪二郎, 真田弘美. 褥瘡ハイリスク患者における褥瘡発生部位とハイリスク要因: カルテ調査. 日本褥瘡学会誌. 2019; 21(4):453-7.
 28. 玉井奈緒, 三浦由佳, 松本勝, 高田千嘉, 真田弘美. エコーを用いた排尿管理教育プログラム履修後の膀胱像の信頼性: 看護師 1 名の達成度の報告. 日本老年泌尿器科学会誌. 2019; 32(2):46-51.

国際保健政策学

教授

橋爪 真弘

助教

ラハマン・ミザヌール

特任助教

野村 周平

アラム・アシュラフル

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

沿革と組織の概要

国際保健政策学教室は2008年10月に渋谷健司教授が就任、2019年4月にロンドン大学に転任した後、2019年10月に橋爪真弘教授が教室主任に就任した。2020年3月現在の構成員は、教授 [橋爪真弘]、助教 [ラハマン・ミザヌール]、特任助教 [野村周平、アラム・アシュラフル]、研究員5名、非常勤講師10名、博士課程学生14名、修士課程学生8名である。

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意識して行われている。

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、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。

2019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

主な研究課題

- 環境疫学研究
環境と人間の健康に対する理解を深め、健康状態を規定する環境因子や人間の行動様式などとの関連について環境疫学的方法論を用いて解明することを目指す。世界各地の気象・海洋、土地利用、住環境などの環境データを収集し、疾患データと連結した統合データベースを用いて、データ解析を行う。
- 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

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

野村周平、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

野村周平、日本の大気汚染と健康 wellbeing への影響、ダイソンテクノロジー共同研究、主任研究者

ラハマン・ミジャーヌール、テクノロジーをベースとした周産期ケアの革新的なソリューション: ネットワークメタ解析、Oxford Policy Management 受託研究、主任研究者

ラハマン・ミジャーヌール、バングラデシュにおける出産前・出産時ケアへの SMS (ショートメッセージ) 介入: ランダムクラスターコントロール、科学研究費助成事業 (若手研究)、主任研究者

橋爪真弘、地球温暖化による超過死亡推定・多国間

共同環境疫学研究、科学研究費補助金基盤研究 (B)一般、主任研究者

渋谷健司、ユニバーサルヘルスカバレッジにおける民間医療セクターの役割：アジアにおけるチャレンジ、世界保健機関受託研究、主任研究者

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、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

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. Yoneoka D, Nomura S, Kurotani K, Tanaka S, Nakamura K, Uneyama H, Hayashi N, Shibuya K. Does Japan's national nutrient-based dietary guideline improve lifestyle-related disease outcomes? A retrospective observational cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0224042.
2. Khaing HT, Nomura S, Yoneoka D, Ueda P, Shibuya K. Risk factors and regional variations of malnutrition among children under 5 in Myanmar: cross-sectional analyses at national and subnational levels. *BMJ Open*. 2019;9:e030894.
3. Yamamoto K, Nomura S, Tsubokura M, et al. Internal exposure risk due to radiocesium and the consuming behaviour of local foodstuffs among pregnant women in Minamisoma City near the Fukushima nuclear power plant: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2019;9:e023654.
4. Hasegawa M, Murakami M, Nomura S, Takebayashi Y, Tsubokura M. Worsening Health Status among Evacuees: Analysis of Medical Expenditures after the 2011 Great East Japan Earthquake and Nuclear Disaster in Fukushima. *Tohoku J. Exp. Med.* 2019, 248, 115-123
5. Nomura S, Matsuzaki Y, Sato Y, Takasaki J, Sonoda Y, Shimmura H, Kodama Y. A Comparative Survival Analysis Between Evacuees and Nonevacuees Among Dialysis Patients in Fukushima Prefecture After Japan's 2011 Fukushima Nuclear Incident. *Disaster Med Public Health Prep*. 2019;1-7.
6. Zhang C, Rahman MS, Rahman MM, Yawson AE, , Shibuya K. Trends and projections of universal health coverage indicators in Ghana, 1995-2030: a national and subnational study. *PLoS ONE*. 2019; 14(5): e0209126.
7. Nomura S, Oikawa T, Tsubokura M. Low dose from external radiation among returning residents to the former evacuation zone in Minamisoma City, Fukushima Prefecture. *J Radiol Prot* . 2019; 39(2): 548-563.
8. Yang JJ, Yu D, Wen W, Saito E, Rahman MS, Shu XO et al. Association of diabetes with all-cause and cause-specific mortality in Asia: a pooled analysis of more than 1 million participants. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e192696.
9. Ghaznavi C, Sakamoto H, Yoneka D, Nomura S, Shibuya K, Ueda P. Trends in heterosexual inexperience among young adults in Japan: analysis of national surveys, 1987 - 2015. *BMC Public Health*.

-
- 2019; 19:355.
10. Yang JJ, Yu D, Wen W, Shu XO, Saito E, Rahman MS, Gupta et al. Tobacco Smoking and Mortality in Asia: A Pooled Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2019; 2(3), e191474-e191474.
 11. Amimo F, Moon TD, Magit A, Sacarlal J, Lambert B, Nomura S. Trends in comparative efficacy and safety of malaria control interventions for maternal and child health outcomes in Africa: a study protocol for a Bayesian network meta-regression exploring the effect of HIV and malaria endemicity spectrum. *BMJ Open*. 2019; 9(2): e024313.
 12. Nishikawa Y, Tsubokura M, Takahashi Y, Nomura S, Ozaki A, Kimura Y, Morita T, Sawano T, Oikawa T, Nakayama T. Change of access to emergency care in a repopulated village after the 2011 Fukushima nuclear disaster: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2019; 9(2):e023836.
 13. Tanaka S, Sawada N, Yamaji T, Goto A, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Female reproductive factors and risk of lymphoid neoplasm: The Japan Public Health Center - based Prospective Study. *Cancer Science*. 2019. Online first.
 14. Sakamoto H, Lee S, Ishizuka A, Hinoshita E, Hori H, Ishibashi N, Komada K, Norizuki M, Katsuma Y, Akashi H, Shibuya K. Challenges and opportunities for eliminating tuberculosis - leveraging political momentum of the UN high-level meeting on tuberculosis. *BMC Public Health*. 2019;19:76.

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索し、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。2019年4月時点の構成員は、教授1名、助教3名、秘書3名、非常勤講師12名、博士課程19名、修士課程19名、客員研究員38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. Miller R, Tomita Y, Ong KIC, Shibamura A, Jimba M. Mental well-being of international migrants to Japan: a systematic review. *BMJ Open*. 2019 Nov 3;9(11):e029988.
2. Carandang RR, Shibamura A, Kiriya J, Vardeleon KR, Marges MA, Asis E, Murayama H, Jimba M. Leadership and Peer Counseling Program: Evaluation of Training and Its Impact on Filipino Senior Peer Counselors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 24;16(21).
3. Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, Khan MA, Hasan SMT, Iwata T, Shimizu H, Jimba M, Hayakawa S, Maneeakarn N, Ushijima H. Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh. *Infect Genet Evol*. 2019 Oct 17;77:104055.
4. Carandang RR, Asis E, Shibamura A, Kiriya J, Murayama H, Jimba M. Unmet Needs and Coping Mechanisms Among Community-Dwelling Senior Citizens in the Philippines: A Qualitative Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 4;16(19).
5. Dhital R, Shibamura A, Miyaguchi M, Kiriya J, Jimba M. Effect of psycho-social support by teachers on improving mental health and hope of adolescents in an earthquake-affected district in Nepal: A

- cluster randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019 Oct 1;14(10):e0223046.
6. Jimba M, Fujimura MS, Ong KIC. [Correspondence] Developing country: an outdated term in *The Lancet*. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):918.
 7. Okawa S, Gyapong M, Leslie H, Shibamura A, Kikuchi K, Yeji F, Tawiah C, Addei S, Nanishi K, Oduro AR, Owusu-Agyei S, Ansah E, Asare GQ, Yasuoka J, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. Effect of continuum-of-care intervention package on improving contacts and quality of maternal and newborn healthcare in Ghana: a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 Sep 11;9(9):e025347.
 8. Lin RT, Chien LC, Jimba M, Furuya S, Takahashi K. Implementation of national policies for a total asbestos ban: a global comparison. *Lancet Planet Health*. 2019 Aug;3(8):e341-e348.
 9. Dhital R, Silwal RC, Simkhada P, Teijlingen EV, Jimba M. Assessing knowledge and behavioural changes on maternal and newborn health among mothers following post-earthquake health promotion in Nepal. *PLoS One*. 2019 Jul 25;14(7):e0220191.
 10. Adjei KK, Kikuchi K, Owusu-Agyei S, Enuameh Y, Shibamura A, Ansah EK, Yasuoka J, Poku-Asante K, Okawa S, Gyapong M, Tawiah C, Oduro AR, Sakeah E, Sarpong D, Nanishi K, Asare GQ, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. Women's overall satisfaction with health facility delivery services in Ghana: a mixed-methods study. *Trop Med Health*. 2019 Jul 5;47:41.
 11. Takeuchi H, Khan MA, Ahmad SM, Hasan SMT, Alam MJ, Takanashi S, Hore SK, Yeasmin S, Jimba M, Iwata T. Concurrent decreases in the prevalence of wheezing and *Ascaris* infection among 5-year-old children in rural Bangladesh and their regulatory T cell immunity after the implementation of a national deworming program. *Immun Inflamm Dis*. 2019 Sep;7(3):160-169.
 12. Jimba M, Fujimura MS, Ong KIC. [Correspondence] How can we avoid making universal health coverage a white elephant? *Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2394.
 13. Shrestha RM, Ghimire M, Shakya P, Ayer R, Dhital R, Jimba M. School health and nutrition program implementation, impact, and challenges in schools of Nepal: stakeholders' perceptions. *Trop Med Health*. 2019 May 14;47:32.
 14. Kosugi H, Shibamura A, Kiriya J, Wafula SW, Jimba M. Consistent condom use among highly effective contraceptive users in an HIV-endemic area in rural Kenya. *PLoS One*. 2019 May 6;14(5):e0216208.
 15. Okawa S, Win HH, Leslie HH, Nanishi K, Shibamura A, Aye PP, Jimba M. Quality gap in maternal and newborn healthcare: a cross-sectional study in Myanmar. *BMJ Glob Health*. 2019 Mar 19;4(2):e001078.
 16. Sakuma S, Yasuoka J, Phongluxa K, Jimba M. Determinants of continuum of care for maternal, newborn, and child health services in rural Khammouane, Lao PDR. *PLoS One*. 2019 Apr 23;14(4):e0215635.
 17. Saw YM, Than TM, Thaung Y, Aung S, Wen-Shuan Shiao L, Win EM, Khaing M, Tun NA, Iriyama S, Win HH, Sakisaka K, Jimba M, Hamajima N, Saw TN. Myanmar's human resources for health: current situation and its challenges. *Heliyon*. 2019 Mar 27; 5(3): e01390.
 18. Okawa S, Win HH, Leslie HH, Nanishi K, Shibamura A, Aye PP, Jimba M. Quality gap in maternal and newborn healthcare: a cross-sectional study in Myanmar. *BMJ Glob Health*. 2019 Mar 19;4(2):e001078.

19. Okawa S, Win HH, Nanishi K, Shibanuma A, Aye PP, Saw TN, Jimba M. Advice on healthy pregnancy, delivery, motherhood and information on non-communicable diseases in the maternal care programme in Myanmar: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Mar 30;9(3):e025186.
20. Sarhan BAM, Kitamura A, Fujiya R, Jimba M, Giacaman R. Perceptions of adolescent health literacy in the Palestinian social context: a qualitative study. *Japanese Journal of Health Education and Promotion*. 2019;27(1):29-42.
21. Ong KIC, Iwagami M, Araki H, Khattignavong P, Soundala P, Keomalaphet S, Prasayasith P, Lorpachan L, Xangsayalath P, Pongvongsa T, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S, Jimba M. Prevalence of G6PD Viangchan variant in malaria endemic areas in Lao PDR: an implication for malaria elimination by 2030. *Malar J*. 2019 Mar 12;18(1):75.
22. Yasukawa K, Sawada T, Hashimoto H, Jimba M. [Correspondence] Health-care disparities for foreign residents in Japan. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):873-874.
23. Pokhrel KN, Pokhrel KG, Sharma VD, Poudel KC, Neupane SR, Mlunde LB, Jimba M. Mental health disorders and substance use among people living with HIV in Nepal: their influence on non-adherence to anti-retroviral therapy. *AIDS Care*. 2019 Mar 5:1-9.
24. Carandang RR, Shibanuma A, Kiriya J, Asis E, Chavez DC, Meana M, Murayama H, Jimba M. Determinants of depressive symptoms in Filipino senior citizens of the community-based ENGAGE study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019 Feb 19;82:186-191.
25. Takahashi K, Jimba M. In Memoriam: Professor Takusei Umenai (1941-2018): Hi, Let's Create a Novel Paradigm for Health Science! *Asia Pac J Public Health*. 2019 Feb 22:1010539519832477.
26. Thandar MM, Kiriya J, Shibanuma A, Ong KIC, Tin KN, Win HH, Jimba M. Women's knowledge on common non-communicable diseases and nutritional need during pregnancy in three townships of Ayeyarwaddy region, Myanmar: a cross-sectional study. *Trop Med Health*. 2019 Jan 29;47:12.
27. Natukunda J, Kirabira P, Ong KIC, Shibanuma A, Jimba M. Virologic failure in HIV-positive adolescents with perfect adherence in Uganda: a cross-sectional study. *Trop Med Health*. 2019;47:8.
28. Shrestha S, Shibanuma A, Poudel KC, Nanishi K, Koyama Abe M, Shakya SK, Jimba M. Perceived social support, coping, and stigma on the quality of life of people living with HIV in Nepal: a moderated mediation analysis. *AIDS Care*. 2019; 31(4): 413-420.

人類遺伝学

教授

藤本明洋

准教授

馬淵昭彦

助教

嶋多美穂子

特任研究員

James Wong Jing Hao、Saeideh ASHOURI

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

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。令和元年度の構成員は、教授、准教授、助教1、特任研究員2、のほか、他学の大学院生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

人類遺伝学は、ヒトの遺伝と多様性を対象とする学問分野である。人類遺伝学では、遺伝の分子機構や人類進化史の解明、疾患感受性遺伝子や難病

の原因遺伝子同定、癌のゲノム解析による発癌メカニズム解明、などのヒトゲノムに関する様々なテーマの研究が行われる。また、これらの研究の成果は、疾患の治療や診断などにも関わり実用的な意義もある。近年の遺伝子解析技術の著しい発展により、膨大なデータが得られるようになった。今後も、ヒトのゲノムや転写産物などの多様な大量データが産出されるとともに社会実装が進み、人類遺伝学は、基礎、応用の両面において重要性を増すと考えられる。人類遺伝学教室では、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームデータの解析から、ヒトゲノムの遺伝的多様性や変異の同定、それらの機能的意義の解明、疾患研究への応用を目指した研究を行なっている。特に実験と情報解析を用いたアプローチで人類遺伝学における様々な問題を解決していこうと考えている。

具体的には、下記のテーマで研究を行っている。

- 1) 未発見の遺伝的多様性の検出と疾患研究への応用
- 2) がんの原因遺伝子と治療標的の探索研究
- 3) 遺伝情報を用いた人類集団史の解明
- 4) エピゲノム解析疾患関連要因の探索

出版物等

1. Fujimoto A*, Fujita M, Hasegawa T, Wong JH, Maejima K, Oku-Sasaki A, Nakano K, Shiraishi Y, Miyano S, Yamamoto G, Akagi K, Imoto S, and Nakagawa H (2020) Comprehensive Analysis of Indels in Whole-genome Microsatellite Regions and Microsatellite Instability across 21 Cancer Types. *Genome Research* 30:334–34
2. The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. (2020) Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 578: 82-93.
3. Shimada M, Miyagawa T, Takeshima A, Kakita A, Toyoda H, Niizato K, Oshima K, Tokunaga K, and Honda M (2020) Epigenome-wide association study of narcolepsy-affected lateral hypothalamic brains, and overlapping DNA methylation profiles between narcolepsy and multiple sclerosis. *Sleep* 43.
4. Mizuno K, Akamatsu S, Sumiyoshi T, Wong J1. Mizuno K, Akamatsu S, Sumiyoshi T, Wong JH, Fujita M, Maejima K, Nakano K, Ono A, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Yamaue H, Chayama K, Inoue T, Ogawa O, Nakagawa H and Fujimoto A* (2019) eVIDENCE: a practical variant filtering for low-frequency variants detection in cell-free DNA. *Sci Rep* 9: 15017
5. Wong JH, Shigemizu D, Yoshii Y, Akiyama S, Tanaka A, Nakagawa H, Narumiya S, Fujimoto A* (2019) Identification of intermediate-sized deletions and inference of their impact on gene expression in a human population. *Genome Medicine* 11:44

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、事務補佐員1、研究補助員1、非常勤講師17、客員研究員15、大学院生8(うち外国人留学生1名)、研究生1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主にアジア諸国(インドネシア、ベトナム、ラオス、タイ、ミャンマー、バングラデシュ、台湾、中国、モンゴル)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病態の解明、治療の開発
- (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. Fujii H, Harada S, Yoshikawa T, Yamada S, Omura N, Shibamura M, Inagaki T, Kato H, Hukushi S, Saijo M. Differences in the likelihood of acyclovir resistance-associated mutations in the thymidine kinase genes of herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2019; 63(5): e00017-19.
2. Hoque SA, Iizuka I, Kobayashi M, Takanashi S, Anwar KS, Islam MT, Hoque SA, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H. Determining effectiveness of rotavirus vaccine by immunochromatography and reverse transcriptase polymerase chain reaction: A comparison. *Vaccine* 2019; 37(39): 5886-5890.
3. Hoque SA, Thongprachum A, Takanashi S, Mostafa SM, Saito H, Anwar KS, Nomura A, Hoque SA, Begum R, Sultana UN, Hossain T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H. Alarming situation of spreading enteric viruses through sewage water in Dhaka city: Molecular epidemiological evidences. *Food and Environmental Virology* 2019; 11(1): 65-75.
4. Kaneko M, Takanashi S, Inoue M, Sakiyama H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection of mutations in the VP7 gene of vaccine-derived strains shed by monovalent rotavirus vaccine recipients. *Access Microbiology* 2019; acmi.0.000033
5. Kawata K, Hikita T, Takanashi S, Hikita H, Ogita K, Okitsu S, Hoque SA, Phan TG, Ushijima H. Diagnosis of acute

- gastroenteritis with immunochromatography and effectiveness of rotavirus vaccine in a Japanese clinic. *Access Microbiology* 2019; acmi.0.000085.
6. Kobayashi Y, Kanazawa H, Hoshino A, Takamatsu R, Watanabe R, Hoshi K, Ishii W, Yahikozawa H, Mizuguchi M, Sato S. Acute necrotizing encephalopathy and a carnitine palmitoyltransferase 2 variant in an adult. *Journal of Clinical Neuroscience* 2019; 61: 264-266.
 7. Kondo T, Niida Y, Mizuguchi M, Nagasaki Y, Ueno Y, Nishimura A. Autopsy case of right ventricular rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Legal Medicine (Tokyo)*. 2019; 36: 37-40.
 8. Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, Endo M, Yonemura M, Kubota M. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain and Development* 2019; 41(1): 1-10.
 9. Nguyen TQN, Doan NMT, Trinh HT, Mizuguchi M. Novel mutation in EFCAB7 alters expression and interaction of Ellis-van Creveld ciliary proteins. *Congenital Anomalies (Kyoto)*. 2019; 59(2): 49-50.
 10. Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, Khan MA, Hasan SMT, Iwata T, Shimizu H, Jimba M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh. *Infection, Genetics and Evolution* 2020; 77: 104055.
 11. Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. *Brain and Development* 2019; 41(10): 862-869.
 12. Takeuchi H, Khan MA, Zaman K, Takanashi S, Hasan SMT, Yunus M, Iwata T. Classification of wheezing children in rural Bangladesh by intensity of *Ascaris* infection, total and specific IgE levels, history of pneumonia, and other risk factors. *Journal of Immunology Research* 2019; 2019: 4236825.
 13. Takeuchi H, Khan MA, Ahmad SM, Hasan SMT, Alam MJ, Takanashi S, Hore SK, Yeasmin S, Jimba M, Iwata T. Concurrent decreases in the prevalence of wheezing and *Ascaris* infection among 5-year-old children in rural Bangladesh and their regulatory T cell immunity after the implementation of a national deworming program. *Immunity, Inflammation and Disease* 2019; 7(3): 160-169.
 14. Vlasova AN, Takanashi S, Miyazaki A, Rajashekara G, Saif LJ. How the gut microbiome regulates immune responses to viral vaccines. *Current Opinion in Virology* 2019; 37: 16-25.

人類生態学分野

教授

梅崎昌裕

准教授

小西祥子

助教

小坂理子、高安伶奈

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4月15日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のち、2018年1月1日付で梅崎昌裕教授が就任した。2018年6月1日付で就任した小西祥子准教授は、妊孕力および出生力と環境要因との関わりについて、人口学や環境科学、人類学、社会学といった関連分野を横断する研究を実施している。

2019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ることで研究を行う。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。2019年度は、基礎情報の更新のほか、food insecurity に関する質問紙調査をおこなった。また、小児の経時的な成長記録を得て分析をした。

5. 技術・環境・妊孕力に関する学際研究

日本において世界でもっとも多くの不妊治療が行われている。その理由の1つとして、技術革新および環境化学物質が不妊症を増加させた可能性についてデータを収集、分析するプロジェクトを開始した。

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この考えに疑問が呈されている。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。母体から胎児への細菌伝播はその後の免疫機能の発達に大きく関連していることが報告されており、胎児マイクロバイームも潜在的に母体や胎児の免疫に影響している可能性がある。

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

学童の低栄養に関連する要因として、身体活動や食物摂取、衛生環境、両親の属性、food insecurity などを探索的に分析し、論文にまとめた。

12. マウス一生にわたる腸内細菌叢の変遷プロジェクト

腸内細菌と老化については、異なる年齢の人々の平均的な菌叢から議論されてきたが、同一個体の腸内細菌を長期にわたって観測した研究は殆ど行われてこなかった。マウスを用いて生後直後から死亡直前までの腸内細菌を調べる実験を行い、妊娠や寿命等に関わる腸内細菌の変化を明らかにした。

出版物等

1. Horwood PF, Tarantola A, Navarro S, Goarant C, Matsui M, Klement E et al. Health challenges of the Pacific region: Insights from history, geography, social determinants, genetics and the microbiome. *Front Immunol.* 1999. doi: 10.3389/fimmu.2019.02184
2. Wai KM, Umezaki M, Mar O, Umemura M, Chiho Watanabe. Arsenic exposure through drinking water and oxidative stress status: A cross-sectional study in Ayeyarwaddy region, Myanmar. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;54:103-9.
3. Wai KM, Ser PH, Ahmad SA, Yasmin R, Ito Y, Konishi S et al. In-utero arsenic exposure and growth of infants from birth to 6 months of age: a prospective cohort study in rural Bangladesh. *Int J Environ Health Res.* 2019;1-14.
4. Mizuno Y, Konishi S, Imai H, Fujimori E, Kojima N, Yoshinaga J. Cadmium exposure and blood telomere length in female

-
- university students in Japan. *Biol Trace Elem Res.* 2019;192:98-105.
5. Khan R, Konishi S, Ng CFS, Umezaki M, Kabir AF, Tasmin S, Watanabe C. Association between short-term exposure to fine particulate matter and daily emergency room visits at a cardiovascular hospital in Dhaka, Bangladesh. *Sci Total Environ.* 2019;646:1030-6.

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2 (是沢千鶴子、弓削節子)と大学院生(博士課程9、修士課程2)、客員研究員9、研究生2、短期研究研修生1、特別研究学生1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。

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、タンパク質生合成、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. Nakada-Tsukui K, Watanabe N, Maehama T, Nozaki T. Phosphatidylinositol Kinases and Phosphatases in *Entamoeba histolytica*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Jun 6;9:150. doi: 10.3389/fcimb.2019.00150. PMID: 31245297; PMCID: PMC6563779.
2. Wang X, Miyazaki Y, Inaoka DK, Hartuti ED, Watanabe YI, Shiba T, Harada S, Saimoto H, Burrows JN, Benito FJG, Nozaki T, Kita K. Identification of *Plasmodium falciparum* Mitochondrial Malate: Quinone Oxidoreductase Inhibitors from the Pathogen Box. *Genes (Basel)*. 2019 Jun 21;10(6):471. doi: 10.3390/genes10060471. PMID: 31234346; PMCID: PMC6627850.
3. Araki T, Kawai S, Kakuta S, Kobayashi H, Umeki Y, Saito-Nakano Y, Sasaki T, Nagamune K, Yasutomi Y, Nozaki T, Franke-Fayard B, Khan SM, Hisaeda H, Annoura T. Three-dimensional electron microscopy analysis reveals endopolygeny-like nuclear architecture segregation in *Plasmodium* oocyst development. *Parasitol Int*. 2020 Jun; 76:102034. doi: 10.1016/j.parint.2019.102034. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31805442.
4. Watanabe N, Nakada-Tsukui K, Nozaki T. Two isotypes of phosphatidylinositol 3-phosphate-binding sorting nexins play distinct roles in trophocytosis in *Entamoeba histolytica*. *Cell Microbiol*. 2020 Mar;22(3):e13144. doi: 10.1111/cmi.13144. Epub 2019 Dec 1. PMID: 31713312; PMCID: PMC7027479.
5. Yanagawa Y, Arisaka T, Kawai S, Nakada-Tsukui K, Fukushima A, Hiraishi H, Chigusa Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, Watanabe K. Case Report: Acute Amebic Colitis Triggered by Colonoscopy: Exacerbation of Asymptomatic Chronic Infection with *Entamoeba histolytica* Accompanied by Dysbiosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Dec;101(6):1384-1387. doi: 10.4269/ajtmh.19-0396. PMID: 31595870; PMCID: PMC6896890.
6. Tomii K, Santos HJ, Nozaki T. Genome-Wide Analysis of Known and Potential Tetraspanins in *Entamoeba histolytica*. *Genes (Basel)*. 2019 Nov 3;10(11):885. doi: 10.3390/genes10110885. PMID: 31684194; PMCID: PMC6895871.
7. Ozaki K, Iwasaki A, Sezawa D, Fujimura H, Nozaki T, Saito-Nakano Y, Suenaga K, Teruya T. Isolation and Total Synthesis of Mabuniamide, a Lipopeptide from an *Okeania* sp. Marine Cyanobacterium. *J Nat Prod*. 2019 Oct 25;82(10):2907-2915. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00749. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31549837.
8. Santos HJ, Hanadate Y, Imai K, Nozaki T. An *Entamoeba*-Specific Mitosomal Membrane Protein with Potential Association to the Golgi Apparatus. *Genes (Basel)*. 2019 May 13;10(5):367. doi: 10.3390/genes10050367. PMID: 31086122; PMCID: PMC6563013.
9. Santos HJ, Imai K, Makiuchi T, Tomii K, Horton P, Nozawa A, Okada K, Tozawa Y, Nozaki T. Novel lineage-specific transmembrane β -barrel proteins in the endoplasmic reticulum of *Entamoeba histolytica*. *FEBS J*. 2019 Sep;286(17):3416-3432. doi: 10.1111/febs.14870. Epub 2019 May 20. PMID: 31045303.
10. Balogun EO, Inaoka DK, Shiba T, Tsuge C, May B, Sato T, Kido Y, Nara T, Aoki T,

Honma T, Tanaka A, Inoue M, Matsuoka S, Michels PAM, Watanabe YI, Moore AL, Harada S, Kita K. Discovery of trypanocidal coumarins with dual inhibition of both the glycerol kinase and alternative oxidase of *Trypanosoma brucei brucei*. FASEB J. 2019 Nov;33(11):13002-13013. doi: 10.1096/fj.201901342R. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31525300.

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 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* 2019; 58(5): 2037-50.
2. 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* 2019; 59: 108-115.
3. Kobayashi S, Yuan X, Sasaki S, Osawa Y, Hirata T, Abe Y, Takayama M, Arai Y, Masui Y, Ishizaki T. Relative validity of brief-type self-administered diet history questionnaire among very old Japanese aged 80 years or older. *Public Health Nutr* 2019; 22: 212-22.
4. 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* 2019; 29(11): 414-23.
5. Murakami K, Shinozaki N, Fujiwara A, Yuan X, Hashimoto A, Fujihashi H, Wang H, Livingstone MBE, Sasaki S. A systematic review of principal component analysis-derived dietary patterns in Japanese adults: are major dietary patterns reproducible within a country? *Adv Nutr* 2019; 10(2): 237-49.
6. Shinozaki N, Wang HC, Yuan X, Li T, Asano K, Kobayashi S, Sasaki S. Current status of education and research on public health nutrition in Japan: comparison with South Korea, Taiwan, and mainland China. *BMC Nutrition* 2019; 5: 10.
7. Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, Sasaki S. Development and simulated validation of a dish composition database for estimating food group and nutrient intakes in Japan. *Public Health Nutr* 2019; 22(13): 2367-80.
8. Sugimoto M, Murakami K, Fujitani S, Matsumoto H, Sasaki S. Dietary free glutamate comes from a variety of food products in the United States. *Nutr Res* 2019; 67: 67-77.
9. Murakami K, Livingstone MBE, Fujiwara A, Sasaki S. Reproducibility and relative validity of the Healthy Eating Index-2015 and Nutrient-Rich Food Index 9.3 estimated by comprehensive and brief diet history questionnaires in Japanese adults. *Nutrients* 2019; 11(10): 2540.
10. Sasaki S. Rice and Prevention of Type 2 Diabetes: Narrative Review of Epidemiologic Evidence. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2019; 65(Supplement): S38-S41.
11. Tajima R, Sasaki S. Estimation of habitual nutrient intakes in Japanese adults based on 16-day dietary records: Reference data for the comparison. *Jpn J Nutr Diet* 2019; 77(6): 176-182.
12. Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between

- dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(10): 1703-10.
13. Nishida Y, Nakae S, Yamada Y, Kondo E, Yamaguchi M, Shirato H, Hirano H, Sasaki S, Tanaka S, Katsukawa F. Validity of one-day physical activity recall for estimating total energy expenditure in elderly residents at long-term care facilities: CLinical EValuation of Energy Requirements Study (CLEVER Study) . *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2019; 65(2): 148-56.
 14. Takahashi K, Tanaka K, Nakamura Y, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M, Miyake Y. Calcium intake during pregnancy is associated with decreased risk of emotional and hyperactivity problems in five-year-old Japanese children. *Nutr Neurosci* 2019; 1-8 (Online ahead of print).
 15. J4187. 山本祐子, 宮平杏奈, 柳川瀬裕美, 梅田純, 栄谷勝, 岸本博至, 辻本吉宏, 佐々木敏, 西澤良記. 維持血液透析患者の栄養評価および栄養・食事摂取状況について. *大阪透析研究会会誌* 2019; 37(2): 133-8.

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/>

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的理論を裏付けとし、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。

2019年度は、公共健康医学専攻（修士課程）の課題研究生12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

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. Systemic glucocorticoids plus cyclophosphamide for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective nationwide study. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease*. 2019;36(2):116-123
2. Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Outcomes following laparoscopic versus open surgery for pediatric inguinal hernia repair: analysis using a national inpatient database in Japan. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54(3):577-581
3. Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Early outcomes of laparoscopic versus open surgery for urachal remnant resection in children: a retrospective analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2019;29(8):1067-1072
4. Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA Jr., Hasegawa K. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2016. *Pediatrics* 2019;144(6):e20192614.
5. Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Ishimaru T, Fujishiro J. Factors affecting successful atropine therapy for infantile hypertrophic pyloric stenosis: a retrospective analysis using a nationwide database in Japan. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019;1:4-10.
6. Goto T, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Hayashi H, Yasunaga H. Machine learning-based prediction models for 30-day readmission after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2019;16(5-6):338-343.
7. Hatakeyama S, Hashimoto H, Matsui H, Sasabuchi Y, Yasunaga H, Kotani K, Nagai R. Antibiotic prescription among outpatients in a prefecture of Japan, 2012–2013: A retrospective claims database study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026251
8. Hiraishi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Matusi 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*. 2019;97(3):264-272
9. 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*. 2019;269(3):564-573.
10. Ikawa F, Hidaka T, Yoshiyama M, Ohba H, Matsuda S, Ozono I, Iihara K, Kinouchi H, Nozaki K, Kato Y, Morita A, Michihata N, Yasunaga H, Kurisu K. Characteristics of Cerebral Aneurysms in Japan. *Neurol Med Chir*. 2019;59(11):399-406.
11. Ishimaru M, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Association between perioperative oral care and postoperative pneumonia after cancer resection: Conventional versus high-dimensional propensity score matching analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2019;23(9):3581-3588
12. Ishimaru M, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Domiciliary dental care among homebound older adults: a nested case-control study in

- Japan. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019;19(7):679-683
13. Ishimaru T, Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Kawashima H, Fujishiro J, Yasunaga H. Impact of congenital heart disease on outcomes after primary repair of esophageal atresia: a retrospective observational study using a nationwide database in Japan. *Pediatric Surgery International* 2019; 35(10):1077-1083.
 14. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital Takotsubo syndrome versus in-hospital acute myocardial infarction among patients admitted for non-cardiac diseases: a nationwide inpatient database study. *Heart and Vessels*. 2019;34(9):1479-1490
 15. 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-kenchu-to: a retrospective cohort study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019;14:129–139
 16. Kawamura I, Nakajima M, Kitamura T, Kaszynski RH, Hojo R, Ohbe H, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Fukamizu S, Yasunaga H. Patient Characteristics and In-hospital Complications of Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator for Brugada Syndrome in Japan. *Journal of Arrhythmia* 2019;35(6):842-847
 17. Kinoshita T, Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Ogura H, Yasunaga H. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with haemoptysis: a nationwide study. *Crit Care* 2019;23:347.
 18. Koizumi M, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T, Yasunaga H. Tranexamic acid and post-tonsillectomy hemorrhage: propensity score and instrumental variable analyses. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019; 276(1):249-254
 19. Koizumi M, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T, Yasunaga H. Outcomes of endoscopic sinus surgery for sinusitis-induced intracranial abscess in patients undergoing neurosurgery. *Neurosurgical Focus* 2019;47(2):E12.
 20. Kondo Y, Matsui H, Yasunaga H. Characteristics, treatments, and outcomes among patients with abdominal aortic injury in Japan: A nationwide cohort study. *World Journal of Emergency Surgery* 2019; 14:43.
 21. Kumazawa R, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and post-stroke aspiration pneumonia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019;28(12):104444.
 22. Matsui H, Koike S, Fushimi K, Wada T, Yasunaga H. Effect of neurologic specialist staffing on 30-day in-hospital mortality after cerebral infarction. *Annals of Clinical Epidemiology* 2019;1(3):86-94
 23. Michihata N, Shigemi D, Sasabuchi Y, Matsui H, Jo T, Yasunaga H. Safety and effectiveness of Japanese herbal Kampo medicines for treatment of hyperemesis gravidarum. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(2):182-186.
 24. Minami T, Yamana H, Shigemi D, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Artificial colloids versus human albumin for treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective cohort study. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2019;

- 17: 709–716.
25. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring septic acute kidney injury: a nationwide observational study. *Intensive Care Medicine* 2019;45(11):1570-1579.
 26. Morita K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Association of Early Systemic Corticosteroid Therapy with Mortality in Patients with Stevens–Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrosis: A Retrospective Cohort Study Using a Nationwide Claims Database. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019;20(4):579-592.
 27. Mouri H, Jo T, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Continuous Neuromuscular Blockade and Mortality in Patients with Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonias: A Propensity-matched Analysis. *Respiratory Care*. 2019; 64(1):34-39.
 28. Nakajima M, Aso S, Yasunaga H, Shirokawa M, Nakano T, Goto H, Yamaguchi Y. Body temperature change and outcomes in patients undergoing long-distance air medical transport. *Am J Emerg Med*. 2019;37(1):89-93.
 29. Nakajima M, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Disaster-related carbon monoxide poisoning after the Great East Japan Earthquake, 2011: a nationwide observational study. *Acute Medicine & Surgery* 2019;6(3):294-300
 30. Nakajima M, Kojiro M, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Kaita Y, Goto H, Yamaguchi Y, Yasunaga H. Effect of high-dose vitamin C therapy on severe burn patients: A nationwide retrospective cohort study. *Crit Care* 2019;23(1):407
 31. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early enteral nutrition in patients undergoing sustained neuromuscular blockade: a propensity-matched analysis using a nationwide inpatient database. *Critical Care Medicine*. 2019; 47(8):1072-1080
 32. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Treatment with antithrombin or thrombomodulin and mortality from heatstroke-induced disseminated intravascular coagulation: a nationwide observational study. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2019;45(8):760-766.
 33. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Intravenous albumin for initial resuscitation and mortality in septic shock patients: propensity score analyses using a nationwide inpatient database. *Annals of Clinical Epidemiology* 2019;1: 45–55
 34. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Extracorporeal membrane oxygenation improves outcomes of accidental hypothermia without vital signs: a nationwide observational study. *Resuscitation* 2019;144:27-32.
 35. 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*. 2019; 44(5):E273-E281
 36. Okubo Y, Miyairi I, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Urayama KY, Yasunaga H. Recent prescription patterns for children with acute infectious diarrhea. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2019;68(1):13-16.
 37. Okubo Y, Hayakawa I, Nariai H, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H.

- Recent practice patterns in diagnostic procedures anticonvulsants, and antibiotics for children hospitalized with febrile seizure. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2019; 67:52–56
38. Ota K, Sasabuchi Y, Matsui H, Jo T, Fushimi K, Yasunaga H. Age distribution and seasonality in acute eosinophilic pneumonia: analysis using a national inpatient database. *BMC Pulmonary Medicine*. *BMC Pulmonary Medicine* 2019; 19:38
39. Sadamatsu Y, Hiratsuka Y, Michihata N, Jo T, Matsui H, Murakami A, Fushimi K, Yasunaga H. Activity of daily living improvement after cataract surgery for patients in nursing care facilities. *Annals of Clinical Epidemiology* 2019;1(3):80-85
40. Sekimizu M, Ogura K, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka S, Inagaki K, Kawai A. Development of nomograms for prognostication of patients with primary soft tissue sarcomas of the trunk and extremity: report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *BMC Cancer* 2019;19:657
41. Shigemi D, Yasunaga H. Antenatal corticosteroid administration in women undergoing tocolytic treatment who delivered before 34 weeks of gestation: a retrospective cohort study using a national inpatient database. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19(1):17
42. Shigemi D, Yamaguchi S, Aso S, Yasunaga H. Predictive model for macrosomia using maternal parameters without sonography information. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(22):3859-3863
43. Shigemi D, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Safety of laparoscopic surgery for benign diseases during pregnancy: a nationwide retrospective cohort study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019;26(3):501-506
44. Shigemi D, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Therapeutic impact of initial treatment for Chlamydia trachomatis among patients with pelvic inflammatory disease: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(2): 316-322
45. Shigemi D, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Laparoscopic Compared With Open Surgery for Severe Pelvic Inflammatory Disease and Tubo-Ovarian Abscess. *Obstetrics & Gynecology* 2019;133(6):1224-1230
46. Shigemi D, Aso S, Yasunaga H. Inappropriate use of ritodrine hydrochloride for threatened preterm birth in Japan: a retrospective cohort study using a national inpatient database. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2019;19(1):204
47. Shigemi D, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Recent overview of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis using a national inpatient database in Japan. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019;1:11-17.
48. Shinkawa H, Yasunaga H, Hasegawa K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Kokudo N. Mortality and morbidity after pancreatoduodenectomy in patients undergoing hemodialysis: analysis using a national inpatient database. *Surgery*. 2019; 165(4):747-750
49. Sugihara T, Yasunaga H, Matsui H, Kamei J, Fujimura T, Kume H. Regional clinical practice variation in Urology: Usage Example of the Open Data of National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Int J Urol Int J Urol*. 2019;26(2):303-305.

50. Suzuki J, Sasabuchi Y, Hatakeyama S, Matsui H, Sasahara T, Morisawa Y, Yamada T, [Yasunaga H](#). Azithromycin plus β -lactam versus levofloxacin plus β -lactam for severe community-acquired pneumonia: a retrospective nationwide database analysis. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2019;25(12):1012-1018.
51. Tagami T, Matsui H, Ong M, Kuno M, Kaneko J, Tanaka C, Unemoto K, Fushimi K, [Yasunaga H](#). Haptoglobin use and acute kidney injury requiring renal replacement therapy among patients with severe burn injury: a nationwide database study. *Annals of Clinical Epidemiology* 2019;1:69-75
52. Takano A, Ono S, Yamana H, Matsui H, Matsumoto T, [Yasunaga H](#), Kawakami N. Factors associated with the long-term prescription of benzodiazepines: a retrospective cohort study using a health insurance database in Japan. *BMJ Open* 2019;9:e029641.
53. Takeshima T, Jo T, [Yasunaga H](#), Morita K, Yamauchi Y, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Factors Associated with Severe Postoperative Acute Respiratory Failure Requiring High Dose Corticosteroid Therapy. *Annals of Clinical Epidemiology* 2019;1:31-44
54. Tsuchiya A, [Yasunaga H](#), Tsutsumi Y, Kawahara T, Matsui H, Fushimi K. Nationwide observational study of mortality from complicated intra-abdominal infections and the role of bacterial cultures. *Br J Surg*. 2019;106(5):606-615.
55. Uda K, Matsui H, Fushimi K, [Yasunaga H](#). Intensive in-hospital rehabilitation after hip fracture surgery and activities of daily living in patients with dementia: Retrospective analysis of a nationwide inpatient database. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2019;100:2301-2307
56. Usui T, Hanafusa N, [Yasunaga H](#), Nangaku M. Association of dialysis with in-hospital disability progression and mortality in community-onset stroke. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(7):737-743
57. Winburn I, Ishii T, Sumikawa T, Togo K, [Yasunaga H](#). Estimating the Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in a Large In-Hospital Database in Japan. *Cardiol Ther* 2019;8(2):297-316
58. [Yasunaga H](#). How to review manuscripts. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019;1:2-3
59. [Yasunaga H](#). Real World Data in Japan: Chapter I NDB. *Annals of Clinical Epidemiology* 2019;1(2):28-30.
60. [Yasunaga H](#). Real World Data in Japan: Chapter II The Diagnosis Procedure Combination Database. *Annals of Clinical Epidemiology* 2019;1(3):76-79.

医療コミュニケーション学

教授

木内貴弘

准教授

奥原剛

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（ヘルス）コミュニケーション学概論
2. ヘルスコミュニケーションの研究
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. 政策形成とアドボカシーの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. 賢い患者・市民を育てる
8. 外国人患者とのコミュニケーション
9. エンターテインメント・エデュケーション
10. ビジュアル・コミュニケーション
11. メディアコミュニケーション：テレビ
12. メディアコミュニケーション：新聞
13. メディアコミュニケーション：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. ヘルスライティング（1）患者・家族を支援する説明文書を作る
2. ヘルスライティング（2）市民の行動変容を

促す保健医療文書を作る

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. ヘルスライティング（3）発表会・総合討論

[医学研究と CDISC 標準]

1. 臨床研究データマネジメント概論
2. CDISC 標準概論
3. 症例報告書の標準化 – CDASH /
データ形式の標準化 – SDTM
4. データとメタデータ – Define.xml
5. 解析データセットの標準化 – AdaM
6. データ通信の仕様 – ODM
7. CDISC 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。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。ヘルスリテラシー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。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を分析し、その課題を提示する研究を行っている。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を行っている。

(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. Haragi M, Yamaguchi R, Okuhara T, Kiuchi T. Interviewing forensic specialists regarding medical-legal illustration methods to replace gruesome graphic evidence. *Journal of Visual Communication in Medicine*. 2019; 43(1):27-34.
2. Ishikawa H., Kiuchi T. Association of health literacy levels between family members. *Frontiers in Public Health*. 2019;7:169.
3. Okuhara T, Ishikawa H, Okada M, Kato M, Kiuchi T. Newspaper coverage before and after the HPV vaccination crisis began in Japan: A text mining analysis. *BMC Public Health*. 2019;19:770.
4. Goto E, Ishikawa H, Okuhara T, Kiuchi T. Relationship of health literacy with utilization of health-care services in a general Japanese population. *Preventive Medicine Reports*. 2019;14:100811.

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代教授である故川田智恵子教授は、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。

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や厚生労働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、ミャンマー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. Tomoki Nakaya, Keisuke Fukui, Yuri Ito, Keiji Yano, Yuzuru Isoda, Naoki Kondo, Kazumasa Hanaoka, Yoshikazu Nishino, Seiki Kanemura, Ryoza Matsuda, Shigeru Inoue, Hiroyuki Kikuchi, Takahiro Tabuchi, Mayuko Yonejima, Tomoya Hanibuchi. The Atlas of Health Inequalities in Japan. Springer Nature 2019. 2019/08/07
2. 近藤尚己(編著). 地域包括ケアの推進に向けた「まちづくり支援ガイド」. 東京: 日本医療研究開発機構「地域包括ケア推進に向けた地域診断ツールお活用による地域マネジメント支援に関する研究」班(代表・近藤尚己) 2019 128 pages
3. 近藤尚己. 第1章 共通認識の形成期・コラム「思わず参加したくなる仕掛けづくりー行動科学を学んでみませんかー」. In: 近藤克則, ed. 住民主体の楽しい「通いの場」づくり「地域づくりによる介護予防」進め方ガイド. 東京: 日本看護協会出版会 2019:8-12, 61.
4. 近藤尚己(編著), 西岡大輔(編著), 高木大資, 森田直美, 上野恵子(編), 小貫美幸(編). 「付き添い」のちから 生活困窮者の医療サービス利用の実態及び受診同行支援の効果に関する調査研究(平成30年度厚生労働省社会福祉推進事業「社会的弱者への透き添い支

援等社会的処方の効果の検証および生活困窮家庭の子どもへの支援に関する調査研究」報告書). 東京: 日本老年学的評価研究機構(代表・近藤克則) 2019, 96 pages

5. 黒谷佳代(監修・著者), 上野恵子(編) 近藤尚己(編著), 小貫美幸(編著), 可知悠子, 新杉知沙, 中出真紀子, 山口麻衣, 西岡大輔(編), 高木大資, 近藤尚己(編著). 生活困窮世帯の子どもに対する支援ってどんな方法があるの? 国内外の取り組みとその効果に関するレビューおよび調査. 東京: 日本老年学的評価研究機構(代表・近藤克則) 2019, 133 pages
6. Kondo K, Rosenberg M, Kondo N, Cable N. Advancing universal health coverage through knowledge translation for healthy ageing: Lessons learnt from the Japan Gerontological Evaluation Study. In: Kondo K, Rosenberg M, eds. Kobe: World Health Organization 2019.
7. Hashimoto, H. Social Determinants of Health and Diabetes Outcomes. In: Rodriguez-Saldana J, eds. The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. Springer. pp61-69. DOI:10.1007/978-3-030-11815-0_5.

査読付き論文

1. Li T, Hashimoto H. Household dietary salt consumption and mortality from cardiovascular diseases: an ecological panel analysis in Japan. Eur J Public Health. 2019 ckz038, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz038>.
2. Yokouchi N, Hashimoto H. Association Between Deviation of Fairness Perceptions from Group Average and Serious Psychological Distress in Japanese Worksites: a Cross-Sectional Study. Int J Behav Med. 2019 Mar 14. doi:10.1007/s12529-019-09781-8.

3. Fujii T, Ikari Y, Hashimoto H, Kadota K, Amano T, Uemura S, Takashima H, Nakamura M, for the J-PCI Investigators. Post-interventional adverse event risk by vascular access site among patients with acute coronary syndrome in Japan: observational analysis with a national registry J-PCI database. *Cardiovasc Interv and Ther* (2019). <https://doi.org/10.1007/s12928-019-00582-0>.
4. Murakami K, Hashimoto H. Associations of education and income with heavy drinking and problem drinking among men: evidence from a population-based study in Japan. *BMC public health*, 19(1), 420. doi:10.1186/s12889-019-6790-5.
5. Amano H, Shirakawa Y, Hashimoto H. Adiponectin levels among individuals with varied employment status in Japan: a cross-sectional analysis of the J-SHINE study. *Sci Rep*. 2019 Jul 29;9(1):10936. doi: 10.1038/s41598-019-47448-2.
6. Murakami K, Aida J, Hashimoto H. Associations of social relationships with curative and preventive dental care use among young and middle-aged adults: Evidence from a population-based study in Japan. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2019 Jul 23. doi: 10.1111/cdoe.12487.
7. Chao D, Hashimoto H, Kondo N. Social influence of e-cigarette smoking prevalence on smoking behaviours among high-school teenagers: Microsimulation experiments *Plos One* August 29, 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221557>
8. Ogasawara H, Hashimoto H. Relationship between maternal communicative/critical health literacy and child's asthma symptoms: Results from a population-based survey in metropolitan Japan. *Patient Educ Couns*. 2019 Nov 28. pii: S0738-3991(19)30538-5. doi: 10.1016/j.pec.2019.11.026.
9. Direito A, Murphy J, Mclaughlin M, Mair J, Mackenzie K, Kamada M, Sutherland R, Montgomery S, Shilton T, Milton K. Early career professionals' (researchers, practitioners and policy-makers) role in advocating, disseminating and implementing The Global Action Plan on Physical Activity: ISPAH Early Career Network view. *J Phys Act Health*, 16(11), 940-944, 2019.
10. Abe T, Kitayuguchi J, Okada S, Okuyama K, Gomi T, Kamada M, Ueta K, Nabika T, Tanaka C. Prevalence and correlates of physical activity among children and adolescents: a cross-sectional population-based study of a rural city in Japan. *J Epidemiol* (epub ahead of print, Aug 2019) <https://doi.org/10.2188/jea.JE20190047>
11. Lee IM, Shiroma EJ, Kamada M, Bassett DR, Matthews CE, Buring JE. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. *JAMA Intern Med*. 179(8):1105-1112, 2019. doi:10.1001/jamainternmed. 2019. 0899. (Altmetric score: 3054 on Dec 18, 2019).
12. Matoba T, Kohro T, Fujita H, Nakayama M, Kiyosue A, Miyamoto Y, Nishimura K, Hashimoto H, Antoku Y, Nakashima N, Ohe K, Ogawa H, Tsutsui H, Nagai R. Architecture of the Japan Ischemic Heart Disease Multimodal Prospective Data Acquisition for Precision Treatment (J-IMPACT) System. *Int Heart J*. 2019 Mar 20; 60(2):264-270. doi: 10.1536/ihj.18-113.
13. Yasukawa K, Sawada T, Hashimoto H, Jimba M. Health-care disparities for foreign residents in Japan. *Lancet*. 2019 Mar 2; 393(10174): 873-874. doi:10.1016/S0140-6736(19)30215-6.
14. Zhao Z, Jinde S, Koike S, Tada M, Satomura Y, Yoshikawa A, Nishimura Y, Takizawa R, Kinoshita A, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Inai A,

- Nishioka M, Eriguchi Y, Araki T, Takaya A, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Bundo M, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kasai K. Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. *Transl Psychiatry*. 2019 Nov 11;9(1):289. doi: 10.1038/s41398-019-0609-0.
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. doi: 10.1007/s00595-018-1700-5.
16. Tomoki Nakaya, Keisuke Fukui, Yuri Ito, Keiji Yano, Yuzuru Isoda, Naoki Kondo, Kazumasa Hanaoka, Yoshikazu Nishino, Seiki Kanemura, Ryoza Matsuda, Shigeru Inoue, Hiroyuki Kikuchi, Takahiro Tabuchi, Mayuko Yonejima, Tomoya Hanibuchi. *The Atlas of Health Inequalities in Japan*. Springer Nature 2019. 2019/08/07
17. Kondo K, Rosenberg M, Kondo N, Cable N. Advancing universal health coverage through knowledge translation for healthy ageing: Lessons learnt from the Japan Gerontological Evaluation Study. In: Kondo K, Rosenberg M, eds. *Kobe: World Health Organization* 2019.
18. Isumi A*, Fujiwara T, Kato H, Tsuji T, Takagi D, Kondo N, Kondo K. Medical costs associated with childhood maltreatment history among Japanese older people. *European Journal of Public Health*. 2019;29. Epub ahead of print
19. Kondo N*. Call for papers – Journal of Epidemiology Reprints of Pioneering Papers series: Spotlighting little-known non-English language research papers from Japan and around the world. *J Epidemiol* 2019; 30:1-2.
20. Yamada K*, Kubota Y, Tabuchi T, Shirai K, Iso H, Kondo N, Kondo K. A prospective study of knee pain, low back pain, and risk of dementia: the JAGES project. *Sci Rep*. 2019;9(1):10690.
21. Sato K*, Kondo N, Kondo K. Rotating savings and credit association, its members' diversity, and higher-level functional capacity: A 3-year prospective study from the Japan Gerontological Evaluation Study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019;19(12):1268-74.
22. Hirai H*, Ichikawa M, Kondo N, Kondo K. The risk of functional limitations after driving cessation among older Japanese adults: the JAGES cohort study. *J Epidemiol*. 2019;advpub.
23. Sato K*, Ikeda T, Watanabe R, Kondo N, Kawachi I, Kondo K. Intensity of community-based programs by long-term care insurers and the likelihood of frailty: Multilevel analysis of older Japanese adults. *Soc Sci Med* 2020;245:112701.
24. Nansai K*, Fry J, Malik A, Takayanagi W, Kondo N. Carbon footprint of Japanese health care services from 2011 to 2015. *Resources Conservation and Recycling* 2020;152:104525.
25. Nagatomo W, Saito J, Kondo N*. Effectiveness of a low-value financial-incentive program for increasing vegetable-rich restaurant meal selection and reducing socioeconomic inequality: a cluster crossover trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2019;16:81.
26. Sampei M, Kato T, Piedvache A, Morisaki N, Saito J, Akiyama Y, Shinohara R, Yamagata Z, Urayama KY*, Kondo N. Municipality-level checklist to promote parental behaviors related to prevention of

- unintentional injury in young children: a multilevel analysis of national data. *J Epidemiol* 2019;29:65-72.
27. Haseda M, Takagi D, Kondo K, Kondo N*. Effectiveness of community organizing interventions on social activities among older residents in Japan: A JAGES quasi-experimental study. *Soc Sci Med* 2019;240: 112527.
 28. Saito J, Haseda M, Amemiya A, Takagi D, Kondo K, Kondo N*. Community-based care for healthy ageing: lessons from Japan, *Bull World Health Organ* 2019; 97(8):570-574
 29. Yokomichi H*, Kondo K, Nagamine Y, Yamagata Z, Kondo N. Dementia risk by combinations of metabolic diseases and body mass index: Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES) Cohort Study. *Journal of diabetes investigation* 2019;11(1): 206-215.
 30. Kanamori M, Kondo N*. Suicide and Types of Agriculture: A Time-Series Analysis in Japan. *Suicide & life-threatening behavior* 2019; *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 50(1):122-137
 31. Saito M*, Aida J, Kondo N, Saito J, Kato H, Ota Y, Amemiya A, Kondo K. Reduced long-term care cost by social participation among older Japanese adults: a prospective follow-up study in JAGES. *BMJ Open* 2019;9: e024439.
 32. Kobayashi Y, Kondo N*. Organizational justice, psychological distress, and stress-related behaviors by occupational class in female Japanese employees. *PLoS One* 2019;14:e0214393.
 33. Inoue Y*, Howard AG, Yazawa A, Kondo N, Gordon-Larsen P. Relative deprivation of assets defined at multiple geographic scales, perceived stress and self-rated health in China. *Health & Place* 2019;58:102117.
 34. Yamaguchi M*, Takahashi K, Hanazato M, Suzuki N, Kondo K, Kondo N. Comparison of Objective and Perceived Access to Food Stores Associated with Intake Frequencies of Vegetables/Fruits and Meat/Fish among Community-Dwelling Older Japanese. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:772
 35. Amemiya A, Kondo N*, Saito J, Saito M, Takagi D, Haseda M, Tani Y, Kondo K. Socioeconomic status and improvement in functional ability among older adults in Japan: a longitudinal study. *BMC Public Health* 2019;19:209.
 36. Amemiya A, Saito J, Saito M, Takagi D, Haseda M, Tani Y, Kondo K, Kondo N*. Social Capital and the Improvement in Functional Ability among Older People in Japan: A Multilevel Survival Analysis Using JAGES Data. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:1310.
 37. Shiba K, Kondo N*. The Global Financial Crisis and Overweight among Children of Single Parents: A Nationwide 10-Year Birth Cohort Study in Japan. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16. (6)
 38. Saito M*, Kondo N, Oshio T, Tabuchi T, Kondo K. Relative Deprivation, Poverty, and Mortality in Japanese Older Adults: A Six-Year Follow-Up of the JAGES Cohort Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019; 16(2):182.
 39. Shimoda A*, Hayashi H, Sussman D, Nansai K, Fukuba I, Kawachi I, Kondo N. Our health, our planet: a cross-sectional analysis on the association between health consciousness and pro-environmental behavior among health professionals. *Int J Environ Health Research* 2019: 08 Feb 2019, 30(1):63-74.
 40. Hayashi H*, Tan ASL, Kawachi I, Ishikawa Y, Kondo K, Kondo N, Tsuboya T, Viswanath K. Interpersonal Diffusion of Health

- Information: Health Information Mavenism among People Age 65 and over in Japan. *Health Communication* 2019;23:1-11.
41. Sato K*, Viswanath K, Hayashi H, Ishikawa Y, Kondo K, Shirai K, Kondo N, Nakagawa K, Kawachi I. Association between exposure to health information and mortality: Reduced mortality among women exposed to information via TV programs. *Soc Sci Med* 2019;221:124-31.
 42. 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.* 2019; 29(8):295-301.
 43. 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.
 44. 佐野隆一郎 橋本英樹 井元清哉 労働時間種別による病院勤務医の夜間休日労働の勤務意欲にもたらす影響の検討 *医療経済研究* Vol.30 No.2 2018 pp68-79
 45. 新山美柳, 近藤尚己*. 肺炎で入院した高齢者の隊員支援のための長期入院リスク要因スクリーニング票の開発. *厚生*の指標 2019; 66(12):1-7.
 46. 黒谷佳代*, 新杉知沙, 千葉剛, 山口麻衣, 可知悠子, 滝本秀美, 近藤尚己. 小・中学生の保護者を対象とした「子ども食堂」に関するインターネット調査 *日本公衆衛生雑誌* 2019, 66(9):593-602
 47. 金洪稷*, 樋野公宏, 薄井宏行, 花里真道, 高木大資, 近藤尚己, 近藤克則. 高齢者の趣味活動・スポーツ参加と近隣施設密度の関係-名古屋市における JAGES のパネルデータを用いて. *都市計画論文集*, 2019, 54(3); 1490-1495.
- 査読無し論文
1. 近藤尚己. 環境改善による健康格差対策の類型とその実践-医療に求められる“社会的処方”. *医学のあゆみ* 2019;271(10):1165-1170.
 2. 西岡大輔, 近藤尚己 経済的に困窮している患者に医療機関ができることは? -生活困窮者の健康や受信行動, 社会背景の実態に関する研究より *治療* 2019, 101(11)1322- 1325
 3. 近藤尚己. 貧困を治療する-医師が貧困に取り組む意義 *治療* 2019, 101(11)1274-1277
 4. 斎藤民, 近藤尚己. 高齢化する大規模団地での保健活動. *保健師ジャーナル* 2019, 75(10):816-821.
 5. 中出麻紀子, 黒谷佳代, 近藤尚己 生活困窮世帯の子どもに対する食・生活支援-社会的弱者への付き添い支援等社会的処方の効果の検証および生活困窮家庭の子どもへの支援に関係する調査研究」報告書より- *日本健康教育学会* 2019,27(3):282-284
 6. 近藤尚己. 災害時の公衆衛生活動. *月刊誌治療* 2019;101:695-9.
 7. 玉腰暁子*, 瀧本秀美, 荒川義人, 近藤尚己, 【平成 30 年度北海道医学会市民公開シンポジウム報告】 食べることは生きること-北海道の食と健康を考える-北海道 *医学雑誌*, 94, 1, (2019)5-11
 8. 近藤尚己 貧困・孤立を“治療”する-「社会的処方のはなし」, *保険診療* 2019, 74(8)37-41
 9. 佐藤峰嘉.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 5 救急室の高齢患者に潜む SDH, レジデントノート*, 2019-2, pp2825-2830
 10. 鎌田真光 身体活動促進のポピュレーション戦略-エビデンスとその実際. *医学のあゆみ* Vol 271, No. 2: 211-216, 2019.
 11. 鎌田真光 身体活動を促進する地域普及戦略-島根県雲南市の成功事例と世界の最新エビデンス. *都市計画* Vol 68, No. 5 (340号):62-65, 2019.

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

齋藤 季

ホームページ <http://webpark1893.sakura.ne.jp/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、フリーコーターやエレクトティブ・クラークシップの学部生も受け入れている。

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. Yukihiro Yoshida, Toshiki Manaka, Jun-Ichi Nitadori, Aya Shinozaki-Ushiku, Takehito Doke, Toki Saito, Jiro Sato, Tempei Miyaji, Takuhiro Yamaguchi, Hiroshi Oyama, Masashi Fukayama, Yoshikazu Nakajima, Jun Nakajima. A comparison between 2- and 3-dimensional approaches to solid component measurement as radiological criteria for sublobar resection in lung adenocarcinoma ≤ 2 cm in size. *Surgery today* 49(10) 828 - 835 2019.
2. Kumiko T Kanatani, Takeo Nakayama, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Kazunari Onishi, Yukuo Konishi, Yasuyuki Kawanishi, Tohshin Go, Keiko Sato, Youichi Kurozawa, Hidekuni Inadera, Ikuo Konishi, Satoshi Sasaki, Hiroshi Oyama. High frequency of vitamin D deficiency in current pregnant Japanese women associated with UV avoidance and hypovitamin D diet. *PloS one* 14(3) e0213264 2019.
3. Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Kazunari Onishi, Tohshin Go, Kyoko Hirabayashi, Motonobu Watanabe, Keiko Sato, Youichi Kurozawa, Hidekuni Inadera, Hiroshi Oyama, Takeo Nakayama. Association between vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. *PloS one* 14(4) e0214797 2019.

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、博士課程の教育を受け入れている。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
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）大学院であり、「環境健康医学」と「環境健康医学研究方法論」の2つの講義を担当している。環境健康医学は必須選択科目の一つであり、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。「環境健康医学研究方法論」は環境疫学における統計的・疫学的方法論に関する講義であり、環境—健康の関連性における短期的影響を推定するための方法の理論と実践を提供する。

また、本年には東京大学東アジア藝文書院のキャンパスアジアサマープログラム2019において、“Air pollution, climate change and human

health”と題した特別講義を3つの大学の学部生に提供した(北京大学、ソウル国立大学、東京大学)。

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天気や大気汚染が自殺に与える影響評価：Multi-Country Multi-City Collaborative Research Network 研究の一部として、現在まで19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alaria早期警報システムの構築

参考文献

1. **Kim Y**, Kim H, Gasparrini A, Armstrong B, Honda Y, Chung Y, Ng CFS, Tobias A, Íñiguez C, Lavigne E, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Ragettli MS, Scovronick N, Acquaotta F, Chen BY, Guo YLL, Seposo X, Dang TN, Coelho MSZS, Saldiva PHN, Kosheleva A, Zanobetti A, Schwartz J, Bell ML, Hashizume M. Suicide and Ambient Temperature: A Multi-Country Multi-City Study. *Environmental Health Perspectives* 2019;127(11):117007.
2. **Kim Y**, Ratnam JV, Doi T, Morioka Y, Behera S, Tsuzuki A, Minakawa N, Sweijd N, Kruger P, Maharaj R, Imai CC, Ng CFN, Chung Y, Hashizume M. Malaria predictions based on seasonal climate forecasts in South Africa: A time series distributed lag nonlinear model. *Scientific Reports* 2019;9:17882.
3. Matsushita N, **Kim Y**, Ng CFS, Moriyama M, Igarashi T, Yamamoto K, Otieno W, Minakawa M, Hashizume M. Differences of rainfall-malaria associations in lowland and highland in Western Kenya. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019;16:3693.
4. Ng CFS, Hashizume M, Obase Y, Doi M, Tamura K, Tomari S, Kawano T, Fukushima C, Matsuse H, Chung Y, **Kim Y**, Kunimitsu K, Kohno S, Mukae H. Associations of chemical composition and sources of PM_{2.5} with lung function of severe asthmatic adults in a low air pollution environment of urban Nagasaki, Japan. *Environmental pollution* 2019;252:599–606.

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

特任助教

山口 亮平

特任研究員

嶋本 公德

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AI技術により根本的な産業構造の転換が迫られている。さらには、COVID-19の世界的な感染拡大によって、これまでの医療、経済、社会のあり方は大きく変わろうとしている。少子高齢化と人口減少が進むわが国の社会の質を維持し、さらに発展させるためには、ICT（情報通信技術）とAI（人工知能）技術とを基軸とした、データを活用した合理的、効率的な社会運営が必要不可欠となっている。当講座は附属病院 企画情報運営部（医学系研究科 医療情報学分野）を協力講座として、新しい医療サービスの形を示しその基盤となる技術の開発を目指す。また、本分野に携わ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とともに、学部や大学の枠を超えた共同研究を展開し医療の発展に貢献する。

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。2019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、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、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。今後も、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、 κ 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. 日本医療情報学会課題研究会「次世代健康医療記録システム共通プラットフォーム研究会」の元に設置された、HL7-FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources) 実装検討ワーキンググループに参加し、本邦で HL7-FHIR の実装を進める上で必要な詳細の

検討を行ってきた。

3. 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た。

出版物等

英語論文 (原著)

1. Hayakawa M, Imai T, Kawazoe Y, Kozaki K, Ohe K. Auto-Generated Physiological Chain Data for an Ontological Framework for Pharmacology and Mechanism of Action to Determine Suspected Drugs in Cases of Dysuria. *Drug Safety*. 2019;42:1055–1069.
2. Kagawa R, Shinohara E, Imai T, Kawazoe Y, Ohe K. Bias of Inaccurate Disease Mentions in Electronic Health Record-based Phenotyping. *Int J Med Inform*. 2019 Apr;124:90-96.

国内会議

1. 石井 太, 林 玲子, 篠原 恵美子, 別府 志海, 是川 夕. わが国の複合死因データによる死因間の関連分析. 日本人口学会第71回研究大会, 2019年6月2日.
2. 別府 志海, 石井 太, 林 玲子, 篠原 恵美子. 複合死因データを用いた糖尿病関連の死亡. 日本人口学会第71回研究大会, 2019年6月2日.
3. 作花 健也, 中山 浩太郎, 木村 仁星, 井上大輝, 山口 亮平, 河添 悦昌, 大江 和彦, 松尾 豊. 文字単位のアテンション機構を用いた胸部 X 線写真の所見テキスト生成手法, 人工知能学会全国大会 2019, 2019年6月, 新潟県新潟市.
4. Ryohei Yamaguchi, Yoshimasa Kawazoe, Kiminori Shimamoto, Emiko Shinohara, Yukako Shintani-Domoto, Hiroshi Uozaki, Tatsuo Tsukamoto, Akira Shimizu, Michio Nagata, Masaya Fukayama, Kazuhiko Ohe. Why current Deep Learning can't diagnose the glomerular images correctly?

- From perspective of characteristics of glomerular images. 第62回日本腎臓学会学術総会、2019年6月22日.
5. 山口 亮平, 河添 悦昌, 嶋本 公德, 篠原 恵美子, 堂本 裕加子, 宇於崎宏, 塚本達雄, 清水章, 長田道夫, 深山正久, 大江 和彦. AI画像診断に向けた糸球体PAS染色画像の医師間所見一致度の評価, 第62回日本腎臓学会学術総会. 2019年6月23日.
 6. 篠原 恵美子, 河添 悦昌, 今井 健, 大江 和彦. 医学用語抽出のための文字列類似度. 医療情報学 39(Suppl.), pp.382-384, 2019.
 7. 柴田 大作, 河添 悦昌, 篠原 恵美子, 荒牧英治. 診療記録からの疼痛に関する事実性判定. 医療情報学 39(Suppl.), pp.385-390, 2019.
 8. 早川 仁, 関 倫久, 河添 悦昌, 大江 和彦. パスウェイデータベースを利用したグラフ畳み込み深層学習による悪性腫瘍の診断分類性能の検討. 医療情報学 39(Suppl.), pp.575-580, 2019.
 9. 関 倫久, 河添 悦昌, 大江 和彦. SS-MIX2標準化ストレージを用いた入院後の死亡退院リスク予測モデルの開発. 医療情報学 39(Suppl.), pp.164-168, 2019.
- 学会シンポジウム, 2019年1月16日**
5. 河添 悦昌, 試料付随情報: 試料管理情報と由来者情報について. バイオバンクの試料と情報の利用に関するセミナー, 2019年1月9日
 6. 河添 悦昌, 『クリニカルデータサイエンティストに期待される専門性、資格、職の機会』第2回データサイエンティストが輩出する機会をどうつくるか? 東京大学医科学研究所附属病院 講堂. 2019年7月12日.
 7. 河添 悦昌, 人工知能技術を用いた腎病理診断支援に向けた試み, 移植腎病理研究会 第23回学術集会, 名古屋第二赤十字病院 研修ホール, 2019年7月20日.
 8. 河添 悦昌, 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, AI、ICT技術活用による腎臓病学研究の展望, フクラシア八重洲, 2019年7月27日.
 9. 河添 悦昌, 医療と自然言語処理のこれから, FIT2019 第18回情報科学技術フォーラム, 岡山大学 津島キャンパス, 2019年9月4日
 10. 河添 悦昌, 医療分野における人工知能技術の利用と今後の課題. Meet the Expert, 国立精神・神経医療研究センター, 2019年9月10日
 11. 河添 悦昌, がんゲノム医療のための電子カルテシステム. 第78回日本癌学会学術総会, 国立京都国際会館, 2019年9月26日.

解説・総説

1. 河添 悦昌, 大江 和彦, これまで行われてきた医療の分野での人工知能の利用と今後の課題, 東京医学社 小児内科 51巻1号 (1月号)

シンポジウム等

1. 河添 悦昌, AIとICTが変える医療. 高知大学医学部 講演会 医療におけるAIの活用について. 2019年3月16日
2. 河添 悦昌, AIとICTが変える医療. 第27回石川県医師会勤務医部会総会, ホテル金沢. 2019年2月9日
3. 河添 悦昌, AIとICTが変える医療-電子カルテデータを活用するための課題, 日本医師会学術推進会議. 2019年1月24日
4. 河添 悦昌, 人工知能技術を用いた腎病理の診断支援に向けた取り組み. 第154回日本医

医療経済政策学講座

特任教授

田倉智之

特任研究員

堀内清華, 辻麻里子, 長幡文, 長谷川正宇

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.
2. Imagama Shiro, Murakami Hideki, Kaito Takashi, Matsuyama Yukihiro, Yamashita Toshihiko, Kawakami Mamoru, Takahashi Kazuhisa, Yoshida Munehito, Ohtori Seiji, Taguchi Toshihiko, Haro Hirotaka, Taneichi Hiroshi, Yamazaki Masashi, Inoue Gen, Nishida Kotaro, Yamada Hiroshi, Kabata Daijiro, Shintani Ayumi, Iwasaki Motoki, Ito Manabu, Miyakoshi Naohisa, Yonenobu Kazuo, Takura Tomoyuki, Mochida Joji. Impact of background factors on outcomes of pharmacological therapy for chronic low back pain: A nationwide multicenter prospective study. *J Orthop Sci.* 2020; 2658(20): 30051-8.
 3. Ueda Kaname, Takura Tomoyuki, Fujikoshi Shinji, Meyers Juliana, Nagar Saurabh P, Enomoto Hiroyuki. Longitudinal Assessment of Pain Management Among the Employed Japanese Population with Knee Osteoarthritis. *Clinical interventions in aging.* 2020; 15: 1003-1012.
 4. Tomoyuki Takura, Makoto Hiramatsu, Hidetomo Nakamoto, Takahiro Kuragano, Jun Minakuchi, Hironori Ishida, Masaaki Nakayama, Susumu Takahashi, Hideki Kawanishi. Health economic evaluation of peritoneal dialysis based on cost-effectiveness in Japan: a preliminary study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019; 11:579-590.
 5. Takashi Kaito, Yukihiro Matsuyama, Toshihiko Yamashita, Mamoru Kawakami, Kazuhisa Takahashi, Munehito Yoshida, Shiro Imagama, Seiji Ohtori, Toshihiko Taguchi, Hirotaka 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; 24(5):805-811.
 6. Tomoyuki Takura, Hideki Kawanishi. Health Economic Evaluation of Peritoneal Dialysis Based on Cost-Effectiveness in Japan. *ISPD Asia-Pacific Chapter Newsletter.* 2020; 18 (1): 18-21.
 7. Tomoyuki Takura. Health Economics — Effect of Electronic Medical Record Systems on Cardiovascular Disease Outpatient Consultation Time — . *Circulation Reports.* 2019; 1 (9): 355-360.
 8. Tomoyuki Takura. Current Trends in Medical Economics in the Circulatory Field — Socioeconomics Background and Research Issue — . *Circulation Reports.* 2019; 1 (8): 342-346.
 9. 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三版-経営資源管理論. 東京. 日本看護協会出版; pp.244-255. 2020
 10. 田倉智之. “インフォームド・コンセントと医療経済(総論5章)”. 医療説明の手順書(説明と同意_委員会). 東京. 内科系学会社会保険連合会; pp.24-28. 2019
 11. 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. pp.335-344. 2019
 12. 田倉智之. 医療事業系の経営分析の方法事例—研究開発の経済的な予測評価. 医学のあゆみ. Vol.271. No.8, pp.715-722. 2019
 13. 田倉智之. 増え続ける医療費の将来動向. 日本歯科評論. Vol.928, pp.2-3. 2019
 14. 田倉智之. 費用対効果評価の制度化の意義. 公衆衛生. Vol.84. No.2, pp.82-87. 2019

-
15. 田倉智之. 医療機器の医療経済的評価の事例
—高額医療機器の経済価値評価. 医学のあゆみ. Vol.271. No.8, pp.709-714. 2019
 16. 田倉智之. 心不全リハビリテーションのコストとベネフィット. 総合リハビリテーション. Vol.47. No.6, pp.547-555. 2019

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

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、日本臓器製薬(株)、あゆみ製薬(株)、小野薬品工業(株)、SOMPOホールディングス(株)、ニューベイシブジャパン(株)、医療データサイエンティスト医療AI機器開発機構、(株)MTG、塩野義製薬(株)の8企業の寄付金により、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を協力講座としてしている。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

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と予防介入の開発を行ない、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。

研究および今後の展望

1)運動器疼痛を主とする慢性疼痛の体系化(臨床データの収集と分析)

産業衛生の現場における腰痛予防、がん患者など、運動器疼痛を惹起する疾病を抱えた労働者の治療と仕事両立支援、慢性痛の治療と就労の両立支援/健康コスト軽減を実現できるマニュアルの開発

2)運動器疼痛の診断ツールと治療プログラムの開発

腰痛予防体操の開発、腰痛予防のための姿勢を提示するセンサーの開発、運動器疾患の自然経過・臨床情報・医用画像が蓄積した大規模データベースをもとに膝OAレントゲンの定量評価システムを開発、医療機器番号取得済、非侵襲で簡易な超音波とAIを用いて、サルコペニアや筋力減少を高い精度で予想するシステムを開発(自治体への導入予定)、腰椎MRIの脊柱管と傍脊柱筋の脂肪変性を定量評価するソフトウェアを開発し(Oxford大学Dr. Jeremy Fairbankとの共同研究)

3)運動器疼痛評価・治療に精通する臨床家の育成、
一般の方への運動器疼痛に関するエビデンスに
基づいた知識の啓蒙

出版物等

1. Ishimoto Y, Jamaludin A, Cooper C, Walker-Bone K, Yamada H, Hashizume H, Oka H, Tanaka S, Yoshimura N, Yoshida M, Urban J, Kadir T, Fairbank J. Could automated machine-learned MRI grading aid epidemiological studies of lumbar spinal stenosis? Validation within the Wakayama spine study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Mar 12;21(1):158. doi: 10.1186/s12891-020-3164-1. PMID: 32164627; PMCID: PMC7066833.
2. Oshima Y, Doi T, Kato S, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Nakajima K, Oguchi F, Oka H, Hayashi N, Tanaka S. Association between ossification of the longitudinal ligament of the cervical spine and arteriosclerosis in the carotid artery. *Sci Rep.* 2020 Feb 25;10(1):3369. doi: 10.1038/s41598-020-60248-3. PMID: 32098972; PMCID: PMC7042362.
3. Ishii K, Iwai H, Oka H, Otomo K, Inanami H. A protective method to reduce radiation exposure to the surgeon during endoscopic lumbar spine surgery. *J Spine Surg.* 2019 Dec;5(4):529-534. doi: 10.21037/jss.2019.09.17. PMID: 32043003; PMCID: PMC6989937.
4. Shinto K, Minamide A, Hashizume H, Oka H, Matsudaira K, Iwahashi H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H. Prevalence of Facet Effusion and Its Relationship with Lumbar Spondylolisthesis and Low Back Pain: The Wakayama Spine Study. *J Pain Res.* 2019 Dec 31; 12:3521-3528. doi: 10.2147/JPR.S227153. PMID: 32021388; PMCID: PMC6946631.
5. Nagata K, Oshima Y, Nakamoto H, Sakamoto R, Ohtomo N, Izuka M, Nakajima K, Yoshimoto T, Fujii T, Matsudaira K, Tanaka S, Oka H. Validity of the Japanese Core Outcome Measures Index (COMI)-Back for thoracic and lumbar spine surgery: a prospective cohort study. *Eur Spine J.* 2020 Jun;29(6):1435-1444. doi: 10.1007/s00586-019-06249-x. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31845032.
6. Kobayashi H, Iwata S, Wakamatsu T, Hayakawa K, Yonemoto T, Wasa J, Oka H, Ueda T, Tanaka S. Efficacy and safety of trabectedin for patients with unresectable and relapsed soft-tissue sarcoma in Japan: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *Cancer.* 2020 Mar 15;126(6):1253-1263. doi: 10.1002/cncr.32661. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825533.
7. Fujii T, Oka H, Takano K, Asada F, Nomura T, Kawamata K, Okazaki H, Tanaka S, Matsudaira K. Association between high fear-avoidance beliefs about physical activity and chronic disabling low back pain in nurses in Japan. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Nov 28; 20(1):572. doi: 10.1186/s12891-019-2965-6. PMID: 31779617; PMCID: PMC6883590.
8. Nagata K, Yamada K, Shinozaki T, Miyazaki T, Tokimura F, Oka H, Tajiri Y, Tanaka S, Okazaki H. Non-inferior comparative study comparing one or two day antimicrobial prophylaxis after clean orthopaedic surgery (NOCOTA study): a study protocol for a cluster pseudo-randomized controlled trial comparing duration of antibiotic prophylaxis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Nov 13; 20(1):533. doi: 10.1186/s12891-019-2879-3.

- PMID: 31722700; PMCID: PMC6854781.
9. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N. Incidence rate and risk factors for radiographic hip osteoarthritis in Japanese men and women: a 10-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Feb;28(2):182-188. doi: 10.1016/j.joca.2019.09.006. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31629024.
 10. Yoshimoto T, Oka H, Ishikawa S, Kokaze A, Muranaga S, Matsudaira K. Factors associated with disabling low back pain among nursing personnel at a medical centre in Japan: a comparative cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2019 Sep 27; 9(9):e032297. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032297. PMID: 31562162; PMCID: PMC6773308.
 11. Shinoda Y, Kobayashi H, Kaneko M, Ohashi S, Bessho M, Hayashi N, Oka H, Imanishi J, Sawada R, Ogura K, Tanaka S, Haga N, Kawano H. Prediction of the pathological fracture risk during stance and fall-loading configurations for metastases in the proximal femur, using a computed tomography-based finite element method. *J Orthop Sci*. 2019 Nov;24(6):1074-1080. doi:10.1016/j.jos.2019.08.014. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521453.
 12. Uehara K, Akai M, Doi T, Oka H, Iwaya T. Relationship between X-ray findings of lumbar spondylosis and knee pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Aug 17;20(1):379. doi: 10.1186/s12891-019-2755-1. PMID: 31421680; PMCID: PMC6698333.
 13. Shinoda Y, Sawada R, Yoshikawa F, Oki T, Hirai T, Kobayashi H, Matsudaira K, Oka H, Tanaka S, Kawano H, Haga N. Factors related to the quality of life in patients with bone metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2019 Oct; 36(5):441-448. doi: 10.1007/s10585-019-09983-0. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31321589.
 14. Soma K, Kato S, Oka H, Matsudaira K, Fukushima M, Oshima M, Koga H, Takano Y, Iwai H, Ganau M, Tanaka S, Inanami H, Oshima Y. Influence of incidental dural tears and their primary microendoscopic repairs on surgical outcomes in patients undergoing microendoscopic lumbar surgery. *Spine J*. 2019 Sep;19(9):1559-1565. doi: 10.1016/j.spinee.2019.04.015. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31009767.
 15. Yamada K, Nakajima K, Nakamoto H, Kohata K, Shinozaki T, Oka H, Yamakawa K, Matsumoto T, Tokimura F, Kanai H, Takeshita Y, Karita T, Tajiri Y, Okazaki H, Tanaka S. Association Between Normothermia at the End of Surgery and Postoperative Complications Following Orthopedic Surgery. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 16; 70(3):474-482. doi: 10.1093/cid/ciz213. PMID: 30863863.
 16. 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*. 2019 Sep;37(5):844-853. doi: 10.1007/s00774-018-0981-5. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30607619.
 17. 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*. 2020 Jan;30(1):191-196. doi: 10.1080/14397595.2018.1551177. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30482076.
 18. 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*. 2019 Sep; 29(5):861-866. doi: 10.1080/14397595.2018.1514998. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30130991.

ゲノム医学

特任准教授

細谷紀子（～平成31年4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）が加わった。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、2019年5月に放射線分子医学部門准教授として転出するまで当講座を主導した。

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、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運営した。また、本学医学部附属病院における東大オンコパネル（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た。本講座は2019年8月をもって終了した。

教育

本学医学部医学科学生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た。

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た。

(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ての cDNA の発現は強力なプロモーターであるレトロウィルス 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 発現レトロウィ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。

さらに *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。さらにこの手法により *ERBB2* 遺伝子の 55 種類の VUS についても機能解析を行い、多くの VUS が異なった *ERBB2* 阻害剤にそれぞれ特異的な感受性を有することを明らかにした。

(4) 小細胞肺がん と 非小細胞肺がん における転写

因子 TTF-1 の結合 DNA 領域の比較解析

分子病理学分野との共同で TTF-1 (Thyroid transcription factor、*NKX2-1* 遺伝子産物) の小細胞肺がん (SCLC) と非小細胞肺がん (NSCLC) における結合パターンの比較を行った。TTF-1 は SCLC と NSCLC の両方でしばしば高発現している。

TTF-1は、NSCLCにおける上皮間葉移行(EMT)の誘導におけるTGF- β の効果に拮抗することから腫瘍抑制因子として知られている。我々は、ヒトSCLC細胞株NCI-H209(以下、H209)とヒト肺腺がん細胞株NCI-H441(以下H441)を用いて、ChIP-seq(クロマチン免疫沈降配列解析)とRNA-seq解析を行い、TTF-1結合領域のゲノムワイドな分布とTTF-1が制御する転写プログラムを比較した。H209細胞とH441細胞のTTF-1結合領域は75.0%で異なっていた。ASCL1(ASH1)は、E-box結合型のbHLH型転写因子であり、SCLCの系統特異的生存がん遺伝子である。我々は、TTF-1とASCL1が共発現してSCLCの標的遺伝子上の隣接部位に結合し、それらの転写を協調的に制御していることを見出した。さらに、TTF-1はBcl-2アポトーシス関連遺伝子ファミリーの発現を制御し、SCLCにおいて抗アポトーシス機能を示した。以上から、TTF-1はASCL1と部分的に協調してSCLCの増殖を促進し、腫瘍促進因子として働くことが示唆された(分子病理学分野の項を参照)。

(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)。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 α と複合体を形成して、HP1 α 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。最近、別のがん精巣抗原SYCE3が、体細胞において、DNA修復には影響を与えず、細胞分裂の制御を通じて細胞生存を促進することが明らかとなり、がん精巣抗原が多様なメカニズムでゲノム不安定性を誘導し得ることが示唆される。

出版物等

1. Namba, S., Sato, K., Kojima, S., Ueno, T., Yamamoto, Y., Tanaka, Y., Inoue, S., Nagae, G., Iinuma, H., Hazama, S., Ishihara, S., Aburatani, H., Mano, H., and Kawazu M. (2019) Differential regulation of CpG island methylation within divergent and uni-directional promoters in colorectal cancer. *Cancer Science* 110 (3), 1096-1104. doi: 10.1111/cas.13937.
2. 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., and Mano, H. (2019) Comprehensive assay for the

- molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Science* 110 (4), 1464-1479. doi: 10.1111/cas.13968.
3. Taguchi, L., Miyakuni, K., Morishita, Y., Morikawa, T., Fukayama, M., Miyazono, K., and Ehata, S. (2019) c-Ski accelerates renal cancer progression by attenuating transforming growth factor- β signaling. *Cancer Science* 110 (6), 2063-2074. doi: 10.1111/cas.14018.
 4. Nakai, Y., Okamoto, K., Terashima, A., Ehata, S., Nishida, J., Imamura, T., Ono, T., and Takayanagi, H. (2019) Efficacy of an orally active small-molecule inhibitor of RANKL in bone metastasis. *Bone Research* 7, 1. doi: 10.1038/s41413-018-0036-5.
 5. Sato, K., Kawazu, M., Yamamoto, Y., Ueno, T., Kojima, S., Nagae, G., Abe, H., Soda, M., Oga, T., Kohsaka, S., Sai, E., Yamashita, Y., Iinuma, H., Fukayama, M., Aburatani, H., Watanabe, T., and Mano, H. (2019) Fusion kinases identified by genomic analyses of sporadic microsatellite instability-high colorectal cancers. *Clinical Cancer Research* 25 (1), 378-389. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1574.
 6. Hokari, S., Tamura, Y., Kaneda, A., Katsura, A., Morikawa, M., Murai, F., Ehata, S., Tsutsumi, S., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Kikuchi, T., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2019) Comparative analysis of TTF-1-binding DNA regions in small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. *Molecular Oncology* 14 (2), 277-293. doi: 10.1002/1878-0261.12608.
 7. Inoue, S., Hirota, Y., Ueno, T., Fukui, Y., Yoshida, E., Hayashi, T., Kojima, S., Takeyama, R., Hashimoto, T., Kiyono, T., Ikemura, M., Taguchi, A., Tanaka, T., Tanaka, Y., Sakata, S., Takeuchi, K., Muraoka, A., Osuka, S., Saito, T., Oda, K., Osuga, Y., Terao, Y., Kawazu, M., and Mano, H. (2019) Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nature Communications* 10 (1), 5785. doi: 10.1038/s41467-019-13708-y.

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

骨と免疫、がんにおける 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)。

RANKL は骨のみならず、胸腺やリンパ節、腸管 M 細胞の分化など免疫組織の形成にも必須のサイトカインであり、まさに骨と免疫の共有因子の代表格として知られている。また RANKL は膜結合型タンパク質として発現する他、細胞外領域でタンパク質分解酵素により切断を受け可溶性タンパク質として産生される。膜結合型 RANKL と

可溶性 RANKL のいずれも RANK に結合できるが、生体内における両者の役割の違いについてはこれまで不明であった。そこで可溶性 RANKL の意義を生体レベルで明らかにすべく、CRISPR/Cas9 法を用いて RANKL の細胞外領域の酵素切断部位を除去し、可溶性 RANKL を選択的に欠損させた遺伝子改変マウスを作製し解析したところ、可溶性 RANKL を欠損させても骨代謝及び免疫組織形成は正常であることがわかった。さらに閉経後骨粗鬆症モデルにおいても、可溶性 RANKL 欠損マウスは野生型マウスと同程度の骨量減少を示した。従って可溶性 RANKL は生理的状況下における骨代謝および免疫組織形成、閉経後骨粗鬆症には必要ではなく、主に膜結合型 RANKL が重要であることが判明した (Asano et al, *Nat Metab*, 2019)。

RANKL はがん骨転移にも深く関わる。がん細胞は骨に転移すると骨芽細胞に作用して RANKL の発現を高めるため、破骨細胞による骨吸収が亢進し、骨の破壊や脆弱化が起こる。また骨吸収が進むと骨基質から成長因子が放出され、その結果がん細胞がさらに増殖する、という悪循環に陥る。さらに、乳がん、前立腺がん、メラノーマなどの骨転移を起こす多くの腫瘍細胞は RANK を発現しており、RANKL は腫瘍細胞に作用することで細胞走化性を高めることが知られている。興味深いことに、可溶性 RANKL 欠損マウスに悪性黒色腫細胞株および乳がん細胞株の骨転移モデルを実施したところ、野生型マウスと比べて有意に骨転移および骨組織内の腫瘍進展が抑えられることがわかった。一方、腫瘍細胞による破骨細胞活性化には差異が認められなかった。可溶性 RANKL は腫瘍細胞に直接作用して、骨への走化性を促して骨転移を誘導することが判明し、がん骨転移における可溶性 RANKL の特異機能が明らかとなった (Asano et al, *Nat Metab*, 2019)。ヒトにおいても血清中の可溶性 RANKL の濃度が、乳がんの骨

転移成立と相関することが報告されており、可溶性 RANKL は骨転移を予測できる血中バイオマーカーとして有用であることが示唆される。

現在、RANKL に対する中和抗現在、完全ヒト型 RANKL 抗体デノスマブは、骨粗鬆症や多発生骨髄腫およびがん骨転移による骨病変体がん骨転移による骨病変の治療薬として用いられている。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)。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明らかにした (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 γ_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、 γ_c 鎖または Jak3 の発現が著しく阻害されており、そのため γ_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、 γ_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

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. Asano T, Okamoto K*, Nakai Y, Tsutsumi M, Muro R, Suematsu A, Hashimoto K, Okamura T, Ehata S, Nitta T, Takayanagi H*. (*corresponding authors) Soluble RANKL is physiologically dispensable but accelerates tumour metastasis to bone. *Nature Metabolism*, 1:868–875, 2019
2. Terashima A, Takayanagi H. The role of bone cells in immune regulation during the course of infection. *Semin Immunopathol.* 41: 619-626, 2019
3. Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H.

Autoregulation of osteocyte Sema3A orchestrates estrogen action and counteracts bone aging. *Cell Metabolism*, 29: 1-11, 2019

4. 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
5. Okamoto K, Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9: 1, 2019

総説 (日本語)

1. 岡本一男 「骨と免疫、がんにおける可溶性 RANKL」 臨床リウマチ 31(4): 336-342, 2019
2. 岡本一男、高柳広 「炎症疾患における骨の障害と修復機構」 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 通巻 22 号 第 8 巻第 1 巻 p55-60, 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 α -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 ankinin1. *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

特任講師

野村行弘

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

秋山雅哉、柴田寿一、竹永智美、常穹

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。

出版物等

(1) Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, Nishimura S, Morioka M, S., Nakagama Y, Sato T, Soma K, Koyama K, et al. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nature*

communications 2019;10(1):1; 1.

- (2) Hanaoka S, Nomura Y, Takenaga T, Murata M, Nakao T, Miki S, et al. HoTPiG: a novel graph-based 3-D image feature set and its applications to computer-assisted detection of cerebral aneurysms and lung nodules. *International journal for computer assisted radiology and surgery* 2019;14(12):2095; 2095-2107; 2107.
- (3) Hoshiai S, Masumoto T, Hanaoka S, Nomura Y, Mori K, Hara T, et al. Clinical usefulness of temporal subtraction CT in detecting vertebral bone metastases. *Eur J Radiol* 2019;118:175; 175-180; 180.
- (4) Nomura Y, Miki S, Hayashi N, Hanaoka S, Sato I, Yoshikawa T, et al. Novel platform for development, training, and validation of computer-assisted detection/diagnosis software. *International journal for computer assisted radiology and surgery* 2020;15(4): 661; 661-672; 672.
- (5) Nomura Y, Nemoto M, Hayashi N, Hanaoka S, Murata M, Yoshikawa T, et al. Pilot study of eruption forecasting with muography using convolutional neural network. *Scientific reports* 2020;10(1):-.
- (6) Okamura K, Nakagama Y, Takeda N, Soma K, Sato T, Isagawa T, et al. Therapeutic targeting of mitochondrial ROS ameliorates murine model of volume overload cardiomyopathy. *Journal of pharmacological sciences* 2019;141(1):56; 56-63; 63.
- (7) Sassa T, Nakayama A, Saito A, Soma K, Inuzuka R, Hirata Y, et al. Combination Therapy of Fenestrated-Fontan Procedure with Medication Improved Double-outlet Right Ventricle in Adulthood. *J Cardiovasc Imaging* 2019 Oct;27(4):288-289.
- (8) Takenaga T, Hanaoka S, Nomura Y, Nemoto M, Murata M, Nakao T, et al. Four-dimensional fully convolutional residual network-based liver segmentation in Gd-

EOB-DTPA-enhanced MRI. International journal for computer assisted radiology and surgery 2019;14(8):1259; 1259-1266; 1266.

在宅医療学

特任准教授

山中 崇

特任講師

大河内二郎

特任助教

木棚 究、孫 輔卿

特任研究員

片山成仁、黒川達也、水木麻衣子、浜田将太

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、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、株式会社アインファーマ
シーズ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。

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

出版物等

英文論文

1. Noguchi-Watanabe M, Maruyama-Sakurai K, Yamamoto-Mitani N, Matsumoto Y, Yoshie S, Iijima K, Yamanaka T, Akishita M. Community-based program promotes inter-professional collaboration among home healthcare professionals: A non-randomized controlled study. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(7):660-666.
2. Kidana, K, Ishii, S, Osawa, I, Yoneda A, Yamaguchi K, Yamaguchi Y, Tsuji K, Akishita M, Yamanaka T. Medication prescription in older people receiving home medical care services. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2019;19(12):1292-1293.

和文論文・総説・書籍・ガイドライン

1. 木棚 究：在宅医療を考える－高齢者在宅医療・介護サービスガイドライン 2019 を踏まえて－神経変性疾患患者(認知症を除く)に対する在宅サービスと在宅人工呼吸療法. *Geriatric Medicine* 2019;57(10):959-962.
2. 山中 崇：在宅医療を考える－高齢者在宅医療・介護サービスガイドライン 2019 を踏まえて－慢性心不全患者に対する在宅サービス. *Geriatric Medicine* 2019;57(10):963-966.
3. 木棚 究：高齢者の患者学 認知症の症状と予防法. *ピオフィリア* 2019;30:9-16.
4. 山中 崇：高齢者の患者学 その 2 在宅医療－自宅が診察室. *ピオフィリア* 2019;31:46-52.
5. 山中 崇：第 4 章 在宅医療における臨床検査の活用 4.4 深部静脈血栓症管理、在宅医療における臨床検査医学. 100-105、2019、臨床検査振興協議会監修、小谷和彦編集、じほう（東京）
6. 山中 崇：高齢者の在宅医療；改訂版健康長寿診療ハンドブック－実地医家のための老年医学のエッセンス，日本老年医学会編集，171-175，2019，メジカルビュー社（東京）

7. 日本老年医学会、日本在宅医学会、国立長寿医療研究センター：高齢者在宅医療・介護サービスガイドライン 2019、2019、株式会社ライフ・サイエンス（東京）

国外の学会等での発表・招待講演

1. 山中 崇：日本在宅医療制度の理解と専門人材の養成、第 1 回医療の公共性強化のための国際シンポジウム：高齢化社会、在宅医療の現状と課題、2019 年 3 月 27 日、ソウル、韓国
2. Yamanaka T (Lecture): Current Status and Prospect of Home Care Medicine in Japan: Homeward Medical Services. Parallel Session1 Integrated Healthcare and Community Care. The 10th Korea Healthcare Congress. Seoul, Korea, 2019.4.4.
3. Yamanaka T (Lecture): The Role of Home Care Medicine in Aging Society. 30th Anniversary symposium of Department of Family Medicine, Asan Medical Center. Seoul, Korea, 2019.6.14.
4. Yamanaka T (Lecture): Home Care Medicine in Japan. China international health care industry EXPO (Shandong) and medical care high-level summit. Jinan, Shandong, China, 2019.6.16.
5. Yamanaka T (Lecture): Comprehensive Geriatric Assessment and Nutritional Management in Home Care Medicine. International Training Workshop of Home Care. Tai'an, Shandong, China, 2019.6.17.
6. Yamanaka T (Lecture): Diagnostic devices used in home medical care and medical therapeutic management at home. International Training Workshop of Home Care. Tai'an, China, 2019.6.17.
7. Yamanaka T (Lecture): Chronic heart failure management at home. International Training Workshop of Home Care. Tai'an, China, 2019.6.18.
8. Yamanaka T, Kidana K, Osawa I, Yoneda A,

-
- Tsuji K, Yamaguchi K, Yamaguchi Y, Akishita M. Medication prescription in older people receiving home visiting services. The 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional congress. Taipei, Taiwan, 2019.10.26.
9. Yamanaka T. Home Care Medicine Education in Japan. Gerontological Society of America 2019 Annual Scientific Meeting. International Workshop on Home Care Medicine. Austin, USA, 2019.11.15.
10. Noguchi-Watanabe M, Yamamoto-Mitani N, Yamanaka T. Service delivery and inter-professional care in Japan. Gerontological Society of America 2019 Annual Scientific Meeting. International Workshop on Home Care Medicine. Austin, USA, 2019.11.15.

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

細谷 弓子

特任助教

野村 征太郎

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（ β -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行っており、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. Minatsuki S, Kiyosue A, Kodera 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*. 2020 Feb;75(2):182-188.
2. Tahara N, Dobashi H, Fukuda K, Funauchi M, **Hatano M**, Ikeda S, Joho S, Kihara Y, Kondo T, Matsushita M, Minamino T, Nakanishi N, Okano Y, Ozaki Y, Saji T, Sakai S, Tanabe N, Watanabe H, Yamada H, Yoshioka K, Hatta M, Sasayama S. Long-term treatment of pulmonary arterial hypertension with macitentan in Japanese patients. *Curr Med Res Opin*. 2020 Jun;36(6):921-928.
3. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, **Amiya E**, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y,

Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther*. 2020 Apr 7;22(1):72.

4. Maki H, Hara T, Tsuji M, Saito A, Minatsuki S, Inaba T, **Amiya E**, **Hosoya Y**, **Hatano M**, Morita H, Yao A, Kinugawa K, Komuro I. The Clinical Efficacy of Endothelin Receptor Antagonists in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Int Heart J*. 2020;61(4): 799-805.
5. 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*. 2020 Feb;35(2): 207-213.
6. Aozasa N, **Hatano M**, Saigusa R, Nakamura K, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Tamaki Z, Maki H, Minatsuki S, Komuro I, Sato S, Asano Y. Clinical significance of endothelial vasodilatory function evaluated by EndoPAT in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2020 Jun;47(6):609-614.
7. Shiraishi Y, **Amiya E**, **Hatano M**, Katsuki T, Bujo C, Tsuji M, Nitta D, Maki H, Ishida J, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Impact of tacrolimus versus cyclosporin A on renal function during the first year after

- heart transplant. *ESC Heart Fail.* 2020 Aug;7(4):1842-1849.
8. **Amiya E.** Nrf-2: The Target of Vascular Dysfunction in Diabetes. *Am J Hypertens.* 2020 Jul 18;33(7):597-598.
 9. Saito A, Soma K, Masuzawa A, Hatsuse S, Nakayama Y, **Amiya E**, Yao A, Hirata Y, Komuro I. Symptomatic Right Ventricular Outflow Tract Obstruction Due to Sinus of Valsalva Aneurysm. *Circ J.* 2020 Oct 10. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0554.
 10. Kawakubo Y, Uehara M, Minatsuki S, **Amiya E**, Komuro I. Multiple coronary aneurysms characterized by cobblestone-like appearance with silent ischaemia in a patient with neurofibromatosis type 1. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 May 28;jeaa127. doi: 10.1093/ehjci/jeaa127.
 11. **Amiya E.** MicroRNA-17: A Modulator of Interferon Regulatory Factor 9-Induced Phenotypic Switching in Vascular Smooth Muscle Cells. *Am J Hypertens.* 2020 Sep 8: hpaa147. doi: 10.1093/ajh/hpaa147.
 12. Minatsuki S, Kodera S, Kiyosue A, Saito A, Maki H, **Hatano M**, Takimoto E, Komuro I. Balloon pulmonary angioplasty improves quality of life in Japanese patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiol.* 2020 Aug;76(2):205-210.
 13. Narita K, Amiya E, Kakuda N, Kaneko H, **Hatano M**, Komuro I. The Efficacy of Lactulose for the Treatment of Hyperammonemic Encephalopathy Due to Severe Heart Failure. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jan 27;10(2):70.
 14. Saito A, **Amiya E**, Soma K, Inaba T, Maki H, **Hatano M**, Yao A, Morita H, Komuro I. Fractional exhaled nitric oxide in adult congenital heart disease. *Nitric Oxide.* 2020 Aug 1;100-101:45-49.
 15. Taya M, **Amiya E**, **Hatano M**, Saito A, Nitta D, Maki H, **Hosoya Y**, Minatsuki S, Tsuji M, Sato T, Murakami H, Narita K, Konishi Y, Watanabe S, Yokota K, Haga N, Komuro I. Clinical importance of respiratory muscle fatigue in patients with cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 21;99(34):e21794.
 16. Minatsuki S, Kiyosue A, Kodera S, Hirose K, Saito A, Maki H, **Hatano M**, Takimoto E, Ando J, Komuro I. Novel Balloon Pulmonary Angioplasty Technique for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Int Heart J.* 2020;61(5): 999-1004.
 17. Tsuji M, **Amiya E**, Bujo C, Maki H, Ishida J, **Hatano M**, Ono M, Komuro I. Takotsubo syndrome in the same heart before and after heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2020 Sep 10.
 18. Yasunaga M, Yasuda Y, Honda A, Maki H, Toyama K, Masamoto Y, Bujo C, **Amiya E**, **Hatano M**, Ono M, Komuro I, Kurokawa M. Successful treatment of EBV-related lymphoproliferative disease after heart transplantation with autologous hematopoietic stem cell transplantation despite transient heart failure associated with engraftment syndrome. *Ann Hematol.* 2020 Aug 6. doi: 10.1007/s00277-020-04198-w.
 19. 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.* 2020 Feb;66(2):166-172.
 20. Atsukawa M, Tsubota A, **Hatano M**, Kondo C, Shioda K, Ohno H, Kawano T, Hayama K, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Itokawa N, Kaneko K, Yoshida Y, Koeda M, Okubo T, Yamamoto T, Yamamoto T, Taniai N,

- Yoshida H, Kanazawa H, Shimizu W, Iwakiri K. Prevalence and characteristics of portopulmonary hypertension in cirrhotic patients who underwent both hepatic vein and pulmonary artery catheterization. *Hepatol Res.* 2020 Aug 21. doi: 10.1111/hepr.13560.
21. Tanabe N, Ogo T, **Hatano M**, Kigawa A, Sunaya T, Sato S. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. *Pulm Circ.* 2020 Jul 23;10(3): 2045894020938986. doi: 10.1177/ 2045894020938986.
22. Narita K, **Amiya E**, Komuro I. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulant for Treatment of Atrial Fibrillation in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Cureus.* 2020 Aug 30; 12(8): e10143.
23. **Nomura S**. Single-cell genomics to understand disease pathogenesis. *J Hum Genet.* 2020 Sep 19. doi: 10.1038/s10038-020-00844-3.
24. Yamaguchi T, Sumida TS, **Nomura S**, Satoh M, Higo T, Ito M, Ko T, Fujita K, Sweet ME, Sanbe A, Yoshimi K, Manabe I, Sasaoka T, Taylor MRG, Toko H, Takimoto E, Naito AT, Komuro I. Cardiac dopamine D1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure. *Nat Commun.* 2020 Aug 31;11(1):4364.
25. Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, **Nomura S**, Morita H, Akazawa H, Kim C, Seo JS, Higasa K, Iwasaki M, Yamaji T, Sawada N, Tsugane S, Koyama T, Ikezaki H, Takashima N, Tanaka K, Arisawa K, Kuriki K, Naito M, Wakai K, Suna S, Sakata Y, Sato H, Hori M, Sakata Y, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Matsuda F, Kamatani Y, Komuro I. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2020 Oct 5. doi: 10.1038/s41588-020-0705-3.
26. Matsunaga H, Ito K, Akiyama M, Takahashi A, Koyama S, **Nomura S**, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Sakaue S, Suna S, Ogishima S, Yamamoto M, Hozawa A, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Arisawa K, Ikezaki H, Takashima N, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Sakata Y, Morita H, Sakata Y, Matsuda K, Murakami Y, Akazawa H, Kubo M, Kamatani Y, Komuro I. Transethnic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Three New Loci and Characterizes Population-Specific Differences for Coronary Artery Disease. *Circ Genom Precis Med.* 2020 Jun; 13(3):e002670.

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 年間をとおして実施される。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おして、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の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. Ono S, Ono Y, Koide D, Yasunaga H: Association between routine nephropathy monitoring and subsequent change in estimated glomerular filtration rate in patients with diabetes mellitus: a Japanese non-elderly cohort study. *J Epidemiol.* 2019 Jun 15. doi: 10.2188/jea.JE20180255.
2. 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.* 106: 803-809, 2019.
3. 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.* 68:445-460, 2019.
4. Kada A, Hirakawa A (co-first author), 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 cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrests. *Contemporary Clinical Trials Communications.* 14: 100316, 2019.
5. Hirakawa A, Tanaka Y, Kaneko S. Pragmatic dose-escalation methods incorporating relative dose intensity assessment for molecularly targeted agents in phase I trials. *Contemporary Clinical Trial Communications.* <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100489>, 2019.
6. Ito D, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Iguchi Y, Iida M, Kishimoto Y, Moriyoshi H, Hirakawa A, Katsuno M. Elevated serum creatine kinase in the early stage of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, doi: 10.1007/s00415-019-09507-6. 2019
7. Hirata T, Tanigaki T, Kawase Y, Hirakawa A, Omori H, Okamoto S, Ota H, Sobue Y, Kikuchi J, Okubo M, Kamiya H, Kawasaki M, Suzuki T, Pijls NHJ, Matsuo H. Post-occlusion hyperemia for fractional flow reserve assessment and pull-back curve analysis. *Cardiovascular Intervention and*

- Therapeutics, doi: 10.1007/s12928-019-00579-9, 2019.
8. Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Mano T, Araki A, Hijikata Y, Hirakawa A, Sobue G; JASMITT study group. Efficacy and safety of leuprorelin acetate for subjects with spinal and bulbar muscular atrophy: pooled analyses of two randomized-controlled trials. *Journal of Neurology*, 266:1211-1221, 2019.
 9. Yoshimi A, Yamada S, Kunimoto S, Aleksic B, Hirakawa A, Ohashi M, Matsumoto Y, Hada K, Itoh N, Arioka Y, Kimura H, Kushima I, Nakamura Y, Shiino T, Mori D, Tanaka S, Hamada S, Noda Y, Nagai T, Yamada K, Ozaki N. Proteomic analysis of lymphoblastoid cell lines from schizophrenic patients. *Translational Psychiatry*, 9: 126, 2019.
 10. Shimizu S, Tsuchiya S, Hirakawa A, Kato K, Ando M, Mizuno M, Osugi M, Okabe K, Katagiri W, Hibi H.. Design of a Randomized Controlled Clinical Study of tissue-engineered osteogenic materials using bone marrow-derived mesenchymal cells for Maxillomandibular bone defects in Japan: the TEOM study protocol. *BMC Oral Health*, 19:69, 2019.
 11. Kato M, Hirakawa A, Kobayashi Y, Yamamoto A, Ishida R, Sano T, Kimura T, Majima T, Ishida S, Funahashi Y, Sassa N, Fujita T, Matsukawa Y, Yamamoto T, Hattori R, Gotoh M, Tsuzuki T. The influence of the presence of intraductal carcinoma of the prostate on the grade group system's prognostic performance. *Prostate*, doi:10.1002/pros.23818, 2019.
 12. Takano N, Yamada S, Hirakawa A, Yokoyama Y, Kawashima H, Maeda O, Okada T, Ohno E, Yamaguchi J, Ishikawa T, Sonohara F, Suenaga M, Takami H, Hayashi M, Niwa Y, Hirooka Y, Ito Y, Naganawa S, Ando Y, Nagino M, Goto H, Fujii T, Koderu Y. Phase II study of chemoradiotherapy combined with gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (NUPAT 05 Trial): study protocol for a single arm phase II study. *Nagoya Journal of Medical Science*, 81:233-239, 2019.
 13. Yokoyama T, Miyahara R, Funasaka K, Furukawa K, Yamamura T, Ohno E, Nakamura M, Kawashima H, Watanabe O, Hirooka Y, Hirakawa A, Goto H. The utility of ultrathin endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement for early gastric cancer. *Nagoya Journal of Medical Science*, 81:241-248, 2019.
 14. Taniguchi A, Kawada JI, Go K, Fujishiro N, Hosokawa Y, Maki Y, Sugiyama Y, Suzuki M, Tsuji T, Hoshino S, Muramatsu H, Kidokoro H, Kinoshita F, Hirakawa A, Takahashi Y, Sato Y, Natsume J. Comparison of clinical characteristics of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection in hospitalized young children. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 72: 237-242, 2019.

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、セント・ジュードメディカル株式会社、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社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、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。

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の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として、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. Maladaptive Alterations of Autonomic Nerve System in Cardiovascular Disorders. Nakayama Y, Fujiu K *Int Heart J* 2019;60(1):4-6
2. Interleukin-13 receptor $\alpha 2$ is a novel marker and potential therapeutic target for human melanoma 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 *Sci Rep* 2019 Feb 4;9(1):1281
3. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis using Medtronic new generation self-expanding CoreValve Evolut R. Kaneko H, Hoelschermann F, Seifert M, Tambor G, Okamoto M, Moeller V, Neuss M, Butter C. *Heart Vessels*. 2019 Feb;34(2):360-367.
4. C-Reactive Protein and Chronic Inflammation - Is It a Novel Therapeutic Target for Subsequent Cancer Death in Patients With Coronary Artery Disease? Kaneko H, Komuro I. *Circ J*. 2019 Feb 25;83(3):513-514.
5. Clinical utility of intraprocedural three-dimensional integrated image guided transcatheter aortic valve implantation using novel automated computed tomography software: A single-center preliminary experience. Butter C, Kaneko H, Tambor G, Hara M, Neuss M, Hoelschermann F. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Mar 1;93(4):722-728.
6. Pulseless Electric Activity with pre-excitation: Idiopathic Ventricular Fibrillation and Fasciculoventricular Accessory Pathway. Oshima T, Fujiu K, Matsuda J, Matsubara T, Hasumi, E, Oguri G, Kojima T, Komuro I *Int Heart J* 2019 Mar 20; 60(2):470-473
7. Predictors of mortality in ischaemic versus non-ischaemic functional mitral regurgitation after successful transcatheter mitral valve repair using MitraClip: results from two high-volume centres. Kitamura M, Kaneko H, Schlüter M, Schewel D, Schmidt T, Alessandrini H, Kreidel F, Neuss M, Butter C, Kuck KH, Frerker C. *Clin Res Cardiol*. 2019 Mar;108(3):264-272.
8. Use of Ghost Cytometry to Differentiate Cells with Similar Gross Morphologic Characteristics Adachi H, Kawamura Y, Nakagawa K, Horisaki R, Sato I, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H, Ota S *arXiv:1903.09538 [q-bio.QM]*
9. Endothelin-1 and Atrial Cardiomyopathy Matsubara TJ, Fujiu K. *Int Heart J* 2019; 60(2):238-240.
10. Impact of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide response on long-term prognosis after transcatheter aortic valve

- implantation for severe aortic stenosis and heart failure. Kaneko H, Hoelschermann F, Tambor G, Okamoto M, Neuss M, Butter C. *Heart Vessels*. 2019 May;34(5):777-783.
11. Left Main Coronary Artery Obstruction by Huge Noncoronary Cusp Calcification After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Uehara M, Kodera S, Kiyosue A, Yamauchi H, Daimon M, Ando J, Morita H, Ono M, Komuro I. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Jul 8;12(13):1285-1287.
 12. JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, Izumi C, Iwanaga S, Eishi K, Okita Y, Daimon M, Kimura T, Toyoda K, Nakase H, Nakano K, Higashi M, Mitsutake K, Murakami T, Yasukochi S, Okazaki S, Sakamoto H, Tanaka H, Nakagawa I, Nomura R, Fujiu K, Miura T, Morizane T; Japanese Circulation Society Joint Working Group. *Circ J*. 2019 Jul 25;83(8):1767-1809.
 13. Response to Comment on "Ghost cytometry" Ota S, Horisaki R, Kawamura Y, Ugawa M, Sato I, Adachi H, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H *Science* 2019, Vol. 364, Issue 6437
 14. Effects of Adipocyte Expansion on Cardiovascular System and Ongoing Debate over Obesity Paradox. Nakayama Y, Fujiu K. *Int Heart J*. 2019;60(3):499-502.
 15. Relation between the Updated Blood Pressure Classification according to the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines and Carotid Intima-Media Thickness. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. *Am J Cardiol*. 2019 Aug 1;124(3):396-401.
 16. Feasibility of a T-Shirt-Type Wearable Electrocardiography Monitor for Detection of Covert Atrial Fibrillation in Young Healthy Adults. Fukuma N, Hasumi E, Fujiu K, Waki K, Toyooka T, Komuro I, Ohe K. *Sci Rep*. 2019 Aug 13;9(1):11768.
 17. Asymptomatic Long-term Cardiac Perforation by a Pacemaker Lead. Nakao T, Fujiu K, Uehara M, Komuro I. *Intern Med*. 2019 Aug 15;58(16):2409-2410.
 18. Nationwide Actions Against Heart Failure Pandemic in Japan - What Should We Do From Academia? Komuro I, Kaneko H, Morita H, Isobe M, Nakayama H, Minematsu K, Yamaguchi T, Yazaki Y. *Circ J*. 2019 Aug 23;83(9):1819-1821.
 19. Overview of the 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society- Renaissance of Cardiology for the Creation of Future Medicine. 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. *Circ J*. 2019 Aug 23;83(9):1829-1835.
 20. Impacts of Left Bundle/Peri-Left Bundle Pacing on Left Ventricular Contraction. Hasumi E, Fujiu K, Nakanishi K, Komuro I. *Circ J*. 2019 Aug 23;83(9):1965-1967.
 21. Cell Cycle Arrest-Driven Fibrosis. Oshima T, Fujiu K. *Int Heart J*. 2019;60(4):785-787.
 22. Short-Term and Long-Term Efficacy of Drug-Coated Balloon for In-Stent Restenosis in Hemodialysis Patients with Coronary Artery Disease. Kiriyaama H, Kodera S, Minatsuki S, Kaneko H, Kikuchi H, Kiyosue A, Toko H, Daimon M, Ando J, Morita H, Komuro I. *Int Heart J*. 2019 Sep 27;60(5):1070-1076.
 23. Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. Kiriyaama H,

- Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. *J Nephrol.* 2019 Oct;32(5):775-781.
24. Correction to: Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. *J Nephrol.* 2019 Oct;32(5):843-846.
25. Alteration of Cardiac Performance and Serum B-Type Natriuretic Peptide Level in Healthy Aging. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 8;74(14):1789-1800.
26. Longitudinal dissociation and transition in thickness of the His-Purkinje system cause various QRS waveforms of surface ECG under His bundle pacing: A simulation study based on clinical observations. Okada JI, Fujiu K, Washio T, Sugiura S, Hisada T, Hasumi E, Komuro I. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Nov;30(11):2582-2590.
27. Effect of Body Weight Change on Blood Pressure in a Japanese General Population with a Body Mass Index ≥ 22 kg/m². Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yamamichi N, Komuro I. *Int Heart J.* 2019 Nov 30; 60(6):1381-1386.
28. Frozen Heart and Arrhythmia. Yuxiang L, Fujiu K. *Int Heart J.* 2019;60(5):1019-1021.
29. Relationship Between Brain Hemodynamic State, Autonomic Nerve Input, and Symptoms of Atrial Fibrillation. Matsubara TJ, Fujiu K. *Int Heart J.* 2019;60(6):1233-1235
30. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation With Stable Coronary Disease Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H, Collaborators AFIRE Investigators; Fujiu K<290人中112番目> *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2481
31. Upregulation of cancer-associated gene expression in activated fibroblasts in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. Asakawa M, Itoh M, Suganami T, Sakai T, Kanai S, Shirakawa I, Yuan X, Hatayama T, Shimada S, Akiyama Y, Fujiu K, Inagaki Y, Manabe I, Yamaoka S, Yamada T, Tanaka S, Ogawa Y. *Sci Rep.* 2019 Dec 20;9(1):19601.
32. Appetite Status After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Itoh H, Kaneko H. *Int Heart J.* 2019;60(6):1236-1237

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. Drug development research for novel adiponectin receptor-targeted antidiabetic drugs contributing to healthy longevity. *Diabetol. Int.* 10, 237-244, 2019
2. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T and Kadowaki T. Adiponectin/AdipoR Research and Its Implications for Lifestyle-Related Diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 6, 116, 2019
3. Caterson ID, Alfadda AA, Auerbach P, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, Hughes C, Iwabu M, Kang JH, Nawar R, Reynoso R, Rhee N, Rigas G, Salvador J, Sbraccia P, Vázquez-Velázquez V and Halford JCG. Gaps to bridge: misalignment between perception, reality and actions in obesity. *Diabetes Obes Metab.* 21, 1914-1924, 2019
4. 「アディポネクチン受容体を標的とした健康長寿に資する新規糖尿病治療薬の創製に向けた研究」糖尿病（一般社団法人日本糖尿病学会）62 巻 12 号, 732-734（全 61 頁）, 2019 岩部 美紀
5. 【臓器連関による代謝制御と生体機能調節】「運動模倣シグナルによるエネルギー代謝調節メカニズム」内分泌・糖尿病・代謝内科（科学評論社・東京都千代田区）48 巻 6 号, 409-414（全 74 頁）, 2019 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正、門脇 孝
6. 【AMP キナーゼと医学】「肥満・糖尿病の創薬ターゲットとしての AMP キナーゼ」医学のあゆみ（医歯薬出版・東京都千代田区）269 巻 12 号, 909-914（全 70 頁）, 2019 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正、門脇 孝
7. 【臓器連環による生体恒常性の破綻と疾患すべての医学者・生命科学者に捧ぐ】(第 3 章)臓器連環による生体の動的恒常性 生理活性物質が繋ぐ臓器連環 「脂肪細胞産生分子がつなぐ臓器連環と動的恒常性」実験医学(羊

-
- 土社・東京都千代田区) 37 巻 7 号, 123-128
(全 212 頁), 2019 岩部 真人、岩部 美
紀、山内 敏正、門脇 孝
8. 【免疫・炎症性疾患の病態の理解と治療への
展開】「糖尿病 免疫・炎症病態×治療 Update」
(南山堂・東京都文京区) 37 巻 7 号, 62-70
(全 252 頁), 2019 岩部 真人、山内 敏
正、岩部 美紀、門脇 孝
9. 【肥満症の病態と治療の最前線】「肥満症の病
態 肥満症とアディポカイン」最新医学 (最
新医学社・大阪府大阪市) 74 巻 1 号, 51-59
(全 164 頁), 2019 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

伊藤 正道

特任研究員

安達 裕助

学術支援職員

池谷 嘉奈子 石山 祐子

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。2020年1月に新たに建設された臨床研究棟に研究の場を移し、現在に至っております。

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。

研究課題

- 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
- AAVを用いた心不全の遺伝子治療の開発
- iPS心筋細胞を用いた心不全発症機序の解明
- ケモカイン受容体の心不全修飾機序の解明

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

1. Fukuma N, Takimoto E, Ueda K, Liu P, Tajima M, Otsu Y, Kariya T, Harada M, Toko H, Koga K, Blanton RM Jr, Karas RH, Komuro I. Estrogen Receptor- α Non-Nuclear Signaling Confers Cardioprotection and Is Essential to cGMP-PDE5

- Inhibition Efficacy. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Mar 4;5(3):282-295.
2. 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 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society - Renaissance of Cardiology for the Creation of Future Medicine. *Circ J.* 2019 Aug 23;83(9):1829-1835.
 3. 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 Mar;128:77-89.
 4. Shibamoto M, Higo T, Naito AT, Nakagawa A, Sumida T, Okada K, Sakai T, Kuramoto Y, Yamaguchi T, Ito M, Masumura Y, Higo S, Lee JK, Hikoso S, Komuro I, Sakata Y. Activation of DNA Damage Response and Cellular Senescence in Cardiac Fibroblasts Limit Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2019 Jul 27;60(4):944-957.
 5. 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 Sep 25;4(6):670-680.
 6. Ueda K, Adachi Y, Liu P, Fukuma N, Takimoto E. Regulatory Actions of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 10;10:909.
 7. 原田睦生ほか, 「日本循環器学会 Twitter 活用プロジェクト/学術集会広報における Facebook の活用」 *Therapeutic Research* Volume 40, Issue 5, 359 - 362 (2019) ライフサイエンス出版
 8. 伊藤正道, 拡張型心筋症におけるラミン変異の意義と分子病態, *週刊医学のあゆみ* 272(2): 医歯薬出版社 2020年1月
 9. 伊藤正道, 「もっとよくわかる! 循環器学と精密医療. 6章 心筋再生、疾患 iPS 細胞 3. 疾患 iPS 研究による精密医療への発展」 pp.82-90 羊土社 2020年3月

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、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く。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実施され、持続的に患者フォローが可能となり、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ポリファーマシーの高齢患者が急増し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、特に長期処方の方の分割調剤、地域フォーミュラリ導入、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、後者には東大公衆衛生大学院卒で膠原病専門医（医学博士）の平井琢也が就任している。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。これまで 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きた。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で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. 長期処方の方の分割調剤に関する研究

- 1) 長期処方の方の分割調剤とは、例えば 90 日処方が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ニ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「長期処方の方の分割調剤」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) 長期処方の方の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

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. 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.
2. 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.
3. 今井博久. ポリファーマシーの解消と服用薬剤調整支援料の算定. *サンライフ企画*, 1-233, 2019.

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

熊谷英敏

ホームページ 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. Akazawa H, Toko H, Harada M, Ueda K, Kodera S, Kiyosue A, et al. Overview of the 83(rd) Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society - Renaissance of Cardiology for the Creation of Future Medicine. *Circ J.* 2019;83(9):1829-35.
2. Bujo S, Amiya E, Kojima T, Yamada S, Maki H, Ishizuka M, et al. Variable Cardiac Responses to Immunosuppressive Therapy in Anti-Mitochondrial Antibody-Positive

-
- Myositis. *Can J Cardiol.* 2019;35(11):1604.e9-e12.
3. Kiriyaama H, Koderia S, Minatsuki S, Kaneko H, Kikuchi H, Kiyosue A, et al. Short-Term and Long-Term Efficacy of Drug-Coated Balloon for In-Stent Restenosis in Hemodialysis Patients with Coronary Artery Disease. *Int Heart J.* 2019;60(5):1070-6.
 4. Korkutata M, Saitoh T, Cherasse Y, Ioka S, Duo F, Qin R, et al. Enhancing endogenous adenosine A(2A) receptor signaling induces slow-wave sleep without affecting body temperature and cardiovascular function. *Neuropharmacology.* 2019;144:122-32.
 5. 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):1137-41.
 6. Minatsuki S, Kiyosue A, Koderia S, Hara T, Saito A, Maki H, et al. Effectiveness of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension despite having lesion types suitable for surgical treatment. *J Cardiol.* 2020;75(2):182-8.
 7. Satoh M, Nomura S, Harada M, Yamaguchi T, Ko T, Sumida T, et al. High-throughput single-molecule RNA imaging analysis reveals heterogeneous responses of cardiomyocytes to hemodynamic overload. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;128:77-89.
 8. Takanashi M, Kimura T, Li C, Tanaka M, Matsuhashi A, Yoshida H, et al. Critical Role of SREBP-1c Large-VLDL Pathway in Environment-Induced Hypertriglyceridemia of Apo AV Deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(3):373-86.

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) 分子モーターKIF3 による軸索基部形成の時間的空間的制御機構の解明

正常な神経伝達回路を形成するためには、神経細胞の多数の神経突起の中から1本を軸索に分化させ、他の神経細胞の樹状突起へと接続することが必要である。軸索基部は軸索のタンパク質だけを軸索内部へと輸送させる関門として働いており、神経の成長過程において、軸索基部の形成が神経突起を軸索へと分化させる重要な1ステップであると考えられてきた。軸索基部を形成するタンパク質の1つである TRIM46 は軸索基部において微小管を単一極性的に束化すると共に、TRIM46 が軸索内への物質輸送を制御する関門としての役割を果たしていると考えられるが、いつ、どのようにして TRIM46 が軸索基部に集積するか、詳しい制御機構は不明であった。

私達は、軸索基部を形成するタンパク質を細胞体から軸索基部へと移動させるための物質輸送として、KIFs を候補として考えた。そこで KIFs の中で主要な KIF1A、KIF5 と、KIF3 のアダプタータンパク質である KAP3 を海馬の培養細胞でノックダウンしたところ KIF5 と KAP3 のノックダウンで軸索基部の形成異常を観察した。また、*kif3b* ヘテロノックアウトマウス由来培養神経細胞でも同様に軸索基部の形成異常を観察した。

kif3b ヘテロノックアウトマウス由来培養神経細胞をさらに詳細に観察したところ、軸索内の微小管が双極性であり、また微小管の束化も減少していた。これら2点の特徴が過去に報告のあった *trim46* ノックアウトマウスの表現型と類似していたことから、KAP3 と TRIM46 の結合を調べたところ、予想通り TRIM46 は KAP3 と結合して KIF3 によって軸索基部へと運ばれていることが

わかった。また、このタンパク質結合は軸索基部の構成タンパク質が軸索基部への集積を開始するステージ3からステージ4への遷移時期に非常によく観察されることもわかった。

次に TRIM46 と KAP3 の結合を制御するリン酸化酵素を同定することを目指し試験管内で種々のリン酸化酵素と KAP3 を反応させ質量分析法を用いて解析を行ったところ、KAP3 の 60 番目のセリンが MARK2 によってリン酸化されていることがわかった。MARK2 に GFP をつけて培養神経細胞内で発現させたところ、MARK2 は樹状突起に多く分布していた。そこで、MARK2 を抑制する薬剤を培養神経細胞に添加したところ、樹状突起内で TRIM46 と KAP3 の結合が上昇した。これは、MARK2 が KAP3 をリン酸化することで、TRIM46 との結合を抑制することを示唆していた。

そこで、最後に KAP3 の 60 番目のセリンにアミノ酸点変異を加えた変異体を *cos-7* 細胞と培養神経細胞に発現させたところリン酸化不能変異体ではリン酸化模倣変異体に比べて、TRIM46 と KAP3 の結合が優位に上昇すると共に、TRIM46 の神経突起内での集積を促進していることがわかった。

以上の結果から、神経細胞がステージ3からステージ4へ遷移する時期に、樹状突起内では MARK2 によってリン酸化された KAP3 が TRIM46 との結合を抑制される一方で、軸索内では非リン酸化 KAP3 が TRIM46 と結合し、これを軸索基部へと輸送し、軸索基部の形成を促進する事を解明した(1)。

B) カルボニルストレスを伴う統合失調症において、カルボニル化修飾を受けた微小管結合蛋白質 CRMP2 が多量体化して細胞骨格の制御機能を失う事が疾患病態の基盤にある。

カルボニルストレスを伴う統合失調症において CRMP2 タンパク質がカルボニル化修飾を受け

で多量体化し、その細胞骨格の制御機能を失うことが疾患発症の分子基盤の1つであることを発見した。カルボニルストレスは、酸化ストレスの一種で、反応性カルボニル化合物の増加や反応性カルボニル化合物の除去機構の低下により引き起こされる代謝状態であり、統合失調症患者のおよそ2割においてカルボニルストレスが亢進していることが近年報告されている。しかしカルボニルストレスがどのような分子メカニズムで統合失調症に関わっているのか、特に神経発達に及ぼすメカニズムは、これまで不明だった。私達は、カルボニルストレスを伴う統合失調症の患者で変異が確認されたカルボニルストレス除去機構に関わる GLO1 遺伝子に着目し、この遺伝子を破壊した iPS 細胞を作製したところ、この iPS 細胞から作成した神経細胞の神経突起の伸長低下を示した。また、この iPS 細胞の中でカルボニルストレスによってカルボニル化修飾 (AGE 修飾) を受ける主要なタンパク質として、神経突起の伸長に関わる微小管結合蛋白質 CRMP2 を同定し、質量分析によって iPS 細胞内での CRMP2 の全修飾部位を決定した。さらにこのカルボニル修飾を受けた CRMP2 の構造を X 線結晶解析などにより詳細に解析し、CRMP2 誘機能に重要である 2 量体・4 量体形成部位にカルボニル化修飾が集積していることを見出した。さらに、カルボニル化された CRMP2 が不可逆的に多量体化してしまうために、細胞骨格である微小管を束化する機能が失われることを明らかにした。今回の研究成果から、これまで不明であったカルボニルストレスを伴う統合失調症の分子病態、特に神経発達段階での影響が明らかになり、CRMP2 のカルボニル化を阻止、ないし改善する創薬が新たな統合失調症の治療標的となる可能性が期待される(2)。

C) キネシン分子モーターKIF3B の遺伝子異常は、統合失調症の原因となる。

統合失調症は日本人の100人に1人が罹る精神疾患であるが、その生物学的な病態にはまだ不明な点が多く、それに基づいた治療薬もまだ開発の途上にある。私達は、キネシン分子モーターKIF3の異常が統合失調症の分子的基盤になることを発見した。まず患者の遺伝子データから、KIF3Bの遺伝子異常を同定した。次に、KIF3Bの発現が半分減っている *Kif3b* ヘテロ欠損遺伝子操作マウスを作って解析してみると、記憶・学習能力の低下や聴覚驚愕応答のプレパルスによる減弱の低下という統合失調症に特有の表現型が観察された。さらに、このマウスの神経細胞では NMDA 型グルタミン酸受容体の樹状突起スパイン表面における発現量が減少し、記憶・学習の基盤となるシナプス可塑性の変化が観察された。そこで、患者の変異を導入した KIF3B タンパク質と野生型の KIF3B タンパク質をそれぞれ *Kif3b* ヘテロ欠損神経細胞に導入して活性を調べたところ、確かに患者変異型では KIF3B タンパク質の機能が低下していることがわかった。本研究から、統合失調症に対する新規治療法開発の基盤となる、細胞レベルでの新しい病態が解明された(3)。

D) 抗カルボニル化作用のあるベタインは、KIF3 による CRMP2 の輸送を亢進し統合失調症モデルである KIF3 遺伝子異常マウスの統合失調症症状を改善する。

私達は、KIF3b ヘテロマウスが、統合失調症様 phenotype を示し、そのモデルとなる事を示したが今回さらに CRMP2 が KIF3 分子モーターと直接結合し KIF3 によって輸送され、KIF3B ヘテロノックアウトマウス神経細胞においてその発現・分布の異常を生じること、KIF3B ヘテロノックアウトマウス神経細胞の分枝異常がベタインあるいは抗カルボニル化作用を持つピリドキサミンの投与、もしくは CRMP2 の強制発現によって有意に改善されること、カルボニルストレス除去に関与

する GLO1 遺伝子を破壊した iPS 細胞から作成した神経細胞において過剰分枝が生じたこと、CRMP2 の AGEs 修飾によって細胞骨格蛋白質に対する活性が有意に低下することを明らかとした。

同時にブレインバンクの統合失調症患者死後脳、前頭前野で優位に KIF3 の減少がみられることも明らかにした。これらのことから、CRMP2 が KIF3 分子モーターの新規主要積み荷タンパク質であり、遺伝子の点突然変異・エピジェネティックな発現低下・カルボニルストレス等によるその機能異常により統合失調症様症状の基盤となる神経細胞の表現型が惹起され、ここにベタインを投与すると CRMP2 の機能が回復して神経細胞・神経回路網が正常化し臨床症状が緩和される、という新規分子病態モデルを提唱することに成功した(4)。

E) 恐怖記憶改変の基盤となる KIF17 の分解・合成を介した神経活動依存的な局所輸送制御

同一の樹状突起内に存在する複数のシナプス後肥厚間でのタンパク質組成のバランスは局所的なタンパク質の分解と合成によって制御されている。タンパク質の分解にはプロテアソームが標的のポリユビキチン化タンパク質を認識して分解するユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) が関与することでシナプス内でのタンパク質組成を調節する。UPS はシナプス後肥厚からタンパク質を除去するだけでなく、さまざまなシグナル伝達カスケードにも影響を及ぼし、シナプスのリモデリングを制御する。また一方では、タンパク質合成を必要とするさまざまな形態の可塑性を維持するために、局所的なタンパク質生産が必要となる場合がある。神経刺激は 3'非翻訳領域 (3'UTR) を介したメカニズムによって神経突起に局在する mRNA の翻訳を制御する様々なシグナル伝達経路を活性化する。ただし、これらの相反する調節

プロセス間のバランスによって誘発される樹状突起のリモデリングについてはまだ不明な部分が多い。

私達は、NMDA 型グルタミン酸受容体を介した神経活動によって、キネシンスーパーファミリータンパク質 (KIF) の一つである分子モーター KIF17 がプロテアソームによって急速に分解されることを明らかとした。私達の分析は KIF17 の分解に伴って樹状突起内での微小管を基盤とした KIF17 による分子モーター輸送が一時的に中断されることを示唆している。また、同じく NMDA 型グルタミン酸受容体を介した神経活動が KIF17 3'UTR によって駆動される局所的な KIF17 の合成を誘発することも実証された。樹状突起内で合成された KIF17 はその後合成された場所を起点とした輸送を開始しており、神経活動が局所的な輸送制御を引き起こしていることが示唆される。さらに、今回の研究によって KIF17 局所翻訳に必要であることが分かった Kif17 3'UTR をマウスの海馬内の神経細胞から欠失させると、認知や記憶改変などの高次脳機能に重大な障害もたらされることも判明した。これらの結果から、分子モーター KIF17 は神経活動依存的なタンパク質分解・合成による発現量制御を受けており、それらに伴って KIF17 による樹状突起内分子輸送も神経活動によって調節されており、この局所的な KIF17 輸送制御は認知や記憶の改変などの高次脳機能において重要な役割を担っているということが分かった。

本研究は、局所的に合成されたタンパク質の時空間的分布が自然拡散によって促されるとされる一般的な考えとは異なり、局所合成されたキネシンが微小管を基盤とした輸送によって樹状突起内に分布するという新たな分子機構を提示するものであり、単一の樹状突起が記憶演算のユニットとしてどのように機能するかを深く理解するのに役立つと考えられる(5)。

発表論文

1. Ichinose, S., T. Ogawa, X. Jiang, and N. Hirokawa. The Spatiotemporal Construction of the Axon Initial Segment via KIF3/KAP3/TRIM46 Transport under MARK2 Signaling. *Cell Reports* 28 (9): 2413-2426. 2019. (Published Online: August 27, 2019). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.09>
2. Toyoshima M., Jiang X., Ogawa T., Ohnishi T., Yoshihara S., Balan S., Yoshikawa T., and N. Hirokawa. Enhanced carbonyl stress induces irreversible multimerization of CRMP2 in schizophrenia pathogenesis. *Life Sci Alliance*. 2019 Oct 7;2(5). pii: e201900478. doi: 10.26508/lsa.201900478. Print 2019 Oct.
3. Alsabban AH., Morikawa M., Tanaka Y., Takei Y., and N. Hirokawa. Kinesin Kif3b mutation reduces NMDAR subunit NR2A trafficking and causes schizophrenia-like phenotypes in mice. *EMBO Journal*. 2019 Nov 20: e101090. doi: 10.15252/embj.2018101090. [Epub ahead of print]
4. Yoshihara S., Jiang X., Morikawa M., Ogawa T., Ichinose S., Yabe H., Kakita A., Toyoshima M., Kunii Ya, Yoshikawa T., Tanaka Y., and N. Hirokawa. Betaine ameliorates schizophrenic traits by functionally compensating KIF3-based CRMP2 transport. *Cell Reports* in press
5. Iwata S., Morikawa M., Takei, Y., and N. Hirokawa. An activity-dependent local transport regulation via degradation and synthesis of KIF17 underlying cognitive flexibility. *Science Advances* 2020 6: eabc8355

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-nerology.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治療を行っている。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多数報告されていることから、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（UMIN000031771）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相臨床試験の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。*COQ2*変異の酵素活性をより鋭敏に評価する新たな系を確立した (Yasuda T, et al. *Neurogenetics*. 2019 Mar;20(1):51-52)。

出版物等

1. Florian RT, Kraft F, Leitão E, Kaya S, Klebe S, Magnin E, van Rootselaar AF, Buratti J, Kühnel T, Schröder C, Giesselmann S, Tschernoster N, Altmueller J, Lamiral A, Keren B, Nava C, Bouteiller D, Forlani S, Jornea L, Kubica R, Ye T, Plassard D, Jost B, Meyer V, Deleuze JF, Delpu Y, Avarello MDM, Vijfhuizen LS, Rudolf G, Hirsch E, Kroes T, Reif PS, Rosenow F, Ganos C, Vidailhet M, Thivard L, Mathieu A, Bourgeron T, Kurth I, Rafahi H, Steenpass L, Horsthemke B; FAME consortium, LeGuern E, Klein KM, Labauge P, Bennett MF, Bahlo M, Gecz J, Corbett MA, Tijssen MAJ, van den Maagdenberg AMJM, Depienne C. Unstable TTTTA/TTTCA expansions in MARCH6 are associated with Familial Adult Myoclonic Epilepsy type 3. *Nat Commun*. 2019 Oct 29;10(1):4919. doi: 10.1038/s41467-019-12763-9.
2. Corbett MA, Kroes T, Veneziano L, Bennett MF, Florian R, Schneider AL, Coppola A, Licchetta L, Franceschetti S, Suppa A, Wenger A, Mei D, Pendziwiat M, Kaya S, Delledonne M, Straussberg R, Xumerle L, Regan B, Crompton D, van Rootselaar AF, Correll A, Catford R, Bisulli F, Chakraborty S, Baldassari S, Tinuper P, Barton K, Carswell S, Smith M, Berardelli A, Carroll R, Gardner A, Friend KL, Blatt I, Iacomino M, Di Bonaventura C, Striano S, Buratti J, Keren B, Nava C, Forlani S, Rudolf G, Hirsch E, Leguern E, Labauge P, Balestrini S, Sander JW, Afawi Z, Helbig I, Ishiura H, Tsuji S, Sisodiya SM, Casari G, Sadleir LG, van Coller R, Tijssen MAJ, Klein KM, van den Maagdenberg AMJM, Zara F, Guerrini R, Berkovic SF, Pippucci T, Canafoglia L, Bahlo M, Striano P, Scheffer IE, Brancati F, Depienne C, Gecz J. Intronic ATTTTC repeat expansions in STARD7 in familial adult myoclonic epilepsy linked to chromosome 2. *Nat Commun*. 2019 Oct 29;10(1):4920. doi: 10.1038/s41467-019-12671-y.
3. Ichikawa Y, Tanaka M, Kurita E, Nakajima M, Tanaka M, Oishi C, Goto J, Tsuji S, Chiba A. Novel SLC20A2 variant in a Japanese patient with idiopathic basal ganglia calcification-1 (IBGC1) associated with dopa-responsive parkinsonism. *Hum Genome Var*. 2019 Sep 4;6:44. doi: 10.1038/s41439-019-0073-7.
4. Tanaka N, Tsutsumi R, Shiota Y, Shimizu

- T, Ohminami S, Terao Y, Ugawa Y, Tsuji S, Hanajima R. Effects of L-DOPA on quadripulse magnetic stimulation-induced long-term potentiation in older adults. *Neurobiol Aging*. 2019 Dec;84:217-224. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.005.
5. Nan H, Ichinose Y, Tanaka M, Koh K, Ishiura H, Mitsui J, Mizukami H, Morimoto M, Hamada S, Ohtsuka T, Tsuji S, Takiyama Y. UBAP1 mutations cause juvenile-onset hereditary spastic paraplegias (SPG80) and impair UBAP1 targeting to endosomes. *J Hum Genet*. 2019 Nov;64(11):1055-1065. doi: 10.1038/s10038-019-0670-9.
 6. Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shirota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiio Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet*. 2019 Aug;51(8):1222-1232. doi: 10.1038/s41588-019-0458-z.
 7. Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, Ugawa Y, Tsuji S, Hanajima R. Increased facilitation of the primary motor cortex in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Sep; 66:125-129. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.022.
 8. Sasaki R, Ohta Y, Sato K, Tadokoro K, Takahashi Y, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Ishiura H, Tsuji S, Abe K. Spastic Paraplegia Accompanied by Extrapyramidal Sign and Frontal Cognitive Dysfunction. *Intern Med*. 2019 Nov 1;58(21):3163-3165. doi: 10.2169/internalmedicine.2765-19.
 9. Beaudin M, Matilla-Dueñas A, Soong BW, Pedroso JL, Barsottini OG, Mitoma H, Tsuji S, Schmahmann JD, Manto M, Rouleau GA, Klein C, Dupre N. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum*. 2019 Dec;18(6):1098-1125. doi: 10.1007/s12311-019-01052-2.
 10. Togawa J, Ohi T, Yuan JH, Takashima H, Furuya H, Takechi S, Fujitake J, Hayashi S, Ishiura H, Naruse H, Mitsui J, Tsuji S. Atypical Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis with Slowly Progressing Lower Extremities-predominant Late-onset Muscular Weakness and Atrophy. *Intern Med*. 2019; 58(13):1851-1858. doi: 10.2169/internalmedicine.2222-18.
 11. Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saito H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered CaV3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42. *Neurobiol Dis*. 2019 Oct; 130:104516. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104516.
 12. Naruse H, Takahashi Y, Ishiura H, Matsukawa T, Mitsui J, Ichikawa Y,

- Hamada M, Shimizu J, Goto J, Toda T, Tsuji S. Prominent Spasticity and Hyper-reflexia of the Legs in a Nepalese Patient with Friedreich Ataxia. *Intern Med.* 2019 Oct 1; 58(19): 2865-2869. doi: 10.2169/internalmedicine.2953-19.
13. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglinger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krismer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellicchia MT, Sakakibara R, Schmahmann J, Scholz SW, Singer W, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Seppi K, Poewe W, Wenning GK; Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2019 Jul;34(7):975-984. doi: 10.1002/mds.27701.
14. Watanabe T, Anno M, Matsubayashi Y, Nagasako Y, Sakuishi K, Fujimoto Y, Tachibana N, Taniguchi Y, Hayashi T, Oshima Y, Tsuji S, Tanaka S. Hypoglossal Nerve Palsy as a Cause of Severe Dysphagia along with the Oropharyngeal Stenosis due to Occipitocervical Kyphosis. *Case Rep Orthop.* 2019 Mar 6:2019:7982847. doi: 10.1155/2019/7982847.
15. Sekine SI, Kaneko M, Tanaka M, Ninomiya Y, Kurita H, Inden M, Yamada M, Hayashi Y, Inuzuka T, Mitsui J, Ishiura H, Iwata A, Fujigasaki H, Tamaki H, Tamaki R, Kito S, Taguchi Y, Tanaka K, Atsuta N, Sobue G, Kondo T, Inoue H, Tsuji S, Hozumi I. Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPSCs. *Sci Rep.* 2019 Apr 5;9(1):5698. doi: 10.1038/s41598-019-42115-y.
16. Kajii TS, Oka A, Saito F, Mitsui J, Iida J. Whole-exome sequencing in a Japanese pedigree implicates a rare non-synonymous single-nucleotide variant in BEST3 as a candidate for mandibular prognathism. *Bone.* 2019 May;122:193-198. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.004.
17. Naruse H, Matsukawa T, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Takano H, Goto J, Toda T, Tsuji S. Association of ATXN2 intermediate-length CAG repeats with amyotrophic lateral sclerosis correlates with the distributions of normal CAG repeat alleles among individual ethnic populations. *Neurogenetics.* 2019 May; 20(2):65-71. doi: 10.1007/s10048-019-00570-9.
18. 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 β oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Sci Rep.* 2019 Feb 26;9(1):2827. doi: 10.1038/s41598-019-39494-7.
19. Yasuda T, Matsukawa T, Mitsui J, Tsuji S. Oxygen consumption rate for evaluation of COQ2 variants associated with multiple system atrophy. *Neurogenetics.* 2019 Mar; 20(1):51-52. doi: 10.1007/s10048-018-0563-7.
20. 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.* 2019 Apr;61:57-63. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.028.

21. 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.
22. 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.* 2019 May;90(5):537-542. doi: 10.1136/jnnp-2018-318568.
23. Koh K, Ichinose Y, Ishiura H, Nan H, Mitsui J, Takahashi J, Sato W, Itoh Y, Hoshino K, Tsuji S, Takiyama Y; Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. PLA2G6-associated neurodegeneration presenting as a complicated form of hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet.* 2019 Jan; 64(1):55-59. doi: 10.1038/s10038-018-0519-7.
24. Nakano Y, Tsunoda K, Yamashita T, Mitsui J, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Toda T, Tsuji S, Abe K. Late presented congenital myasthenic syndrome with novel compound heterozygous CHRNE mutations mimicking seronegative myasthenia gravis. *Neurol Clin Neurosci.* 2019 June; 7(5): 288-290. doi.org/10.1111/ncn3.12317
25. Taminato T, Araki M, Sato N, Ishiura H, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Tsuji S, Takahashi Y. Sporadic progressive myoclonic epilepsy with early - onset dementia caused by a de novo mutation in PSEN1. *Neurol Clin Neurosci.* 2019 June; 7(5): 294-296. doi.org/10.1111/ncn3.12319

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 γ に先駆けて褐色脂肪遺伝子のエンハンサーに結合し、PPAR γ 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 β 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 Sdf211 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 Sdf211 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.

免疫細胞治療学

特任教授

垣見和宏

特任助教

長岡孝治

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、東京大学医学部附属病院内に産学連携の拠点、及びトランスレーショナルリサーチを推進する組織として設置された22世紀医療センター内に、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設置された。

がん治療における免疫治療が認知される前の時代、細胞治療や再生医療に関する法律が未整備な時代に、寄付企業（株式会社メディネット）の協力を得て講座内に免疫細胞治療専用の Cell Processing Center を設置し、自ら高い規範・基準を設定して、がん免疫細胞治療の科学的なエビデンスを構築するために多くの臨床研究を実施した。

2019年5月には、株式会社メディネットによる3期15年間にわたる寄付講座の設置が満了し、6月からは、タカラバイオ株式会社による寄付講座として再出発した。寄付講座の設置場所も、中央診療棟 II から分子ライフイノベーション棟に移転した。これまで以上に、多くの診療科と共同研究を実施し、得られた臨床検体を最先端の技術で解析することで、分子免疫学に基づいた腫瘍免疫学の研究と、新しいがん免疫治療法の開発に従事している。膨大な臨床データを統合して、一人

ひとりの患者に最適な治療法を提供できるシステムを構築することを目的に理化学研究所のプロジェクトも開始した。がん治療における免疫治療の重要性が増す中、最先端の腫瘍免疫学の基礎に基づいた、がん免疫治療法の研究開発に取り組んでいる。

診療・研究

免疫チェックポイント阻害剤が様々ながん種において承認されているが、多くの患者はいまだにこれらの治療法に反応しないか、治療効果が認められても後に耐性になる。免疫チェックポイント阻害剤の適応を合理的に判断し、また治療抵抗性のポイントを明らかにするためには、個々の患者において、免疫チェックポイント阻害剤に対する反応性を決定する分子メカニズムを明らかにすることが必要である。これまで蓄積された臨床経験から、腫瘍固有の因子、免疫を含めた腫瘍の微小環境、宿主に関連する因子、そして治療に伴う動的な変化など、免疫チェックポイント阻害剤に対する反応性を規定する因子に関する情報が次第に蓄積されてきた。さらにシングルセルレベルでの高次解析が可能になり、詳細かつ膨大な情報を包括し、それらを統合して効果を予測し、治療抵抗性を克服する鍵を探索することが可能であり必要になってきた。免疫チェックポイント阻害剤治療

において、単一のバイオマーカーから、統合的バイオマーカーの時代へと突入しつつある。

我々は、詳細な観察をもとに、仮説とその検証を積み重ねて現在の腫瘍免疫学を学んできた。一方、バイオインフォマティクスやコンピューターサイエンスを駆使した解析では、網羅的な情報を先入観にとらわれることなく回答を探索する。両者が一致した時、はじめて抗腫瘍免疫応答の評価に確信を持つことが可能になる。免疫細胞治療学講座で実施する腫瘍免疫研究は、まさにこの両者を融合する新しい腫瘍免疫研究として、統合的解析に注力している。

基礎研究に加えて、臨床研究も積極的に実施している。先進医療 B6 「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（従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。）」（試験責任医師：呼吸器外科・中島淳教授）とともに実施し、総括報告書を取りまとめ、厚生労働省に提出した。また、医師主導治験「固形がん患者に対する Mogamulizumab（抗 CCR4 抗体）・Nivolumab（抗 PD-1 抗体）術前併用投与の安全性を観察するための第 I 相治験」（試験責任医師：呼吸器外科・中島淳教授）を実施し、患者の免疫ゲノム解析を担当した。免疫チェックポイント阻害剤も、併用治療や術前のネオアジュバント治療の重要性が認識されつつある中、制御性 T 細胞を除去する抗 CCR4 抗体と CD8+T 細胞を活性化する抗 PD-1 抗体の併用による新規免疫治療の有効性、安全性を検証するとともに、不随研究として、最新の免疫解析技術を用いてそのメカニズムの解明を試みている。

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、東京医科大学、防衛医科大学との共同研究を実施している。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っている。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、産学連携による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んでいる。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) Ohue Y, Kurose K, Karasaki T, Isobe M, Yamaoka T, Futami J, Irei I, Masuda T, Fukuda M, Kinoshita A, Matsushita H, Shimizu K, Nakata M, Hattori N, Yamaguchi H, Fukuda M, Nozawa R, Kakimi K, Oka M. Serum Antibody Against NY-ESO-1 and XAGE1 Antigens Potentially Predicts Clinical Responses to Anti-Programmed Cell Death-1 Therapy in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019 Dec;14(12):2071-2083.
- 2) Nejo T, Matsushita H, Karasaki T, Nomura M, Saito K, Tanaka S, Takayanagi S, Hana T, Takahashi S, Kitagawa Y, Koike T, Kobayashi Y, Nagae G, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Narita Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Aburatani H, Mukasa A, Saito N, Kakimi K. Reduced Neoantigen

Expression Revealed by Longitudinal Multiomics as a Possible Immune Evasion Mechanism in Glioma. *Cancer Immunol Res.* 2019 Jul;7(7):1148-1161.

- 3) Sugimoto K, Kakimi K, Takeuchi H, Fujieda N, Saito K, Sato E, Sakamaki K, Moriyasu F, Itoi T. Irreversible Electroporation versus Radiofrequency Ablation: Comparison of Systemic Immune Responses in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2019 Jun; 30(6):845-853.e6.
- 4) Aoki H, Ueha S, Shichino S, Ogiwara H, Hashimoto SI, Kakimi K, Ito S, Matsushima K. TCR Repertoire Analysis Reveals Mobilization of Novel CD8 + T Cell Clones Into the Cancer-Immunity Cycle Following Anti-CD4 Antibody Administration. *Front Immunol.* 2019 Jan 24; 9:3185.

和文論文

- 1) 垣見和宏. 免疫がんゲノム解析とイムノグラム. *Medical Science Digest*; Vol45 (2), 2019 p29(91)-32(94)
- 2) 垣見和宏. がん免疫療法 イムノグラムについて教えてください. *メディカルレビュー社* Vol.3 No.1, 2019-4 p37(37)-38(38)
- 3) 垣見和宏, 副島研造, 中島淳. ソレドロン酸誘導 $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫療法 非小細胞肺癌 (B6). *日本医学出版 がん先進医療 NAVIGATOR2019-8-1 - がん先進医療の最前線.* p10-11
- 4) 長岡孝治, 垣見和宏. 【がん免疫療法の個別化を支える 新・腫瘍免疫学】第 I 部 腫瘍免疫応答の基本とその制御メカニズム (第 1 章)腫瘍免疫応答の正負の調節機構 概論 がん免疫サイクルにかかわる免疫細胞と分子. *実験医学(0288-5514)* 37 巻 15 Page 2414-2419 (2019.09)
- 5) 串原義啓, 垣見和宏. 腫瘍免疫研究の最近の進歩. *がん免疫応答の多角的・総合的評価 Immunogram* 解析と今後の展望. *医歯薬出*

版 医学のあゆみ Vol.271 No.2 2019/10/12 p.159-162

学会・講演会発表

国際学会

- 1) 2019/6/6-7. The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages MMCB2019. Tokyo. Koji Nagaoka, Akihiro Hosoi, Changbo Sun, Kiyomi Taniguchi, Masataka Shirai, Kazuhiro Kakimi. Early activation of myeloid cells is required for the CD8+ T-cell dependent anti-tumor immunity
- 2) 2019/9/9. 2019 World Conference Lung Cancer (IASLC). Barcelona, Spain. T. Karasaki, Y. Kobayashi, A. Shinozaki-Ushiku, C. Konoeda, K. Kitano, K. Nagayama, M. Sato, A. Hosoi, K. Kakimi, J. Nakajima. TUMOR SPREAD THROUGH AIR SPACES IS ASSOCIATED WITH THE NON-INFLAMED IMMUNE MICROENVIRONMENT IN LUNG SQUAMOUS CELL CARCINOMA

国内学会

- 1) 2019/5/16. 第 36 回日本呼吸器外科学会学術集会、大阪府大阪市 (大阪国際会議場) 唐崎隆弘、篠原義和、北野健太郎、長山和弘、佐藤雅昭、垣見和宏、中島淳. Spread through air spaces(STAS)を有する非小細胞肺癌に対する次世代シーケンスデータ解析
- 2) 2019/5/31. 第 11 回 TOKYO SURGICAL NETWORK、東京都品川区 (NTT 東日本関東病院). 垣見和宏. 腫瘍免疫と栄養・代謝
- 3) 2019/8/23. 第 23 回日本がん免疫学会総会、高知県高知市 (高知市文化プラザかるぼーと) 二見淳一郎、本荘知子、吉岡実咲、勝河祐希、Hannaneh Ahmadi、尾崎龍之介、木下理恵、鶴殿平一郎、垣見和宏. MUSCAT-Aassay 法での自己抗体モニタリングによる腫瘍免疫応答評価
- 4) 2019/8/23. 第 23 回日本がん免疫学会総会、高知県高知市 (高知市文化プラザかるぼーと) 長岡孝治、細井亮宏、孫長博、小松利広、宇

- 高恵子、垣見和宏. ネオアンチゲン特異的 CTL による抗腫瘍効果の比較
- 5) 2019/8/23. 第 23 回日本がん免疫学会総会、高知県高知市 (高知市文化プラザかるぽーと) 孫長博、長山和弘、長岡孝治、細井亮宏、垣見和宏、中島淳. The neoantigen landscape of murine lung cancer LLC-1 model
 - 6) 2019/8/23. 第 23 回日本がん免疫学会総会、高知県高知市 (高知市文化プラザかるぽーと) 小林由香利、川合剛人、山田大介、佐藤悠祐、藤枝奈緒、細井亮宏、長岡孝治、久米春喜、垣見和宏. 転移性腎細胞癌における分子標的薬の免疫モニタリング
 - 7) 2019/8/23. 第 23 回日本がん免疫学会総会、高知県高知市 (高知市文化プラザかるぽーと) 黒瀬浩史、大植祥弘、唐崎隆弘、福田正明、木下明敏、益田武、服部登、清水克彦、中田昌男、山岡誉明、二見淳一郎、山口博之、福田実、垣見和宏、岡三喜男. 非小細胞肺癌の免疫チェックポイント療法の効果を予測およびモニタリングする新規バイオマーカーの開発
 - 8) 2019/8/23. 第 23 回日本がん免疫学会総会、高知県高知市 (高知市文化プラザかるぽーと) 藤田従志、山口類、有廣光司、島田周、宮野悟、山上裕機、茶山一彰、垣見和宏、田中真二、井元清哉、中川英刀. 肝臓がんの免疫ゲノム解析に基づくサブクラス分類
 - 9) 2019/8/31. Novartis RCC Medical Seminar 2019、東京都千代田区 (イイノホール&カンファレンス) 垣見和宏. がん免疫治療の個別化と複合化
 - 10) 2019/9/4. Scientific Exchange Meeting、大分県大分市 (レンブラントホテル大分) 垣見和宏. 複合免疫療法のための腫瘍免疫学基礎知識
 - 11) 2019/9/5-6. 第 68 回 東日本整形災害外科学会、東京都文京区 (東京ドームホテル) 船内雄生、佐藤靖祥、早川景子、谷澤泰介、松本誠一、仲野兼司、友松純一、小林由香利、大川淳、垣見和宏、高橋俊二、阿江啓介. 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
 - 12) 2019/9/26-28. 第 78 回日本癌学会学術総会、京都市左京区 (国立京都国際会館) Kazuhiro Kakimi. がん免疫治療の個別化と複合化
 - 13) 2019/10/11. BioJapan 2019 / 再生医療 JAPAN 2019、神奈川県横浜市 (パシフィコ横浜) 垣見和宏. 網羅的ネオアンチゲン同定システムの実装に向けて
 - 13) 2019/11/26. 第 68 回ヒューマンサイエンスバイオインターフェース バイオ技術移転のための交流の場、東京都渋谷区 (全理連ビル) 垣見和宏. がん免疫ゲノム研究に基づいたがん免疫治療法の開発
 - 14) 2019/12/7. 第 60 回日本肺癌学会学術集会、大阪府大阪市 (大阪国際会議場). 唐崎隆弘、牛久綾、小林由香利、細井亮宏、長山和弘、垣見和宏、中島淳. 肺腺癌における tumor spread through air spaces (STAS) と癌免疫微小環境の関連性
 - 15) 2019/12/7. 第 60 回日本肺癌学会学術集会、大阪府大阪市 (大阪国際会議場) 岡三喜男、黒瀬浩史、大植祥弘、唐崎隆弘、福田正明、木下明敏、益田武、服部登、清水克彦、中田昌男、竹本真之輔、山口博之、福田実、迎寛、小賀徹、垣見和宏. 非小細胞肺癌の免疫チェックポイント療法の効果を予測およびモニタリングするバイオマーカー検査薬の開発
 - 16) 2019/12/11-13. 第 48 回日本免疫学会学術集会、静岡県浜松市 (アクトシティ浜松) Kazuhiro Kakimi. OT1 Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to fight against cancer
 - 17) 2019/12/11-13. 第 48 回日本免疫学会学術集会、静岡県浜松市 (アクトシティ浜松) Yukari Kobayashi, Akihiro Hosoi, Koji Nagaoka, Kazuhiro Kakimi. Immunomodulatory effects of molecular targeted agents in renal cell carcinoma patients
 - 18) 2019/12/11-13. 第 48 回日本免疫学会学術集会、静岡県浜松市 (アクトシティ浜松) Yoshihiro Kushihara, Noriyuki Saito, Sun Changbo, Yukari Kobayashi, Koji Nagaoka,

Akihiro Hosoi, Takahiro Karasaki, Kazuhiro Kakimi. Immunological subtypes of glioblastoma based on tumor infiltrating cells

- 14) 2019/12/11-13. 第 48 回日本免疫学会学術集会、静岡県浜松市（アクトシティ浜松）Koji Nagaoka, Akihiro Hosoi, Kiyomi Taniguchi, Masataka Shirai, Kazuhiro Kakimi. Single-cell RNA-sequencing reveals function of IL-17 produced by tumor infiltrating T cells
- 15) 2019/12/11-13. 第 48 回日本免疫学会学術集会、静岡県浜松市（アクトシティ浜松）Noriyuki Saito, Yoshihiro Kushihara, Akihiro Hosoi, Koji Nagaoka, Yukari Kobayashi, Yasuyoshi Sato, Takahiro Karasaki, Koichi Yagi, Hiroharu Yamashita, Kazuhiro Kakimi. Analysis of intra-tumoral immune response in gastric cancer by RNA sequencing and immunostaining
- 16) 2019/12/27. シンポジウム：京都大学がん免疫総合解析センター発足に向けて がんの完治を目指して～がん免疫療法の未来～、京都市左京区（京都大学医学部）垣見和宏. がん免疫治療の個別化と複合化

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- α 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. Kato R, Sumitomo S, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Nakachi S, Sakurai K, Hanata N, Nagafuchi Y, Kubo K, Tateishi S, Kanda H, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K: CD4⁺CD25⁺LAG3⁺ T Cells With a Feature of Th17 Cells Associated With Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity. *Front Immunol* 10:1619-28, 2019

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. 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-
3. 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
4. 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-
5. 文部科学省科学研究費：基盤研究（C）
「血管褐色化」からとらえる閉経後の動脈硬化性疾患への新たなアプローチ（代表：上田和孝）H30-R2:3年
6. 杉浦記念財団：杉浦地域医療振興助成
高齢心不全患者のフレイル進行抑制を目指した多職種連携による地域包括ケアシステムの研究開発（代表：上田和孝）R1-R2
7. 大和証券ヘルス財団：調査研究助成
多検体ヒトゲノム解析による閉経後女性の心血管疾患発症リスク因子の同定と基礎的検討（代表：上田和孝）R2-
10. 山口内分分泌疾患研究振興財団：研究助成 基礎・内科領域
性ホルモン変動と心血管疾患（代表：上田和孝）R2-R3

出版物等

2019 年度英文論文

1. Takanashi M, Kimura T, Li C, Tanaka M, Matsushashi A, Yoshida H, Noda A, Xu P, Takase S, Okazaki S, Iizuka Y, Kumagai H, Ikeda Y, Gotoda T, Takahashi M, Yagyū H, Ishibashi S, Yamauchi T, Kadowaki T, Liang G, Okazaki H. Critical Role of SREBP-1c large-VLDL pathway in environment-

-
- induced hypertriglyceridemia of APO AV deficiency. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 39:373-386,2019
2. Ueda K, Toko H, Komuro I. Endothelial cell-derived angiocrines elicit physiological cardiomyocyte hypertrophy. **Circulation.** 139:2585-2587,2019
 3. 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 83rd annual scientific meeting of the Japanese circulation society ·Renaissance of cardiology for the creation of future medicine. **Circ J.** 83: 1829-35,2019

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ング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ング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。設立当初から老年看護学・創傷看護学分野の大学院博士課程、修士課程の指導に協力している。講座としても大学院学際情報学府、大学院医学系研究科健康科学・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名の在籍学生が健康科学・看護学専攻の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、当人は本年度は健康科学・看護学専攻の修士課程2年生として在籍していた。

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、工学専門家をお招きしご講義いただいた。学部演習の学部講義「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回担当してきている。

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ングリサーチセンター主催の第7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。

GNRC 運営に関連し、2019年度には本寄付講座ではセンターの工学系実験室で、海外から7人、国内から8組、合計15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・技術を追求している。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。

森特任教授がグローバルナーシ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。

2019年度、所属学生の Soo In Kang が、電気インピーダンストモグラフィーを利用した褥瘡管理への応用を考えた非侵襲でのアセスメント方法についての研究を「Developing a pressure ulcer monitoring tool using electrical impedance tomography and spectroscopy: Phantom study and preliminary human trial」としてまとめて、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。

第28回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会 優秀賞 (2019年5月)

車椅子バスケットボール選手における深部組織傷害の実態：深部組織傷害に関連する皮膚特性. 峰松 健夫, 尾形 道隆, 玉井 奈緒, 藪中 幸一, 前田 智徳, 仲上 豪二郎, 野口 博史, 真田 弘美. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. Vol. 23, No.2, 2019: 242.

第21回日本褥瘡学会学術集会 最優秀演題賞 (2019年8月)

車いすバスケットボールアスリートにおける競技時殿部圧力と褥瘡との関係. 前田 智徳, 玉井 奈緒, 峰松 健夫, 野口 博史, 仲上 豪二郎, 藪中 幸一, 真田 弘美. 日本褥瘡学会誌. Vol. 21, No. 3, 2019: 309.

出版物等

1. Takahashi T, Murayama R, Abe-Doi M, Miyahara-Kaneko M, Kanno C, Nakamura M, Mizuno M, Komiyama C, Sanada H. Preventing peripheral intravenous catheter failure by reducing mechanical irritation. *Scientific Reports*. 2020;10(1550).
2. Kanno C, Murayama R, Abe-Doi M, Takahashi T, Shintani Y, Nogami J, Komiyama C, Sanada H. Development of an algorithm using ultrasonography-assisted peripheral intravenous catheter placement for reducing catheter failure. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2020; 14(1):27-34.
3. Oe M, Tsuruoka K, Ohashi Y, Takehara K, Noguchi H, Mori T, Yamauchi T, Sanada H. Prevention of diabetic foot ulcers using a self-monitoring device smartphone and mobile thermography : Case study. *Journal*

- of Wound Care. 2020.
4. Noguchi H, Oe M, Takehara K, Mori T, Sanada H. Onsite visualization of shoe fitting for education of the people with diabetes using 3D scanner: A pilot study. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2020;7:162-169.
 5. Noyori S, Nakagami G, Noguchi H, Mori T, Sanada H. Unintentional body movement parameters and pulse rate variability parameters are associated with the desire to void. *Medical Engineering & Physics*. 2019;68:116-121.
 6. Takahashi T, Minematsu T, Murayama R, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Catheter tips are a possible resource for biological study on catheter failure. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2019;13(5):280-287.
 7. Noguchi H, Koyano Y, Mori H, Komiyama C, Sanada H, Mori T. Exploration of communication robot use for older patients in an acute hospital based on case trials. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2019;6(2):70-82.
 8. Takahashi T, Murayama R, Yabunaka K, Tanabe H, Sanada H. Using Tablet-Type Ultrasonography to Assess Peripheral Veins for Intravenous Catheterization: A Pilot Study. *Journal of the Association for Vascular Access*. 2019;24(3):1-6.
 9. Takahashi T, Minematsu T, Murayama R, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Catheter tips are a possible resource for biological study on catheter failure. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2019;13(5):280-287
 10. 野寄修平, 仲上豪二郎, 野口博史, 真田弘美. 臥床患者の尿量・尿意推定のためのベッドセンサーシステム開発と安全性・有用性の検証. *日本老年泌尿器科学会誌*. 2019;32(2):56-7.

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

黒崎美雪、清家久美子

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 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。令和初年度からは、5 期目に入り、株式会社インテリム、株式会社ウェルビー、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、3H メディソリューション株式会社、ニプロ株式会社、日本たばこ産業株式会社、日本メディア株式会社、株式会社ニュー・エイジ・トレーディング、株式会社 NOBORI、プラヴィダテクノロジーズ合同会社、メディデータ・ソリューションズ株式会社、Medrio, Inc.の寄付を受けて講座を更新させて頂いております。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います。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・人材育成を行っています。令和元年度は、平成 31 年度臨床研究方法論ミニセミナー「中国における医薬行政の組織改編と臨床開発の最前線」を企画し、40 名近くが受講されました。令和 2 年 3 月に開催を予定していた臨床研究方法論セミナー「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 2」は COVID-19 の影響で延期され、2020

年11月に開催する予定しております。日本医療研究開発機構主催データマネジャー養成研修では、講師やファシリテーターとして、全国の国立大病院の新人データマネ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、150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画しています。また、SCDM Japan Steering Committee (日本支部) が2019年2月に正式に設立し、当講座が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。令和元年度は6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おり、と考えています。

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る

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 (ICH 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

- Miyaji T, Kawaguchi T, Azuma K, Suzuki S, Sano Y, Akatsu M, Torii A, Kamimura T, Ozawa Y, Tsuchida A, Eriguchi D, Hashiguchi M, Nishino M, Nishi M, Inadome Y, Yamazaki T, Kiuchi T, Yamaguchi T: Patient-generated health data collection using a wearable activity tracker in cancer patients—a feasibility study. *Support Care Cancer* (2020).
- Tanaka R, Kaburaki T, Yoshida A, Takamoto M, Miyaji T, Yamaguchi T: Fluorescein Angiography Scoring System Using Ultra-Wide-Field Fluorescein Angiography Versus Standard Fluorescein Angiography in Patients with Sarcoid Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Mar 12, 1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1737141. [Epub ahead of print] PMID: 32162984
- Hashimoto H, Yamaguchi T, Abe M: A new standard prophylaxis for emesis caused by cisplatin? - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2020 Mar, 21(3):e129. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30100-5. PMID: 32135113
- Tagami K, Kawaguchi T, Miura T, Yamaguchi T, Matsumoto Y, Watanabe YS, Uehara Y, Okizaki A, Inoue A, Morita T, Kinoshita H: The association between health-related quality of life and achievement of personalized symptom goal. *Support Care Cancer*. 2020 Jan 22, doi: 10.1007/s00520-020-05316-0. [Epub ahead of print] PMID: 31970517
- Hirota S, Yamaguchi T: Timing of Pediatric Drug Approval and Clinical Evidence Submitted to Regulatory Authorities: International Comparison Among Japan, the United States, and the European Union. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Dec 23, doi: 10.1002/cpt.1757. [Epub ahead of print] PMID:31933395
- Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Sakata Y, Takahashi TY, Nakashima K, Nakao M, Takei D, Zenda S, Mizukami K, Iwasa S, Sakurai M, Yamamoto N, Ohe Y: Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Feb, 21(2):242-249. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3. Epub 2019 Dec 11. PMID:31838011
- Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, Satomi E, Ishiki H, Hasuo H, Sakuma H, Tokoro A, Matsuda Y, Tahara K, Otani H, Ohtake Y, Tsukuura H, Matsumoto Y, Hasegawa Y, Kataoka Y, Otsuka M, Sakai K, Nakura M, Morita T,

- Yamaguchi T, Koyama A: Predictors of duloxetine response in patients with neuropathic cancer pain: a secondary analysis of a randomized controlled trial-JORTC-PAL08 (DIRECT) study. *Support Care Cancer*. 2019 Nov 25, doi: 10.1007/s00520-019-05138-9. [Epub ahead of print] PMID: 31761974
8. Matsuda Y, Morita T, Matsumoto H, Hosoi K, Kusama K, Kohashi Y, Morishita H, Kaku S, Ariyoshi K, Oyamada S, Inoue Y, Iwase S, Yamaguchi T, Nishikawa M: Morphine for dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease: a before-after efficacy study. *BMJ Support Palliat Care*. 2019 Nov 15, pii: bmjspcare-2019-001929. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001929. [Epub ahead of print] PMID: 31732660
 9. Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimarui K, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T: A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2019 Nov 7, doi: 10.1007/s12185-019-02777-w. [Epub ahead of print] PMID: 31701480
 10. Ban K, Tsunoda H, Watanabe T, Kaoku S, Yamaguchi T, Ueno E, Hirokaga K, Tanaka K: Characteristics of ultrasonographic images of ductal carcinoma in situ with abnormalities of the ducts. *J Med Ultrason* (2001). 2019 Oct 26, doi: 10.1007/s10396-019-00981-z. [Epub ahead of print]. PMID: 31655940
 11. Tanaka H, Chiu SW, Watanabe T, Kaoku S, Yamaguchi T: Computer-aided diagnosis system for breast ultrasound images using deep learning. *Phys Med Biol*. 2019 Oct 23, doi: 10.1088/1361-6560/ab5093. [Epub ahead of print] PMID: 31645021
 12. Mori M, Morita T, Matsuda Y, Yamada H, Kaneishi K, Matsumoto Y, Matsuo N, Odagiri T, Aruga E, Watanabe H, Tatara R, Sakurai H, Kimura A, Katayama H, Suga A, Nishi T, Shirado AN, Watanabe T, Kuchiba A, Yamaguchi T, Iwase S: How successful are we in relieving terminal dyspnea in cancer patients? A real-world multicenter prospective observational study. *Support Care Cancer*. 2019 Oct 19, doi: 10.1007/s00520-019-05081-9. [Epub ahead of print] PMID: 31630256
 13. Yamaguchi T, Kawaguchi T, Miyaji T: [Patient Reported Outcome (PRO) in Oncology]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019 Sep, 46(9):1345-1356. PMID: 31530769
 14. Ikeda R, Oshima T, Mizuta K, Arai M, Endo S, Hirai R, Ikeda K, Kadota S, Otsuka Y, Yamaguchi T, Kawase T, Kobayashi T: Efficacy of a silicone plug for patulous eustachian tube: A prospective, multicenter case series. *Laryngoscope*. 2019 Aug 10, doi: 10.1002/lary.28229. [Epub ahead of print] PMID: 31400157.
 15. Sato H, Taguchi A, Yamaguchi T, Omori J: [Factors related to support provided by preschool personnel for parents rearing children with special needs: Focus on communicating about the child's developmental problems]. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2019, 66(7):356-369. doi: 10.11236/jph.66.7_356. Japanese. PMID: 31341141.
 16. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, Satomi E, Ishiki H, Hasuo H, Sakuma H, Tokoro A, Shinomiya T, Otani H, Ohtake Y, Tsukuura H, Matsumoto Y, Hasegawa Y, Kataoka Y, Otsuka M, Sakai K, Matsuda Y, Morita T, Koyama A, Yamaguchi T: Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic

- Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage.* 2019 Jun 26, pii: S0885-3924(19)30364-1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.06.020. [Epub ahead of print]. PMID: 31254640
17. Mori M, Fujimori M, van Vliet LM, Yamaguchi T, Shimizu C, Kinoshita T, Morishita-Kawahara M, Inoue A, Inoguchi H, Matsuoka Y, Bruera E, Morita T, Uchitomi Y: Explicit prognostic disclosure to Asian women with breast cancer: A randomized, scripted video-vignette study (J-SUPPORT1601). *Cancer.* 2019 Jun 17, doi: 10.1002/cncr.32327. [Epub ahead of print]. PMID: 31206639
 18. Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y: Resolved versus Active Chronic Graft-versus-Host Disease: Impact on Post-Transplantation Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 May 24, pii: S1083-8791(19)30327-1. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.016. [Epub ahead of print]. PMID: 31129353
 19. Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, Arai M, Koretomo R, Maeda K, Miyazawa Y, Hirakata H: Enarodustat, Conversion and Maintenance Therapy for Anemia in Hemodialysis Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial Followed by Long-Term Trial. *Nephron.* 2019 May 22, 1-9. doi: 10.1159/000500487. [Epub ahead of print]. PMID: 31117088
 20. Yoshida Y, Manaka T, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A, Doke T, Saito T, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Oyama H, Fukayama M, Nakajima Y, Nakajima J: A comparison between 2- and 3-dimensional approaches to solid component measurement as radiological criteria for sublobar resection in lung adenocarcinoma???2 cm in size. *Surg Today.* 2019 Apr 9, doi: 10.1007/s00595-019-01806-9. [Epub ahead of print]. PMID: 30968225
 21. Fujiwara M, Inagaki M, Shimazu T, Kodama M, So R, Matsushita T, Yoshimura Y, Horii S, Fujimori M, Takahashi H, Nakaya N, Kakeda K, Miyaji T, Hinotsu S, Harada K, Okada H, Uchitomi Y, Yamada N. A randomised controlled trial of a case management approach to encourage participation in colorectal cancer screening for people with schizophrenia in psychiatric outpatient clinics: study protocol for the J-SUPPORT 1901 (ACCESS) study. *BMJ Open* 2019; 9:e032955. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032955
- 和論文
1. 山口拓洋, 川口崇, 宮路天平. がん領域における患者報告アウトカム. *癌と化学療法 (Jpn J Cancer Chemother.* 46(9): 1345-1356, September, 2019. (Takuhiro Y, Takashi K, Miyaji T. Patient Reported Outcome (PRO) in Oncology. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019 Sep;46(9):1345-1356. (PMID: 31530769))
 2. 勝俣範之, 宮路天平, 青木事成, 比木武, 沼田佳之. 臨床現場でのデジタルヘルス活用概論: 特別座談会「PRO が拓く"Patient Centric"時代ミクス座談会」. *Monthly ミクス* 2019年6月号. 54-57.
 3. 宮路天平, 川口崇, 山口拓洋. 臨床現場でのデジタルヘルス活用概論: 臨床研究におけるPRO および mHealth の活用の展望とその課題<第7回>. *Monthly ミクス* 2019年1月号 56-58.
 4. 宮路天平, 柴田康晴, 北尾彩, 友次直輝, 渋澤絵美, 高田宗典, 近藤秀宣, 山田修, 菅波秀規,

山口拓洋. Special Report: SCDM 2018 Annual Conference & サンフランシスコ/シリコンバレー視察レポートと日本のデータマネジメントの未来. Clinical Research Professional No.70/71 合併号(2019年05月24日).

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 2018~2019 年に 13 年目の追跡調査が完了している。

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、2018~2019年に13年目の第4回追跡調査を完了し、13年間の追跡調査のデータベースが完成した。

今後の研究の展望

13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. 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(1): 118-124, 2019
2. Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H: Autoregulation of osteocyte Sema3A orchestrates estrogen action and prevents bone ageing. *Cell Metab* 29(3): 627-637.e5, 2019
3. 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* 28(5): 1217-1224, 2019
4. 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* 62(5): 430-438, 2019
5. 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* 37(5): 844-853, 2019
6. Deguchi T, Hashizume H, Nakajima M, Teraguchi M, Akune T, Yamada H, Tanaka S, Yoshimura N, Nojima M, Yoshida M, Ikegawa S: A population-based study identifies an association of THBS2 with intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage* 27(10): 1501-1507, 2019
7. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, Inaba M, Imanishi Y, Shiraki M, Takada J, Chaki O, Hagino H, Fukunaga M, Fujiwara S, Miki T, Yoshimura N, Ohta H: from the

- Japan Osteoporosis Society Bone Turnover Marker Investigation Committee: Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). Clin Chim Acta 498: 101-107, 2019
8. Yoshimura N, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K, Tanaka S: Prevalence and co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: the third survey of Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) study. J Bone Miner Metab 37(6): 1058-1066, 2019
 9. Ishimoto Y, Cooper C, Ntani G, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Muraki S, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Walker-Bone K: Is radiographic lumbar spondylolisthesis associated with occupational exposures? Findings from a nested case control study within the Wakayama spine study. BMC Musculoskelet Disord 20(1): 618, 2019
 10. Shinto K, Minamide A, Hashizume H, Oka H, Matsudaira K, Iwahashi H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H: Prevalence of Facet Effusion and Its Relationship with Lumbar Spondylolisthesis and Low Back Pain: The Wakayama Spine Study. J Pain Res 12: 3521-3528, 2019
 11. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Incidence rate and risk factors for radiographic hip osteoarthritis in Japanese men and women: a 10-year follow-up of the ROAD study. Osteoarthritis Cartilage 28(2): 182-188, 2020
 12. Ishimoto Y, Jamaludin A, Cooper C, Walker-Bone K, Yamada H, Hashizume H, Oka H, Tanaka S, Yoshimura N, Yoshida M, Urban J, Kadir T, Fairbank J: Could automated machine-learned MRI grading and epidemiological studies of lumbar spinal stenosis? Validation within the Wakayama Spine Study. BMC Musculoskelet Disord 21(1):158, 2020
 13. Matsui T, Hara K, Kayama T, Iwata M, Shitara N, Hojo S, Endo Y, Fukuoka H, Yoshimura N, Kawaguchi H: Cervical muscle diseases are associated with indefinite and various symptoms in the whole body. Eur Spine J, in press
 14. 吉村典子: 百寿への運動器維持管理-フレイル、サルコペニア、ロコモへの対応- 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 93(1), 214-216, 2019
- 著書**
1. 吉村典子: 図とイラストだからわかるサルコペニア・フレイル、クリニコ出版、東京、2019
- 総説**
1. 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. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 56(5), 344-348, 2019
 2. 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 38(6), 550-554, 2019
 3. 吉村典子: 骨粗鬆症とサルコペニア. 医学のあゆみ 271(3), 271-274, 2019
 4. 吉村典子: わが国における運動器疾患の疫学研究 大規模コホートROAD STUDYより. 化学と生物 57(11), 692-696, 2019
 5. 吉村典子: 要介護原因疾患の疫学 住民コホートROAD スタディより. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 56(11), 888-891, 2019
 6. 吉村典子: サルコペニア・フレイルの疫学. 日本医師会雑誌 148(8), 1479-1482, 2019

-
7. 吉村典子：高齢者の健康 ロコモティブシン
ドロームを中心に．医学のあゆみ 271(1),
1067-1070, 2019

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（看護学概論Ⅰ、老年看護学特論Ⅰ、創傷看護学特論Ⅰ）。

平成31年度の修士論文の実績は以下の通りである（1題）。

“Incidence, characteristics and timing of peripheral intravenous catheter failure in patients receiving chemotherapy with hematological malignancy; a prospective descriptive 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、臨床への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31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. Takahashi T, Minematsu T, Murayama R, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Catheter tips are a possible resource for biological study on catheter failure. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2019;13(5):280-287.
2. Murayama R, Oya M, Abe-Doi M, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Characteristics of subcutaneous tissues at the site of insertion of peripheral infusion in patients undergoing paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2019;13(5):288-293.
3. Tanabe H, Takemura N, Terao H, Hagiwara H, Zushi Y, Murayama R, et al. Vascular endothelium damage from catheter-induced mechanical stimulation causes catheter sleeve formation in a rabbit model. *The Journal of Vascular Access*. 2019; 21(3):379-386.
4. Takahashi T, Murayama R, Yabunaka K, Tanabe H, Sanada H. Using Tablet-Type Ultrasonography to assess peripheral veins for intravenous catheterization: A pilot study. *Journal of the Association for Vascular Access*. 2019; 24(3): 1-6.
5. Abe-Doi M, Murayama R, Yabunaka K, Tanabe H, Komiyama C, Sanada H. Ultrasonographic assessment of an induration caused by extravasation of a

non-vesicant anti-cancer drug: A case
report. *Medicine*. 2019;98(14): e15043. doi:
10.1097/MD.00000000000015043.

イメージング看護学

特任准教授

玉井奈緒

特任講師

松本勝

特任助教

三浦由佳

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

本講座は患者にとって「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、玉井奈緒特任准教授、松本勝特任講師、三浦由佳特任助教、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 A1 ターム)

「看護理工学」(4年次 S2 ターム)

「生命科学実習 I」(3年次 S2 ターム)

「健康支援実習」(2年次 W ターム)

「老年看護学」(4年次 A2 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)

「創傷看護学特論 II」(A 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、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、質的スケッチ技法や超音波技術を用いた共同研究を希望している者に対して、ハンズオンセミナーを行った。

外部向けの啓発講義・演習では、京都橘大学 看護教育研修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、足立区東部保健センターおよび医療法人社団慶成会青梅慶友病院・よみうりランド慶友病院で行われたスタッフ対象のスキン・ケアに関する講義を担当した。

研究

本講座では、超音波画像診断装置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を目指す。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画像診断装置の開発、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、そのシステム構築を実施している。

具体的には、超音波画像診断装置を用いて、在宅・施設療養者の「食べること」「排泄すること」「皮膚および創傷ケア」を支える多職種連携システム開発に関する下記の研究を実施した。

- 1) 摂食嚥下ケアを支える：梨状窩の咽頭残留観察方法の改良、AI による残留検知方法の評価
- 2) 排便ケアを支える：超音波装置を用いた便貯留の評価に関する教育プログラムの臨床実装と ICT システムの構築・評価

- 3) 褥瘡ケアを支える：超音波装置を用いた教育プログラムの開発と AI による深部損傷褥瘡の検出法の開発、車いすアスリートの臀部の評価

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。

研究活動のうち、下記のテーマについて受賞している。

- ・ The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association Best Moderated Poster Award (2019, Nov). Ayano Nakai, Toshihiro Tsukatani, Nao Tamai, Tamae Urai, Yukie Mori, Kuang Weijie, Takeo Minematsu, Chika Takada, Hiromi Sanada. Relationship between type IV collagen positivity via skin blotting and conventional risk factors of skin tears.
- ・ 第 21 回日本褥瘡学会学術集会 最優秀演題賞 (2019 年 8 月). 車いすバスケットボールアスリートにおける競技時殿部圧力と褥瘡との関係. 前田智徳, 玉井奈緒, 峰松健夫, 野口博史, 仲上豪二郎, 藪中幸一, 真田弘美. 日本褥瘡学会誌. Vol. 21, No. 3, 2019: 309.
- ・ 第 28 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会 優秀賞 (2019 年 5 月). 車椅子バスケットボール選手における深部組織傷害の実態：深部組織傷害に関連する皮膚特性. 峰松健夫, 尾形道隆, 玉井奈緒, 藪中幸一, 前田智徳, 仲上豪二郎, 野口博史, 真田弘美. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. Vol. 23, No.2, 2019: 242.

出版物等

1. 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, interleukin-1 α , vascular endothelial growth factor C, and heat shock protein 90 α : A pilot study. *Journal of Tissue Viability*. 2019; 28(2):87-93.
2. 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.
 3. Matsumoto M, Tsutaoka T, Yabunaka K, Handa M, Yoshida M, Nakagami G, et al. Development and evaluation of automated ultrasonographic detection of bladder diameter for estimation of bladder urine volume. *PLOS ONE*. 2019;14(9).
 4. Hase T, Miura Y, Nakagami G, Okamoto S, Sanada H, Sugama J. Food bolus-forming ability predicts incidence of aspiration pneumonia in nursing home older adults: a prospective observational study. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2019;47(1):53-60.
 5. Miura Y, Yabunaka K, Karube M, Tsutaoka T, Yoshida M, Matsumoto M, et al. Establishing a Methodology for Ultrasound Evaluation of Pharyngeal Residue in the Pyriform Sinus and Epiglottic Vallecula. *Respiratory Care*. Epub 2019 Oct 29.
 6. 玉井奈緒, 三浦由佳, 松本勝, 高田千嘉, 真田弘美. エコーを用いた排尿管理教育プログラム履修後の膀胱像の信頼性: 看護師1名の達成度の報告. *日本老年泌尿器科学会誌*. 2019; 32(2):46-51.

医療品質評価学

特任教授

宮田裕章

特任准教授

隈丸拓

特任助教

一原直昭

特任研究員

香坂俊

客員研究員

平原憲道, 縄田寛, 山本博之, 高橋新, 福地絵梨子

届出研究員

遠藤英樹, 藤村知恵子, 西村志織

学術支援専門職員

五十棲麗

学術支援職員（秘書）

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き、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、2020年8月の段階で約5300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。同様の評価は冠動脈インターベンション領域でも実施されています。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。

循環器領域における外科・内科の連携研究も進み、また複数のレジストリが協力して行う領域横断的な研究も成果をあげてきています。さらに、治療成績の改善に向けた取り組みの支援や、それらを支えるデータ分析、そしてエビデンスに基づいた政策提言を行っています。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、積極的に取り組んでいます。具体例を挙げれば、経カテーテル心臓弁治療領域における産官学の連携に基づくレジストリ構築や市販後調査への支援等が行われています。心臓外科領域におけるアジア諸国の主要施設と共同研究、アジア全体のデータベース事業への支援や、米国 Society of Thoracic Surgeons データベースや American College of Surgeons NSQIP データベースとの共同研究事業など、国際的な連携研究活動および、医療の質向上へ向けた体系的な支援活動にも注力しています。

出版物等

■英文論文

1. David J Maron, Judith S Hochman, Harmony R Reynolds, Sripal Bangalore, Sean M O'Brien, William E Boden, Bernard R Chaitman, Roxy Senior, Jose López-Sendón, Karen P Alexander, Renato D Lopes, Leslee J Shaw, Jeffrey S Berger, Jonathan D Newman, Mandeep S Sidhu, Shaun G Goodman, Witold Ruzyllo, Gilbert Gosselin, Aldo P Maggioni, Harvey D White, Balram Bhargava, James K Min, G B John Mancini, Daniel S Berman, Michael H Picard, Raymond Y Kwong, Ziad A Ali, Daniel B Mark, John A Spertus, Mangalath N Krishnan, Ahmed Elghamaz, Nagaraja Moorthy, Whady A Hueb, Marcin Demkow, Kreton Mavromatis, Olga Bockeria, Jesus Peteiro, Todd D Miller, Hanna Szwed, Rolf Doerr, Matyas Keltai, Joseph B Selvanayagam, P Gabriel Steg, Claes Held, Shun Kohsaka, Stavroula Mavromichalis, Ruth Kirby, Neal O Jeffries, Frank E Harrell Jr, Frank W Rockhold, Samuel Broderick, T Bruce Ferguson Jr, David O Williams, Robert A Harrington, Gregg W Stone, Yves Rosenberg, ISCHEMIA Research Group Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 382(15):1395-1407. 2020 Apr 9.
2. Inohara T, Vemulapalli S, Kohsaka S, Yashima F, Watanabe Y, Shirai S, Tada N, Araki M, Naganuma T, Yamanaka F, Ueno H, Tabata M, Mizutani K, Higashimori A, Takagi K, Yamamoto M, Shimizu H, Fukuda K, Hayashida K; OCEAN-TAVI Investigators. Appropriateness of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insight From the OCEAN-TAVI Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 13(4):e006146. 2020 Mar 26.
3. Izumisawa Y, Endo H, Ichihara N, Takahashi A, Nawata K, Shiraiishi H, Miyata H, Motomura N. Association between prehospital transfer distance and surgical mortality in emergency thoracic

- aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* S0022-5223(20)30709-1. 2020 Mar 23.
4. Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, Nitta H, Otsuka Y, Miyata H, Kakeji Y, Kitagawa Y, Kaneko H, Wakabayashi G, Yamaue H, Yamamoto M. Safe Dissemination of Laparoscopic Liver Resection in 27,146 Cases Between 2011 and 2017 From the National Clinical Database of Japan. *Ann Surg.* 2020 Mar 20.
 5. Shoji S, Kohsaka S, Sawano M, Okamura T, Hirata A, Sugiyama D, Ohkubo T, Nakamura Y, Watanabe M, Kadota A, Ueshima H, Okayama A, Miura K; NIPPON DATA2010 Research Group. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and B-Type Natriuretic Peptide in a General Japanese Population: NIPPON DATA2010. *J Atheroscler Thromb.* 2020 Mar 19.
 6. Nakamura M, Kimura K, Kimura T, Ishihara M, Otsuka F, Kozuma K, Kosuge M, Shinke T, Nakagawa Y, Natsuaki M, Yasuda S, Akasaka T, Kohsaka S, Haze K, Hirayama A. JCS 2020 Guideline Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J.* 84(5):831-865. 2020 Mar 13.
 7. Miura S, Inoue K, Kumamaru H, Yamashita T, Hanyu M, Shirai S, Ando K. Clinical impact of pathology-proven etiology of severely stenotic aortic valves on mid-term outcomes in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *PLoS One.* 15(3):e0229721. 2020 Mar 10.
 8. Sawano M, Yuan Y, Kohsaka S, Inohara T, Suzuki T, Okamura T, Howard G, Howard VJ, Judd S, Soliman EZ, Cushman M. Electrocardiographic ST-T Abnormalities Are Associated With Stroke Risk in the REGARDS Study. *Stroke.* 51(4):1100-1106. 2020 Mar 4.
 9. Fujishiro J, Watanabe E, Hirahara N, Terui K, Tomita H, Ishimaru T, Miyata H. Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Acute Appendicitis in Children: a Nationwide Retrospective Study on Postoperative Outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2020 Mar 3.
 10. Kameda T, Kumamaru H, Nishimura S, Kohsaka S, Miyata H. Use of oral antidiabetic drugs in Japanese working-age patients with type 2 diabetes mellitus: dosing pattern for metformin initiators. *Curr Med Res Opin.* 2020 Feb 27:1-8.
 11. Yashima F, Inohara T, Numasawa Y, Kuno T, Sawano M, Ueno K, Shimoji K, Noma S, Fukuda K, Kohsaka S. Transradial percutaneous coronary intervention in patients with advanced chronic kidney disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020 Feb 12.
 12. Kawakami T, Matsubara H, Abe K, Kataoka M, Kohsaka S, Sato Y, Shinke T, Fukuda K. Multicentre randomised controlled trial of balloon pulmonary angioplasty and riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for the MR BPA study. *BMJ Open.* 10(2):e028831. 2020 Feb 6.
 13. Nakata K, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Seto Y, Yamaue H, Yamamoto M, Nakamura M. Definition of the objective threshold of pancreatoduodenectomy with nationwide data systems. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 27(3):107-113. Epub 2020 Feb 3.
 14. 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.* 66(2):166-172. 2020 Feb.
15. Mizuno S, Ono K, Mikami Y, Naganuma M, Fukuda T, Minami K, Masaoka T, Terada S, Yoshida T, Saigusa K, Hirahara N, Miyata H, Suda W, Hattori M, Kanai T. 5-Aminosalicylic acid intolerance is associated with a risk of adverse clinical outcomes and dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Intest Res.* 18(1):69-78. Epub 2020 Jan 30.
 16. Iwakami N, Nagai T, Furukawa TA, Tajika A, Onishi A, Nishimura K, Ogata S, Nakai M, Takegami M, Nakano H, Kawasaki Y, Alba AC, Guyatt GH, Shiraishi Y, Kohsaka S, Kohno T, Goda A, Mizuno A, Yoshikawa T, Anzai T; investigators for the WET-NaDEF Collaboration Project. Optimal sampling in derivation studies was associated with improved discrimination in external validation for heart failure prognostic models. *J Clin Epidemiol.* 121:71-80. Epub 2020 Jan 29.
 17. Shiraishi Y, Kohsaka S, Katsuki T, Harada K, Miyazaki T, Miyamoto T, Matsushita K, Iida K, Takei M, Yamamoto Y, Shindo A, Kitano D, Nagatomo Y, Jimba T, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M; for Tokyo CCU Network Scientific Committee. Benefit and harm of intravenous vasodilators across the clinical profile spectrum in acute cardiogenic pulmonary oedema patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020 Jan 29:2048872619891075.
 18. Miura K, Ikemura N, Kimura T, Katsumata Y, Ueda I, Tanimoto K, Ohki T, Shinmura D, Negishi K, Fukuda K, Takatsuki S, Kohsaka S. Treatment strategies and subsequent changes in the patient-reported quality-of-life among elderly patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 222:83-92. Epub 2020 Jan 21.
 19. Fujishiro J, Fujiogi M, Hirahara N, Terui K, Okamoto T, Watanabe E, Ishimaru T, Miyata H. Abdominal Drainage at Appendectomy for Complicated Appendicitis in Children: A Propensity-matched Comparative Study. *Ann Surg.* 2020 Jan 21
 20. Tokuda Y, Yamamoto H, Miyata H, Usui A, Motomura N; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Contemporary Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Japan. *Circ J.* 84(2): 277-282. Epub 2020 Jan 11
 21. Shoji S, Shiraishi Y, Kohsaka S, Fukuda K, Yoshikawa T. Long-Term Outcomes According to Etiology May Alter Under Different Circumstances. *JACC Heart Fail.* 8(1):83-84. 2020 Jan.
 22. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, Wilding JPH, Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Kohsaka S, Nicolucci A, Lucisano G, Lin FJ, Wang CY, Wittbrodt E, Fenici P, Kosiborod M. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8(1):27-35. 2020 Jan
 23. Tani H, Sawano M, Numasawa Y, Kobayashi Y, Suzuki M, Noma S, Shiraishi Y, Ueda I, Fukuda K, Kohsaka S. In-hospital outcome in patients presenting with acute coronary syndrome with left main coronary artery disease: A report from Japanese prospective multicenter percutaneous coronary intervention registry. *J Cardiol.* 2019 Dec 30.
 24. Nakata K, Yamamoto H, Miyata H, Kakeji Y, Seto Y, Yamaue H, Yamamoto M, Nakamura M. Definition of the objective threshold of pancreatoduodenectomy with nationwide data systems. *J Hepatobiliary*

- Pancreat Sci. 2019 Dec 26.
25. 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.* 68(4):87-94. 2019 Dec 25.
 26. Matsushita K, Harada K, Miyazaki T, Miyamoto T, Kohsaka S, Iida K, Yamamoto Y, Nagatomo Y, Yoshino H, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Reply to: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Dec 20.
 27. Ohkura Y, Miyata H, Konno H, Udagawa H, Ueno M, Shindoh J, Kumamaru H, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Development of a Model Predicting the Risk of Eight Major Postoperative Complications After Esophagectomy Based on 10,826 Cases in the Japan National Clinical Database. *J Surg Oncol.* 2019 Dec 10.
 28. Sujino Y, Nakano S, Tanno J, Shiraishi Y, Goda A, Mizuno A, Nagatomo Y, Kohno T, Muramatsu T, Nishimura S, Kohsaka S, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Clinical implications of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in heart failure are and their association with haemoconcentration. *ESC Heart Fail.* 2019 Dec 9.
 29. Ohno Y, Yamaji K, Kohsaka S, Inohara T, Amano T, Ishii H, Kadota K, Nakamura M, Nakazawa G, Yoshimachi F, Ikari Y; J-PCI Registry Investigators. Incidence and In-Hospital Outcomes of Patients Presenting With Stent Thrombosis (from the Japanese Nationwide Percutaneous Coronary Intervention Registry). *Am J Cardiol.* 125(5):720-726. 2020. Epub 2019 Dec 9.
 30. Yoshida N, Yamamoto H, Miyata H, Baba H. Response to Comment on "Can Minimally Invasive Esophagectomy Replace Open Esophagectomy for Esophageal Cancer? Latest Analysis of 24,233 Esophagectomies From the Japanese National Clinical Database". *Ann Surg* 270(6):e110-e111. 2019 Dec.
 31. Yamamoto H, Miyata H, Tanemoto K, Saiki Y, Yokoyama H, Fukuchi E, Motomura N, Ueda Y, Takamoto S. Quality improvement in cardiovascular surgery: results of a surgical quality improvement programme using a nationwide clinical database and database-driven site visits in Japan. *BMJ Qual Saf.* 2019 Nov 20.
 32. Takahara M, Iida O, Kohsaka S, Soga Y, Fujihara M, Shinke T, Amano T, Ikari Y; J-EVT and J-PCI investigators. Presentation Pattern of Lower Extremity Endovascular Intervention versus Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Nov 21.
 33. Takahara M, Iida O, Kohsaka S, Soga Y, Fujihara M, Shinke T, Amano T, Ikari Y; J-EVT and J-PCI investigators. Diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors in lower-extremity peripheral artery disease versus coronary artery disease: an analysis of 1,121,359 cases from the nationwide databases. *Cardiovasc Diabetol.* 18(1):155. 2019 Nov 15.
 34. Tsuji S, Nawata K, Shimada S, Hirata Y, Ono M. A superior vena cava to right pulmonary artery shunt for severe right ventricular outflow tract stenosis caused by an unresectable cardiac tumor. *J Cardiol Cases.* 21(3):97-100. 2019 Nov 13.
 35. Irie H, Okamoto H, Uchino S, Endo H,

- Uchida M, Kawasaki T, Kumasawa J, Tagami T, Shigemitsu H, Hashiba E, Aoki Y, Kurosawa H, Hatakeyama J, Ichihara N, Hashimoto S, Nishimura M; JIPAD Working Group in the Japanese Society of Intensive Care Medicine. The Japanese Intensive care PATient Database (JIPAD): A national intensive care unit registry in Japan. *J Crit Care.* 55:86-94. 2019 Oct 25.
36. Kudo M, Izumi N, Kubo S, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Tateishi R, Nakashima O, Murakami T, Matsuyama Y, Takahashi A, Miyata H, Takayama T. Report of the 20th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res.* 2019 Oct 26.
37. Kodaira M, Sawano M, Kuno T, Numasawa Y, Noma S, Suzuki M, Imaeda S, Ueda I, Fukuda K, Kohsaka S. Outcomes of acute coronary syndrome patients with concurrent extra-cardiac vascular disease in the era of transradial coronary intervention: A retrospective multicenter cohort study. *PLoS One.* 14(10):e0223215. 2019 Oct 16.
38. Akita K, Inohara T, Yamaji K, Kohsaka S, Numasawa Y, Ishii H, Amano T, Kadota K, Nakamura M, Maekawa Y. Impact of Reduced-Dose Prasugrel vs. Standard-Dose Clopidogrel on In-Hospital Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in 62,737 Patients with Acute Coronary Syndromes: A Nationwide Registry Study in Japan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 Oct 8
39. Motoyama S, Yamamoto H, Miyata H, Yano M, Yasuda T, Ohira M, Kajiyama Y, Toh Y, Watanabe M, Kakeji Y, Seto Y, Doki Y, Matsubara H. Impact of certification status of the institute and surgeon on short-term outcomes after surgery for thoracic esophageal cancer: evaluation using data on 16,752 patients from the National Clinical Database in Japan. *Esophagus.* 2019 Oct 3.
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. Correction to: Risk assessments for broncho-pleural fistula and respiratory failure after lung cancer surgery by National Clinical Database Japan. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 67(10):904-906. 2019 Oct.
41. Nishioka N, Ichihara N, Bando K, Motomura N, Koyama N, Miyata H, Kohsaka S, Takamoto S, Hashimoto K. Body mass index as a tool for optimizing surgical care in coronary artery bypass grafting through understanding risks of specific complications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Sep 28.
42. Sandhu AT, Kohsaka S, Bhattacharya J, Fearon WF, Harrington RA, Heidenreich PA. Association Between Current and Future Annual Hospital Percutaneous Coronary Intervention Mortality Rates. *JAMA Cardiol.* 2019 Sep 18:1-8.
43. Ko S, Uno S, Kohsaka S. Author reply: Early Operation and Establishment of Endocarditis Team. *Intern Med.* 2019 Sep 18.
44. Nawata K, D'Agostino RS, Habib RH, Kumamaru H, Hirahara N, Miyata H, Motomura N, Takamoto S, Shahian DM, Grover FL. First Database Comparison Between the United States and Japan: Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 109(4):1159-1164. Epub 2019 Sep 17.
45. Sakaguchi G, Miyata H, Motomura N, Ueki C, Fukuchi E, Yamamoto H, Takamoto S, Marui A. Surgical Repair of Post-Infarction

- Ventricular Septal Defect - Findings From a Japanese National Database. *Circ J.* 83(11):2229-2235. Epub 2019 Sep 11.
46. 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, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J.* 83(10):2084-2184. Epub 2019 Sep 10.
47. Katsumata Y, Tamura Y, Kimura T, Kohsaka S, Sadahiro T, Nishiyama T, Aizawa Y, Azuma K, Fukuda K, Takatsuki S. A high BNP level predicts an improvement in exercise tolerance after a successful catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 30(11):2283-2290. Epub 2019 Sep 8.
48. Abe T, Nakano K, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Correction to: Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016, a report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 3-Valvular heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 67(9):750. 2019 Sep.
49. Saito A, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current Status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016: a report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 2-Isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 67(9): 736-741. 2019 Sep.
50. Kubo M, Kawai M, Kumamaru H, Miyata H, Tamura K, Yoshida M, Ogo E, Nagahashi M, Asaga S, Kojima Y, Kadoya T, Aogi K, Niikura N, Miyashita M, Iijima K, Hayashi N, Yamamoto Y, Imoto S, Jinno H. A Population-Based Recurrence Risk Management Study of Patients With pT1 Node-Negative HER2+ Breast Cancer: A National Clinical Database Study. *Breast Cancer Res Treat.* 178(3):647-656. Epub 2019 Aug 26.
51. Shimada S, Nawata K, Kinoshita O, Ono M. Mechanical circulatory support for the right ventricle in combination with a left ventricular assist device. *Expert Rev Med Devices.* 16(8):663-673. 2019 Aug.
52. Kato M, Tanaka K, Kida M, Ryozaawa S, Matsuda K, Fujishiro M, Saito Y, Ohtsuka K, Oda I, Katada C, Kobayashi K, Hoteya S, Horimatsu T, Kodashima S, Matsuda T, Muto M, Yamamoto H, Iwakiri R, Kutsumi H, Miyata H, Kato M, Haruma K, et al. Multicenter database registry for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Japan Endoscopic Database Project. *Dig Endosc.* 2019 Jul 30.
53. Hata T, Ikeda M, Miyata H, Nomura M, Gotoh M, Sakon M, Yamamoto K, Wakabayashi G, Seto Y, Mori M, Doki Y. Frequency and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Gastroenterological Surgery Based on the Japanese National Clinical Database (516 217 Cases). *Ann Gastroenterol Surg.* 3(5):534-543. 2019 Jul 22.
54. Inokuchi M, Kumamaru H, Nakagawa M, Miyata H, Kakeji Y, Seto Y, Kojima K. Feasibility of laparoscopic gastrectomy for patients with poor physical status: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer.* 2019 Jul 22
55. Hirahara N, Miyata H, Motomura N, Kohsaka S, Nishimura T, Takamoto S. Procedure- and Hospital-Level Variation of Deep Sternal Wound Infection From All-Japan Registry. *Ann Thorac Surg.*

- 109(2):547-554. Epub 2019 Jul 20.
56. 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*. 35(2):207-213. Epub 2019 Jul 20
57. Hojo T, Masuda N, Iwamoto T, Niikura N, Anan K, Aogi K, Ohnishi T, Yamauchi C, Yoshida M, Kinoshita T, Masuoka H, Sagara Y, Sakatani T, Kojima Y, Tsuda H, Kumamaru H, Miyata H, Nakamura S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy for node-positive ER-positive breast cancer based on 2004-2009 data from the Breast Cancer Registry of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer*. 2019 Jul 20.
58. Hirata Y, Hirahara N, Murakami A, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016: a report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 1-congenital heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 67(9):731-735. Epub 2019 Jul 20.
59. Shimizu H, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016: analysis of data from Japan Cardiovascular Surgery Database. 4-Thoracic aortic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 67(9):751-757. Epub 2019 Jul 16.
60. Kubota K, Aoki T, Kumamaru H, Shiraki T, Miyata H, Seto Y, Kakeji Y, Yamamoto M. Use of the National Clinical Database to evaluate the association between pre-operative liver function and postoperative complications among patients undergoing hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 26(8):331-340. Epub 2019 Jul 15.
61. Ko S, Uno S, Kohsaka S. Prosthetic Aortic Valve Endocarditis. *Intern Med* 58(21):3201. Epub 2019 Jul 10.
62. Abe T, Nakano K, Hirahara N, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Current status of cardiovascular surgery in Japan, 2015 and 2016, a report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database. 3-Valvular heart surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 67(9):742-749. Epub 2019 Jul 3.
63. Matsushita K, Harada K, Miyazaki T, Miyamoto T, Kohsaka S, Iida K, Yamamoto Y, Nagatomo Y, Yoshino H, Yamamoto T, Nagao K, Takayama M. Younger- vs Older-Old Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Geriatr Soc*. 67(10):2123-2128. Epub 2019 Jul 1.
64. Nishi H, Miyata H, Motomura N, Takahashi T, Sawa Y, Takamoto S; Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Which Patients Are Candidates for Minimally Invasive Mitral Valve Surgery? - Establishment of Risk Calculators Using National Clinical Database. *Circ J*. 83(8):1674-1681. Epub 2019 Jun 29.
65. Inohara T, Piccini JP, Mahaffey KW, Kimura T, Katsumata Y, Tanimoto K, Inagawa K, Ikemura N, Ueda I, Fukuda K, Takatsuki S, Kohsaka S. A Cluster Analysis of the Japanese Multicenter Outpatient Registry of Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 124(6):871-878. Epub 2019 Jun 25.
66. 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.* 19(1):151 2019 Jun 21.
67. Haga Y, Miyata H, Tsuburaya A, Gotoh M, Yoshida K, Konno H, Seto Y, Fujiwara Y, Baba H. Development and validation of grade-based prediction models for postoperative morbidity in gastric cancer resection using a Japanese web-based nationwide registry. *Ann Gastroenterol Surg* 3(5):544-551. 2019 Jun 20.
68. Kamiya K, Yamamoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Ikegame T, Takahashi T, Sato Y, Kotooka N, Saito Y, Tsutsui H, Miyata H, Isobe M. Nationwide Survey of Multi-disciplinary Care and Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure in Japan - An Analysis of the AMED-CHF Study. *Circ J.* 83(7):1546-1552. Epub 2019 Jun 11.
69. Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. *Kidney Int Rep.* 4(9):1248-1260. 2019 May 30.
70. Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Nagatomo Y, Mizuno A, Suzino Y, Kohno T, Fukuda K, Yoshikawa T. Heart Failure With Midrange Ejection Fraction in Patients Admitted for Acute Decompensation: A Report from the Japanese Multicenter Registry. *J Card Fail.* 25(8):666-673. Epub 2019 May 23.
71. Moriyama H, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Fukuoka R, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Length of hospital stay and its impact on subsequent early readmission in patients with acute heart failure: a report from the WET-HF Registry. *Heart Vessels.* 34(11):1777-1788. Epub 2019 May 27.
72. Kuno T, Numasawa Y, Sawano M, Abe T, Ueda I, Kodaira M, Suzuki M, Noma S, Nakamura I, Negishi K, Ishikawa S, Fukuda K, Kohsaka S. Real-world use of intravascular ultrasound in Japan: a report from contemporary multicenter PCI registry. *Heart Vessels.* 34(11):1728-1739. Epub 2019 May 25.
73. Inohara T, Kohsaka S, Yamaji K, Ishii H, Amano T, Uemura S, Kadota K, Kumamaru H, Miyata H, Nakamura M. Risk stratification model for in-hospital death in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *BMJ Open.* 9(5):e026683. 2019 May 22.
74. 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.
75. Hasegawa H, Takahashi A, Kakeji Y, Ueno H, Eguchi S, Endo I, Sasaki A, Takiguchi S, Takeuchi H, Hashimoto M, Horiguchi A, Masaki T, Marubashi S, Yoshida K, Konno H, Gotoh M, Miyata H, Seto Y. Surgical outcomes of gastroenterological surgery in Japan: Report of the National Clinical Database 2011-2017. *Ann Gastroenterol Surg.* 3(4):426-450. 2019 May 20.
76. Miyashita M, Niikura N, Kumamaru H, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, Hayashi N, Aogi K, Ishida T, Masuoka H, Iijima K, Masuda S, Tsugawa K, Kinoshita T, Tsuda H, Nakamura S, Tokuda Y. Role of Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Ann Surg Oncol.* 26(8):2475-2485. Epub 2019 May 17.

77. Harada S, Aoki K, Okamoto K, Kinoshita O, Nawata K, Ishii Y, Tateda K, Sasaki M, Saga T, Doi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Ono M. Left ventricular assist device-associated endocarditis involving multiple clones of *Staphylococcus aureus* with distinct antimicrobial susceptibility patterns. *Int J Infect Dis* 84:44-47. Epub 2019 May 7.
78. Ikemura N, Kimura T, Sawano M, Fukuda K, Takatsuki S, Spertus JA, Kohsaka S. Novel Approach for Visualizing Multiple Domains of Quality of Life Scales. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 12(5):e005573. 2019 May.
79. Minegishi S, Kinoshita O, Hoshino Y, Komae H, Kimura M, Shimada S, Yamauchi H, Nawata K, Ono M. Long-term support by left ventricular assist device for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Artif Organs*. 43(9):909-912 . Epub 2019 Jun 20.
80. Uemura S, Okamoto H, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Yasuda S, Tanaka N, Kohsaka S, Kadota K, Saito Y, Tsutsui H, Komuro I, Ikari Y, Ogawa H, Nakamura M. Primary Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction - An Analysis From a Japanese Nationwide Claim-Based Database. *Circ J*. 83(6):1229-1238. Epub 2019 Apr 24
81. Takesue Y, Miyata H, Gotoh M, Wakabayashi G, Konno H, Mori M, Kumamaru H, Ueda T, Nakajima K, Uchino M, Seto Y. Risk calculator for predicting postoperative pneumonia after gastroenterological surgery based on a national Japanese database. *Ann Gastroenterol Surg*. 3(4):405-415. 2019 Apr 22.
82. Marubashi S, Liu JY, Miyata H, Cohen ME, Ko CY, Seto Y, Gotoh M. Surgical quality improvement programs in Japan and USA: Report from the collaborative projects between Japanese Society of Gastroenterological Surgery and American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Gastroenterol Surg*. 3(4):343-351. 2019 Apr 22.
83. Hirata K, Imamura M, Fujiwara T, Fukui T, Furukawa T, Gotoh M, Hakamada K, Ishiguro M, Kakeji Y, Konno H, Miyata H, Mori M, Okita K, Sato M, Shibata A, Takemasa I, Unno M, Yokoi K, Nishidate T, Nishiyama M. Current status of site-specific cancer registry system for the clinical researches: aiming for future contribution by the assessment of present medical care. *Int J Clin Oncol*. 24(9):1161-1168. Epub 2019 Apr 22.
84. 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*. 16(4):362-370. Epub 2019 Apr 12.
85. 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*. 2019:1691064. 2019 Apr 9.
86. Tanaka T, Kawana M, Kohsaka S. Interpreting the evidence from tolvaptan clinical trials. *J Cardiol*. 74(2):195. Epub 2019 Apr 2.

87. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Fukuda K, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Prognostic Impact of Previous Hospitalization in Acute Heart Failure Patients. *Circ J* 83(6):1261-1268. Epub 2019 Apr 3.

■総説 (和文)

1. 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会. 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(6)437-456. 2019.Dec.
2. 香坂 俊. 【心房細動の治療に関する最近の動向と展望-多様化する患者と治療のイノベーション】 Key words リアルワールドデータ. カレントセラピー. 37(11)1104. 2019.Nov.
3. 徳田 裕, 隈丸 拓, 神野 浩光. 【外科医とがん登録-NCD から見えてきたわが国のがん治療の実態-】 乳がん登録. 日本外科学会雑誌. 120(6)639-645. 2019.Nov.
4. 香坂 俊. 【ガイドラインに基づいた心不全診療のスタンダード】診療ガイドラインと EBM. *Cardiac Practice*. 30(2)91-96. 2019.Sep.
5. 宮田 裕章. プレシジョンニュートリションで拓く健康の未来 Society 5.0時代の健康と栄養 (Future of Healthcare by Precision Nutrition Value Revolution in Society 5.0: Upgrade Our Health and Nutrition). *イリシー* . (140)80-84. 2019.Sep.
6. 宮崎 恭介, 早川 哲史, 稲葉 毅, 上村 佳央, 川原田 陽, 嶋田 元, 諏訪 勝仁, 宋 圭男, 諸富 嘉樹, 長江 逸郎, サシーム・パウデル, 松原 猛人, 柵瀬 信太郎, 松本 純夫, 福地 絵梨子, 宮田 裕章, 掛地 吉弘, 瀬戸 泰之, 日本ヘルニア学会症例登録委員会. *National Clinical Database* における鼠径部ヘルニア手術 Annual Report 2011-2017. *日本ヘルニア学会誌*. 5(2)3-9. 2019.Aug.
7. 庄司 聡, 香坂 俊. 同効薬、納得の使い分け 根拠からわかる!症例でわかる!】(第2章)循環器の薬の使い分け 心不全における薬の使い分け. *レジデントノート*. 21(5)796-802. 2019.Jul.
8. 平原 憲道. 患者の求めるがん情報とは何か 客観的情報と体験的情報 *Urology Today*. 26(2)72-77. 2019.Jun.
9. 藤田 卓仙, 宮田 裕章 【最近のプレシジョンメディシンの実例】プレシジョンメディン時代の医療等データ. *Precision Medicine*. 2(7)608-611. 2019.Jun.
10. 香坂 俊. 【虚血性心疾患治療の現在と未来】PCI の appropriateness とは? *循環器内科*. 85(4)468-475. 2019.Apr.
11. 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, 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 2015-2016*. *日本小児外科学会雑誌* . 55(2)298-303. 2019.Apr.
12. 青木 善孝, 一原 直昭, 入江 洋正, 内田 雅俊, 内野 滋彦, 遠藤 英樹, 岡本 洋史, 川崎 達也, 黒澤 寛史, 熊澤 淳史, 重光 秀信, 田上 隆, 橋場 英二, 橋本 悟, 畠山 淳司, 徳増 裕宣, 日本集中治療医学会 ICU 機能評価委員会 JIPAD ワーキンググループ(2018年度).【ビッグデータと ICU におけるプレシジョン・メディシン】 JIPAD(Japanese Intensive Care Patient Database)の構築. *ICU と CCU*. 43(4)185-190. 2019.Apr.
13. 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*. 15(2)81-88. 2019.Mar.
14. 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(3)268-269. 2019.Mar.
15. 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(3)269-274. 2019.Mar.
 16. 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(1)1-27. 2019.Feb.
 17. 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(2)81-88. 2019.Feb.
 18. 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(1)18-24. 2019.Jan.
 19. 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(1)11-17. 2019.Jan.
 20. 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(1)6-10. 2019.Jan.
 21. 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(1)1-5. 2019.Jan.
 22. 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(15)2648-2651. 2019.Jan.
 23. 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, 児玉 章朗, 駒井 宏好, 古森 公浩, 渋谷 卓, 進藤 俊哉, 杉本 郁夫, 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. JAPAN Critical Limb Ischemia Database(JCLIMB)年次報告集計(2013年~2016年). 日本血管外科学会雑誌. 28(3)219-247. 2019
- 【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事業
 研究テーマ名：NCDを活用した医療提供体制の構築に関する研究
 期間：令和元年4月1日～令和2年3月31日
 参加形態：研究代表者、研究分担者
 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：公的医療保険における医療技術の評価に関する研究
 期間：令和元年4月1日～令和2年3月31日
 参加形態：研究分担者
 3. 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：令和元年4月1日～令和2年3月31日

参加形態：研究分担者

4. 厚生労働科学特別研究事業

研究テーマ名：ナショナルビッグデータを用いた新専門医制度の地域外科医療に及ぼす影響の評価研究

期間：令和元年4月1日～令和2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. 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：令和元年4月1日～令和2年3月31日

参加形態：研究分担者

2. 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、全国レベルの心不全・冠動脈疾患診療のデータベースの確立とフィードバック機構の開発

期間：令和元年4月1日～令和2年3月31日

参加形態：研究分担者

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：令和元年4月1日～令和2年3月31日

参加形態：研究代表者、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：令和元年4月1日～令和2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：令和元年4月1日～令和2年3月31日

参加形態：研究分担者

4. 基盤研究（C）（一般）

研究テーマ名：医療の質に及ぼすがん診療ガイドラインの実施状況と診療環境の検討

期間：令和元年4月1日～令和2年3月31日

参加形態：研究分担者

5. 挑戦的研究（萌芽）

研究テーマ名：様々な大規模データを用いた高齢者心臓手術の現状とリスクの可視化

期間：令和元年4月1日～令和2年3月31日

参加形態：研究分担者

6. 若手研究

研究テーマ名：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：令和元年4月1日～令和2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 National Clinical Database

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P S T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

特任研究員

林 亜紀

三宅 加奈

三小田 亜希子

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。令和元年 8 月末に本講座は終了した。下記研究は東京大学医学部附属病院企画情報運営部で継続して実施している。

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 30 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。

日本医療研究開発機構（AMED）の研究開発課

題「ICTを活用した Diabetic Kidney Disease の成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築」の一環として、糖尿病腎症2期の患者を対象に DialBeticsPlus の腎症重症化抑制効果を検証する多施設共同ランダム化比較試験を平成30年度に開始した。参加8施設の主施設として2020年3月31日現在も研究継続遂行中である。

(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 を用いて当講座が開発した誰でもダウンロードして無料で利用できるスマホアプリ GlucoNote (グルコノート) による臨床研究を27年度末より開始し、データを蓄積している。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。

(3) 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、報告した。

(4) 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。平成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行った。糖尿病患者120名を対象に呼気アセトン測定、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した。現在は東京大学TLOにて特許申請中である。

(5) 特定保健指導対象者に対する DialBeticsLite の有効性の検討

DialBetics を特定保健指導用にカスタマイズした DialBeticsLite を用いた前後比較試験を、一般企業A・Bの特定保健指導対象者に対して実施し、安全性と有用性が示唆された。さらに企業Cにおける特定保健指導対象者に対しランダム化比較試験を行った結果、腹部肥満に対する有用性が示された。結果を令和元年度日本糖尿病学会年次学術集会および米国糖尿病学会で報告した。現在論文投稿準備中である。また、東京大学医学部附属病院の特定保健指導実施機関として機関コード(1318814790)を取得し、平成29年度より DialBeticsLite を用いた特定保健指導を行っている他、一般企業Dにおける健康増進プログラムの一部として同システムを活用している。

(6) 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、解析をした。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い、論文として投稿した。

出版物等

英文論文 (原著)

1. Fukuma N, Hasumi E, Fujiu K, Waki K, Toyooka T, Komuro I, Ohe K. Feasibility of a T-Shirt-Type Wearable Electrocardiography Monitor for Detection of Covert Atrial Fibrillation in Young Healthy Adults. *Sci Rep*. 2019 Aug 13;9(1):11768. doi: 10.1038/s41598-019-48267-1. PubMed PMID: 31409855; PubMed Central PMCID: PMC6692346.
2. Tamura K, Waki K, Kawai Y, Ueda E, Ishii T, Wakui H. Possible interesting link between dipping status and morning surge for subclinical target organ damage in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Sep;21(9):1295-1297. doi: 10.1111/jch.13637. Epub 2019 Aug 3. PubMed PMID: 31376242.
3. Yamaguchi S, Waki K, Nannya Y, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K. Usage Patterns of GlucoNote, a Self-Management Smartphone App, Based on ResearchKit for Patients With Type 2 Diabetes and Prediabetes. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Apr 24;7(4):e13204. doi: 10.2196/13204. PubMed PMID: 31017586; PubMed Central PMCID: PMC6505564.
4. Adachi H, Kawamura Y, Nakagawa K, Horisaki R, Sato I, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H, Ota S. Use of ghost cytometry to differentiate cells with similar gross morphologic characteristics. *arXiv*. 2019; 1903.09538
5. Ota S, Horisaki R, Kawamura Y, Ugawa M, Sato I, Adachi H, Yamaguchi S, Fujiu K, Waki K, Noji H. Response to Comments on "Ghost cytometry". *Science*. 2019 Apr 19;364(6437): eaav3136.

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

臺美佐子

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。

令和元年度構成員は、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。

「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)

「看護理工学」(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)

「創傷看護学特論Ⅱ」(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。

令和元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): “Polymorphism analysis of candidate risk genes for pressure ulcers in older Japanese patients: A cross-sectional study at a long-term care hospital”

卒業論文(1題): 「車いす使用者のための体重測定・体脂肪率推定法の開発」

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

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。

本講座で令和元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きたもので、販売が開始されて臨床でも多く使用されるようになってきている。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
スキン-テア発生予測妥当性の検証
- ・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
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

- ・スキン-テアリスク評価ツールの開発
- ・リンパ浮腫蜂窩織炎再発予防法の開発
リンパ浮腫蜂窩織炎再発予測バイオマーカー
検証
リンパ浮腫蜂窩織炎再発リスク者のエコー所見
検証

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。

- ・The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Best Moderated Poster Award. Minematsu T, Tsukatani T, Weijie K, Nakai A, Tomida S, Nakagami G, Sanada H. Intra-rater reliability of albumin measurement by skin blotting in healthy volunteers. The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Taipei (Taiwan), 2019/11/22.
- ・The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Best oral Award. Nakagami G, Sanada H, Mori Y, Minematsu T, Kitamura A. Biofilm-based wound care system for treating chronic wounds. The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Taipei (Taiwan), 2019/11/22.
- ・The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Best Moderated Poster Award. Nakai A, Tsukatani T, Tamai N, Mori Y, Weijie K Minematsu T, Takada C, Sanada H. Relationship between type IV collagen positivity via skin blotting and conventional risk factors of skin tears. The 8th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association, Taipei (Taiwan), 2019/11/22.
- ・第 28 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会 優秀賞. 峰松健夫, 尾形道隆, 玉井奈緒, 藪中幸一, 前田智徳, 仲上豪二郎, 野口博史, 真田

- 弘美. 車椅子バスケットボール選手における深部組織傷害の実態：深部組織傷害に関連する皮膚特性.
- 第21回日本褥瘡学会学術集会 最優秀演題賞. 前田智徳, 玉井奈緒, 峰松健夫, 野口博史, 仲上豪二郎, 藪中幸一, 真田弘美. 車いすバスケットボールアスリートにおける競技時殿部圧力と褥瘡との関係.
 - 2019 Skin Integrity Summer School. Best Innovation Poster Award. ILF Japan (Sanada H, Sugama J, Dai M, Nakagami G). LIMPRINT reporting from ILF Japan.
 - 公益財団法人日本デザイン振興会 グッドデザイン賞 2019. リンパ浮腫弾性ストッキング Cool lala. 臺美佐子, (株)ベータールプラス, 吉田司(株), 村山祐子.
- ### 出版物等
1. Dai M, Nakagami G, Sugama J, Kobayashi N, Kimura E, Arai Y, Sato A, Mercier G, Moffatt C, Murray S, Sanada H. The prevalence and functional impact of chronic edema and lymphedema in Japan: LIMPRINT Study. *Lymphatic Research and Biology*.17(2):195-201.2019. <https://doi.org/10.1089/lrb.2018.0080>.
 2. Kitamura A, Minematsu T, Nakagami G, Miyagaki T, Sasaki S, Hayashi C, Sanada H. Assessment of subclinical inflammation based on peroxidase activity detected by wound blotting among patients with pressure ulcers. *Journal of Wound Care*. 28(9):586-591. 2019. doi: 10.12968/jowc.2019.28.9.586.
 3. Mori Y, Nakagami G, Kitamura A, Minematsu T, Kinoshita M, Suga H, Kurita M, Hayashi C, Kawasaki A, Sanada H. Effectiveness of biofilm-based wound care system on wound healing in chronic wound. *Wound Repair and Regeneration*. 27(5):540-547. 2019. doi: 10.1111/wrr.12738.
 4. Goto T, Nakagami G, Minematsu T, Tomida S, Shinoda M, Iwata K, Sanada H. Topically injected adrenocorticotrophic hormone induces mechanical hypersensitivity on a full-thickness cutaneous wound model in rats. *Exp Dermatol*. 28(9):1010-1016. 2019. doi: 10.1111/exd.13994.2019.1.
 5. Hirano K, Dai M, Sugama J. Influence of subcutaneous tissue thickness and sub-bandage pressure on greater saphenous venous blood flow in healthy adults. *Lymphoedema Research and Practice*.7(1):1-10.2019. doi: 10.15010/LRAP.2019.04.17.16
 6. Takahashi T, Minematsu T, Murayama R, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Catheter tips are a possible resource for biological study on catheter failure. *Drug Discoveries & Therapeutics*.13(5):280-287.2019.doi:10.5582/ddt.2019.010736
 7. 沖田翔平, 木下幸子, 臺美佐子, 河村一海, 須釜淳子. マーカー有り医療用弾性ストッキングが履かせやすさ、ねじれ、皮膚に与える影響. *リンパ浮腫管理の研究と実践*. 7(1):20-28. 2019.
 8. Goto T, Nakagami G, Minematsu T, Shinoda M, Sanada H. Measurement of mechanical withdrawal threshold on full-thickness cutaneous wounds in rats using the von Frey test. *J Wound Care*. 28:762-772, 2019.
 9. Nakagami G, Schultz G, Kitamura A, Minematsu T, Akamata K, Suga H, Kurita M, Hayashi C, Sanada H. Rapid detection of biofilm by wound blotting following sharp debridement of chronic pressure ulcers predicts wound healing: A preliminary study. *Int Wound J*. 17(1):191-196. 2020. doi: 10.1111/iwj.13256.

-
10. Kimura N, Nakagami G, Minematsu T, Sanada H. Noninvasive detection of local tissue responses to predict pressure ulcer development in mice model. *Journal of Tissue Viability*. 29(1):51-57. 2020.
 11. Tamai N, Minematsu T, Maeda T, Yabunaka K, Sanada H. The relationship between skin ultrasound images and muscle damage using skin blotting in wheelchair basketball athletes. *Spinal Cord*. 2020. doi: 10.1038/s41393-020-0442-6[Epub ahead of print]

糖尿病・生活習慣病予防講座

特任准教授

山口聡子

特任助教

岡田啓

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。本研究では、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しモデルを構築する。

(2) 糖尿病の受診中断に関する研究

糖尿病の受診中断者は合併症の発症が多いことが知られており、受診中断の予防が重要である。これまでの受診中断に関する研究は、病院でのコホート研究が多く、転院した場合は追跡が不可能であること、患者の同意が必要なことから選択バイアスを含むなどの限界があった。

本研究では、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、JMDC データベースを用いて、を用いて、日本のリアルワールドでの新規受診糖尿病患者における受診中断の予測因子を明らかにする。

(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。

Akuzawa S, Suzuki K, Ishigami N, et al. Complete post-operative resolution of "temporary" end-stage kidney disease secondary to aortic dissection without static renal artery obstruction: a case study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):368.

出版物等

1. Yamaguchi S, Waki K, Nannya Y, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K. Usage Patterns of GlucoNote, a Self-Management Smartphone App, Based on ResearchKit for Patients With Type 2 Diabetes and Prediabetes. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7(4):e13204.
2. Okada A, Higashihara T, Kusano T, Takemura K, Saigusa H, Maruno S, et al. IL-6-producing Renal Cell Carcinoma Causing Renal and Endocrine Paraneoplastic Syndromes. *Intern Med.* 2019; 58(13):1953-60.
3. Mukaiyama Y, Okada A, Kawakatsu Y,

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

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、平成31年3月に井原涼子特任助教は転出しました。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31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4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 β 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 β 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 β 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 β は、神経細胞に発現する A β 前駆体タンパク質 (A β precursor protein、以下 APP) から、 β -secretase、次いで γ -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 β 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 β 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 β 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 β 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 β 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 β 濃度を経時的に測定する *in vivo* 微小透析膜法により、A β 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 β の凝集核を脳内に接種し、その後に形成される A β 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 β 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 β オリゴマーに A β 蓄積誘導能が存在することを明らかにし (Hashimoto T, *Soc for Neuroscience meeting* 2017)、高分子量 A β オリゴマーが AD 患者脳内でも A β 蓄積の seed となりうることを見出しました。今後さらに、A β 蓄積や毒性発揮に関わる A β 分子種を明らかにすると共に、A β 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 ε4* のアレル頻度は健康人において約 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 β 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 β 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 β 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 β 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. Tomoko Wakabayashi, Kazuki Yamaguchi, Kentaro Matsui, Toshiharu Sano, Tetsuya Kubota, Tadafumi Hashimoto, Ayako Mano, Kaoru Yamada, Yuko, Yuko Matsuo, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki, Takeshi Iwatsubo: 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
2. Miki Eto, Tadafumi Hashimoto, Takao Shimizu, Takeshi Iwatsubo: Characterization of the unique in vitro effects of unsaturated fatty acids on the formation of amyloid β fibrils. *PLoS ONE*, 14(7): e0219465, 2019
3. Sangeun Park, Sei-Kyoung Park, Naruaki Watanabe, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo, Tatyana A. Shelkovernikova, Susan W Liebman: Calcium-responsive transactivator (CREST) toxicity is rescued by loss of PBP1/ATXN2 function in a novel yeast proteinopathy model and in transgenic flies. *PLoS Genetics* 15(8), e1008308, 2019
4. Haruka Munezane, Hiroaki Oizumi, Tomoko Wakabayashi, Shu Nishio, Tomoko Hirasawa, Takashi Sato, Akihiro Harada, Tomoyuki Yoshida, Takahiro Eguchi, Yuji Yamanashi, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo: Roles of collagen XXV and its putative receptors PTP δ/σ in intramuscular motor innervation and congenital cranial dysinnervation disorder. *Cell Reports*, 29(13), 4362-4376, 2019
5. Yoichiro Abe, Natsumi Ikegawa, Keitaro Yoshida, Kyosuke Muramatsu, Satoko

Hattori, Kenji Kawai, Minetaka Murakami, Takumi Tanaka, Wakami Goda, Motohito Goto, Taichi Yamamoto, Tadafumi Hashimoto, Kaoru Yamada, Terumasa Shibata, Hidemi Misawa, Masaru Mimura, Kenji F. Tanaka, Tsuyoshi Miyakawa, Takeshi Iwatsubo, Jun-ichi Hata, Takako Niikura, Masato Yasui: Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in the 5xFAD transgenic mice model. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), 67, 2020

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31年/令和1年に論文報告した。

1) 肺がん診断目的の気管支鏡入院における、Hospital volume と在院死亡の関連の検討

超音波を用いた気管支鏡検査や分子標的薬の進歩により臨床医は肺がんの診断的気管支鏡を以前より全身状態の悪い患者にも行うようになってきている可能性がある。肺がんの診断目的の気管支鏡の安全性についての知見は乏しい。肺がん患者における診断的気管支鏡検査の在院死亡と Hospital volume との関連を検討した。

2010年7月から2014年3月までに入院して施行した肺がん患者の診断目的の気管支鏡検査を検討した。年間の Hospital volume は、非常に低い病院 (50件/年以下)、低い病院 (51–100件/年)、高い病院 (101–300件/年)、とても高い病院 (300件/年より多い病院) の4群に分けた。気管支鏡検査後7日以内の在院死亡を主たるアウトカムとし、一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック回帰分析により患者の背景因子について調整したうえで、Hospital volume との関連を検討した。

954病院の計77,755人に肺がん診断目的の気管支鏡が施行されていた。気管支鏡検査後7日以内の在院死亡は0.5%であった。Hospital volume の非常に低い病院と比較して、高い病院(オッズ比 = 0.69, 95% 信頼区間: 0.52–0.92, $p = 0.010$) は有意に低い7日以内の在院死亡率を示し、非常に高い病院 (オッズ比 = 0.67; 95%信頼区間: 0.43–1.05, $p = 0.080$) も同様の傾向を示した。超音波を用いた気管支鏡検査では、有意に低い7日以内の在院死亡率を示した。

肺がんの診断目的の気管支鏡検査の高い在院死亡率は、Hospital volume と逆相関の関係を示した。肺がんの診断目的の気管支鏡のリスク

を認識することは重要であり、超音波を用いた気管支鏡検査の導入は診断目的の気管支鏡の死亡リスクを減少させる可能性がある。

2) 高齢 COPD 患者における大建中湯による増悪抑制効果の検討

有症状の COPD 患者には、長時間作用性の吸入抗コリン薬が推奨される。しかし、特に高齢者においては、抗コリン作用による消化管にたいする副作用も生じうる。大建中湯は腹部膨満や便秘にたいしてしばしば用いられる。COPD にたいする大建中湯による補助的治療の役割について検討した。

DPC データベースを用いて75歳以上の急性増悪で入院した患者を同定した。COPD 増悪による再入院または死亡について、1:4 の傾向スコアマッチング法により大建中湯使用群と不使用群とを比較した。長時間作用性の吸入抗コリン薬の有無により層別化した解析も行った。

大建中湯を使用群では、使用していない群と比較して有意に増悪による再入院または死亡が低下していた (ハザード比 0.82, 95% CI, 0.67–0.99)。長時間作用性の吸入抗コリン薬を使用した群では比較した2群で有意な差を認めしたが、不使用群では有意な差を認めなかった。

大建中湯の使用は、長時間作用性の吸入抗コリン薬の消化管に対する副作用への耐性を高め、結果、再増悪による入院や死亡のリスクを低下させた可能性がある。大建中湯は高齢の COPD 患者にたいして補助療法として有用である可能性がある。

3) 妊娠悪阻にたいする漢方薬の有用性の検討

小半夏加茯苓湯、当帰芍薬散、あるいは半夏厚朴湯などの漢方薬が胎児にたいして安全かどうか、妊婦の入院や医療費を減らすかどうかを評価することを目的とした。

JMDC データを用いて、2005年1月から2016年12月の間に出産のために産科を受診し

た 19 歳以上の妊婦を対象とした。妊娠悪阻にたいして漢方薬が処方されている群、漢方薬以外が処方されている群、妊娠悪阻がない群の比較を行った。胎児に対する安全性の評価は、出生の際の先天奇形、低出生体重、早期産について評価した。妊婦に対する有効性は妊娠悪阻による予定外入院、妊娠 20 周以内の総医療費を評価した。

121,287 人の対象妊婦を同定した。安全性の評価では、比較した 3 群で有意差を認めなかった。漢方薬使用群では、西洋薬使用群と比較して有意に予定外入院が少なく（オッズ比 0.80, 95%信頼区間 0.69–0.92）、総医療費も低かった（係数 [アメリカドル] 12.8, 95%信頼区間 –23.2 to –2.4）。漢方薬の使用は、予定外入院をへらし、総医療費の抑制に関連している可能性がある。

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ゆく。

出版物等

- Ota K, Sasabuchi Y, Matsui H, Jo T, Fushimi K, Yasunaga H. Age distribution and seasonality in acute eosinophilic pneumonia: analysis using a national inpatient database. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1):38.
- Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early Enteral Nutrition in Patients Undergoing Sustained Neuromuscular Blockade: A Propensity-Matched Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Crit Care Med*. 2019;47(8):1072-80.
- Ohbe H, Isogai S, Nakajima M, Jo T, Matsui H, Fushimi K, et al. Physician-manned prehospital emergency care in tertiary emergency centers in Japan. *Acute Med Surg*. 2019;6(2):165-72.
- Ohbe H, Isogai S, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Extracorporeal membrane oxygenation improves outcomes of accidental hypothermia without vital signs: A nationwide observational study. *Resuscitation*. 2019;144:27-32.
- Ohbe H, Isogai S, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Treatment with Antithrombin or Thrombomodulin and Mortality from Heatstroke-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Observational Study. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(8):760-6.
- 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*. 2019; 64(1):34-9.
- Michihata N, Shigemi D, Sasabuchi Y, Matsui H, Jo T, Yasunaga H. Safety and effectiveness of Japanese herbal Kampo medicines for treatment of hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 145(2):182-6.
- Kumazawa R, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Post-Stroke Aspiration Pneumonia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(12): 104444.
- Jo T, Michihata N, Yamana H, Sasabuchi Y, Matsui H, Urushiyama H, et al. Reduction in exacerbation of COPD in patients of advanced age using the Japanese Kampo medicine Dai-kenchu-to: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:129-39.
- Hiraishi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, et al. Hospital Volume and Mortality following Diagnostic

- Bronchoscopy in Lung Cancer Patients: Data from a National Inpatient Database in Japan. *Respiration*. 2019;97(3):264-72.
11. Goto T, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Hayashi H, Yasunaga H. Machine Learning-Based Prediction Models for 30-Day Readmission after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2019;16(5-6):338-43.
 12. Minami T, Mph, Yamana H, Ph DM, Shigemi D, Mph, et al. Artificial colloids versus human albumin for the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: A retrospective cohort study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(10):709-16.
 13. Takano A, Ono S, Yamana H, Matsui H, Matsumoto T, Yasunaga H, et al. Factors associated with long-term prescription of benzodiazepine: a retrospective cohort study using a health insurance database in Japan. *BMJ Open*. 2019;9(7):e029641.
 14. Shinkawa H, Yasunaga H, Hasegawa K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, et al. Mortality and morbidity after pancreatoduodenectomy in patients undergoing hemodialysis: Analysis using a national inpatient database. *Surgery*. 2019;165(4):747-50.
 15. Okubo Y, Miyairi I, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Urayama KY, et al. Recent Prescription Patterns for Children With Acute Infectious Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):13-6.
 16. Okubo Y, Hayakawa I, Nariai H, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, et al. Recent practice patterns in diagnostic procedures anticonvulsants, and antibiotics for children hospitalized with febrile seizure. *Seizure*. 2019;67:52-6.
 17. Morita K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Association of Early Systemic Corticosteroid Therapy with Mortality in Patients with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis: A Retrospective Cohort Study Using a Nationwide Claims Database. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(4):579-92.
 18. Ishimaru T, Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Kawashima H, et al. Impact of congenital heart disease on outcomes after primary repair of esophageal atresia: a retrospective observational study using a nationwide database in Japan. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(10):1077-83.
 19. Ikawa F, Michihata N, Akiyama Y, Iihara K, Matano F, Morita A, et al. Treatment Risk for Elderly Patients with Unruptured Cerebral Aneurysm from a Nationwide Database in Japan. *World Neurosurg*. 2019;132:e89-e98.
 20. Ikawa F, Hidaka T, Yoshiyama M, Ohba H, Matsuda S, Ozono I, et al. Characteristics of Cerebral Aneurysms in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019;59(11):399-406.
 21. Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Outcomes following laparoscopic versus open surgery for pediatric inguinal hernia repair: Analysis using a national inpatient database in Japan. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):577-81.
 22. Fujiogi M, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Fujishiro J. Early Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Urachal Remnant Resection in Children: A Retrospective Analysis Using a Nationwide Inpatient Database in Japan. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(8):1067-72.

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

特任研修医

前川 洋

研究員

長谷川頌 （日本学術振興会 特別研究員）

大学院生

藤井理恵 （D3 腎臓・内分泌内科）

宇仁理恵 （D3 腎臓・内分泌内科）

大内治紀 （D2 腎臓・内分泌内科）

受託研究員

吉岡健太郎 （協和キリン）

登録研究員

深谷大地 （埼玉医科大学）

短期留学生（医学部国際交流）

Wachirasek Peerapanyasut

(Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand)

在籍期間：2019年1月から7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。そのように無症状で進行する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（寄付講座）が新設され、2018年11からは協和キリン株式会社との共同研究を主体とする社会連携講座として活動を行っている。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、CD38）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」
- ▶ ニプロ株式会社（共同研究）「透析ダイアライザー結合型血中exosome単離デバイス開発とその臨床応用」

井上 剛（研究代表）

- ▶ 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 令和1-4年度 AMED-PRIME 「神経-免疫系を介した慢性腎臓病進展抑制における細胞相互作用機構の解明」

- 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」
- 公益財団法人 喫煙科学研究財団 平成 31 (令和 1) -令和 3 年度 特定研究助成 「ニコチン受容体を介した慢性腎臓病進展抑制/治癒のメカニズム」
- 公益財団法人 ソルト・サイエンス研究財団 平成 31 年度 (令和 1 年度) 研究助成「迷走神経を介したナトリウムバランス調節機構の解明」
- 公益財団法人 石橋由紀子記念基金 平成 31 年度 (令和 1 年度) 研究助成「慢性腎障害に対する迷走神経刺激による腎臓保護効果メカニズムの解明」
- 公益財団法人 武田科学振興財団 平成 31 (令和 1) -令和 2 年度 医学系研究助成 「自律神経によって制御される新たな抗炎症・臓器保護機構の解明」
- 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 平成 31 (令和 1) -令和 2 年度 研究助成 「交感神経および副交感神経刺激によるマクロファージの抗炎症効果の発揮メカニズムの解明」
- 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会 平成 31 (令和 1) -令和 2 年度 研究助成 「自律神経刺激によるマクロファージの抗炎症メカニズム」
- 公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 平成 31 (令和 1) -令和 2 年度 研究助成 「腎臓病における自律神経刺激の治療的効果に関する研究」

受賞

井上 剛

- 日本医師会医学研究賞奨励賞を受賞

前川 洋

- 第 62 回日本腎臓学会総会で優秀演題賞受賞
- 第 62 回日本腎臓学会総会で Best English Presentation Award を受賞
- Japan Kidney Council 2019 で最優秀賞を受賞

長谷川 頌

- The 8th Chronic Kidney Disease Frontier (Nagoya) で CKD Award を受賞
- 日本臨床分子医学会で第 22 回学術奨励賞 (YIA) を受賞
- 第 10 回腎不全研究会で特別奨励賞を受賞

出版物等

(英文論文)

1. 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 kidney injury. *Kidney Int.* 2019 Mar;95(3):563-576. doi:10.1016/j.kint.2018.09.020.
2. Jao TM, Nangaku M, Wu CH, Sugawara M, Saito H, Maekawa H, Ishimoto Y, Aoe M, Inoue T, Tanaka T, Staels B, Mori K, Inagi R. ATF6 α and PPAR α crosstalk provides new insights into lipotoxicity-induced tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int.* 2019 Mar; 95(3): 577-589. doi:10.1016/j.kint.2018.09.023.
3. Inoue T, Maekawa H, Inagi R. Organelle crosstalk in the kidney. *Kidney Int.* 2019

- Jun; 95(6): 1318-1325. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.035.
4. Mitrofanova A, Mallela SK, Ducasa GM, Yoo TH, Rosenfeld-Gur E, Zelnik ID, Molina J, Varona Santos J, Ge M, Sloan A, Kim JJ, Pedigo C, Bryn J, Volosenco I, Faul C, Zeidan YH, Garcia Hernandez C, Mendez AJ, Leibiger I, Burke GW, Futerman AH, Barisoni L, Ishimoto Y, Inagi R, Merscher S, Fornoni A. SMPDL3b modulates insulin receptor signaling in diabetic kidney disease. *Nat Commun.* 2019 Jun 19;10(1):2692. doi: 10.1038/s41467-019-10584-4.
 5. Ducasa GM, Mitrofanova A, Mallela SK, Liu X, Molina J, Sloan A, Pedigo CE, Ge M, Santos JV, Hernandez Y, Kim JJ, Maugeais C, Mendez AJ, Nair V, Kretzler M, Burke GW, Nelson RG, Ishimoto Y, Inagi R, Banerjee S, Liu S, Szeto HH, Merscher S, Fontanesi F, Fornoni A. ATP-binding cassette A1 deficiency causes cardiolipin-driven mitochondrial dysfunction in podocytes. *J Clin Invest.* 2019 Jul 22;129(8): 3387-3400. doi:10.1172/JCI125316.
 6. Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle Dysfunction. *Nutrients.* 2019 Jul 20; 11(7). pii: E1664. doi:10.3390/nu11071664.
 7. Hasegawa S, Inoue T, Inagi R. Neuro-immune interactions and kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Sep 30;38(3): 282-294. doi:10.23876/j.krcp.19.014.
 8. Maekawa H, Inoue T, Ouchi H, Jao TM, Inoue R, Nishi H, Fujii R, Ishidate F, Tanaka T, Tanaka Y, Hirokawa N, Nangaku M, Inagi R. Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury. *Cell Rep.* 2019 Oct 29; 29(5): 1261-1273.e6. doi:10.1016/j.celrep.2019.09.050.
 9. Maekawa H, Inagi R. Pathophysiological Role of Organelle Stress/Crosstalk in AKI-to-CKD Transition. *Semin Nephrol.* 2019 Nov; 39(6): 581-588. doi:10.1016/j.semnephrol.2019.10.007.
- (国内原著)
1. 稲城 玲子. 腎臓のケアと尿酸値対策：健康な腎臓から健康長寿を目指して **FOOD style 21**, vol. 23 (10) 78-80, 2019

リピドミクス社会連携講座

特任教授

小田吉哉

特任講師

徳岡涼美

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

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月着任し平成31年3月に退官）、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、令和2年4月に徳岡涼美は特任講師に昇格）、平成26年4月には、徳舂富由樹 特任准教授（平成31年4月に長崎大学へ異動）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（3名）、研究補佐（1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：「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なっています。

臨床検体からの脂質解析基盤技術の開発と応用

実験動物や細胞株を使った実験データよりもヒト検体を用いた研究の方が人の疾患を反映したデータが得られます。しかし血液、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ピドミクス解析は、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ピ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、リピ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、実用性の高いリピドミクス解析手法の創出に取り組んでいます。さらに臨床では個人差を踏まえまして多数の検体を測定することが求められています。そのためハイスループットで信頼性の高い測定法の開発と臨床応用を行っています。

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な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（MSⁿ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。

脂質代謝解析法の開発

シンプルなりピ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ピ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。

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、新たなリピ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。

イムノPCRパネルによるプロテオミクスの展開

これまで質量分析によるプロテオミクスが主流であったが定量性が乏しいことと血漿プロテオミクスではサイトカインなど極微量にしか存在しないタンパク質を検出できませんでした。そこで国内で初めて本手法を導入しました。既に種々の疾患で興味深いバイオマーカー候補を見出しています。そしてリピドミクスとプロテオミクスの統合にも挑戦しています。

出版物等

1. Tokuoka SM, Yasumoto A, Kita Y, Shimizu T, Yatomi Y, Oda Y. Limitations of deuterium-labeled internal standards for quantitative electrospray ionization mass spectrometry analysis of fatty acid metabolites. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2020 Jul 15;34(13):e8814.
2. 徳岡 涼美・小田 吉哉、疾患メタボロミクス、*LiSA* 27巻7号（2020年7月）pp.759-771.

3. Tokuoka SM, Kita Y, Shimizu T, Oda Y. Isobaric mass tagging and triple quadrupole mass spectrometry to determine lipid biomarker candidates for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2019 Dec 10;14(12):e0226073
4. 小田吉哉. Precision Medicineにおけるバイオマーカー、ファルマシア、2019年55巻12号 p. 1139-1144.
5. Izumi Y, Matsuda F, Hirayama A, Ikeda K, Kita Y, Horie K, Saigusa D, Saito K, Sawada Y, Nakanishi H, Okahashi N, Takahashi M, Nakao M, Hata K, Hoshi Y, Morihara M, Tanabe K, Bamba T, Oda Y. Inter-Laboratory Comparison of Metabolite Measurements for Metabolomics Data Integration. *Metabolites*, 9, 257 (2019) (Published Online:31 October 2019)
6. Tanaka TQ, Tokuoka SM, Nakatani D, Hamano F, Kawazu S, Wellem TE, Kita K, Shimizu T, Tokumasu F. Polyunsaturated fatty acids promote *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis. *Biol. Open*, 8, bio042259 (2019) (Published Online:20 June 2019)
7. Kohira T, Kita Y, Tokuoka SM, Shiba M, Satake M, Shimizu T. Characterization of supported liquid extraction as a sample pretreatment method for eicosanoids and related metabolites in biological fluids. *J Chrom B*, 1124, 298-307 (2019) (Published Online:12 Jun 2019)
8. 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 CB1 cannabinoid receptor-deficient mice. *FASEB J*, 33, 2484-2497 (2019) (Published Online:30 Jan 2019)
9. 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, e97293 (2018) (First published December 20, 2018)
10. Kita Y, Shiudou H, Shimizu T. Cytosolic phospholipase A2 and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim Biophys Acta*, 1864, 838-845 (2019) (Available online 9 August 2018)
11. Hori T, Okuno T, Hirata K, Yamashita K, Kawano Y, Yamamoto M, Hato M, Nakamura M, Shimizu T, Yokomizo T, Miyano M, Yokoyama S. Na⁺-mimicking ligands stabilize the inactive state of leukotriene B4 receptor BLT1. *Nat Chem Biol*, 14, 262-269 (2018)
12. Valentine WV, Tokuoka SM, Hishikawa D, Kita Y, Shindou H, Shimizu T. Lysophosphatidic acid acyltransferase 3 incorporates docosahexaeneic acid into skeletal muscle cell membranes and is upregulated by PPARδ activation. *J Lipid Res*, 59, 184-194 (2018)
13. 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)
14. 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)
15. 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 docosahexa-

- enoic acid during spermatogenesis. *J Biol Chem*, 292, 12065-12076 (2017)
16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. Shimura M, Shindou H, Szyrwił 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.
20. 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)
21. 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)
22. 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)
23. 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)
24. 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)
25. 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)

附属病院

敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m²、建物総面積は、310,557 m²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、救急科の7診療部門および薬剤部、看護部、検査部、手術部、放射線部、企画情報運営部、事務部（総務課、管理課、経営戦略課、研究支援課、医療運営課、医事課）等の中央施設部門、臨床研究推進センター等の臨床研究部門からなり、常勤職員数は教員728名、看護師・医療技術職員1,758名、事務職員等222名の計2,708名（平成31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4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12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、総合患者サービス部）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。

令和元年度には、神経内科を脳神経内科に、大学病院医療情報ネットワーク研究センターを大学病院医療情報ネットワークセンターに改称、臨床研究支援センターを臨床研究推進センターへ改組した。また、総合患者サービス部（地域医療連携センター、がん相談支援センター、患者相談・臨床倫理センター）、緩和ケアチーム、栄養サポートチーム、職員等健康相談室を設置した。

診療実績

令和元年度の入院延患者数は353,647名、1日平均966名、外来延患者数は676,596名、1日平均2,784名であった。

平均在院日数は、一般病棟で11.9日、新入院患者数は28,142人であった。

手術件数11,327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15,422名をはじめ、小児・周産期分野においては、分娩件数1,007件であった。

臨床検査件数は、8,218,097件であった。

放射線検査・治療患者数は287,040名、うちX線CT検査52,394件、MRI検査20,765件であった。

令和元年度中の死亡患者数は278名、うち病理解剖を行ったものは38件、剖検率は13.7%で、外部からの受託解剖は0件であった。

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

学クリニックリサーチセンター」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14講座（寄付講座12、社会連携講座2）・1プロジェクト（令和元年9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サイエンス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。

令和元年度にはPICU、NICU、GCUを入院棟A・2階に移転し、総合周産期母子医療センターが拡張され、臨床研究棟A-II期が完成した。

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、湯本真人、渡邊広祐

助教

中尾倫子、佐藤雅哉、西川真子

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。

2019年11月より、中央診療棟1改修工事に伴い、がんゲノム検査の院内実施体制の構築、採血室の感染予防設備の強化、COVID-19関連検査など検査部の更なる機能強化を目指している。

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、検診部および国際健診センター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、質量分析、がんゲノム検査など先端の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。M0~2のフリークォーター、M4のエレクトィブクラクシブでは、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。

検査部内では、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、他大学の臨床検査医学講座、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、基礎研究および臨床研究の統合的アプローチによる各種病態の解析を行っている。その成果の1つとして、リゾホスファチジン酸産生酵素であるオートタキシンの医師主導臨床性能試験を成功させ、臨床検査の現場へ送り出すことができた。また、社会的な必要性の高い COVID-19 に対しても検査部門の特性を生かした研究を行っている。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
- 質量分析計の臨床検査への導入
- COVID-19 関連バイオマーカーの開発
- 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. Asch, F.M., Miyoshi, M., Addetia, K., Citro, R., Daimon, M., Desale, S., Fajardo, P.G., Kasliwal, R.R., Kirkpatrick, J.N., Monaghan, M.J., Mor-Avi, V., Muraru, D., Ogunyankin K., Park, S.W., Ronderos, R.E., Sadeghpour, A., Scalia, G.M., Takeuchi, M., Tsang, W., Tucay, E.S., Rodrigues, A.C.T., Vivekanandan, A., Zhang, Y., Blitz, A., and Lang, R.M. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function Among Races and Nationalities. Results of the World Alliance Societies of Echocardiography (WASE) Normal Values Study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 32: 1396–1406.e2., 2019.
2. Fujii, T., Nagamatsu, T., Schust, D.J., Ichikawa, M., Kumasawa, K., Yabe, S., Iriyama, T., Hirota, Y., Osuga, Y., Aoki, J., Yatomi, Y., and Fujii, T. Placental expression of lysophosphatidic acid receptors in normal pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* doi.org/10.1111/aji.13176
3. Hayakawa, K., Kurano, M., Ohya, J., Oichi, T., Kano, K., Nishikawa, M., Uranbileg, B., Kuwajima, K., Sumitani, M., Tanaka, S., Aoki, J., Yatomi, Y., and Chikuda, H. Lysophosphatidic acids and their substrate lysophospholipids in cerebrospinal fluid as objective biomarkers for evaluating the severity of lumbar spinal stenosis. *Sci. Rep.* 9: 9144, 2019.
4. Iino, H., Okano, T., Daimon, M., Sasaki, K., Chigira, M., Nakao, T., Mizuno, Y., Yamazaki, T., Kurano, M., Yatomi, Y., Sumi, Y., Sasano, T., and Miyata, T. Usefulness of Carotid Arterial Strain Values for Evaluating the Arteriosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 26: 476-487, 2019.
5. Inoue, O., Osada, M., Nakamura, J., Kazama, F., Shirai, T., Tsukiji, N., Sasaki, T., Yokomichi, H., Dohi, T., Kaneko, M., Kurano, M., Oosawa, M., Tamura, S., Satoh, K., Takano, K., Miyauchi, K., Daida, H., Yatomi, Y., Ozaki, Y., and Suzuki-Inoue, K. Soluble CLEC-2 is generated independently of ADAM10 and is increased in plasma in acute coronary syndrome: comparison with soluble GPVI. *Int. J. Hematol.* 110: 285-294, 2019.
6. Ishimaru, K., Yoshioka, K., Kano, K., Kurano, M., Saigusa, D., Aoki, J., Yatomi, Y., Takuwa, N., Okamoto, Y., Proia, R.L., and Takuwa, Y.

- Sphingosine kinase-2 prevents macrophage cholesterol accumulation and atherosclerosis by stimulating autophagic lipid degradation. *Sci. Rep.* 9: 18329, 2019.
7. Isozaki, A., Mikami, H., Hiramatsu, K., Sakuma, S., Kasai, Y., Iino, T., Yamano, T., Yasumoto, A., Oguchi, Y., Suzuki, N., Shirasaki, Y., Endo, T., Ito, T., Hiraki, K., Yamada, M., Matsusaka, S., Hayakawa, T., Fukuzawa, H., Yatomi, Y., Arai, F., Di Carlo D., Nakagawa, A., Hoshino, Y., Hosokawa, Y., Uemura, S., Sugimura, T., Ozeki, Y., Nitta, N., and Goda, K. A practical guide to intelligent image-activated cell sorting. *Nat. Protoc.* 14: 2370-2415, 2019.
 8. Itoh, H., Kaneko, H., Kiriya, H., Yoshida, Y., Nakanishi, K., Mizuno, Y., Daimon, M., Morita, H., Yatomi, Y., and Komuro, I. Relation between the Updated Blood Pressure Classification according to the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines and Carotid Intima-Media Thickness. *Am. J. Cardiol.* 124: 396-401, 2019.
 9. Itoh, H., Kaneko, H., Kiriya, H., Nakanishi, K., Mizuno, Y., Daimon, M., Morita, H., Yamamichi, N., and Komuro I. Effect of Body Weight Change on Blood Pressure in a Japanese General Population with a Body Mass Index ≥ 22 kg/m². *Int Heart J.* 60: 1381-1386.
 10. Kiriya, H., Kaneko, H., Itoh, H., Uehara, M., Kodera, S., Kiyosue, A., Yamauchi, H., Daimon, M., Ando, J., Morita, H., Ono, M., and Komuro, I. Left Main Coronary Artery Obstruction by Huge Non-coronary Cusp Calcification After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interventions* 12: 1285-1287, 2019.
 11. Kiriya, H., Kaneko, H., Itoh, H., Yoshida, Y., Nakanishi, K., Mizuno, Y., Daimon, M., Morita, H., Yatomi, Y., and Komuro I. Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J. Nephrol.* 32: 843-846, 2019.
 12. Kiriya, H., Kodera, S., Ando, J., Daimon, M., Morita, H., and Komuro, I. Worsening of mitral regurgitation by balloon aortic valvuloplasty for severe aortic stenosis: a case report. *Int. Heart. J.* 60: 768-771, 2019.
 13. Kobayashi, H., Lei, C., Wu, Y., Huang, C.J., Yasumoto, A., Jona, M., Li, W., Wu, Y., Yalikun, Y., Jiang, Y., Guo, B., Sun, C.W., Tanaka, Y., Yamada, M., Yatomi, Y., and Goda, K. Intelligent whole-blood imaging flow cytometry for simple, rapid, and cost-effective drug-susceptibility testing of leukemia. *Lab Chip.* 19: 2688-2698, 2019.
 14. 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., and Mano, H. Comprehensive assay for the molecular profiling of cancer by target enrichment from formalin-fixed paraffin-embedded specimens. *Cancer Sci.* 110: 1464-1479, 2019.
 15. Kurano, M., Kano, K., Hara, M., Tsukamoto, K., Aoki, J., and Yatomi, Y. Regulation of plasma glycerol-lysophospholipid levels by lipoprotein metabolism. *Biochem. J.* 476: 3565-3581, 2019.
 16. Kurano, M., Yasukawa, K., Ikeda, H., Aoki, J., and Yatomi, Y. Redox state of albumin affects

- its lipid mediator binding characteristics. *Free Radic Res.* 53: 892-900, 2019.
17. Kurano, M., Yatomi, Y. Use of gas chromatography mass spectrometry to elucidate metabolites predicting the phenotypes of IgA nephropathy in hyper IgA mice. *PLoS One.* 14: e0219403, 2019.
 18. Kurano, M., Tsuneyama, K., Morimoto, Y., Nishikawa, M., and Yatomi, Y. Apolipoprotein M suppresses the phenotypes of IgA nephropathy in hyper-IgA mice. *FASEB J.* 33: 5181-5195, 2019.
 19. Liu, B., Yasukawa, K., Koid, S.S., Yeerbolati, A., Rehemani, L., Wang, C., Yatomi, Y., and Shimosawa, T. A rapid method for measuring serum oxidized albumin in a rat model of proteinuria and hypertension. *Sci Rep.* 9: 8620, 2019.
 20. Matsuura, Y., Daimon, M., Notomi, Y., Miyasaka, N., Yamaguchi, Y., and Doi, S. Feasibility and Reproducibility of Fetal Left Ventricular Twist using Two-Dimensional Speckle-Tracking Analysis in a Japanese Population. *Int. Heart J.* 60: 671-678, 2019.
 21. Morita, Y., Kurano, M., Sakai, E., Nishikawa, M., Sawabe, M., Aoki, J., Yatomi, Y. Evaluation of Lysophospholipid Measurement in Cerebrospinal Fluid Samples using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Lipids.* 54: 487-500, 2019.
 22. 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., and Koike, K. Identification of Liver Fibrosis Using the Hepatic Vein Waveform in Patients with Fontan Circulation. *Hepatol Res.* 49: 304-313, 2019.
 23. Nakatsuka, T., Soroida, Y., Nakagawa, H., Okura, N., Sato, J., Akahane, M., Sato, M., Yatomi, Y., Abe, O., Tateishi, R., and Koike, K. Utility of hepatic vein waveform and transient elastography in patients with Budd-Chiari syndrome who require angioplasty: Two case reports. *Medicine* 98: e17877, 2019.
 24. Nishikawa, M., Kurano, M., Nitta, T., Kanoh, H., Inokuchi, J.I., and Yatomi, Y. Serum GM3(d18:1-16:0) and GM3(d18:1-24:1) levels may be associated with lymphoma: An exploratory study with haematological diseases. *Sci Rep.* 9: 6308, 2019.
 25. Nojiri, T., Kurano, M., Araki, O., Nakawatari, K., Nishikawa, M., Shimamoto, S., Igarashi, K., Kano, K., Aoki, J., Kihara, S., Murakami, M., and Yatomi, Y. Serum autotaxin levels are associated with Graves' disease. *Endocr J.* 66: 409-422, 2019.
 26. Sato, M., Morimoto, K., Kajihara, S., Tateishi, R., Shiina, S., Koike, K., and Yatomi, Y. Machine-learning Approach for the Development of a Novel Predictive Model for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Sci. Rep.* 9: 7704, 2019. Press Release.
 27. Sato, M., Ohkawa, R., Low, H., Nishimori, M., Okubo, S., Yoshimoto, A., Yano, K., Kameda, T., Yatomi, Y., and Tozuka, M. Serum amyloid A does not affect high-density lipoprotein cholesterol measurement by a homogeneous assay. *Clin. Biochem.* 63: 97-101, 2019.
 28. Sawada, T., Kurano, M., Shirai, H., Iwasaki, Y., Tahara, K., Hayashi, H., Igarashi, K., Fujio, K., Aoki, J., and Yatomi, Y. Serum phosphatidylserine-specific phospholipase A1 as a novel biomarker for monitoring systemic lupus erythematosus disease activity. *Int. J. Rheum Dis.* 22: 2059-2066, 2019.
 29. Sawada, N., Daimon, M., Kawata, T., Nakao, T., Kimura, K., Nakanishi, K., Kurano, M., Hirokawa, M., Xu, B., Yamanaka, Y., Kato,

- T.S., Watanabe, M., Yatomi, Y., and Komuro, I. The Significance of the Effect of Visceral Adiposity on Left Ventricular Diastolic Function in the General Population. *Sci. Rep.* 9: 4435, 2019.
30. Sawada, N., Kawata, T., Daimon, M., Nakao, T., Hatano, M., Maki, H., Kimura, K., Hirokawa, M., Ishiwata, J., Xu, B., Yataomi, Y., and Komuro I. Detection of Pulmonary Hypertension with Systolic Pressure Estimated by Doppler Echocardiography: Comparison with invasive mean pulmonary artery pressure. *Int. Heart. J.* 60: 836-844, 2019.
31. Sawada, N., Nakao, T., Daimon, M., Nawata, K., Tanaka, M., and Komuro, I. Multiple calcified amorphous tumors in a patient with end-stage renal disease. *J. Echocardiogr.* doi: 10.1007/s12574-019-00416-1, 2019.
32. Shimura, T., Kurano, M., Morita, Y., Yoshikawa, N., Nishikawa, M., Igarashi, K., Shimamoto, S., Aoki, J., and Yatomi Y. Autotaxin and soluble IL-2 receptor concentrations in cerebrospinal fluids are useful for the diagnosis of central nervous system invasion caused by haematological malignancies. *Ann. Clin. Biochem.* 56: 240-246, 2019.
33. Soroida, Y., Nakatsuka, T., Sato, M., Nakagawa, H., Tanaka, M., Yamauchi, N., Wake, T., Nakagomi, R., Kinoshita, M.N., Minami, T., Uchino, K., Enooku, K., Asaoka, Y., Tanaka, Y., Endo, M., Nakamura, A., Kobayashi, T., Kurihara, M., Hikita, H., Sato, M., Gotoh, H., Iwai, T., Fukayama, M., Ikeda, H., Tateishi, R., Yatomi, Y., and Koike, K. A Novel Non-invasive Method for Predicting Liver Fibrosis by Quantifying the Hepatic Vein Waveform. *Ultrasound Med. Biol.* 45: 2363-2371, 2019.
34. Suzuki, Y., Kobayashi, K., Wakisaka, Y., Deng, D., Tanaka, S., Huang, C.J., Lei, C., Sun, C.W., Liu, H., Fujiwaki, Y., Lee, S., Isozaki, A., Kasai, Y., Hayakawa, T., Sakuma, S., Arai, F., Koizumi, K., Tezuka, H., Inaba, M., Hiraki, K., Ito, T., Hase, M., Matsusaka, S., Shiba, K., Suga, K., Nishikawa, M., Jona, M., Yatomi, Y., Yalikul, Y., Tanaka, Y., Sugimura, T., Nitta, N., Goda, K., Ozeki, Y. Label-free chemical imaging flow cytometry by high-speed multicolor stimulated Raman scattering. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.* 116: 15842-15848, 2019.
35. Terao, R., Honjo, M., Ueta, T., Obinata, H., Izumi, T., Kurano, M., Yatomi, Y., Koso, H., Watanabe, S., and Aihara, M. Light Stress-Induced Increase of Sphingosine 1-Phosphate in Photoreceptors and Its Relevance to Retinal Degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 3670, 2019.
36. Matsuura, Y., Daimon, M., Notomi, Y., Miyasaka, N., Yamaguchi, Y., and Doi, S. Feasibility and Reproducibility of Fetal Left Ventricular Twist using Two-Dimensional Speckle-Tracking Analysis in a Japanese Population. *Int. Heart. J.* 3: 671-678, 2019.
37. Uranbileg, B., Ito, N., Kurano, M., Saigusa, D., Saito, R., Uruno, A., Kano, K., Ikeda, H., Yamada, Y., Sumitani, M., Sekiguchi, M., Aoki, J., and Yatomi, Y. Alteration of the lysophosphatidic acid and its precursor lysophosphatidylcholine levels in spinal cord stenosis: A study using a rat cauda equina compression model. *Sci. Rep.* 9: 16578, 2019.
38. Yasukawa, K., Sato, M., Nojiri, T., Yoshikawa, N., Morita, K., Kai, M., Oike, Y., Yamazaki, T., Ikeda, H., and Yatomi, Y. Establishment of a stable sampling method to assay mercaptoalbumin/non-mercaptoalbumin and reference ranges. *Pract. Lab. Med.* 17:e00132, 2019.
39. Yoshida, Y., Nakanishi, K., Daimon, M., Ishiwata, J., Sawada, N., Hirokawa, M., Kaneko, H., Nakao, T., Mizuno, Y., Morita,

M., Di. Tullio, M.R., Homma, S., and Komuro, I. Alteration of cardiac performance and serum B-type natriuretic peptide level in healthy aging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74: 1789-1800, 2019.

手術部

教授

深柄和彦（部長）

講師

室屋充明

村越智

齋藤祐平

福島亮治（非常勤）

助教

山神良太

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/syujutsu/index.html>

沿革と組織の概要

手術部では、手術室およびその周辺区域の管理、外科系診療科への手術環境の提供、医療従事者間または診療部門間の情報共有および問題解決など、手術医療を安全かつ円滑に進めるための業務を行い、手術医学分野の知識と手法を活用して診療、教育、研究活動を行っている。

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月の新中央診療棟2竣工により翌年1月から定時手術枠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、手術室を管理運営し、入院患者及び救急患者の診療を担う外科系診療科に手術環境を提供している。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。

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、2019年度11,323件と国立大学病院屈指の水準である。

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、各診療科へリアルタイムで配信している。術中写真、標本写真などの静止画像もオンラインで提供しており、それらは教育にも役立てられている。

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

なお大学院生の研究指導は、医学系研究科侵襲代謝・手術医学講座として行っている。

出版物等

1. Fukatsu K. Role of nutrition in gastroenterological surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 25;3(2):160-168, 2019
2. Kobayashi K, Kaneko J, Yamaguchi T, Kawaguchi Y, Arita J, Akamatsu N, Ishizawa T, Sekine R, Ijichi H, Kubota N, Fukatsu K, Kokudo N, Hasegawa K. Late-Evening Carbohydrate and Branched-Chain Amino Acid Snacks Improve the Nutritional Status of Patients Undergoing Hepatectomy Based on Bioelectrical Impedance Analysis of Body Composition. *Gastrointest Tumors.* 6(3-4):81-91, 2019
3. 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.* 43(4):516-524, 2019
4. Fukatsu K, Shineha R, Kawauchi Y, Saeki M, Nakayama M. Optimizing Vitamin and Trace Element Profiles in Blood after Gastrointestinal Tract Surgery by a New Parenteral Nutrition Formula. *Ann Nutr Metab.* 74(3):189-199, 2019

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 <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/houshasenbu/>

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、岩永秀幸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2019年度実績）

	入院	外来	合計
一般撮影(単純)	97,685	80,080	177,765
一般撮影(造影)	5,226	918	6,144
血管造影	3,343	5	3,348
X線CT	16,033	37,618	53,651
MRI	4,957	15,493	20,450
核医学検査	1,614	2,697	4,311
放射線治療	5,525	8,445	13,970
骨塩定量	380	3,379	3,759

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、苅谷嘉顕、徳田慶太、宮田大資、山梨義英

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

沿革と組織の概要

薬剤部の2020年1月1日現在の構成員はスタッフ9名、薬剤師職員79名、薬学系研究科大学院生10名、薬学部生9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質疑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

注射薬の混合調製として、中心静脈栄養 (IVH) 輸液や抗悪性腫瘍剤の無菌調製を行っている。特に抗悪性腫瘍剤においては、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) を利用して厳重な処方鑑査を実施し、調製鑑査システム (抗がん剤の混合調製が正確に行われたことを鑑査するシステム) を活用した調製作業を行っている。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。無菌製剤としては注射剤、点眼剤、消毒剤等、ならびに一般製剤として錠剤、カプセル剤、軟膏剤、坐剤等の調製を行なっている。

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2,614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（2019年度）

院内採用薬品	2,614 品目
処方せん枚数 or 件数	
外来	368,920 枚
(院外)	: 324,995 枚
(院内)	: 43,925 枚
外来化学療法	: 12,940 枚
入院	: 253,720 枚
注射	: 187,220 枚
IVH	: 2,633 件
化学療法	: 10,485 件
TDM 件数	19,654 件
薬剤管理指導件数	18,484 件
退院時薬剤情報管理指導件数	3,505 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な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。令和元年度には、研修生13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) Hamada S, Ohno Y, Kojima T, Ishii S, Okochi J, Akishita M. Prevalence of cytochrome P450-mediated potential drug-drug interactions in residents of intermediate care facilities for older adults in Japan. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19:513-17.
- (2) Ishida T, Tokuda K, Hisaka A, Honma M, Kijima S, Takatoku H, Iwatsubo T, Moritoyo T, Suzuki H, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. A novel method to estimate long-term chronological changes from fragmented observations in disease progression. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:436-47.
- (3) Ito SM, Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Clinical importance of drug-drug interaction between warfarin and prednisolone and its

- potential mechanism in relation to the Niemann-Pick C1-Like 1-mediated pathway. *Circ J*. 2019;83:471-80.
- (4) Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, Okada Y, Yamamoto K, Higashino T, Sakiyama M, Shimizu T, Ooyama H, Ooyama K, Nagase M, Hidaka Y, Shirahama Y, Hosomichi K, Nishida Y, Shimoshikiryo I, Hishida A, Katsuura-Kamano S, Shimizu S, Kawaguchi M, Uemura H, Ibusuki R, Hara M, Naito M, Takao M, Nakajima M, Iwasawa S, Nakashima H, Ohnaka K, Nakamura T, Stiburkova B, Merriman TR, Nakatochi M, Ichihara S, Yokota M, Takada T, Saitoh T, Kamatani Y, Takahashi A, Arisawa K, Takezaki T, Tanaka K, Wakai K, Kubo M, Hosoya T, Ichida K, Inoue I, Shinomiya N, Matsuo H. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1430-37.
- (5) Malhotra P, Soni V, Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H, Gill RK, Saksena S, Dudeja PK, Alrefai WA. Mechanisms of Niemann-Pick type C1 Like 1 protein degradation in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;316:C559-C66.
- (6) Manabe Y, Ichihara M, Fukuda K, Tomonaga N, Li ZS, Yamanashi Y, Suzuki H, Takada T, Matsuo M, Sugawara T. Niemann-Pick C1-like 1 promotes intestinal absorption of siphonaxanthin. *Lipids*. 2019;54:707-14.
- (7) Sone E, Noshiro D, Ikebuchi Y, Nakagawa M, Khan M, Tamura Y, Ikeda M, Oki M, Murali R, Fujimori T, Yoda T, Honma M, Suzuki H, Ando T, Aoki K. The induction of RANKL molecule clustering could stimulate early osteoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;509:435-40.
- (8) Toyoda Y, Mancikova A, Krylov V, Morimoto K, Pavelcova K, Bohata J, Pavelka K, Pavlikova M, Suzuki H, Matsuo H, Takada T, Stiburkova B. Functional characterization of clinically-relevant rare variants in ABCG2 identified in a gout and hyperuricemia cohort. *Cells*. 2019;8:363.
- (9) Toyoda Y, Pavelcova K, Klein M, Suzuki H, Takada T, Stiburkova B. Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:219.
- (10) Toyoda Y, Takada T, Suzuki H. Inhibitors of human ABCG2: From technical background to recent updates with clinical implications. *Front Pharmacol*. 2019;10:208.
- (11) Toyoda Y, Takada T, Umezawa M, Tomura F, Yamanashi Y, Takeda K, Suzuki H. Identification of hepatic NPC1L1 as an NAFLD risk factor evidenced by ezetimibe-mediated steatosis prevention and recovery. *FASEB Bioadv*. 2019;1:283-95.
- (12) Toyoda Y, Takada T, Yamanashi Y, Suzuki H. Pathophysiological importance of bile cholesterol reabsorption: Hepatic NAFLD-exacerbated steatosis and decreasing VLDL-TG secretion in mice fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis*. 2019;18:234.
- (13) Uchida S, Asai Y, Kariya Y, Tsumoto K, Hibino H, Honma M, Abe T, Nin F, Kurata Y, Furutani K, Suzuki H, Kitano H, Inoue R, Kurachi Y. Integrative and theoretical research on the architecture of a biological system and its disorder. *J Physiol Sci*. 2019; 69:433-51.
- (14) Yamamoto H, Yamanashi Y, Takada T, Mu S, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H. Hepatic expression of Niemann-Pick C1-Like 1, a cholesterol reabsorber from bile, exacerbates western diet-induced atherosclerosis in LDL receptor mutant mice. *Mol Pharmacol*. 2019; 96:47-55.

リハビリテーション部

教授

芳賀信彦（部長）

准教授

篠田裕介

講師

藤原清香

助教

唐沢康暉、森田健太郎、井口はるひ

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 年度に病院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週間のエレクトイブ・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。

医師卒業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. Goto M, Haga N, Takedani H: Physical activity and its related factors in Japanese people with haemophilia. *Haemophilia* 25: e267-e273, 2019
2. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Body knowledge in children with congenital lower limb deficiency. *Pediatr Int* 61(2): 158-165, 2019
3. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N: Physical, mental and social problems of adolescent and adult patients with achondroplasia. *Calc Tissue Int* 104(4): 364-372, 2019
4. Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Disabil Rehabil* 41(6): 699-704, 2019
5. Taya M, Amiya E*, Hatano M, Maki H, Hosoya Y, Ishida J, Bujo C, Tsuji M, Konishi Y, Yokota K, Haga N, Komuro I: Inspiratory muscle training for advanced heart failure with lamin-related muscular dystrophy. *J Cardiol Cases* 2019, *jccase* 20(6): 232-234, 2019.9
6. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T: Comprehensive clinical and molecular studies in split hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet* 27: 1845-1857, 2019
7. Yoshida M, Matsunaga A, Igawa Y, Fujimura T, Shinoda Y, Aizawa N, Sato Y,

- Kamei J, Kume H, Homma Y, Haga N, Sanada H*: May preoperative ultrasound-guided pelvic floor muscle training promote early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy? *Neurourol Urodyn* 38(1): 158-164, 2019
8. 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* 24(3): 539-547, 2019
9. Fujimura T, Igawa Y, Aizawa N, Niimi A, Yamada Y, Sugihara T, Kamei J, Sato Y, Matsunaga A, Yoshida M, Shinoda Y, Fukuhara H, Nakagawa T, Homma Y, Kume H: Longitudinal change of comprehensive lower urinary tract symptoms and various types of urinary incontinence during robot-assisted radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 38(4): 1067-1075, 2019
10. Shinoda Y, Sawada R, Yoshikawa F, Oki T, Hirai T, Kobayashi H, Matsudaira K, Oka H, Tanaka S, Kawano H, Haga N: Factors related to the quality of life in patients with bone metastases. *Clin Exp Metastasis* 36(5): 441-448, 2019
11. Shinoda Y, Kobayashi H, Kaneko M, Ohashi S, Bessho M, Hayashi N, Oka H, Imanishi J, Sawada R, Ogura K, Tanaka S, Haga N, Kawano H: Prediction of the pathological fracture risk during stance and fall-loading configurations for metastases in the proximal femur, using a computed tomography-based finite element method. *J Orthop Sci* 24(6): 1074-1080, 2019
12. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azechi H, Okada N, Koshiyama D, Shiino T, Fukunaga M, Watanabe Y, Ikeda M, Kasai K, Hashimoto R: Eye - movement characteristics of schizophrenia and their association with cortical thickness. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 73: 508-9, 2019
13. Morita K, Miura K, Kasai K, Hashimoto R: Eye movement characteristics in schizophrenia: A recent update with clinical implications. *Neuropsychopharmacol Rep.* Epub ahead of print, 2019
14. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Kudo N, Azechi H, Okada N, Koshiyama D, Ikeda M, Kasai K, Hashimoto R: Eye movement abnormalities and their association with cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 209: 255-62, 2019

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、減圧沸騰洗浄機 1 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）、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。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、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スタッフが加わり、器材の適切な保管を指導することで感染対策に貢献している。また、独自に部署ごとの器材保有数を定期的に評価することで、適正な在庫管理に務めている。

教育

現在、材料管理部には手術部との兼任で、深柄部長（教授）、村越副部長（講師）の計2名の教員が所属し、手術部教員と共に、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. Fukatsu K. Role of nutrition in gastroenterological surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 25;3(2):160-168, 2019
2. Kobayashi K, Kaneko J, Yamaguchi T, Kawaguchi Y, Arita J, Akamatsu N, Ishizawa T, Sekine R, Ijichi H, Kubota N, Fukatsu K, Kokudo N, Hasegawa K. Late-Evening Carbohydrate and Branched-Chain Amino Acid Snacks Improve the Nutritional Status of Patients Undergoing Hepatectomy Based on Bioelectrical Impedance Analysis of Body Composition. *Gastrointest Tumors.* 6(3-4):81-91, 2019
3. 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.* 43(4):516-524, 2019
4. Fukatsu K, Shineha R, Kawauchi Y, Saeki M, Nakayama M. Optimizing Vitamin and Trace Element Profiles in Blood after Gastrointestinal Tract Surgery by a New Parenteral Nutrition Formula. *Ann Nutr Metab.* 74(3):189-199, 2019

病理部・病理診断科

部長

牛久哲男（人体病理学・病理診断学 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）

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）

六反啓文、日向宗利、山澤翔（病理部）

山内直子、牧瀬尚大、美山 優（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」）

特任臨床医

岩崎晶子

専攻研修医

井手山真

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。令和元年5月1日付で人体病理学・病理診断学分野に牛久哲男教授が就任し、前年度に引き続き、病理部長を兼任することとなった。

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。平成30年8月より令和元年12月まで先進医療として「Today OncoPanel の臨床性能試験」（200症例）を実施し、令和元年11月よりNCCオンコパネルおよびFoundationOneCDxを用いた保険診療を実施している。病理部医師は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。

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

平成31/令和元年度は、組織17,370件、細胞診16,216件、迅速診断1,115件、迅速細胞診401件、院内病理解剖38例(病理解剖率13.7%)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、保険診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、フリークォーターについても数名の学生を受け入れた。

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31/令和元年度は7名の研修医(延べ16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)と共同して行っている。

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. Ando M, Kobayashi H, [Shinozaki-Ushiku A](#), Chikuda H, Matsubayashi Y, Yoshida M, Saito Y, Kohsaka S, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Yamasoba T. Spinal solitary fibrous tumor of the neck: Next-generation sequencing-based analysis of genomic aberrations. *Auris Nasus Larynx*. 2019-12. [Epub ahead of print]
2. Ebisawa K, Masamoto Y, Koya J, Shimura A, [Shinozaki-Ushiku A](#), Toyama K, Nakazaki K, Kurokawa M. Long-term Remission by Brentuximab Vedotin for Non-mediastinal Gray Zone Lymphoma Refractory to Autologous Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019-11;19(11):e602-e604.
3. Fujii T, Kawasoe K, Nishizawa Y, [Kashima J](#), Tonooka A, Ohta A, Nitta K. A suspected case of drug-induced tubulointerstitial nephritis by pilocarpine hydrochloride. *CEN Case Rep* 2019-11;8(4):246-251.
4. Fujita A, [Ushiku T](#), Miyai T. Huge Corneal Fibroma. *Ophthalmology* 2019-11;126(11):1526.
5. Hayashi Y, Masui Y, Miyagawa T, Yamada D, Miyagaki T, Ikegami M, Kobayashi H, [Shinozaki-Ushiku A](#), Takekoshi T, Sato S. Osteogenic melanoma of the right fifth toe. *J Dermatol* 2019-7;46(7):e265-e266.
6. [Kashima J](#), Motoi T, Nishimaki M, Hayashi Y, Ogawa M, Kato I, Yamada R, Tonooka A, Horiguchi SI, Funata N, Hishima T, Yoshino K. A case report of cutaneous melanocytoma with CRTC1-TRIM11 fusion: Is CMCT distinct from clear cell sarcoma of soft tissue? *Pathol Int* 2019-7;69:496-501.
7. Kobayashi H, Hirai T, [Makise N](#), [Ushiku T](#), Ito N, Koga M, Ikegami M, Shinoda Y, Akiyama T, Tanaka S. Reconstruction Using Frozen Autograft for Disseminated Phosphaturic Mesenchymal Tumor of the Humerus after a Pathological Fracture. *Case Rep Orthop* 2019-9;Arctice ID 3015675.
8. [Makise N](#), Sekimizu M, Kobayashi E, Yoshida H, Fukayama M, Kato T, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A. Low-grade endometrial stromal sarcoma with a novel MEAF6-SUZ12 fusion. *Virchows Arch*. 2019-10;475(4):527-531.
9. Nishikawa K, Okuma Y, Hashimoto K, [Kashima J](#). Development of Hepatocellular Carcinoma During Nivolumab Treatment for Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Tohoku J Exp Med* 2019-4;247(4):247-250.
10. Noda A, Abe M, [Shinozaki-Ushiku A](#), Ohata Y, Zong L, Abe T, Hoshi K. A Bilocular Radicular Cyst in the Mandible with Tooth Structure Components Inside. *Case Rep Dent*. 2019-9;Arctice ID 6245808.
11. Sasahara A, Tanabe M, Hayashi K, Konishi T, Oya M, Sakiyama K, Morizono A, Harada M, Otsuji K, Ishibashi Y, Sato A, Kikuchi Y, Niwa T, [Hinata M](#), Nishioka K, Seto Y. A case of primary breast angiosarcoma with multiple discontinuous small lesions. *Surg Case Rep*. 2019-10;5(1):157.
12. 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. Enormous Aneurysm in Coronary Artery Fistula With Immunoglobulin G4-Related Disease. *Can J Cardiol*. 2019-2;35(2):230.e1-230.e3.
13. Sawai Y, Katsuya Y, [Shinozaki-Ushiku A](#), Iwasaki A, Fukayama M, Watanabe K,

- Nagase T. Rapid temporal improvement of pembrolizumab-induced pneumonitis using the anti-TNF- α antibody infliximab. *Drug Discov Ther* 2019-7;13(3):164-167.
14. Takeuchi M, Sato J, Manaka K, Tanaka M, Matsui H, Sato Y, Kume H, Fukayama M, Iiri T, Nangaku M, Makita N. Molecular Analysis and Literature-Based Hypothesis of an Immunonegative Prostate Small Cell Carcinoma Causing Ectopic ACTH Syndrome. *Endocr J* 2019-6;66:547-554.
15. 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* 2019-5;59(3):641-646.
16. Yoshihara R, Komai T, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Shoda H, Tanaka M, Ushiku T, Fujio K. Eosinophilic cholangitis with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A case report and review of the literature. *Allergol Int* 2020-1;69(1):154-156.

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。2019 年度の角膜移植は 54 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。

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: Fujita A, Yoshida J, Toyono T, Usui T, Miyai T. Severity Assessment of Acute Hydrops Due to Recurrent Keratoconus after Penetrating Keratoplasty Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res.* 2019 Nov; 44(11):1189-1194
- 2: Fujita A, Ushiku T, Miyai T. Huge Corneal Fibroma. *Ophthalmology.* 2019 Nov; 126(11):1526.
- 3: Inamochi A, Tomioka A, Kitamoto K, Miyai T, Usui T, Aihara M, Yamagami S. Simple oral mucosal epithelial transplantation in a rabbit model. *Sci Rep.* 2019 Dec 2; 9(1):18088. doi: 10.1038/s41598-019-54571-7.
- 4: Kitamoto K, Taketani Y, Fujii W, Inamochi A, Toyono T, Miyai T, Yamagami S, Kuroda M, Usui T, Ouchi Y. *Sci Rep.* 2020 Feb 6; 10(1):2000. doi: 10.1038/s41598-020-58876-w.

無菌治療部

部長

黒川峰夫

講師

樋渡光輝、籠谷 勇紀

助教

水野秀明

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

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2、助教1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年に骨髓移植財団認定施設、1998年に国際間骨髓移植認定施設、2000年にHLAミスマッチ骨髓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、骨髓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

（骨髓・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髓回復期に患者様の末梢血または骨髓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。もとななる造血幹細胞としては血縁者・骨髓バンク・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。

HLA 半合致移植(ハプロ移植)

従来の造血幹細胞移植を行うためには HLA と呼ばれる血液の型が9割以上一致したドナーを選定する必要がありますが、時間がかかり、見つけれられないこともあります。近年、免疫抑制などの移植管理方法が新規開発されたことにより、HLA が半分だけ一致しているドナーさんから安全に移植を行うことができるようになり、今後の普及が期待されています。無菌治療部においてはハプロ移植を必要な患者さんに積極的に行い、病気を克服できる患者さんの拡大を目指しています。

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

1. Takenaka S, Kuroda Y, Ohta S, Mizuno Y, Hiwatari M, Miyatake S, Matsumoto N, Oka A. A Japanese patient with RAD51-associated Fanconi anemia. *Am J Med Genet A* 179(6): 900-902, 2019.
2. Mitani Y, Hiwatari M, Seki M, Hangai M, Takita J. Successful treatment of acute myeloid leukemia co-expressing NUP98/NSD1 and FLT3/ITD with preemptive donor lymphocyte infusions. *Int J Hematol* 110(4): 512-516, 2019.
3. Bruun MT, Yazer MH, Spinella PC, Titlestad K, Lozano M, Delaney M, Lejdarová H, Pavlova DE, Trakhtman P, Starostin N, Zhiburt E, van Kraaij MGJ, Huisman E, Kutner JM, Sakashita AM, Yokoyama APH, Zubicaray J, Sevilla J, Okazaki H, Hiwatari M, Nagura Y, Manzini PM, Facco G, Avdis C, Singh L, Hans R, Sharma RR, Kumar P, Wikman A, Deschmann E, Kaur H, Mei JLC, Ying SHK, Pei Lin K, New HV, Moss R, Kinmonth A, Comande M, Savoia H, Crighton G, Yacobovich J, Yahalom V, Lau W. Vox Sanguinis International Forum on paediatric indications for blood component transfusion: Summary. *Vox Sang* 114(5): 523-530, 2019.
4. Miyamura T, Kudo K, Tabuchi K, Ishida H, Tomizawa D, Adachi S, Goto H, Yoshida N, Inoue M, Koh K, Sasahara Y, Fujita N, Kakuda H, Noguchi M, Hiwatari M, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Okamoto Y. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia patients with KMT2A rearrangement: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Leuk Res.* 87: 106263, 2019.

5. Mori T, Onishi Y, Ozawa Y, Kato C, Kai T, Kanda Y, Kurokawa M, Tanaka M, Ashida T, Sawayama Y, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, and Yamazaki H. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hepatitis - associated aplastic anemia. *International Journal of Hematology* 109(6): 711-717, 2019.
6. Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada R, Oka A, Takita J, Koh K. A case of malignant rhabdoid tumor mimicking yolk sac tumor. *Pediatr Blood Cancer* 66(8): e27784, 2019.
7. 三谷友一、関 正史、鬼澤真実、日高もえ、藤村純也、樋渡光輝、滝田順子. IST 不応の小児最重症再生不良性貧血に対する臍帯血移植例. *The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 56(3): 338-342, 2019.
8. Amano K, Takasugi N, Mitani Y, Kubota Y, Skiguchi M, Watanabe K, Fujimura J, Oka A, Takaita J, Hiwatari M. CBFA2T3-GLIS2-positive acute megakaryoblastic leukemia in a patient with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 67(2): e28055, 2020.
9. Yokoyama Y, Maie K, Fukuda T, Uchida N, Mukae J, Sawa M, Kubo K, Kurokawa M, Nakamae H, Ichinohe T, Yoshiko Atsuta Y, and Chiba S. A high CD34+cell dose is associated with better disease-free survival in patients with low-risk diseases undergoing peripheral blood stem cell transplantation from HLA-matched related donors. *Bone Marrow Transplantation* 55(9): 1726-1735, 2020. Epub Feb 10, 2020.
10. Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, Toya T, Ishiura H, Mitsui J, Tanaka M, Hao A, Shinohara A, Ogura M, Kataoka K, Seo S, Kumano K, Hosoi M, Narukawa K, Yasunaga M, Maki H, Ichikawa M, Nannya Y, Imai Y, Takahashi T, Takahashi Y, Nagasako Y, Yasaka K, Koshi Mano K, Kawabe Matsukawa M, Miyagawa T, Hamada M, Sakuishi K, Hayashi T, Iwata A, Terao Y, Shimizu J, Goto J, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S, Hayashi S, Nakamura F, Arai S, Momma K, Ogata K, Yoshida T, Abe O, Inazawa J, Toda T, Kurokawa M, Tsuji S. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Communications* 2(1): fcz048, 2020.

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 <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kougaku/>

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、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、超音波内視鏡、胆膵内視鏡、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。また放射線部で行われる ERCP(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography)などの胆膵疾患に対する内視鏡治療も増加している。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。検査・治療の見学に加えて、内視鏡モデルを用いたハンズ・オンでの講習も行っている。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、内視鏡の研修が行われている。海外からの短期留学による内視鏡見学も受け入れており、国際的貢献に努めている。

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。消化器領域の内視鏡では、日本消化器内視鏡学会が中心となり行っている JED (Japan Endoscopy Database)に参加しており、本邦の内視鏡検査・治療のビッグ・データを用いた研究へ積極的に貢献している。その他にも”AI 解析に基づく十二指腸乳頭分類と ERCP におけるアウトカムとの相関性に関する検証”などの多施設共同研究に参加し、当部門における臨床データを利用した研究を行っている。

表 1. 光学医療診療部検査件数の年次推移

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
上部内視鏡	10556	10963	11376	11840	11740	11874	11944	11490	11699 (2177)	11226 (2501)
下部内視鏡	5152	5208	5688	6000	6043	6394	6814	5921	5530 (109)	5675 (329)
気管支鏡	255	197	196	169	218	228	362	350	316	395
ERCP*	943	1072	956	912	1035	946	1206	1137	1057	1314
超音波内視鏡	551	630	698	763	766	882	1084	1023	923	1059
小腸内視鏡	181	282	282	375	396	310	86	304	138	151
耳鼻咽喉科	70	108	83	128	102	105	125	114	92	102
女性外科	361	378	365	404	327	295	417	430	414	392
合計	18069	18838	19644	20591	20627	21034	22038	20769	20169	20314

* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. () 内件数は予防医学センターにおいて実施

業績 (英語論文 [抜粋])

1. Nakai Y, Kogure H, Isayama H, Koike K. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic duct drainage. *Saudi J Gastroenterol.* 2019; 25(4):210-217.
2. Nakai Y, Kogure H, Isayama H, Koike K. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage for Benign Biliary Diseases. *Clin Endosc.* 2019;52(3):212-219.
3. Nakai Y, Kogure H, Isayama H, Koike K. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage for Unresectable Hilar Malignant Biliary Obstruction. *Clin Endosc.* 2019; 52(3):220-225.
4. Nakai Y, Isayama H, Kawakami H, Ishiwatari H, Kitano M, Ito Y, Yasuda I, Kato H, Matsubara S, Irisawa A, Itoi T. Prospective multicenter study of primary EUS-guided choledochoduodenostomy using a covered metal stent. *Endosc Ultrasound.* 2019;8(2):111-117.
5. Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Kogure H, Takahara N, Mizuno S, Yagioka H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tada M, Koike K. Early pancreatic stent placement in wire-guided biliary cannulation: a multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34(6):1116-1122.
6. Saito T, Nakai Y, Mizuno S, Isayama H, Sasahira N, Watanabe T, Matsubara S, Arizumi T, Togawa O, Hirano K, Tsujino T, Ishigaki K, Hakuta R, Saito K, Takahara N, Hamada T, Kogure H, Tada M, Koike K. A randomized-controlled trial of early endotherapy versus wait-and-see policy for mild symptomatic pancreatic stones in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(8):979-984.
7. Lee TY, Nakai Y. Is the July effect real in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *Clin Endosc.* 2019;52(5):399-400.
8. Nakai Y, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Koike K. Current Status of Endoscopic Ultrasound Techniques for Pancreatic Neoplasms. *Clin Endosc.* 2019;52(6): 527-532.
9. Isayama H, Nakai Y, Itoi T, Yasuda I, Kawakami H, Ryozaawa S, Kitano M, Irisawa A, Katanuma A, Hara K, Iwashita T, Fujita N, Yamao K, Yoshida M, Inui K. Clinical practice guidelines for safe performance of endoscopic ultrasound/

- ultrasonography-guided biliary drainage: 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019; 26(7):249-269.
10. Seo DW, Sherman S, Dua KS, Slivka A, Roy A, Costamagna G, Deviere J, Peetermans J, Rousseau M, Nakai Y, Isayama H, Kozarek R; Biliary SEMS During Neoadjuvant Therapy Study Group. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(4):602-612.
 11. Ishibashi R, Yoshida S, Odawara N, Kishikawa T, Kondo R, Nakada A, Hakuta R, Takahara N, Tanaka E, Sekiba K, Seimiya T, Ohnaga T, Otsuka M, Koike K. Detection of circulating colorectal cancer cells by a custom microfluid system before and after endoscopic metallic stent placement. *Oncol Lett.* 2019;18(6): 6397-6404.
 12. Nakai Y. Treatment of long-limb biliary-enteric anastomotic strictures: ERCP, PTBD, or EUS? *Dig Dis Sci.* 2019; 64(9):2379-2380.
 13. Kawaji Y, Isayama H, Nakai Y, Saito K, Sato T, Hakuta R, Saito T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Tada M, Kitano M, Koike K. Multiple recurrences after endoscopic removal of common bile duct stones: A retrospective analysis of 976 cases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(8): 1460-1466.
 14. Hamada T, Isayama H, Nakai Y, Iwashita T, Ito Y, Mukai T, Yagioka H, Saito T, Togawa O, Ryozaawa S, Hirano K, Mizuno S, Yamamoto N, Kogure H, Yasuda I, Koike K. Antireflux covered metal stent for nonresectable distal malignant biliary obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Dig Endosc.* 2019;31(5): 566-574.
 15. Sato T, Kogure H, Nakai Y, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K, Tada M, Tsujino T, Isayama H, Koike K. Long-term outcomes of endoscopic treatment for duct-to-duct anastomotic strictures after living donor liver transplantation. *Liver Int.* 2019; 39(10): 1954-1963.
 16. Ogura T, Nakai Y, Iwashita T, Higuchi K, Itoi T. Novel fine gauge electrocautery dilator for EUS-guided biliary drainage: experimental and clinical evaluation study (with video). *Endosc Int Open* 2019;7(12): E1652-E1657.
 17. Hakuta R, Hamada T, Nakai Y, Oyama H, Kanai S, Suzuki T, Sato T, Ishigaki K, Saito K, Saito T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Watadani T, Tsujino T, Tada M, Abe O, Isayama H, Koike K. Natural history of asymptomatic bile duct stones and association of endoscopic treatment with clinical outcomes. *J Gastroenterol.* 2020; 55(1):78-85.

血液浄化療法部

教授

南学正臣

講師

山田大介

浜崎敬文

特任臨床医

松浦亮、前川洋、伊藤麻里江

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。システム改修に伴い、2019年よりオンラインHDFやI-HDFも施行可能となった。腹膜透析の導入および維持管理も腎臓・内分泌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分担任している。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、単純血漿交換、選択的血漿交換、DFPP、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、これらをアフレスシ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、救急科・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。当院で透析導入した患者データを用い、腎代替療法導入期の諸因子と長期予後との関連を明らかにするための解析を行っている。腹膜透析患者の予後と関連する導入期の因子の解析や、主要な合併症である感染症の治療効果に影響を与える因子の解析を行っている。

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. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Association between intravenous contrast media exposure and non-recovery from dialysis-requiring septic acute kidney injury: a nationwide observational study. *Intensive Care Med.* 45, 1570-1579 (2019).
2. Hayase N, Doi K, Hiruma T, Matsuura R, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Morimura N. Recombinant Thrombomodulin on Neutrophil Extracellular Traps in Murine Intestinal Ischemia-Reperfusion. *Anesthesiology.* 131, 866-882 (2019).
3. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Temporal change in characteristics and outcomes of acute kidney injury on renal replacement therapy in intensive care units: analysis of a nationwide administrative database in Japan, 2007-2016. *Crit Care.* 23, 172 (2019).
4. Matsuura R, Doi K, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Isegawa T, Yoshimoto K, Yamashita T, Noiri E, Nangaku M. Endogenous Erythropoietin and Hepatic Dysfunction in Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy. *Nephron.* 142, 10-16(2019).
5. 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).
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*. 33, 611-615 (2018).
 7. Nakamura Y, Kurata Y, Hamasaki Y, Nangaku M. Extraperitoneal Placement of a Peritoneal Dialysis Catheter. *Intern Med*. 58, 147-148 (2019).
 8. 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).
 9. 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)
 10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. Hasegawa S, Kato H, Hamasaki Y, Koiwa T, Nangaku M. Positron emission tomography in the diagnosis of cyst infections. *Kidney Int*. 91, 759 (2017)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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)
23. 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)
24. Hanafusa N, Torato T, Katagiri D, Usui T, Matsumoto A, Noiri E, Nangaku M. Deep vein puncture under ultrasonographic guidance: an alternative approach for vascular access of apheresis therapies. *J Clin Apher*. 30, 380-381 (2015)
25. 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)

地域医療連携センター

准教授（部長）

住谷昌彦（兼任）

助教

穂積淳

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。さらに、2019年医学部附属病院に総合患者サービス部の設置に伴い、地域医療連携センターと名称を変更しました。

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。

企画情報運営部

教授

大江和彦

准教授

脇 嘉代、河添悦昌（特任）

講師

新秀直、横田慎一郎（特任講師（病院））、土井俊祐（同）、井田有亮（特任）

助教

毛利王海、山田恵子、長江祐吾、川口英明（特任）、三宅加奈（特任）

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：教員の他、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：教員の他、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、2019年度に全面更新した。

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。

2019年度から文科省医療リアルデータ活用人材育成事業が開始され、当部に川口、三宅が特任助教として採用されカリキュラム作成と運営を担当している。

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センター

教授

木内貴弘

准教授

奥原 剛

特任助教

岡田宏子

後藤英子

ホームページ <http://www.umin.ac.jp/>

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）。

平成 31 年 4 月には、大学病院医療情報ネットワーク研究センターが大学病院医療情報ネットワークセンターに改称された。

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 50 万名、月間 WWW アクセス件数 1 億 5000 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/uhosp/>

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えない。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.

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

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38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2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（医療運営課）が勤務している。

診療

こころの発達診療部では、2019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5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274名であり、2018年度とほぼ同じであった。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2018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 9%、約 5%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 125 名、中学生年代が 41 名であり、両者を合わせると過半数に達していた。幼児は 70 名である。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児童精神科医と協働して心理介入も行っている。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。家族や関連機関に本人の特性や治療・支援の方策に関する理解を促して環境調整をすると共に、本人の状態やニーズに合わせて、療育、プレーセラピー、認知行動療法、トラウマ対処療法(EMDRを含む)などを行っている。環境調整には精神保健福祉士が関与することもある。

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。

2019 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、2019 年度は、2019 年 7 月 7 日に実施し、約 200 名が参加した。

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。

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。

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。

・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。

・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。

出版物等

- Kimura Y, Ikegaya N, Iijima K, Takayama Y, Kaneko Y, Omori M, Kaido T, Kano Y, Iwasaki M: Withdrawal of deep brain stimulation in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2019; 34(12): 1925-1926.
- Goto R, Fujio M, Matsuda N, Fujiwara M, Nobuyoshi M, Nonaka M, Kono T, Kojima M, Skokauskas N & Kano Y: The effects of comorbid Tourette symptoms on distress caused by compulsive-like behavior in very young children: a cross-sectional study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2019; 13: 28.
- Murakami J, Tachibana Y, Akiyama S, Kato T, Taniguchi A, Nakajima Y, Shimoda M, Wake H, Kano Y, Takada M, Nambu A, Yoshida A: Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2019; 34(10): 1577-1578.
- Owada K, 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, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Kawano N, Eriguchi Y, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H: Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain* 2019; 142(7): 2127-2136.
- Yassin W, Kojima M, Owada K, Kuwabara H, Gono W, Aoki Y, Takao H, Natsubori T, Iwashiro N, Kasai K, Kano Y, Abe O, Yamasue H. Paternal age contribution to brain white matter aberrations in autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73(10): 649-659.
- Ochi K, Ono N, Owada K, Kojima M, Kuroda M, Sagayama S, Yamasue H. Quantification of speech and synchrony in the conversation of adults with autism

spectrum disorder. PLoS One 2019; 14(12): e0225377.

7. 石川菜津美, 濱田純子, 金生由紀子. 自閉スペクトラム症児に対する自然的発達行動介入の効果. 児童青年精神医学とその近接領域 2019; 60(5): 659-672.
8. 高橋美保, 黒田美保, 田川薫, 中山奈緒子, 馬場絢子, 野村佳申, 林さらさ. 成人の自閉スペクトラム症傾向者の多面的評価尺度の開発: 生活能力・就労能力および自閉スペクトラム症特性を測定するための簡易型尺度. 臨床心理学 2019; 19(6): 725-736.

組織バンク部

部長・准教授

田村純人

ホームページ <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/soshikibank/>

組織の概要

組織バンクは心停止及び脳死ドナーの情報に24時間365日体制で対応し、同種心臓弁・血管組織の摘出・保存管理をしています。また、組織移植を必要とする患者さんのために東大病院内はじめ全国の医療機関に対して組織を供給しています。2018年からは整形外科と連携し、新たに同種骨の保存・供給を開始しています。移植医療発展のための普及・啓発活動も重要なミッションです。

主な活動内容

認定資格を有する組織移植コーディネーターがドナー家族への組織提供説明を行い、承諾を得たのち外科系医師チームが組織摘出を実施します。ご提供頂いた組織は附属病院中央診療部に設置されたクリーンルーム内で保存作業を行い、組織移植が必要と判断された患者（レシピエント）に適した組織がいつでも移植できるよう、大規模液体窒素自動供給設備付貯蔵タンク中に、オンラインにて24時間管理された環境の下で、厳重に凍結保管されます。当部は本邦で唯一、同種心臓弁および動脈・静脈血管組織を全て取り扱う組織バンクであり、いずれも最大の保存組織数を誇る日本組織移植学会カテゴリ・1の認定バンクです。

同種心臓弁・血管移植の対象疾患

心臓弁移植：感染性心内膜炎、人工弁感染、大動脈弁輪部膿瘍、先天性心疾患（左心低形成症候群、

肺動脈・大動脈再建等）の一部等

血管移植：人工血管感染、感染性大動脈瘤、肝胆膵系疾患、先天性心疾患の一部等

同種心臓弁・血管移植の特色

■優れた抗感染性：同種組織は生きた状態（細胞レベル）で凍結保存され、人工弁や人工血管に比べて細菌などの感染に対する抵抗性が優れています。

■抗凝固剤服用について：人工弁・人工血管の置換後のように抗凝固剤を一生服用することは必ずしも必要ではなく、激しい運動をする方や、小児、出産を希望している女性に有用です。

■耐久性：15～20年程度と言われており、将来再手術が必要となる場合があります。

■貴重な同種組織：組織移植は臓器同様、ドナーおよびその家族の意思の上に成り立っています。日本では入手は非常に困難であり、人工材料に比べて極めて貴重なものといえます。

予防医学センター

センター長・准教授

山道 信毅

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、瀧澤 初、

権頭 健太

水野 由子（生物統計情報学講座）

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、6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、脳神経内科、老年病科）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10名（うち9名が専任、1名が関連講座に所属）からなり、専任医師3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

2019年度（2019年4月1日～2020年3月31日）の受診者総数は8725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3161人、心血管ドック608人、脳血管ドック759人、もの忘れ検診90人、大腸がん検診327人、子宮がん検診651人、乳がん検診819人、肺がん検診723人、腫瘍マーカー検診1293人、胃がんリスク検診294人、上部消化管内視鏡後日実施11人であった。

なお、もの忘れ検診は2019年12月に中止した。

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。2019年度の紹介状発行数は院内宛てが1330通、院外宛てが56通であった。

広報活動も積極的に行っており、2019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

1. 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.
- 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 Mar;128:77-89.
 - Kageyama-Yahara N, Yamamichi N, Takahashi Y, Takeuchi C, Matsumoto Y, Sakaguchi Y, Koike K. Tandem repeats of the 5' flanking region of human MUC5AC have a role as a novel enhancer in MUC5AC gene expression. *Biochem Biophys Rep.* 2019 Apr 4;18:100632.
 - Nishizawa T, Sakitani K, Suzuki H, Yamakawa T, Takahashi Y, Yamamichi N, Watanabe H, Seto Y, Koike K, Toyoshima O. A combination of serum anti-Helicobacter pylori antibody titer and Kyoto classification score could provide a more accurate diagnosis of H pylori. *United European Gastroenterol J.* 2019 Apr;7(3): 343-348.
 - 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.
 - Iino H, Okano T, Daimon M, Sasaki K, Chigira M, Nakao T, Mizuno Y, Yamazaki T, Kurano M, Yatomi Y, Sumi Y, Sasano T, Miyata T. Usefulness of carotid arterial strain values for evaluating the arteriosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2019 May 1;26: 476-487.
 - Kataoka Y, Tsuji Y, Hirasawa K, Takimoto K, Wada T, Mochizuki S, Ohata K, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic tissue shielding to prevent bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective multicenter randomized controlled trial. 2019 Jul;51(7): 619-627.
 - Shibamoto M, Higo T, Naito AT, Nakagawa A, Sumida T, Okada K, Sakai T, Kuramoto Y, Yamaguchi T, Ito M, Masumura Y, Higo S, Lee JK, Hikoso S, Komuro I, Sakata Y. Activation of DNA Damage Response and Cellular Senescence in Cardiac Fibroblasts Limit Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2019 Jul 27;60(4): 944-957.
 - Itoh H, Kaneko H, Kiriyama H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. Relation between the Updated Blood Pressure Classification according to the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines and Carotid Intima-Media Thickness. *Am J Cardiol.* 2019 Aug 1; 124(3):396-401.
 - Kiriyama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J Nephrol.* 2019 Oct; 32(5):775-781.
 - Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H,

- Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. Alteration of cardiac performance and serum B-type natriuretic peptide level in healthy aging. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Oct 8;74(14):1789-1800.
12. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. Correction to: Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J Nephrol*. 2019 Oct;32(5):843-846.
 13. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yamamichi N, Komuro I. Effect of Body Weight Change on Blood Pressure in Japanese General Population with Body Mass Index $\geq 22\text{kg/m}^2$. *Int Heart J*. 2019 Nov 30;60(6):1381-1386.
- Effect of Metabolically Healthy Obesity on Carotid Intima-Media Thickness in General Population: A community-based cohort study. *European Society of Cardiology 2019, Paris*
3. Kiriyaama H, Kaneko H, Ito H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Yamamichi N, Komuro I. Effect of cigarette smoking on carotid atherosclerosis: A community-based cohort study. *European Society of Cardiology 2019, Paris*
 4. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Marco Di Tullio, Homma S, Komuro I. Association Between Increased Body Mass Index and Adverse Right Ventricular Mechanics: A Community-based Cohort Study. *American Heart Association 2019 (Philadelphia, Nov. 2019)*
 5. Mizuno Y, Daimon M, Uemura K, Ito H, Kiriyaama H, Yoshida Y, Nakanishi K, Kaneko H, Koide D, Yamamichi N, Komuro I. Lipoprotein(a) is associated with elevated mitral E/e' ratio in Japanese non-Heart Failure population. *American College of Cardiology 2019 (New Orleans, Mar. 2019)*

和文論文

1. 中島 滋美, 青木 利佳, 八板 弘樹, 蔵原 晃一, 山本 和雄, 伊藤 慎芳, 入口 陽介, 安田 貢, 山道 信毅, 春間 賢. A型胃炎の画像所見自己免疫性胃炎の胃X線造影像 多施設後ろ向き研究. *胃と腸* (0536-2180)54巻7号 Page983-997(2019.06)

国際学会

1. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Yatomi Y, Homma S, Komuro I. Association of arterial stiffness with left atrial structure and phasic function: A community-based cohort study *European Society of Cardiology 2019, Paris*
2. Ito H, Kaneko H, Kiriyaama H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y, Yamamichi N, Komuro I.

国内学会

1. 第83回日本循環器学会学術集会 JCS2019 (2019年3月29日~31日、東京) Hiroyuki Kiriyaama, Hidehiro Kaneko, Hidetaka Itoh, Yuriko Yoshida, Koki Nakanishi, Yoshiko Mizuno, Masao Daimon, Hiroyuki Morita, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Role of Anemia and Proteinuria in the Development of Renal Function Deterioration in General Population with Preserved Glomerular Filtration Rate.
2. 第83回日本循環器学会学術集会 JCS2019 (2019年3月29日~31日、東京) Hidetaka

- Itoh, Hidehiro Kaneko, Hiroyuki Kiriyama, Yuriko Yoshida, Koki Nakanishi, Yoshiko Mizuno, Masao Daimon, Hiroyuki Morita, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Association between the Updated Blood Pressure Classification According to ACC/AHA Guidelines and Carotid Intima-Media Thickness: A Community-Based Cohort Study.
3. 第 83 回日本循環器学会学術集会 JCS2019 (2019 年 3 月 29 日～31 日、東京) Yuriko Yoshida, Koki Nakanishi, Masao Daimon, Tomoko Nakao, Junpei Ishiwata, Naoko Sawada, Megumi Hirokawa, Hidehiro Kaneko, Yoshiko Mizuno, Hiroyuki Morita, Yutaka Yatomi, Issei Komuro. Association of arterial stiffness with left atrial volume and function: A community-based cohort study
 4. 第 62 回日本糖尿病学会 (2019 年 5 月 23 日～25 日、仙台) 中西裕美子、竹内直志、水野由子、山道信毅、須田瓦、服部正平、窪田直人、窪田哲也、大野博司 2 型糖尿病や肥満の発症に関わる腸内細菌と代謝物の探索
 5. 第 105 回日本消化器病学会総会 シンポジウム (2019 年 5 月 10 日 金沢) 権頭 健太、山道 信毅、小池 和彦 H.pylori 感染、及び除菌治療との脂質異常症の関連性についての検討
 6. 第 60 回日本人間ドック学会学術大会 (2019 年 7 月 25 日～26 日、岡山) 山道信毅 ピロリ菌感染診断と胃癌発症予測-最新の話
 7. 第 60 回日本人間ドック学会 (2019 年 7 月 25 日～26 日、岡山) 古川佳子、水野由子、児玉桂一、大田真理、武田英孝、横山郁夫、川合陽子、森下鉄夫、銭谷幹夫、天野隆弘 Friedewald 式 LDL が直接法 LDL より高値を示す症例についての検討
 8. 第 60 回日本人間ドック学会学術大会 一般演題(口頭発表) (2019 年 7 月 25 日～26 日、岡山) 高橋 真美、山道 信毅、畑山 菊恵、柏井久美子、堀合 晴美、鈴木 賢二、三木 一正 ラテックス法による H. ピロリ抗体価測定 of 診断精度の検討
 9. 第 49 回日本消化器がん検診学会九州地方会 (2019 年 9 月 21 日、鹿児島) 教育講演 山道 信毅 胃 X 線検査の現状と未来-胃炎診断のエビデンス、将来への展望

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、がん認定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6,000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、2019 年度にもその件数を増やし、年間 1000 件を超えました。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）：消化器がんなどわ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と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. 1. Osumi M, Sumitani M, Otake Y, Morioka S. A hypothetical explanatory sensorimotor model of bilateral limb interference. *Medical Hypotheses* 2019; 122: 89-91
2. Saito Y, Yokota T, Tada Y, Sumitani M. Naldemedine in Japanese patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain: open-label, phase 3 studies. *J Pain Res* 2019; 12: 127-38
3. Hozumi J, Sumitani M, Nishizawa D, Nagashima M, Ikeda K, Abe H, Kato R, Kusakabe Y, Yamada Y. Resistin is a novel marker for postoperative pain intensity. *Anesthesia & Analgesia* 2019; 128: 563-8
4. Hoshino H, Sakuramoto H, Matsuishi Y, Shimojo N, Enomoto Y, Ohto T, Kido T, Ouchi A, Sumitani M, Kawano S, Inoue Y.

- Development of the Japanese version of the State Behavioral Scale for critically ill children. *Acute Med & Surg* 2019; 6: 101-8
5. Osumi M, Inomata K, Inoue Y, Otake Y, Morioka S, Sumitani M. Characteristics of phantom limb pain alleviated with virtual reality rehabilitation. *Pain Med* 2019; 20: 1038-46
 6. Osumi M, Sumitani M, Otake Y, Nishigami T, Mibu A, Nishi Y, Imai R, Sato G, Nagakura Y, Morioka S. Kinesiophobia modulates lumbar movements in people with chronic low back pain: A kinematic analysis of lumbar bending and returning movement. *Eur Spine J* 2019; 28: 1572-8
 7. Hayakawa K, Kurano M, Ohya J, Oichi T, Kano K, Nishikawa M, Uranbileg B, Kuwajima K, Sumitani M, Tanaka S, Aoki J, Yatomi Y, Chikuda H. Lysophosphatidic acids and their substrate lysophospholipids in cerebrospinal fluid as an objective biomarkers for evaluating the severity of lumbar spinal stenosis. *Scientific Reports* 2019; 9: 9144
 8. Ushio M, Sumitani M, Abe H, Mietani K, Hozumi J, Inoue R, Tsuchida R, Ushida T, Yamada Y. Characteristics of locomotive syndrome in Japanese patients with chronic pain and results of a path analysis confirming the relevance of a vicious cycle involving locomotive syndrome, musculoskeletal pain and its psychological factors. *JMA Journal* 2019; 2: 184-9
 9. Mietani K, Sumitani M, Ogata T, Shimojo N, Inoue R, Abe H, Kawamura G, Yamada Y. Dysfunction of the blood-brain barrier in postoperative delirium patients, referring to the axonal damage biomarker phosphorylated neurofilament heavy subunit. *PLoS ONE* 2019; 14: e0222721
 10. Baasanjav U, Ito N, Kurano M, Saigusa D, Saito R, Uruno A, Kano K, Ikeda H, Yamada Y, Sumitani M, Sekiguchi M, Aoki J, Yatomi Y. Alteration of the lysophosphatidic acid and its precursor lysophosphatidylcholine levels in spinal cord stenosis: A study using a rat cauda equina compression model. *Scientific Reports* 2019; 9: 16578
- (And, 18 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～12 時、13 時～16 時
- ・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. がん治療と就労の実態 当院がん相談支援センターにおけるがん治療と就労に関する相談の実態、野村 幸世、分田 貴子他、日本消化器外科学会総 74 回 Page SY8-3(2019.07)
2. 大学病院における外見ケア普及に向けた取り組み、三浦 恵美子、野村 幸世、分田 貴子他、Palliative Care Research (1880-5302) 14 巻 Suppl. Page S388(2019.06)
3. がん相談支援センターにおけるウィッグ試着の取り組み 外見ケアの一環として、安田 恵美、分田 貴子、福田 桂子、柘植 美恵、野村 幸世、Palliative Care Research (1880-5302) 14 巻 Suppl. Page S352(2019.06)
4. 【化粧ケアのすべて～化粧による心と体の未来サポート】がん治療による見た目の変化へのケアとしてのメイク(解説/特集)、分田 貴子、FRAGRANCE JOURNAL (0288-9803)臨増 22 Page102-105(2019.02)
5. Makeup as care for changes in appearance due to cancer treatment, Takako Wakeda FRAGRANCE JOURNAL Special issue 22 Cosmetic care
6. 作業療法を深める 外見ケア 疾患や治療による見た目の変化へのケア(解説)、分田 貴子、作業療法ジャーナル (0915-1354)53 巻 4 号 Page392-396(2019.04)
7. Inadequacy of Appearance Care for cancer patients in Japan. MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer 2019, HYATT REGENCY SAN FRANCISCO

災害医療マネジメント部

教授

森村 尚登

講師

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. Yogo N, Toida C, Muguruma T, Gakumazawa M, Shinohara M, Takeuchi I. Successful Management of Airway and Esophageal Foreign Body Obstruction in a Child. *Case Rep Emerg Med.* 2019 Dec 24; 2019:6858171.
2. Muguruma T, Toida C, Furugori S, Abe T, Takeuchi I. Validation of the Pediatric Physiological and Anatomical Triage Score in Injured Pediatric Patients. *Prehosp Disaster Med.* 2019 Aug;34(4):363-369.
3. Muguruma T, Toida C, Gakumazawa M, Yogo N, Shinohara M, Takeuchi I. Effects of establishing a trauma center on the mortality rate among injured pediatric patients in Japan. *PLoS One.* 2019 May 23; 14(5)
4. 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.* 2019 Aug;13(4):672-676.
5. 森村尚登.同時多数傷病者発生時の院内対応：海外事例から学ぶ. *日本臨床麻酔学会誌.* 2019;39:313-320.

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発展を遂げるため、国際診療部は開設されました。現在、中央診療部門の一部として、部長（専任・准教授）と、副部長（専任・講師）、病院医療運営課特任専門職員2名の計4名で活動しています。

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。国際診療部を介して、多言語への対応・医療文書の翻訳や経済面での課題に対応し、診療科が海外からの渡航受診者に対して高度医療の提供に専念できる環境を整えています。

また、患者の受け入れのみならず、臨床教育面での国際交流を実現することも重要です。海外からの医師や医療修練を目的として訪れる医療者らが当院にて手術・インターベンションの施行に立ち合い、あるいは、技術の習得を本邦の医療者らと共にできる体制を整備し、併せて当院で活躍する若手医療者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提供しています。病院の制度である受託実習制度、国の制度である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等の積極的な活用を行っています。

医師のみならず、看護師、技師、事務職を含む幅広いメディカルスタッフと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。様々なレベルでの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、令和元年より国際生涯教育研修制度を整備しました。多くの国と地域から、幅広い研修生を病院の様々な部門で受け入れて頂いています。

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販売店にて牛乳、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食と栄養量が統一され、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 年制度変更に伴い、入院栄養食事指導料の算定が開始された。

1998 年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 年栄養管理実施加算が新設され、全患者の栄養管理を実施するということとなった。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。

2019年、東京都の食品衛生管理認証を取得し、

文京区食品衛生優良施設区長賞を受賞した。

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。

2019年度は、集団栄養指導よりも個別指導に重点をおき、入院栄養指導2,481件/年、外来栄養指導5,152件/年を実施。がん・悪性腫瘍の栄養指導が入院外来併せ501件/年と増加した。また周術期外来の栄養指導は337件/年実施した。

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を開始。2019年度は、140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件を算定。2018年、NST加算の専従要件緩和に伴い管理栄養士を専従から専任とし、週2回回診を行う体制に変更した。2019年度は1044件/年を算定し、そのほとんどで歯科医師連携加算も算定している。

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、院内の統一基準にて栄養障害高リスク群患者を抽出し多職種による病棟NSTカンファを行う体制を構築。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年入院棟A・B各フロアに管理栄養士用の移動端末が設置され病棟業務の効率性が向上した。2019年度までに、ほぼすべてのフロアで病棟NSTカンファが稼働するようになり、多職種による栄養管理への全院の意識向上が得られた。

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。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。

2019年度、衛生管理につき上述の都認証・文京区の表彰に加え、東大病院の病院機能評価においても安心安全な患者給食についてS評価（最高評価）を受けた。

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2019年度は45名/年の受け入れを行った。

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3~5期(5日/週/期)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。2019年度は、18名が研修を行った。

2017年度より東京大学医学部医学科の実習カリキュラムに病態栄養治療学実習が加えられ、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2019年度は102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年度より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」を開始している。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。

2015年「病態栄養治療部マニュアル2015-2016年度版」を発刊し、以後、2016年「病態栄養治療

部ポケットマニュアル2016-2017年度版」、2018年度「病態栄養治療部マニュアル2017-2019年度版」、「厨房改修記録集」、2019年度「病態栄養治療部ポケットマニュアル2018-2021年度版」、「栄養指導媒体集2018-2022年」、「ニュークックチルマニュアル2018-2020年」を発刊した。

研究

- ・研究課題「ICG_{R15}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)
- ・研究課題「運動・栄養介入による胃癌周術期のサルコペニア予防効果に関するランダム化比較試験」(胃食道外科との共同研究)

出版物等：令和元年度実績

《論文》

1. 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.
2. 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. *Mol Neurodegener.* 14:15, 2019.
- 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.* 60:206-211, 2019.
 - 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.* 37:338-344, 2019.
 - Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Ishigaki K, Saito K, Sato T, Takeda T, Hakuta R, Saito T, Takahara N, Kogure H, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Shikata N, Tagami T, Kikuchi S, Yamamoto H, Yamakado M, Koike K. Diagnostic yield of the plasma free amino acid index for pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus. *Pancreatology.* 19:695-698, 2019.
 - Sasaki T, Moro K, Kubota T, Kubota N, Kato T, Ohno H, Nakae S, Saito H, Koyasu S. Innate Lymphoid Cells in the Induction of Obesity. *Cell Rep.* 28:202-217, 2019.
 - Kobayashi K, Kaneko J, Yamaguchi T, Kawaguchi Y, Arita J, Akamatsu N, Ishizawa T, Sekine R, Ijichi H, Kubota N, Fukatsu K, Kokudo N, Hasegawa K. Late-Evening Carbohydrate and Branched-Chain Amino Acid Snacks Improve the Nutritional Status of Patients Undergoing Hepatectomy Based on Bioelectrical Impedance Analysis of Body Composition. *Gastrointest Tumors.* 6:81-91, 2019.
 - Fujiwara H, Tateishi K, Misumi K, Hayashi A, Igarashi K, Kato H, Nakatsuka T, Suzuki N, Yamamoto K, Kudo Y, Hayakawa Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Ijichi H, Kogure H, Nakai Y, Isayama H, Hasegawa K, Fukayama M, Soga T, Koike K. Mutant IDH1 confers resistance to energy stress in normal biliary cells through PFKP-induced aerobic glycolysis and AMPK activation. *Sci Rep.* 9:18859, 2019.
 - Ichimaru Y, Sano M, Kajiwarra I, Tobe T, Yoshioka H, Hayashi K, Ijichi H, Miyairi S. Indirubin 3'-Oxime Inhibits Migration, Invasion, and Metastasis In Vivo in Mice Bearing Spontaneously Occurring Pancreatic Cancer via Blocking the RAF/ERK, AKT, and SAPK/JNK Pathways. *Transl Oncol.* 12:1574-1582, 2019.
 - Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, Hakuta R, Ijichi H, Ishigaki K, Kanai S, Kogure H, Mizuno S, Saito K, Saito T, Sato T, Suzuki T, Takahara N, Morishita Y, Arita J, Hasegawa K, Tanaka M, Fukayama M, Koike K. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology.* 158:226-237, 2020.
- 《学会発表等》
- 藤原 弘明, 立石 敬介, 三角 健人, 林 玲匡, 加藤 裕之, 中塚 拓馬, 田中 康雄, 伊地知 秀明, 深山 正久, 曾我 朋義, 小池 和彦:「肝内胆管上皮におけるIDH1変異の機能的役割」第56回日本臨床分子医学会学術総会,2019.4
 - 窪田直人、窪田哲也、門脇 孝:「メタボリックシンドロームとしての脂肪肝 メタボリックシンドロームにおける肝臓の選択的インスリン抵抗性」第105回日本消化器病学会総会, 2019.5
 - 窪田 哲也, 窪田 直人, 井上 真理子, 林 高則, 相原 允一, 山内 敏正, 門脇 孝:マクロ

- ファージ Irs2 を介した慢性炎症とインスリン抵抗性発症メカニズム」第 92 回日本内分泌学会学術総会, 2019.5
4. 秋山 実季, 三好 建吾, 五十嵐 正樹, 本間 博文, 中川 佳子, 田中 督記, 高梨 幹生, 岡崎 由希子, 飯塚 陽子, 窪田 直人, 山内 敏正: 「一過性の膵腫大とインスリン分泌枯渇を来した 2 型糖尿病の一例」第 92 回日本内分泌学会学術総会, 2019.5
 5. 本間博文, 青山 倫久, 岡崎 由希子, 飯塚 陽子, 脇 裕典, 窪田 直人, 山内 敏正: 「高齢で診断された, 糖尿病合併の男性原発性性線機能低下症の 1 例」第 92 回日本内分泌学会学術総会, 2019.5
 6. 吉原 ゆかり, 本間 博文, 平池 勇雄, 高梨 幹生, 飯塚 陽子, 脇 裕典, 窪田 直人, 山内 敏正: 「Nivolumab に伴う, 膵島関連自己抗体陽性の劇症 1 型糖尿病の 1 例」第 92 回日本内分泌学会学術総会, 2019.5
 7. 窪田直人: 「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 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 8. 松村 剛, 瀬ノ口 隆文, 建石 良介, 窪田 直人, 小池 和彦, 荒木 栄一: 「日本医療研究開発機構(AMED)が推進する糖尿病研究の展開 2 型糖尿病における肝細胞癌の発症 日本の全国的な症例対照研究」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 9. 窪田 哲也, 窪田 直人, 門脇 孝: 「慢性炎症と糖尿病: 血糖調節の破綻と合併症におけるその意義 肥満に伴う M2a-subtype マクロファージ活性化障害の分子機構」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 10. 岩本 真彦, 窪田 直人, 窪田 哲也, 桜井 賛孝, 和田 亘弘, 塩田 清二, 山内 敏正, 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 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 11. 長谷川 陽子, 関根 里恵, 金子 徹治, 西谷 藍, 飯室 聡, 窪田 直人: 「糖尿病患者における栄養摂取量と血糖コントロールとの関連」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 12. 林 高則, 窪田 直人, 窪田 哲也, 相原 允一, 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 の成長・糖代謝に関する役割の解明」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 13. 桜井 賛孝, 窪田 直人, 高本 偉碩, 和田 亘弘, 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 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 14. 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 IRS-2 の役割の解明」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 15. 関根 里恵, 長谷川 陽子, 金子 徹治, 西谷 藍, 飯室 聡, 窪田 直人: 「高齢糖尿病患者におけるサルコペニアと栄養摂取量との関連」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 16. 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: 「糖尿病に合併した脂肪性肝炎の病態形成における小胞体ストレス応答の役割」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 17. 中西 裕美子, 竹内 直志, 水野 由子, 山道 信毅, 須田 亘, 服部 正平, 窪田 直人, 窪田 哲也, 大野 博司: 「2 型糖尿病や肥満の発症に関わる腸内細菌と代謝物の探索」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 18. 窪田 哲也, 窪田 直人, 林 高則, 相原 允一, 山内 敏正, 門脇 孝: 「血管内皮細胞の IRS-2 は動脈硬化抑制に働く」第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 19. 本間博文, 岡崎由希子, 三好建吾, 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 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2019.5
 20. 鈴木 芳樹, 猪阪 善隆, 荒木 信一, 佐藤 弘恵, 細島 康宏, 小尾 佳嗣, 蒲澤 秀門, 武田 尚子, 清野 裕, 門脇 孝, 窪田 直人, 菅野 義彦, 宇都宮 一典, 葛谷 雅文, 渡邊 潤, 日本

- 腎臓学会, サルコペニア・フレイルを合併した CKD の食事療法検討 WG, 日本病態栄養学会, 日本栄養療法協議会, 日本透析医学会, 日本糖尿病学会, 日本老年医学会, 日本栄養士会, 日本腎臓学会: 「サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言」第 62 回日本腎臓学会学術総会, 2019.6
21. 山本 恵介, 立石 敬介, 加藤 裕之, 藤原 弘明, 伊地知 秀明, 佐野 誠, 田中 麻理子, 有田 淳一, 白田 龍之介, 石垣 和祥, 齊藤 圭, 斎藤 友隆, 高原 楠晃, 水野 卓, 木暮 宏史, 中井 陽介, 多田 稔, 長谷川 潔, 伊佐山 浩通, 小池 和彦: 「patient derived xenograft (PDX)を用いた薬剤感受性の検討」第50回日本膵臓学会大会, 2019.7
 22. 佐野 誠, 伊地知 秀明, 石垣 和祥, 高橋 良太, 宮林 弘至, 立石 敬介, 伊佐山 浩通, 小池 和彦: 「血漿ANPと可溶性細胞接着分子Xは膵癌関連血栓/血栓塞栓症の新規マーカーになる」第78回日本癌学会学術集会, 2019.9
 23. 梅田 啓, 武田 弘志, 宮川 和也, 持田 淳美, 窪田 直人, 門脇 孝, 岡田 泰昌, Gozal David, 石坂 正大: 「呼吸器系生活習慣病およびそのストレスに関する包括的検討」第 9 回国際医療福祉大学学会学術大会, 2019.9
 24. 澤田 実佳, 長谷川 陽子, 金子 徹治, 飯室 聡, 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と食生活背景との関連」第 20 回日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会, 2019.10
 25. 窪田 哲也, 窪田 直人, 林 高則, 相原 允一, 山内 敏正, 門脇 孝: 「血管内皮細胞の Irs2 は動脈硬化に抑制的に働く」第 23 回日本心血管内分泌学会, 2019.10
 26. 庄嶋 伸浩, 関根 里恵, 若松 高太郎, 愛甲 丞, 窪田 直人, 山内 敏正: 「肥満症治療における栄養～管理栄養士と医師との連携～ 内科治療で体重をコントロールできない肥満症例への外科治療と栄養について」第 40 回日本肥満学会総会, 2019.11
 27. 関根 里恵, 澤田 実佳, 若松 高太郎, 庄嶋 伸浩, 山崎 允宏, 高見 真, 中村 衣里, 吉内 一浩, 瀬戸 泰之, 山内 敏正, 窪田 直人: 「肥満症治療における栄養～管理栄養士と医師との連携～内科的治療で体重をコントロールできない肥満症例への外科治療と栄養について」第 40 回日本肥満学会総会, 2019.11
 28. 中村 衣里, 澤田 実佳, 若松 高太郎, 庄嶋 伸浩, 山崎 允宏, 山田 咲, 山下 瑠璃子, 西村 さゆみ, 関根 里恵, 吉内 一浩, 山内 敏正, 瀬戸 泰之, 窪田 直人: 「家族も含めた減量教育により内科的治療抵抗性の要因を明らかにできた高度肥満症の一例」第 40 回日本肥満学会総会, 2019.11
 29. 吉原 ゆかり, 本間 博文, 平池 勇雄, 高梨 幹生, 飯塚 陽子, 脇 裕典, 窪田 直人, 山内 敏正: 「Nivolumab に伴う, 膵島関連自己抗体陽性の劇症 1 型糖尿病の 1 例」第 29 回臨床内分泌代謝 Update, 2019.11
 30. 本間 博文, 青山 倫久, 岡崎 由希子, 飯塚 陽子, 脇 裕典, 窪田 直人, 山内 敏正: 「高齢で診断された, 糖尿病合併の男性原発性性線機能低下症の 1 例」第 29 回臨床内分泌代謝 Update, 2019.11
 31. 秋山 実季, 三好 建吾, 五十嵐 正樹, 本間 博文, 中川 佳子, 田中 督記, 高梨 幹生, 岡崎 由希子, 飯塚 陽子, 窪田 直人, 山内 敏正: 「一過性の膵腫大とインスリン分泌枯渇を来した 2 型糖尿病の一例」第 29 回臨床内分泌代謝 Update, 2019.11
 32. 関根 里恵, 澤田 実佳, 山下 瑠璃子, 山田 咲, 大谷 真, 伊地 知秀明, 吉内 一浩, 窪田 直人: 「摂食障害の栄養指導で留意すること」第 23 回日本摂食障害学会学術集会, 2019.11
 33. 澤田 実佳, 山下 瑠璃子, 山田 咲, 伊地 知秀明, 大谷 真, 吉内 一浩, 関根 里恵, 窪田 直人: シンポジウム「高齢摂食障害患者を支える 高齢摂食障害患者を支える栄養管理」第23回日本摂食障害学会学術集会, 2019.11
 34. 山下 瑠璃子, 澤田 実佳, 大谷 真, 吉内 一浩, 関根 里恵, 窪田 直人: 「入院摂食障害患者における間食導入システムの見直し」第 23 回日本摂食障害学会学術集会, 2019.11

35. 箱田 浩之, 有田 淳一, 市田 晃彦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 伊地知 秀明, 窪田 直人, 長谷川 潔: 「臍頭十二指腸切除術後の経腸栄養の有用性の検討」第81回日本臨床外科学会総会, 2019.11
36. 佐野 俊春, 若林 朋子, 落合 敏平, 松井 健太郎, 窪田 直人, 門脇 孝, 岩坪 威: 「インスリン受容体基質 2 の欠損は脳内でアミロイドβのシーディングを阻害する」第38回日本認知症学会学術集会, 2019.11
37. 澤田 実佳, 中村 衣里, 関根 里恵, 窪田 直人: 「心不全患者の栄養管理 ～高齢者における問題点～」第23回日本病態栄養学会年次学術集会, 2020.1
38. 山下 瑠璃子, 澤田 実佳, 伊地知 秀明, 関根 里恵, 窪田 直人: 「術期の栄養サポートにより放射化学療法を完遂できた耳下腺癌患者の一例」第23回日本病態栄養学会学術集会, 2020.1
39. 友添 あかね, 長谷川 陽子, 伊地知 秀明, 関根 里恵, 窪田 直人: 「子宮頸癌再発を認めた過食症を合併する高度肥満症患者への栄養指導の一症例」第23回日本病態栄養学会学術集会, 2020.1
40. 中村 衣里, 澤田 実佳, 伊地知 秀明, 関根 里恵, 窪田 直人: 「十分な蛋白投与が血清アルブミン値の維持に有効であった心不全を伴った蛋白漏出性胃腸症の一例」第23回日本病態栄養学会学術集会, 2020.1
41. 藤原 舞, 長谷川陽子, 関根里恵, 伊地知秀明, 窪田直人: 「高齢糖尿病腎症第2期患者に食事記録を用いて栄養指導を行った一例」第57回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2020.1
42. 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と食生活背景との関連」第57回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 2020.1
43. 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 IRS-2 の役割の解明」第34回糖尿病・肥満動物学会, 2020.1
44. 岩本真彦, 窪田哲也, 桜井賛孝, 和田亘弘, 塩田清二, 山内敏正, 門脇孝, 窪田直人: 「SGLT2 阻害薬 Tofogliflozin の動脈硬化抑制メカニズムの解明」第34回糖尿病・肥満動物学会, 2020.1
45. Chittaphone Vanhnollat, 窪田哲也, 林高則, 和田亘弘, 相原允一, 山内敏正, 門脇孝, 窪田直人: 「The role of FoxO6 in hepatic lipogenesis」第34回糖尿病・肥満動物学会, 2020.1
46. 笹子敬洋, 窪田直人, 門脇孝, 植木浩二郎: 「摂食時の肝臓における小胞体ストレス応答と糖脂質代謝調節」第34回糖尿病・肥満動物学会, 2020.1
47. 根本信乃, 窪田哲也, 窪田直人: 「肥満に影響を与える食餌組成と腸内細菌との関連」第34回糖尿病・肥満動物学会, 2020.1
48. 高見 真, 長谷川 陽子, 関根 里恵, 伊地知 秀明, 窪田 直人: 「低体重、ADL低下を認める肺移植後患者において管理栄養士による長期的な栄養指導が有用であった一例」第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会, 2020.2
- 《国際学会》
1. AACR Special Conference on Pancreatic cancer: Advances in science and clinical care, Boston, 2019.9
Makoto Sano, Hideaki Ijichi, Kazunaga Ishigaki, Ryota Takahashi, Koji Miyabayashi, Keisuke Tateishi, Hiroyuki Isayama, Kazuhiko Koike: 「Plasma ANP and soluble cell adhesion molecule X are novel risk factors for pancreatic cancer-associated thrombosis」
 2. International Diabetes Federation Congress, Seoul, 2019.12
Masakazu Aihara, Naoto Kubota, Toshimasa Yamauchi, Toshiya Sakata, Takashi Kadowaki: 「Association between tear and blood glucose concentrations: random intercept model analysis」

《出版物》

1. 関根 里恵：心身医学で知っておきたい栄養学の基礎(第4回) 糖尿病における栄養食事療法。心身医学 (0385-0307) 59 巻 4 号 Page 358-362、2019.05
2. 澤田 実佳, 関根 里恵：【会話から引き出す患者の困りごと 病態別栄養指導のNGワードとOKワード】2型糖尿病患者の栄養指導。Nutrition Care (1882-3343) 12 巻 5 号 Page 423-426、2019.05
3. 鈴木 芳樹, 猪阪 善隆, 荒木 信一, 佐藤 弘恵, 細島 康宏, 小尾 佳嗣, 蒲澤 秀門, 武田 尚子, 清野 裕, 門脇 孝, 窪田 直人, 菅野 義彦, 宇都宮 一典, 葛谷 雅文, 渡邊 潤, サルコペニア・フレイルを合併した CKD の食事療法検討 WG, 日本病態栄養学会, 日本栄養療法協議会, 日本透析医学会, 日本糖尿病学会, 日本老年医学会, 日本栄養士会, 日本腎臓学会：日本腎臓学会 サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言。日本透析医学会雑誌 (1340-3451) 52 巻 7 号 Page401-431、2019.07
4. 鈴木 芳樹, 猪阪 善隆, 荒木 信一, 佐藤 弘恵, 細島 康宏, 小尾 佳嗣, 蒲澤 秀門, 武田 尚子, 清野 裕, 門脇 孝, 窪田 直人, 菅野 義彦, 宇都宮 一典, 葛谷 雅文, 渡邊 潤, 日本腎臓学会, サルコペニア・フレイルを合併した CKD の食事療法検討 WG：「サルコペニア・フレイルを合併した保存期 CKD の食事療法の提言」日本腎臓学会誌 (0385-2385) 61 巻 5 号 Page525-555、2019.07
5. 窪田 直人：【「生活習慣病」診療の新潮流：この10年で何が変わったか】ゼロ次予防・一次予防としての環境整備と生活指導 「生活習慣病」の食事療法。診断と治療 (0370-999X) 107 巻 9 号 Page1091-1097、2019.09
6. 窪田 直人：新・相談コーナー せんせい教えてください! 「食品交換表」について教えてください。さかえ：月刊糖尿病ライフ 59 巻 9 号 Page50-51、2019.09
7. 伊地知 秀明：心身医学で知っておきたい栄養学の基礎(第5回) 消化器疾患における栄養療法。心身医学 (0385-0307) 59 巻 7 号 Page 662-666、2019.10
8. 窪田 直人：【糖尿病の食事療法を極める】『食品交換表』による栄養指導の意義とその限界。月刊糖尿病 11 巻 5 号 Page23-28、2019.11
9. 伊地知 秀明：【肝胆膵の線維化 up-to-date】胆膵の線維化 基礎・病理 膵癌微小環境における膵星細胞の意義 癌促進か癌抑制か。肝・胆・膵(0389-4991) 79 巻 5 号 Page927-933、2019.11
10. 窪田 直人, 門脇 孝：【SGLT2 阻害薬-臨床エビデンスと新しいサイエンス】SGLT2 阻害薬の作用機序。Medical Science Digest (1347-4340) 46 巻 1 号 Page6-9、2020.01
11. 林 高則, 窪田 直人：糖尿病の療養指導 Q&A 果糖の代謝と生活習慣病との関係 くだものに多く含まれる果糖の代謝とさまざまな生活習慣病との関係について教えてください。糖尿病プラクティス (2435-0907) 37 巻 1 号 Page89-91、2020.01
12. 窪田 直人：2 型糖尿病の病態と薬物治療, 長野県医学会雑誌(0910-5220) 49 巻 Page 133-134、2020.01
13. 関根 里恵：【術前から術後まで管理栄養士はどうかかわる?よくわかる周術期の栄養管理 Q&A15】周術期の栄養管理で管理栄養士が注意すべきことは何?。Nutrition Care (1882-3343) 13 巻 2 号 Page114-116、2020.02
14. 長谷川陽子：「術前から術後まで管理栄養士はどうかかわる?よくわかる周術期の栄養管理 Q&A15】術前栄養管理のポイントは? 低栄養すぎると手術できないの?」：Nutrition Care. 13 巻 2 号、メディカ出版、p117-120、2020.02

ゲノム診療部

部門長・教授

織田 克利

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。2020年2月より、責任者として教授1（専任）が置かれ、2020年度には准教授1も配置される予定である。内科、外科、小児科、産婦人科、検査部、病理部、企画情報運営部などの医師だけでなく、看護部、薬剤部をはじめとした各中央診療部門、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

①遺伝カウンセリング

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テーションにも対応している。検討会（毎月第1月曜日）では、遺伝カウンセリングを行った症例検討を実施している。

②がんゲノム医療

保険適用下のがん遺伝子パネル検査について、各診療科、各部門と協力しながら実施している。また、「**Todai OncoPanel**」をはじめとした先駆的ながん遺伝子パネル検査を実施しており、希望する患者さんのため、外来棟2階内科外来ブース（204番診察室）において、がんゲノム外来（火・木午前）を設けている。

活動

①遺伝カウンセリング

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。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。2020年4月以降、卵巣癌や一部の乳癌既発症者における *BRCA1/2* の遺伝学的検査が保険適用となり、連携する病院からの紹介を含めて、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査の実施を進めている。さらに、遺伝学的検査の項目の充実並びにリスク低減手術の実施、確定診断後のフォローアップ体制も構築している。

②がんゲノム医療

2018年にがんゲノム医療中核拠点病院に指定され、先進医療Bとして、「**Todai OncoPanel**」の臨床性能試験（登録200例）を実施した（現在、自由診療にて継続中）。また、2019年6月に保

険適用となった2種類のがん遺伝子パネル検査について、関東圏の12の連携病院からの症例を含めて、がんゲノム医療を提供している。

出版物など

1. Inoue S, Hirota Y, Ueno T, Fukui Y, Yoshida E, Hayashi T, Kojima S, Takeyama R, Hashimoto T, Kiyono T, Ikemura M, Taguchi A, Tanaka T, Tanaka Y, Sakata S, Takeuchi K, Muraoka A, Osuka S, Saito T, Oda K, Osuga Y, Terao Y, Kawazu M, Mano H. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun* 2019;10(1):5785.
2. 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; 110(4):1464-79.
3. Kojima M, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Oki S, Kukita A, Machino H, Honjoh H, Kawata Y, Kashiyama T, Asada K, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. The histone methyltransferase WHSC1 is regulated by EZH2 and is important for ovarian clear cell carcinoma cell proliferation. *BMC Cancer* 2019;19(1):455.
4. Makii C, Ikeda Y, Oda K, Uehara Y, Nishijima A, Koso T, Kawata Y, Kashiyama T, Miyasaka A, Sone K, Tanikawa M, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Kawana K, Hasegawa K, Fujiwara K, Aburatani H, Osuga Y, Fujii T. Anti-tumor activity of dual inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase and MDM2 against clear cell ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):331-9.
5. Takeuchi M, Tanikawa M, Nagasaka K, Oda K, Kawata Y, Oki S, Agapiti C, Sone K, Miyagawa Y, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Kuramoto H, Ayabe T, Osuga Y, Fujii T. Anti-Tumor Effect of Inhibition of DNA Damage Response Proteins, ATM and ATR, in Endometrial Cancer Cells. *Cancers* 2019; 11(12).

臨床研究推進センター

教授（センター長）

森豊 隆志

准教授（副センター長）

坂中 千恵（～7月）、丸山 達也（8月～）

特任講師

柏原 康佑

助教

上村 夕香理（～5月）、小栗 岳、川原 拓也、澁谷 美穂子（6月～）

特任助教

上田 恵子、井上眞璃子

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 m²、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。

更に臨床研究を推進する組織とすることを明確にするため、令和1年12月に、「臨床研究推進センター」に改称した。臨床研究推進センターは、8つの部門により再編された。

<研究者主導試験推進部門>

(1) 医師主導治験、先進医療、患者申出療養及び再生医療を含む研究者主導試験に関する事務局業務、(2) 医師等が立案する治験等に関する開発戦略の策定支援、試験デザインに対する助言及び薬事・資金・知財・産学連携等に関する支援、(3) 医師等が実施する研究者主導試験の推進支援、(4) 研究者主導試験の品質担保に必要なモニタリング、データ管理、データ解析業務、(5) 研究者主導試験の安全性情報の収集、報告及び治験等を安全に実施するための医師等に対する助言を行う。

<企業主導治験推進部門>

(1) 企業主導治験の安全かつ円滑な実施の支援、(2) CRC業務、試験薬管理、臨床心理検査等を行う。

<IRB事務局>

(1) 治験審査委員会（IRB）の運営及び関連部署との調整、(2) IRBにおける審査を受けようとする

医師等に対する支援を行う。

＜臨床試験専用病床部門（P1ユニット）＞

(1) 医薬品・医療機器等に係る治験等の安全かつ円滑な実施、(2) 被験者のリクルートに関する業務を行う。

＜医療安全・個人情報管理部門＞

(1) 安全性報告の管理及び安全性情報の集積・報告等に関する業務、(2) 個人情報の管理に関する業務を行う。

＜企画戦略・管理部門＞

(1) 当局対応、事業費等の資金獲得及びセンター機能拡充のための企画の立案、(2) センターの予算、人事及び文書の管理、(3) 情報セキュリティーを含むセンターの情報システム全般の管理、(4) 臨床研究を行おうとする医師等に対する教育研修及び情報提供、(5) 医師等が実施しセンターが支援する臨床研究の進捗状況の管理を行う。

＜ネットワーク推進部門＞

(1) 全国国立大学 42 大学 45 病院の国立大学附属病院臨床研究推進会議の事務局業務、(2) 臨床研究に関わる大学病院ネットワークの関東甲信越 8 大学 9 病院の大学病院臨床試験アライアンスの事務局業務を行う。

＜臨床試験患者相談部門＞

先進的な医療を利用しようとする患者に対する相談及び広報活動業務を行う。

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ー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。

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。

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いる。

＜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。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。

＜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。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。

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クシブが必修化され受け入れを行っている。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いる。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を開催した。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。

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 31 年度も日本臨床薬理学会、CRC と臨床試験のあり方を考える会議等で発表を行った。投稿論文等出版物については、19 報（英文論文 17 報、和文論文 2 報）であった。

出版物

1. Ishida T, Tokuda K, Hisaka A, Honma M, Kijima S, Takatoku H, Iwatsubo T, Moritoyo T, Suzuki H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Novel Method to Estimate Long-Term Chronological Changes From Fragmented Observations in Disease Progression. *Clin Pharmacol Ther.* 105(2):436-447, 2019
2. Jensen B, Moritoyo T, Kaufer-Horwitz M, Peine S, Norman K, Maisch MJ, Matsumoto A, Masui Y, Velázquez-González A, Domínguez-García J, Fonzenriquez E, Salgado-Moctezuma SG, Bosity-Westphal A. Ethnic differences in fat and muscle mass and their implication for interpretation of bioelectrical impedance vector analysis. *Appl Physiol Nutr Metab.* 44(6):619-626, 2019
3. Kozuma K, Shinozaki T, Kozuma K, Kashiwabara K, Oba K, Aoki J, Awata M,

- Nanasato M, Shiode N, Tanabe K, Yamaguchi J, Kimura T, Matsuyama Y. Impact of Residual Stenosis on the Angiographic Edge Restenosis of Second-Generation Drug-Eluting Stent—Integrated analysis of Quantitative Coronary Angiography from four Post-Marketing Surveillances of Cobalt-Chromium Everolimus-Eluting Stent in Japan—. *International Heart Journal*. 60(5): 1050-1060, 2019
4. Hino H, Karasaki T, Yoshida Y, Fukami T, Sano A, Tanaka M, Furuhata Y, Kashiwabara K, Ichinose J, Kawashima M, Nakajima J. Competing risk analysis in lung cancer patients over 80 years old undergoing surgery. *World Journal of Surgery*. 43(7): 1857-1866, 2019
 5. Terada Y, Takahashi T, Morita S, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori J, Anraku M, Sato M, Shinozaki-Ushiku A, Nakajima J. Spread through air spaces is an independent predictor of recurrence in stage III (N2) lung adenocarcinoma. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 29(3): 442-448, 2019
 6. Terada R, Ikeda T, Mori Y, Yamazaki S, Kashiwabara K, Yamauchi H, Ono M, Yamada Y, Okazaki H. Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery—a pilot prospective observational study in Japan—. *Transfusion*. 59(11): 3525-3535, 2019
 7. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, Kubo S, Izumi N, Kadoya M, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Kokudo T, Hasegawa K, Yamashita T, Kashiwabara K, Takayama T, Kokudo N, Kudo M, Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for multiple hepatocellular carcinomas: a Japanese nationwide survey. *Annals of Surgery*. 272(1): 145-154, 2019
 8. Hiraoka A, Michitaka K, Kumada T, Izumi N, Kadoya M, Kokudo N, Kubo S, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kokudo T, Kashiwabara K, Eguchi S, Yamashita T, Kudo M, The Liver Cancer Study Group of Japan. Prediction of prognosis of intermediate-stage HCC patients: validation of the tumor marker score in a nationwide database in Japan. *Liver Cancer*. 8(5): 403-411, 2019
 9. Mayanagi S, Kashiwabara K, Honda M, Oba K, Aoyama T, Kanda M, Maeda H, Hamada C, Sadahiro S, Sakamoto J, Maehara Y, Yoshikawa T. Risk factors for paraaortic lymph-node recurrence in colorectal cancer. *Annals of Cancer Research and Therapy*. 27(2): 52-56, 2019
 10. Tsuchiya A, Yasunaga H, Tsutsumi Y, Kawahara T, Matsui H, Fushimi K. Nationwide observational study of mortality from complicated intra-abdominal infections and the role of bacterial cultures. *British Journal of Surgery*. 106:606-615, 2019.
 11. Fujimoto C, Kinoshita M, Kamogashira T, Egami N, Kawahara T, Uemura Y, Yamamoto Y, Yamasoba T, Iwasaki S. Noisy vestibular stimulation has a greater ameliorating effect on posture in unstable subjects: a feasibility study. *Scientific Reports*. 9(1):17189, 2019
 12. Yanagiya M, Matsumoto J, Kawahara T, Yamaguchi H, Nagayama K, Anraku M, Sato M, Nakajima J. Influence of smoking and histologic subtype on developing extrathymic malignancy in thymoma patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 107(5):1532-1539, 2019

13. Uemura Y, Taguri M, Kawahara T, Chiba Y. Simple methods for the estimation and sensitivity analysis of principal strata effects using marginal structural models: application to a bone fracture prevention trial. *Biometrical Journal*. 61(6):1448-1461, 2019
14. Niikura R, Hirata Y, Hayakawa Y, Kawahara T, Yamada A, Koike K. Effect of aspirin use on gastric cancer incidence and survival: a systematic review and meta-analysis. *JGH open*. 4(2):117-125, 2019
15. Bae SK, Akamatsu N, Togashi J, Ichida A, Kawahara T, Maki H, Nishioka Y, Kokudo T, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Arita J, Kaneko J, Tamura S, Hasegawa K. Hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation of anti-HBc-positive grafts: A 22-year experience at a single center. *BioScience Trends*. 13(5):448-455, 2019
16. Yoshikawa F, Fujiwara S, Nakahira Y, Mikami T, Ogino A, Miyagawa T, Shibuya M, Fujio K, Haga N. Repeated Expansion of Cerebral Infarction Accompanied by Takayasu's Arteritis and Subclavian Steal Syndrome Causes Difficulty in Rehabilitation: A Case Report. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine*. 56(7): 579-584, 2019
17. Inoue M, Okamura T, Komai T, Yamamoto K, Fujio K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells in humoral immunity. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 10 (Suppl. 1), 4-11, 2019
18. 齊藤延人, 森豊隆志. 臨床研究の知識 update アカデミアにおける橋渡し研究と臨床研究支援体制の整備. *Neurological Surgery*. 47(7): 805-813, 2019
19. 森豊隆志. 臨床研究法施行下における臨床研究のあり方. *整形・災害外科*. 62(10): 1275-1283, 2019

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、矢野文子

特任講師

小俣康德

特任教員

浅輪幸世、古村 眞、千々松良太

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㎡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一部研究室開設

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

2019年11月 デンタルアシスト (株)、富家病院、指扇病院、池上ホームクリニック、イノテック (株) の5社により組織幹細胞・生命歯科学社

会連携講座が設立

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、臨床研究の為に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、基盤研究の結果として、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

- Okada K, Mori D, Makii Y, Nakamoto H, Murahashi Y, Yano F, Chang SH, Taniguchi Y, Kobayashi H, Semba H, Takeda N, Piao W, Hanaoka K, Nagano T, Tanaka S, Saito T. Hypoxia-inducible factor-1 alpha maintains mouse articular cartilage through suppression of NF- κ B signaling. *Sci Rep.* 2020 Mar 25;10(1):5425. doi: 10.1038/s41598-020-62463-4.
- Hamamoto S, Chijimatsu R, Shimomura K, Kobayashi M, Jacob G, Yano F, Saito T, Chung UI, Tanaka S, Nakamura N. Enhancement of chondrogenic differentiation supplemented by a novel small compound for chondrocyte-based tissue engineering. *J Exp Orthop.* 2020 Mar 7;7(1):10. doi: 10.1186/s40634-020-00228-8.
- Sugimoto H, Murahashi Y, Chijimatsu R, Miwa S, Yano F, Tanaka S, Saito T. Primary culture of mouse adipose and fibrous synovial fibroblasts under normoxic and hypoxic conditions. *Biomed Res.* 2020; 41(1):43-51. doi: 10.2220/biomedres.41.43.
- Murahashi Y, Yano F, Chijimatsu R, Nakamoto H, Maenohara Y, Amakawa M, Miyake Y, Yamanaka H, Iba K, Yamashita T, Tanaka S, Saito T. Oral administration of EP4-selective agonist KAG-308 suppresses mouse knee osteoarthritis development through reduction of chondrocyte hypertrophy and TNF secretion. *Sci Rep.* 2019 Dec 30;9(1):20329. doi: 10.1038/s41598-019-56861-6.
- Xuan F, Yano F, Mori D, Chijimatsu R, Maenohara Y, Nakamoto H, Mori Y, Makii Y, Oichi T, Taketo MM, Hojo H, Ohba S, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Wnt/ β -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone. *Arthritis Res Ther.* 2019 Nov 27;21(1):247. doi: 10.1186/s13075-019-2041-5.
- Kawata M, Mori D, Kanke K, Hojo H, Ohba S, Chung UI, Yano F, Masaki H, Otsu M, Nakauchi H, Tanaka S, Saito T. Simple and

- Robust Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells toward Chondrocytes by Two Small-Molecule Compounds. *Stem Cell Reports*. 2019 Sep 10;13(3):530-544. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.07.012.
7. Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, Oshima Y, Yano F, Mori Y, Chijimatsu R, Kim-Kaneyama JR, Tanaka S, Saito T. Adamts17 is involved in skeletogenesis through modulation of BMP-Smad1/5/8 pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jun 14. doi: 10.1007/s00018-019-03188-0.
 8. Yano F, Ohba S, Murahashi Y, Tanaka S, Saito T, Chung UI. Runx1 contributes to articular cartilage maintenance by enhancement of cartilage matrix production and suppression of hypertrophic differentiation. *Sci Rep*. 2019 May 21;9(1):7666. doi: 10.1038/s41598-019-43948-3.
 9. Okada H, Kajiya H, Omata Y, Matsumoto T, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kaneko Y, Nakamura S, Koyama T, Sudo S, Shin M, Okamoto F, Watanabe H, Tachibana N, Hirose J, Saito T, Takai T, Matsumoto M, Nakamura M, Okabe K, Miyamoto T, Tanaka S. CTLA4-Ig Directly Inhibits Osteoclastogenesis by Interfering With Intracellular Calcium Oscillations in Bone Marrow Macrophages. *J Bone Miner Res*. 2019 Sep;34(9):1744-1752. doi: 10.1002/jbmr.3754. Epub 2019 Jul 16.
 10. 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, Tanaka S. Cooperation of PU.1 With IRF8 and NFATc1 Defines Chromatin Landscapes During RANKL-Induced Osteoclastogenesis. *Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):1143-1154. doi: 10.1002/jbmr.3689.
 11. Okubo R, Asawa Y, Watanabe M, Nagata S, Nio M, Takato T, Hikita A, Hoshi K. Proliferation medium in three-dimensional culture of auricular chondrocytes promotes effective cartilage regeneration in vivo. *Regen Ther*. 2019 Oct 15;11:306-315.
 12. Fujihara Y, Abe T, Asawa Y, Nishizawa S, Saijo H, Hikita A, Hoshi K. Influence of Damage-Associated Molecular Patterns from Chondrocytes in Tissue-Engineered Cartilage. *Tissue Eng Part A*. 2019 Nov 14. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0185. [Epub ahead of print]
 13. Tsai CH, Ting CC, Wu SY, Chiu JY, Chen H, Igawa K, Lan TH, Chen CM, Takato T, Hoshi K, Ko EC. Clinical significance of buccal branches of the facial nerve and their relationship with the emergence of Stensen's duct: An anatomical study on adult Taiwanese cadavers. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019 Nov;47(11):1809-1818.
 14. Komura M, Komura H, Satake R, Suzuki K, Yonekawa H, Ikebukuro K, Komuro H, Hoshi K, Takato T, Moriwaki T, Nakayama Y. Fabrication of an anatomy-mimicking BIO-AIR-TUBE with engineered cartilage *Regen Ther* 2019 Aug 8;11:176-181. doi: 10.1016/j.reth.2019.07.004.
- 【総説】**
1. Chijimatsu R, Saito T. Mechanisms of synovial joint and articular cartilage development. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Oct; 76(20):3939-3952. doi: 10.1007/s00018-019-03191-5.
 2. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, Saito T. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*. 2020 Feb 13; 3(1):e1076. doi: 10.1002/jsp2.1076.
- 【著書】**

医工連携部

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㎡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)。
- 2018年10月 病院スペース再配分に伴い、各研究室が管理研究棟の地下と1階のスペースから別の研究棟への移転
- 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)。
- 2020年1月21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 2020 (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ックシステムの開発

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、微細ロボティック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。

・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・軟骨分化に必要な十分なシグナルの決定。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 (2019 年)

1. Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-Europe: the first decade and beyond. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(12): 891-893.
2. Enooku K, Tsutsumi T, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Uchino K, Nakagawa H, Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Koike K. Hepatic FATP5 expression is associated with histological progression and loss of hepatic fat in NAFLD patients. *J Gastroenterol.* 2020; 55(2):227-243. Epub 2019 Oct 10.
3. Sugiyama T, Imai K, Ihana-Sugiyama N, Tanaka H, Sugita-Yanagisawa A, Sasako T, Higashi T, Okamura T, Yamauchi T, Ueki K, Ohsugi M, Kadowaki T. Variation in process quality measures of diabetes care by region and institution in Japan during 2015-2016: an observational study of nationwide claims data. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155: 107750.
4. 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* 2019;10(1): 947.
5. Murahashi Y, Yano F, Nakamoto H, Maenohara Y, Iba K, Yamashita T, Tanaka S, Ishihara K, Okamura Y, Moro T, Saito T. Multi-layered PLLA-nanosheets loaded with FGF-2 induce robust bone regeneration with controlled release in critical-sized mouse femoral defects. *Acta Biomater.* 2019; 85: 172-179.
6. Moro T, Ishihara K, Takatori Y, Tanaka S, Kyomoto M, Hashimoto M, Ishikura H, Hidaka R, Tanaka T, Kawaguchi H, Nakamura K. Effects of a roughened femoral head and the locus of grafting on the wear resistance of the phospholipid polymer-grafted acetabular liner. *Acta Biomater.* 2019; 86: 338-349.
7. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Tanaka S, Ishihara K. A hydrated phospholipid polymer gel-like layer for increased durability of orthopedic bearing surfaces. *Langmuir.* 2019; 35(5): 1954-1963.
8. S. Kida, S. Kaji, K. Nawa, T. Imae, T. Nakamoto, S. Ozaki, T. Ohta, Y. Nozawa and K. Nakagawa, "Visual enhancement of Cone-beam CT by use of CycleGAN", *Medical Physics* 2020;47 (3).
9. S. Aoki, H. Yamashita, W. Takahashi, K. Nawa, T. Ota, T. Imae, S. Ozaki, Y. Nozawa, J. Nakajima, M. Sato, M. Anraku, J. Nitadori, T. Karasaki, O. Abe and K. Nakagawa, "Salvage stereotactic body radiotherapy for post-operative oligo-recurrence of non-small cell lung cancer: A single-institution analysis of 59 patients", *Oncology Letters* 19, 2695-2704 (2020). T. Nakamoto, W. Takahashi, A. Haga, S. Takahashi, S. Kiryu, K. Nawa, T. Ohta, S. Ozaki, Y. Nozawa, S. Tanaka, A. Mukasa

- and K. Nakagawa, "Prediction of malignant glioma grades using contrast-enhanced T1-weighted and T2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis", *Scientific Reports* 2019;9, 19411.
10. W. Takahashi, K. Nawa, A. Haga, H. Yamashita, T. Imae, M. Ogita, K. Okuma, O. Abe, and K. Nakagawa, "Acceptable fetal dose using flattening filter-free volumetric arc therapy (FFF VMAT) in postoperative chemoradiotherapy of tongue cancer during pregnancy", *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2020;20, 9-12.
 11. T. Mizutani, T. Magome, H. Igaki, A. Haga, K. Nawa, N. Sekiya, and K. Nakagawa, "Optimization of treatment strategy by using a machine learning model to predict survival time of patients with malignant glioma after radiotherapy", *Journal of Radiation Research* 2019;60(6), 818-824.
 12. R. Takenaka, A. Haga, K. Nawa, Y. Hideomi, and K. Nakagawa, "Improvement of the robustness to set up error by a virtual bolus in total scalp irradiation with Helical TomoTherapy", *Radiological Physics and Technology* 2019;12(4), 433-437.
 13. Qi P, Zheng Y.G, Ohta S, Kokudo N, Hasegawa K, and Ito T. In situ fabrication of double-layered hydrogels via spray processes to prevent postoperative peritoneal adhesion. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2019; 5(9): 4790-4798.
 14. Ohta S, Toda T, Inagaki F, Omichi K, Shimizu A, Kokudo N, Hasegawa K, and Ito T. The Prevention of Hepatectomy-induced Adhesions by Bilayer Sponge Composed of Ultrapure Alginate. *Journal of Surgical Research*. 2019; 242: 286-295.
 15. Qin C., Hou X., Khan T., Nitta N., Yanagawa M., Sakurai Y., Suzuki M., Masunaga S., Tanaka H., Sakurai Y., Takahashi H., Aoki I., Yanagie H., Cabral H., Enhanced MRI-Guided Gadolinium(III) Neutron Capture Therapy by Polymeric Nanocarriers Promoting Tumor Accumulation and Intra-cellular Delivery, *ChemNano Mat*, 2019, EMID:3d5802a01fa4be1b,
 16. Furuya Y., Wakahara T., Furuya A., Yanagie H., Yasuhara H.: Rare bowel emphysema with superior mesenteric artery syndrome after surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Feb;102(2):e26-e28.
 17. Murahashi Y, Yano F, Chijimatsu R, Nakamoto H, Maenohara Y, Amakawa M, Miyake Y, Yamanaka H, Iba K, Yamashita T, Tanaka S, and Saito T*. Oral administration of prostaglandin E2 receptor 4-selective agonist KAG-308 suppresses mouse knee osteoarthritis development through reduction of chondrocyte hypertrophy and TNF secretion from synovium. *Sci Rep* 2019;9:20329.
 18. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, and Saito T. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*. 2020;3:e1076.
 19. Sugimoto H, Murahashi Y, Chijimatsu R, Miwa S, Yano F, Tanaka S, and Saito T*. Primary culture of mouse adipose and fibrous synovial fibroblasts under normoxic and hypoxic conditions. *Biomed Res*. 2020; 41:43-51.
 20. Inagawa Y, Komeno Y, Saito S, Maenohara Y, Yamagishi T, Kawashima H, Saito T, Abe K, Iihara K, Hatada Y and Ryu T. Prolonged myelosuppression due to progressive bone marrow fibrosis in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Case Rep Hematol* 2019;1616237.
 21. Xuan F, Yano F, Mori D, Chijimatsu R, Maenohara Y, Nakamoto H, Mori Y, Makii Y, Oichi T, Taketo MM, Hojo H, Ohba S, Chung UI, Tanaka S, and Saito T*.

- Wnt/ β -Catenin Signaling Contributes to Articular Cartilage Homeostasis through Lubricin Induction in the Superficial Zone. *Arthritis Res Ther* 2019;21:247.
22. Miyauchi A, Kim-Kaneyma JR, Lei XF, Chang SH, Saito T, Haraguchi S, Miyazaki T, and Miyazaki A. Alleviation of murine osteoarthritis by deletion of the focal adhesion mechanosensitive adapter, Hic-5. *Sci Rep* 2019;9:15770.
23. Kawata M, Mori D, Kanke K, Hojo H, Ohba S, Chung UI, Yano F, Masaki H, Otsu M, Nakauchi H, Tanaka S, and Saito T*. Simple and robust differentiation of human pluripotent stem cells toward chondrocytes by two small-molecule compounds. *Stem Cell Reports* 2019;13:530-544.
24. Chijimatsu R, Saito T*. Mechanisms of synovial joint and articular cartilage development. *Cell Mol Life Sci* 2019;76:3939-3952.
25. Oichi T, Taniguchi Y, Soma K, Oshima Y, Yano F, Mori Y, Chijimatsu R, Kim-Kaneyma JR, Tanaka S, and Saito T*. Adamts17 is involved in Skeletogenesis through Modulation of BMP-Smad1/5/8 Pathway. *Cell Mol Life Sci* 2019;76:4795-4809.
26. Okada H, Kajiya H, Omata Y, Matsumoto T, Sato Y, Kobayashi T, Nakamura S, Kaneko Y, Nakamura S, Koyama T, Sudo S, Shin M, Okamoto F, Watanabe H, Tachibana N, Hirose J, Saito T, Takai T, Matsumoto M, Nakamura M, Okabe K, Miyamoto T, Tanaka S. CTLA4-Ig directly inhibits osteoclastogenesis by interfering with intracellular calcium oscillations in bone marrow macrophages. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1744-1752.
27. Yano F*, Ohba S, Murahashi Y, Tanaka S, Saito T, Chung UI. Runx1 contributes to articular cartilage maintenance by enhancement of cartilage matrix production and suppression of hypertrophic differentiation. *Sci Rep* 2019;9:7666.
28. Chang SH, Mori D, Kobayashi H, Mori Y, Nakamoto H, Okada K, Taniguchi Y, Sugita S, Yano F, Chung UI, Kim-Kaneyma JR, Yanagita M, Economides A, Canalis E, Chen D, Tanaka S, and Saito T*. Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- κ B pathway. *Nat Commun* 2019;10:1442,2019.
29. 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, Tanaka S*. Cooperation of PU.1 with IRF8 and NFATc1 defines chromatin landscapes during RANKL-induced osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res* 2019;34:1143-1154.
30. Chijimatsu R, Yano F, Saito T, Kobayashi M, Hamamoto S, Kaito T, Kushioka J, Hart DA, Chung UI, Tanaka S, Yoshikawa H, Nakamura N*. Effect of the small compound TD-198946 on glycosaminoglycan synthesis and chondrogenesis of 10.1002/term.2795 human synovial derived stem cell in vitro. *J Tissue Eng Regen Med* 2019;13:446-458.
31. 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* 2019;85:172-179.
32. Iino H, Okano T, Daimon M, Sasaki K, Chigira M, Nakao T, Mizuno Y, Yamazaki T, Kurano M, Yatomi Y, Sumi Y, Sasano T and Miyata T. Usefulness of Carotid Arterial Strain Values for Evaluating the Arteriosclerosis. *J Atheroscler Thromb*.

2019;26:476-487.

2019;74:1789-1800.

33. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yamamichi N and Komuro I. Effect of Body Weight Change on Blood Pressure in a Japanese General Population with a Body Mass Index ≥ 22 kg/m. *Int Heart J.* 2019;60:1381-1386.
34. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y and Komuro I. Relation between the Updated Blood Pressure Classification according to the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines and Carotid Intima-Media Thickness. *Am J Cardiol.* 2019;124:396-401.
35. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y and Komuro I. Correction to: Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J Nephrol.* 2019;32:843-846.
36. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Daimon M, Morita H, Yatomi Y and Komuro I. Role of anemia and proteinuria in the development of subsequent renal function deterioration in a general population with preserved glomerular filtration rate: a community-based cohort study. *J Nephrol.* 2019;32:775-781.
37. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S and Komuro I. Alteration of Cardiac Performance and Serum B-Type Natriuretic Peptide Level in Healthy Aging. *J Am Coll Cardiol.*

ゲノム研究支援センター

センター長・教授

大須賀 穰

組 織

ゲノム医学研究支援センターは、医学部附属病院における先進的なゲノム医学研究の適正で円滑な実施を支援するために、2017年に設置された。ゲノム医学研究支援センターでは、大須賀穰教授のもと、がん、生活習慣病、難病、遺伝性疾患などを対象とし、庄嶋伸浩特任准教授などそれぞれの分野の専門家が(1)次世代シーケンサーを用いた大規模なゲノム配列解析、ゲノムインフォマティクス解析のパイプラインの構築、(2)疾患の発症に関与する遺伝的要因、疾患の病態機序の解明、(3)ゲノム情報と臨床情報の統合研究及び教育、(4)生活習慣病を主体とした各種疾患の感受性遺伝子及び治療反応性に関連する遺伝子の多型・変異解析、(5)これらに附帯する臨床情報のデータベース構築及び統合的データマイニング、を行っている。

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(Suzuki K, et al. *Nature Genetics*. 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。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(Mahajan A, et al. *Nature Genetics*. 50, 1505-1513, 2018)、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型糖尿病の遺伝的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。

バイオバンク・ジャパンや国内外のコホートと連携したゲノム研究にて、77,418人の2型糖尿病と356,122人の対照群からなる40万人規模の東アジア人集団のサンプルを用いた世界最大規模の糖尿病に関する全ゲノム関連解析を実施し、2型

糖尿病の発症リスクを高める 61 の遺伝子領域を新たに同定した (Spracklen CN, et al. Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals, *Nature* 582, 240-245, 2020)。

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、1,987 例の全ゲノムシーケンスや 300 例のメタボローム解析を実施し、データ解析を進めている。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。

院内におけるがんや難病に関するゲノム診療部会および expert panel や、当院と連携するがんゲノム医療関連の病院と WEB にて開催するゲノム医療カンファレンスにおける情報共有についてゲノム診療部と連携して実施した。

2 型糖尿病感受性領域研究におけるゲノムデータ Set3 (対照群 121,950 例、疾患群 18,688 例)、2 型糖尿病感受性領域研究におけるゲノムデータ Set4 (対照群 7,065 例、疾患群 2,483 例) について、科学技術振興機構のバイオサイエンスデータベースセンター NBDC (<https://humandbs.biosciencedbc.jp/hum0014-v18#diabet3>) にて公開して研究者間で共有した。

研究倫理支援室と協力して、研究課題「メタボリック・シンドローム関連疾患における個別化医療の実現」について、研究参加者への情報開示文書を作成して、オプトアウトを進めている。

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、日本医療研究開発機構 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

に協力して、論文として掲載された (Aizawa Y, et al. A proposal on the first Japanese practical guidance for the return of individual genomic results in research settings. *J Hum Genet.* 65, 251-261, 2020)。

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, et al. Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet.* 2019 Mar;51(3):379-386. doi:10.1038/s41588-018-0332-4. Epub 2019 Feb 4.
2. Inoue S, Hirota Y, Ueno T, Fukui Y, Yoshida E, Hayashi T, Kojima S, Takeyama R, Hashimoto T, Kiyono T, Ikemura M, Taguchi A, Tanaka T, Tanaka Y, Sakata S, Takeuchi K, Muraoka A, Osuka S, Saito T, Oda K, Osuga Y, Terao Y, Kawazu M, Mano H. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun.* 2019 Dec 19;10(1):5785. doi:10.1038/s41467-019-13708-y.
3. Yamada T, Lee CL, Liu WJ, Shojima N. Slow Weight Loss During Comprehensive Treatment and Worse Metabolic Control with Higher Weight Regain: A Trajectory Analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Dec; 27(12):1925-1926. doi:10.1002/oby.22655. Epub 2019 Nov 3.

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」）

谷口 香織（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せず、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。令和元年度は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「革新的先端研究開発支援事業インキュベータタイプ（LEAP）」に採択され、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。本講座は、3年目である本年度をもって終了する。

合同ミーティング

津和野町（島根県）にて島根大学とのサイエンスセミナーを開催した（令和元年7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4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：Study of the involvement of MIC in the pathological regulation of autoimmune diseases by AIM

Seiamak Bahram 教授（フランス・ストラスブール大学医学部）をお招きし、セミナーを開催した（令和2年1月）。Bahram 教授が発見し長年研究を進めている MHC Class I-related sequence (MIC)分子について、最新のデータとともにご紹介いただいた。

主な出版物

1. 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.* 2019 Jan;95(1):57-61.
2. 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.* 2019 May 8;68(2):147-158.
3. 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)。フリークォーター、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を推定された。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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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

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

伊藤准教授・太田助教は、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。

富井助教を中心に、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。

研究

伊藤准教授・太田助教を中心に、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・瘰癧防止材・食道狭窄防止材料・膝蓋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。

また富井助教を中心に、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。特に脳血管関門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。

出版物等

- (1) K. Mitsuhashi, P. Qi, A. Takahashi, S. Ohta, and T. Ito, "Prevention of postoperative peritoneal adhesions in rats with sidewall defect-bowel abrasions using metal ion-crosslinked N-succinyl chitosan hydrogels", *Reactive and Functional Polymers* 2019 (145) 104374
- (2) P. Qi, Y. G. Zheng, S. Ohta, N. Kokudo, K. Hasegawa, T. Ito, "In situ fabrication of double-layered hydrogels via spray processes to prevent postoperative peritoneal adhesion", *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2019, (5), 4790-4798.
- (3) Y. Amano, S. Ohta, K. L. Sakura, T. Ito, "Pemetrexed-conjugated hyaluronan for the treatment of malignant pleural mesothelioma", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 138, 105008
- (4) Y. Oki, K. Kirita, S. Ohta, S. Ohba, I. Horiguchi, Y. Sakai, T. Ito, "Switching of cell proliferation/differentiation in thiol-maleimide clickable microcapsules triggered by in situ conjugation of biomimetic peptides", *Biomacromolecules*, 2019, (20), 2350-2359
- (5) S. Ohta, M. Matsuura, Y. Kawashima, X. Cai, M. Taniguchi, H. Okochi, Y. Asano, S. Sato, T. Ito, "Facile fabrication of PEG-coated PLGA microspheres via SPG membrane emulsification for the treatment of scleroderma by ECM degrading enzymes", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, (179), 453-461
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) Y. Amano, P. Qi, Y. Nakagawa, K. Kirita, 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.
- (11) 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（2019年4月まで）、
北條宏徳（2019年10月から）

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究し、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ポリウ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; *Regen Ther* 6, 100-107, 2017; *Int J Mol Sci.* 20(24). pii: E6324, 2019)。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ケージを開発し、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。

出版物等

1. Hojo H, Ohba S. Insights into Gene Regulatory Networks in Chondrocytes. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(24).
2. Kawata M, Mori D, Kanke K, Hojo H, Ohba S, Chung UI, et al. Simple and Robust Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells toward Chondrocytes by Two Small-Molecule Compounds. *Stem cell reports*. 2019;13(3):530-44.
3. Xuan F, Yano F, Mori D, Chijimatsu R, Maenohara Y, Nakamoto H, et al. Wnt/ β -catenin signaling contributes to articular cartilage homeostasis through lubricin induction in the superficial zone. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):247.
4. Fujinaga I, Yasuda T, Asai M, Chung UI, Katashima T, T. Sakai. Cluster growth in percolation process from diluted system. *Polymer Journal* 2019;52:289–297
5. Katashima T, Chung UI, and Sakai T. Mechanical Properties of Doubly Cross-linked Gels. *Polymer Journal*, 2019;51:851-859
6. Katashima T, Sakurai H, Chung UI, and Sakai T. Dilution effect on the cluster growth near the gelation threshold. *Nihon Reoroji Gakkaiishi*, 2019;47(2):61-66

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3名、大学院修士課程学生3名、外部研究生2名、企業派遣研究員1名、研究補助員1名など合わせて16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・細胞情報学教室も兼務している。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として、細胞膜の主要構成成分として、シグナル分子として、そして体表バリアとしても働く（脂質の4大機能）。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つの研究に関して一つを論文化し、一つの解析に注力した。

1) ヒト ES 細胞を用いた *in vitro* 試験系による環境毒性物質影響の解析法

ヒトでは決して実施できない胎児への環境化学物質の曝露実験を模倣した *in vitro* の試験系をヒト ES 細胞が神経細胞に分化する過程を利用することで新たに考案し、ダイオキシン曝露モデルでかつて行って実験の報告をまとめた。

2) アリールハイドロカーボン受容体 (Ahr) の生理的機能について

環境毒性の研究領域において長年有名な Ahr の欠損マウス (AhrKO) を用いたプロジェクトの過程で偶然に新しい表現型を発見した。

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 A₂ (PLA₂) 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

これまでに、脂肪細胞から分泌される sPLA₂-V と-IIE が肥満の調節に関わることを報告したが (Sato et al, *Cell Metab* 2014)、今年度は脂肪組織の M2 マクロファージに構成的に発現している sPLA₂-IID による新規代謝調節機構を解明した。sPLA₂-IID は脂肪組織において ω3 脂肪酸 (EPA, DHA) を供給し、ω3 脂肪酸受容体 GPR120 を介して 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して熱産生 (エネルギー消費) を高めることが判明した。このため、sPLA₂-IID の全身性およびマクロファージ特

異的欠損マウスでは肥満・インスリン抵抗性が増悪し、本欠損マウスに高 EPA 食を与えると正常に回復した。本成果は、熱産生の調節に関わる Thermogenic sPLA₂ の初めての発見である (Sato et al., *Cell Reports* 2020)。

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ことが判明した。さらに、PNPLA7 が絶食により発現誘導されること、その酵素活性が代謝産物である脂肪酸の誘導体 (アシル CoA) によりフィードバック阻害を受けること、PNPLA7 欠損マウスの肝臓ではメチオニンの代謝物である SAM が減少するためヒストンやゲノム DNA のメチル化が一部低下して遺伝子発現プロファイルが変化すること、PNPLA7 遺伝子プロモーター自体がメチル化を受けており、SAM の減少によりこのメチル化が解除されると PNPLA7 の発現が上昇することを見出した。本研究で発見したリン脂質分解経路は、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 PLA₂ ファミリーの新機能を提示するものである (投稿準備中)。

2) 循環器疾患

大動脈解離は脆弱化した大動脈壁の中膜が破断する疾患であり、突然死の原因となる。これまでに幾つかのマウス大動脈解離モデルが提案されてきたが、ヒト臨床を反映した簡便な胸部上行大動脈解離モデルは存在しなかった。山梨大学循

環器内科との共同研究を通じ、大動脈血管内皮細胞に高発現している sPLA₂-V の全身性及び血管内皮細胞特異的欠損マウスが Angiotensin II (AT-II) の短期間投与によりヒト臨床に類似した胸部上行大動脈解離を容易に発症することを発見した。sPLA₂-V は AT-II 刺激を受けた内皮細胞の膜リン脂質からオレイン酸とリノール酸を遊離した。これらの不飽和脂肪酸は血管平滑筋細胞の小胞体ストレスを緩和し、細胞外マトリックスを架橋する Lysyl oxidase (LOX) の発現を誘導して大動脈壁の安定化に寄与することが明らかとなった。sPLA₂-V 欠損マウスでは大動脈のオレイン酸、脂肪酸の遊離が低下するため LOX の発現が減少し、短期間の AT-II 投与だけで容易に大動脈解離を発症した。本欠損マウスに高オレイン酸食または高リノール酸食を与えると、これらの表現型が正常に回復した。さらに、ヒト大動脈解離の臨床検体を用いて本疾患と sPLA₂-V の関係を検証し、マウスの解析と矛盾しない結果を得た。オリーブ油を多く含む地中海食は血管の健康に良い影響を及ぼすと一般に言われているが、本研究成果はこの分子機序の一部を説明するものである (Watanabe et al., *J Biol Chem* 2020; 最優秀論文に選抜、掲載号の表紙として採用)。

3) 皮膚疾患

これまでの研究で、表皮に分布する sPLA₂-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)、iPLA₂ 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、PLA₂ 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 PLA₂ について、特に機能未知酵素 cPLA₂e

に着目して研究を進めた。cPLA₂e は表皮ケラチノサイトに発現しており、乾癬やアトピー性皮膚炎において発現が増加した。cPLA₂e 欠損マウスでは乾癬モデルが増悪した。cPLA₂e は、ホスファチジルコリンの sn-1 位の脂肪酸をホスファチジルエタノールアミンのアミノ基に転移する *N*-アシルトランスフェラーゼ活性を有し、これを通じて特殊な生理活性脂質である *N*-アシルエタノールアミン (NAE) の生成に関わることが明らかとなった。このことから、cPLA₂e は抗炎症性脂質である NAE の産生を介して乾癬にブレーキをかける役割を担うものと予想している。本研究は、これまであまり注目されていなかった脂質メディエーターである NAE の生合成経路とその生理的意義を *in vivo* で初めて証明したものである (投稿準備中)。

4) 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)。現在、アレルギー応答の変容を呈する他の複数の PLA₂ サブタイプ欠損マウスの解析について、アナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息に関わる新規脂質代謝の同定を進めている。その成果については論文準備状況も踏まえて順次報告したい。

5) 神経変性疾患と関連する新規脂質代謝経路

iPLA₂ ファミリーの一つである iPLA₂β (別名 PNPLA9 または PLA2G6) はパーキンソン病の原因遺伝子の一つである。今年度は順天堂大学との共同研究により、ショウジョウバエのパーキンソン病モデルを利用して、本酵素の作用機序を解明した。iPLA₂β は脳リン脂質の脂肪酸リモデリングを制御しており、本酵素の変異体を発現したハエではリン脂質の脂肪酸組成が短くなること、これによりシヌクレイン凝集が起りやすくなる

こと、この表現型は餌に正常鎖長の脂肪酸（リノール酸）を補充すると正常に回復することを見出した。本研究は長年不明であった PLA2G6 変異によるパーキンソン病発症の作用機序を明らかにしたものである（Mori et al, *PNAS* 2019）。

2. 環境因子による毒性発現機構の解明

1) ヒト ES 細胞を用いた *in vitro* 試験系による環境毒性物質の影響

ヒト ES 細胞を維持培養して大量に増殖した後、フィーダー細胞として用いた MEF をユニットグラビティで約 80%除去し、低接着型ラウンドボトムの 96 穴マルチプレートに 9000/well で播種して EB を 7 日間形成させた。その後マトリックスコートデッシュに播種して、アウトグロースを起こさせ、ニューラルロゼッタが確認できるまで培養した。再播種後に MAP2 陽性の神経突起が特徴的な細胞が多数分化した段階で、TH、MAP2、ヘキストの染色を行い画像解析した。その結果、曝露に用いた TCDD は TH 陽性細胞の出現率を予想に反して増加させることがわかった（Sarma et al., *Int J Mol Sci* 2019）。

2) Ahr の生理的機能について

環境毒性の研究領域では長年有名な Ahr の欠損マウス（AhrKO）を用いたプロジェクトの過程で偶然に新しい表現型を発見した。AhrKO マウスでは、肝線維化、妊孕性低下、免疫系異常などの表現型が報告されている。一方、Ahr の内因性リガンドはトリプトファン代謝物である FICZ や腸内フローラで生成される ITE などであり、Ahr はこれらリガンドと関連して Th17/Treg 分化を制御し、自己免疫疾患に関係していることが明らかにされている。約 10 週齢で AhrKO のみに軟便と下血が観察され、その後明瞭な脱肛を呈した。野生型と比較して、AhrKO マウスでは脾臓と腸間膜リンパ節の肥大、大腸の肥厚と粘膜固有層の著しい炎症性細胞浸潤が認められた。脾臓、腸間

膜リンパ節、大腸粘膜固有層ともに CD4+IL17+IFN γ -Th17 細胞が有意に増加していたのに対し、CD4+Foxp3+Treg 細胞には差はなかった。過去の報告で、Ahr 欠損マウスの脾臓細胞では Th17 分化が抑制されるとの報告があり、今回の所見とは異なる。また、肝線維症は明瞭な病変は発生しなかった。大腸内容物のメタゲノム解析では施設特有の細菌叢が存在した。今回我々の発見した AhrKO の表現型は、炎症性腸疾患における Ahr 機能不全さらには Ahr 内因性リガンドを産生する腸内細菌叢の変化が病態発生に関与していることを示している。

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い、1 名が博士課程、2 名が修士課程を修了した。

・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、生化学ゼミナール、生化学実習を担当するとともに、2 名のフリークォーター学生を指導した。

発表論文等

1. Mori A, Hatano T, Inoshita T, Shibafukushima K, Koinuma T, Meng H, Kubo SI, Spratt S, Cui C, Yamashita C, Miki Y, Yamamoto K, Hirabayashi T, Murakami M, Takahashi Y, Shindou H, Nonaka T, Hasegawa M, Okuzumi A, Imai Y, Hattori N. Parkinsin's disease-associated *iPLA₂-VIA*/PLA2G6 regulates neuronal functions and α -

- synuclein stability through membrane remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 116, 20689-20699, 2019.
- Jin F, Li X, Deng Y, Timilshina M, Huang B, Kim DY, Chang JH, Ichinose H, Baek SH, Murakami M, Lee YJ, Chang HW. The orphan nuclear receptor NR4A1 promotes FcεRI-stimulated mast cell activation and anaphylaxis by counteracting the inhibitory LKB1/AMPK axis. *Allergy* 74, 1145-1156, 2019.
 - Murakami M. Novel functions of phospholipase A₂s: Overview. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 763-765, 2019. (Review, Guest Editor)
 - Murakami M, Miki Y, Sato H, Murase R, Taketomi Y, Yamamoto K. Group IID, IIE, IIF and III secreted phospholipase A₂s. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 803-818, 2019. (Review, Guest Editor)
 - Hirabayashi T, Murakami M, Kihara A. The role of PNPLA1 in ω-O-acylceramide synthesis and skin barrier function. *Biochim. Biophys. Acta* 1864, 869-879, 2019. (Review, Guest Editor)
 - Sato H, Taketomi Y, Miki Y, Murase R, Yamamoto K, Murakami M. Secreted phospholipase PLA2G2D contributes to metabolic health by mobilizing ω-3 polyunsaturated fatty acids in white adipose tissue. *Cell Rep*. 31, 107579, 2020.
 - Watanabe K, Taketomi Y, Miki Y, Kugiyama K, Murakami M. Endothelial group V secreted phospholipase A₂ plays a protective role against aortic dissection. *J. Biol. Chem.* 295, 10092-10111, 2020. (Editors' Picks として選抜)
 - Toda K, Tsukayama I, Nagasaki Y, Yuka K, Tamenobu A, Ganeko N, Ito H, Kawakami Y, Takahashi Y, Miki Y, Yamamoto K, Murakami M, Yamamoto T. Red-kerneled rice proanthocyanidin inhibits arachidonate 5-lipoxygenase and decreases psoriasis-like skin inflammation. *Arch. Biochem. Biophys.* 689, 108307, 2020.
 - Sano Y, Toyoshima S, Miki Y, Taketomi Y, Ito M, Lee H, Saito S, Murakami M, Okayama Y. Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe osteoarthritis. *Asia Pac. Allergy*. 10, e21, 2020.
 - 嶋中雄太, 村上誠. リピドミクスから見えてきた酸化脂肪酸によるマスト細胞の制御機構. *医学のあゆみ*. 270 (5), 401-407, 2019
 - 村上誠. ホスホリパーゼ A₂ による代謝と疾患の制御. *医学のあゆみ*. 269 (13), 1024-1028, 2019
 - 武富芳隆, 村上誠. 脂質メディエーターとアレルギー. *実験医学*. 37 (10), 88-95, 2019
 - 村上誠. 脂質メディエーターが繋ぐ臓器連関と動的恒常性. *実験医学*. 37 (7), 149-155, 2019
 - 佐藤弘泰, 村上誠. 脂質メディエーターとイムノメタボリズム. *The Lipid*. 30 (2), 61-71, 2019
 - Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Fukami M, Hayashi Y, Mizuno K, Sato Y, Kojima Y, Ohsako S. Exploring disease-specific methylated CpGs in human male genital abnormalities by using MSD-AFLP. *J. Reprod. Dev*. 65(6):491-497. 2019.
 - Zong C, Hasegawa R, Urushitani M, Zhang L, Nagashima D, Sakurai T, Ichihara S, Ohsako S, Ichihara G. Role of microglial activation and neuroinflammation in neurotoxicity of acrylamide, an environmental soft electrophile. *Arch. Toxicol.* 93(7):2007-2019. 2019.
 - Sarma SN, Nagano R, Ohsako S. Tyroxine hydroxylase-positive neuronal cell population is increased by temporal dioxin exposure at early stage of differentiation from human embryonic stem cells. *Int. J. Mol. Sci.* 20(11): 2019.

動物資源学部門

教授

饗場 篤

准教授

葛西秀俊

助教

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。4名の教員の他、技術職員6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、2019年度末時点での利用登録者数は885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。2019年度は6回開催し、365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) 脆弱 X 症候群モデルマーモセットの作製

本部門では、精神疾患モデルマーモセットの樹立を目標に、独自に開発した自家移植法を用いて変異マーモセット作製を行っている。本年度は、高頻度で自閉症を発症する脆弱 X 症候群の原因遺伝子 *FMR1* を標的として、変異マーモセット作製を開始した。その結果、*FMR1* のコード領域に変異を持つ5匹の *FMR1* 変異マーモセットを得ることができた。5匹中3匹はフレームシフト変異を持ち、この方法で機能欠失型 *FMR1* 変異個体が得られることが明らかとなった。

2) 代謝型グルタミン酸受容体遺伝子の解析

代謝型グルタミン酸受容体1型 (mGluR1) および5型 (mGluR5) は共に三量体 G タンパク質 Gq ファミリーと共役し、一次構造も類似、共通

のリガンドに反応し、Group I mGluR を構成する。一方で、脳内の発現領域はお互いに排他的である。これら2種の mGluR が機能的に相同であるかどうかを検討するため、mGluR1 ノックアウトマウス (KO) に小脳プルキンエ細胞特異的に mGluR5 を発現するトランスジーン L7-mGluR5 を導入した mGluR5-レスキューマウスを作製・解析した。その結果、この動物では mGluR1 KO が示す小脳失調がレスキューされた。従って、小脳プルキンエ細胞での mGluR1 の機能は mGluR5 で代替できることが明らかとなった。

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。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統合失調症様の表現型を示した。さらに、1.5 Mb 領域や 1.4 Mb 領域をそれぞれ欠失する Del(1.5Mb)/+マウス、Del(1.4Mb)/+マウスも作製し、網羅的な行動解析を行った。その結果、Del(1.5Mb)/+マウスはプレパルス抑制実験での異常や恐怖条件付けでの異常が認められ、Del(1.4Mb)/+マウスでは自発活動量の低下が認められた。

出版物等

1. Narushima M, Yagasaki Y, Takeuchi Y, Aiba A, Miyata M.
The metabotropic glutamate receptor sub-

type 1 regulates development and maintenance of lemniscal synaptic connectivity in the somatosensory thalamus.

PLoS One, 14(12), e0226820, 2019.

2. Kumita W, Sato K, Suzuki Y, Kurotaki Y, Harada T, Zhou Y, Kishi N, Sato K, Aiba A, Sakakibara Y, Feng G, Okano H, Sasaki E. Efficient generation of Knock-in/Knock-out marmoset embryo via CRISPR/Cas9 gene editing.
Sci Rep, 9(1), 12719, 2019.
3. Ueyama T, Sakuma M, Nakatsuji M, Uebi T, Hamada T, Aiba A, Saito N. Rac-Dependent Signaling from Keratinocytes Promotes Differentiation of Intradermal White Adipocytes.
J Invest Dermatol, 140(1), 75-84, 2019.
4. Ogonuki N, Abe Y, Kurotaki YK, Nakao K, Aiba A, Sasaki E, Ogura A. Birth of a marmoset following injection of elongated spermatid from a prepubertal male.
Mol Reprod Dev, 86(8), 928-930, 2019.
5. Nakao H, Kishimoto Y, Hashimoto K, Kitamura K, Yamasaki M, Nakao K, Watanabe M, Kano M, Kirino Y, Aiba A. mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is essential for the formation but not expression of associative eyeblink memory.
Sci Rep, 9(1), 7353, 2019.
6. Koebis M, Urata S, Shinoda Y, Okabe S, Yamasoba T, Nakao K, Aiba A, Furuichi T. LAMP5 in presynaptic inhibitory terminals in the hindbrain and spinal cord: a role in startle response and auditory processing.
Mol Brain, 12(1), 20, 2019.
7. 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, 9(1), 2799, 2019.

放射線分子医学部門

教授

宮川 清

准教授

細谷紀子

講師

榎本 敦

助教

Claudia Juliane Krause

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つて

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巢抗原の、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、がん精巢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・卵巣がんで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 α 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わるという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わるという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. Enomoto A, Fukasawa T, Tsumoto H, Karube M, Nakagawa K, Yoshizaki A, Sato S, Miura Y, Miyagawa K: Prevention of calpain-dependent degradation of STK38 by MEKK2-mediated phosphorylation. *Sci Rep* 9:16010, 2019.
2. Kato R, Miyagawa K, Yasuhara T: The role of R-loops in transcription-associated

- DNA double-strand break repair. *Mol Cell Oncol* 6:1542244, 2019.
3. 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* 110:1464-1479, 2019.
 4. 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* 14:e31-e34, 2019.
 5. Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A, Hiraishi Y, Sato J, Nagayama K, Ushiku T, Takai D, Nakajima J, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T: Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing. *Cancer Sci* 110:2652-2657, 2019.
 6. Gono W, Okuma H, Hayashi TY, Akahane M, Nakai Y, Tateishi R, Mizuno S, Suzuki Y, Mitsuda M, Matsuda K, Nakagawa K, Isayama H, Miyagawa K, Koike K, Abe O. Development of pancreatic cancer during observation for hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *Saudi J Gastroenterol* 25: 390-396, 2019.
 7. Ando M, Kobayashi H, Shinozaki-Ushiku A, Chikuda H, Matsubayashi Y, Yoshida M, Saito Y, Kohsaka S, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Yamasoba T: Spinal solitary fibrous tumor of the neck: Next-generation sequencing-based analysis of genomic aberrations. *Auris Nasus Larynx* S0385-8146(19)30932-0, 2019.

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

2019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~」)、バイオエンジニアリング専攻医工学概論1コマ(医療ITとAIの活用)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。2019年度は医学博士課程2名、医科学修士課程2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名が在籍した。

また、M3 Elective Clerkship では5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、厚生省 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. Hayakawa M, Imai T, Kawazoe Y, Kozaki K, Ohe K. Auto-Generated Physiological Chain Data for an Ontological Framework for Pharmacology and Mechanism of Action to Determine Suspected Drugs in Cases of Dysuria. *Drug Saf.* 2019 Sep; 42(9):1055-1069.
2. Kagawa R, Shinohara E, Imai T, Kawazoe Y, Ohe K. Bias of Inaccurate Disease Mentions in Electronic Health Record-based Phenotyping. *Int J Med Inform.* 2019 Apr;124:90-96.
3. Ishihara S, Fujiu K, Imai T. An analysis of one-shot screening methods of ECG with different types of 2-D CNN. *Journal of Neuroscience and Biomedical Engineering*, 2019, 1(1): 1-9.
4. 篠原恵美子, 河添悦昌, 今井 健, 大江和彦. 医学用語抽出のための文字列類似度. *医療情報学 39 (Suppl.):382-384*, 2019.
5. 滝澤雅美, 小川俊夫, 今井 健, 今村知明. ICD-11 における分類体系に関する一考察. *医療情報学 39 (Suppl.):272-275*, 2019.
6. 今井 健. 医療における AI 活用と ICD-11 導入による展望. *日本老年医学会誌*. 2019;56(3):242-247.
7. 今井 健, 古崎晃司, 浜本隆二, 高村大也, 市瀬龍太郎, 宗 未来, 升本浩紀. 医学医療における AI 応用. *医療情報学 39 (Suppl.): 33-35*, 2019.

医学教育学部門

教授

江頭正人

講師

孫 大輔

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。医学教育国際協力学部門は医学教育研究センターの部門の一つであり、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。

国際協力

2020年3月より、JICAが実施している「インドネシア国高等教育・職業教育にかかる情報収集・確認調査」に教員が、専門家として参加している。ただ、コロナ禍において、進捗は大きな影響を受け、現地赴任などもできないままに進行している。

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。国際保健学専攻においては医学教育国際協力学特論、公共健康医学専攻においては保健医療人材育成学および学習者評価学を開講している。

2019年度より複数の大学院生が所属するようになっており、毎週水曜日のゼミを通じた指導も行わ

れている。

研究

以下の分野におけるプロジェクトを推進している。

- (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。

出版物等

1. 大西弘高. Values-based practice と隠れたカリキュラム. 保健医療福祉連携. 2019; 12(2): 105-12.

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

戸部浩美

特任研究員

森崎真由美、Sofoklis Koudounas

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32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2名（Joan E. Haase氏：Holmquist Professor in Pediatric Oncology Nursing, Indiana University、Carolina D. Weller氏：Professor, Head of Wound Research Group, Monash University）を招聘し、後述のポストドクセミナーを開催した。

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2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288名が受講した。5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、4か国から20名が参加した。

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。

出版物等

1. Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Shiraishi M, Hanada N, Mori R. Guided imagery for treating hypertension in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; 4(4): CD011337
2. Abe M, Murayama R, et al. Ultrasonographic assessment of an induration caused by extravasation of a non-vesicant anti-cancer drug: A case report. Medicine, Medicine. 2019;98(14):e15043.
3. Kita S, Hayashi M, Umeshita K, Tobe H, Uehara N, Matsunaga M, Kamibepu K. Intimate partner violence and maternal child abuse: The mediating effects of mothers' postnatal depression, mother-to-infant bonding failure, and hostile

- attributions to children's behaviors. *Psychology of Violence*, 2020; 10(3), 279–289.
4. Soejima T, Sato I, Takita J, Koh K, Kaneko T, Inada H, Ozono S, Kamibeppu K. Do childhood cancer and physical late effects increase worries about future employment in adulthood? *Cancer Reports*, 2019; 2(3): e1175.
 5. Honda C, Naruse T, Tsuchiyia-ito R, Yamamoto N, Nagata S. Home Safety Practices to Prevent Child Injury and its Association with Family and Children's Daily Routines in Japan: A Cross-sectional Study. *Japan Journal of Nursing Science*, JJNS. 2020; 17(1): e12274.
 6. Dai M, Nakagami G, Sugama J, Kobayashi N, Kimura E, Arai Y, Sato A, Mercier G, Moffatt C, Murray S, Sanada H. The prevalence and functional impact of chronic edema and lymphedema in Japan: LIMPRINT Study. *Lymphat Res Biol*. 2019; 17(2):195-201.
 7. Takahashi T, Murayama R, Yabunaka K, Tanabe H, and Sanada H. Using Tablet-Type Ultrasonography to Assess Peripheral Veins for Intravenous Catheterization: A Pilot Study. *Journal of the Association for Vascular Access*. 2019 24(3) 1-6.
 8. Kitamura A, Yoshimura M, Nakagami G, Yabunaka K, Sanada H. Changes of tissue images visualised by ultrasonography in the process of pressure ulcer occurrence. *Journal Wound Care*. 2019;28(sup4):18-22.
 9. Matsumoto M, Tsutaoka T, Yabunaka K, H, a M, Yoshida M, Nakagami G, Sanada H. Development and evaluation of automated ultrasonographic detection of bladder diameter for estimation of bladder urine volume. *PLOS ONE*. 2019;14(9).
 10. Igarashi A, Matsumoto H, Takaoka M, Kugai H, Suzuki M, Yamamoto-Mitani N. Educational Program for Promoting Collaboration Between Community Care Professionals and Convenience Stores. *Journal of Applied Gerontology*. 2019.
 11. Noguchi-Watanabe M, Maruyama-Sakurai K, Yamamoto-Mitani N, Matsumoto Y, Yoshie S, Iijima K, Yamanaka T, Akishita M. A community-based program promotes interprofessional collaboration among home healthcare professionals: A non-randomized controlled study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2019;19(7):660-666.
 12. Kitamura A, Minematsu T, Nakagami G, Miyagaki T, Sasaki S, Hayashi C, Sanada H. Assessing subclinical inflammation by peroxidase detection in patients with pressure ulcers. *Journal of Wound Care*. 2019;28(9):586-91.
 13. Nakagami G, Gregory S, Kitamura A, Minematsu T, Akamata K, Suga H, Kurita M, Hayashi C, Sanada H. Rapid detection of biofilm by wound blotting following sharp debridement of chronic pressure ulcers predicts wound healing: A preliminary study. *International Wound Journal*. 2019; 17(1): 191-196.
 14. Matsumoto M, Yabunaka K, Yoshida M, Nakagami G, Miura Y, Okawa Y, Sugama J, Okada S, Ohta H, Sanada H. Improvement of constipation symptoms in an older adult patient by defecation care based on using a hand-held ultrasound device in home care settings: a case report. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*. 2020; 47(1): 75-78.
 15. Takahashi T, Minematsu T, Murayama R, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Catheter tips are a possible resource for biological study on catheter failure. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2019;13(5):280-287.
 16. Oe M, Sasaki S, Shimura T, Takaki Y,

- Sanada H. Effects of multi-layer silicone foam dressings for the prevention of pressure ulcers in high-risk patients: A randomized clinical trial. *Advances in Wound Care*. 2019. In press
17. Matsumoto M, Yoshida M, Yabunaka K, Nakagami G, Miura Y, Fujimaki S, Okawa Y, Sugama J, Okada S, Ohta H, Sanada H. Safety and efficacy of a defecation care algorithm based on ultrasonographic bowel observation in Japanese home-care settings: a single-case, multiple-baseline study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2020; 20(3): 187-194.
 18. Yonezawa, K., Haruna, M. Short-term skin problems in infants aged 0–3 months affect food allergies or atopic dermatitis until 2 years of age, among infants of the general population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15, 74.
 19. Yonezawa, K., Haruna, M. Validity of infant face skin assessment by parents at home. *Asian/Pacific Island Nursing Journal*. 2020; 4(4):128-134
 20. Hikita N, Haruna M, Matsuzaki M, Sasagawa E, Murata M, Ariunaa Y, Oidovsuren O. Is high maternal body mass index associated with caesarean section delivery in Mongolia? A prospective observational study. *Asian / Pacific Island Nursing Journal*, 019; 4(3), 128-134.
 21. Hikita N, Haruna M, Matsuzaki M, Sasagawa E, Murata M, Ariunaa Y, Oidovsuren O. Factors associated with hypertension among men in darkhan-uul province, mongolia: a cross-sectional study. *Asian / Pacific Island Nursing Journal*. 2020;4(4):151-158
 22. Murayama R, Oya M, Abe-Doi M, Oe M, Komiyama C, Sanada H. Characteristics of subcutaneous tissues at the site of insertion of peripheral infusion in patients undergoing paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Drug Discoveries & Therapeutics*.2019;13(5):288-293.
 23. Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, Sanada H. Incidence, risk factors, and assessment of induration by ultrasonography after chemotherapy administration through a peripheral intravenous catheter. *Japan Journal of Nursing Science*. 2020; e12329
 24. Tobe H, Sakka M, Kamibeppu K. The efficacy of a resilience-enhancement program for mothers in Japan based on emotion regulation: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychology*, 2019;7(1):69.
 25. Takemura Y, Kunie K, Ichikawa N. The effect of work environment on burnout among nurse directors: a cross sectional study. *Journal of Nursing Management*. 2020; 28: 157–166.
 26. Takahashi T, Murayama R, Abe-Doi M, Miyahara-Kaneko M, Kanno C, Nakamura M, Mizuno M, Komiyama C, Sanada H. Preventing peripheral intravenous catheter failure by reducing mechanical irritation. *Scientific Reports*. 2020;10(1550).
 27. Oe M, Tsuruoka K, Ohashi Y, Takehara K, Noguchi H, Mori T, Yamauchi T, Sanada H. Prevention of diabetic foot ulcers using a self-monitoring device smartphone and mobile thermography : Case study. *Journal of Wound Care*. 2020. In press
 28. Tamai N, Minematsu T, Maeda T, Yabunaka K, Sanada H. The relationship between skin ultrasound images and muscle damage using skin blotting in wheelchair basketball athletes. *Spinal Cord*. 2020. In press
 29. Nakagami G, Morita K, Matsui H, Yasunaga H, Fushimi K, Sanada H. Association between pressure injury status

-
- and hospital discharge to home: A retrospective observational cohort study using a national inpatient database. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2020;2(2):38–50.
30. Matsumoto M, Tsutaoka T, Nakagami G, Tanaka S, Yoshida M, Miura Y, Sugama J, Okada S, Ohta H, Sanada H. Deep learning-based classification of rectal fecal retention and property using ultrasound images in older adult patients. *Japan Journal of Nursing Science*. 2020. In press
31. Oe M, Rie YR, Defa A, i, Suriadi, Sakai Y, Imran, Takehara K, Nakagami G, Tamaki T, Sugama J, Sanada H. Validity of DMIST for monitoring healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2020. In press
32. Naruse T, Kitano Y, Matsumoto H, Nagata S. A Logic Model for Evaluation and Planning in an Adult Day Care for Disabled Japanese Old People. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(6), 2061;

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。

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、学術統計のセミナー、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、解剖図巻子本、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 (令和2年4月1日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	57,485	60,641	118,126	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	54,662	101,796	156,458	同 上
合計	112,147	162,437	274,584	同 上

受入冊数 (令和元年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	1,488	113	1,601	
雑誌 (製本)	834	17	851	
合計	2,322	130	2,452	

受入雑誌種類数 (令和2年4月1日現在)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	191	14	205	
寄贈・交換	359	17	376	
合計	550	31	581	

利用状況 (令和元年度)

1. 開館日数	269 日
2. 利用者総数	74,450 人
3. 一日平均利用者数	276 人/日
4. 貸出総冊数	17,145 冊
5. 一日平均貸出冊数	63 冊/日
6. 特別利用入館者総数	1,997 人

医学系研究科・医学部 国際交流室

教授

佐藤伸一

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、1) 国際教育交流、2) 国際学術・研究交流、3) 教育・研究活動、を行っている。2019年度の活動状況を報告する。

1. 国際教育交流

(1) 留学生のサポート

国際交流室では、留学生の各種奨学金の応募をサポートしている。また、大学からの推薦が必要な奨学金については、学内選考会を主催している。留学生の親睦のため、毎年春に医学研究教育棟カボ・ペリカーノで懇親会を開催しているが、新型コロナウイルス感染症流行のため、2019年度は開催しなかった。

東京大学附属病院での卒前の臨床研修 (Elective Clerkship) の希望にも当室にて対応している。2019年度は10名が本学附属病院で実習を行った。内訳は、ミュンヘン大学より3名、インペリアルカレッジ・ロンドンから1名、北京大学から2名、台湾大学から2名、イタリアのカリアリ大学から2名、であった。新型コロナウイルス感染症流行のため、2020年3月に実習中・実習予定であった2名は実習をキャンセルせざるを得なかった。

(2) 本学医学部学生および医学系研究科学生の海外留学に関する相談

国際交流室では、在学中の留学の相談を受け付け、情報提供や推薦状等の書類作成をし、留学先とのコミュニケーションのサポートをしている。特に、医学部最終学年の海外でのエレクトティブ・クラークシップの支援に力を入れている。東京大学医学部学は、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、シカゴ大学、台湾大学、シンガポール大学、ミュンヘン大学と1-2か月間の実習のための交換留学制度がある。各大学への派遣学生の選考を行い、留学準備をサポートした。2019年4-7月にペンシルバニア大学に1名、ジョンズホプキンス大学に2名、ミシガン大学に2名、台湾大学に3名、シンガポール大学に2名、ミュンヘン大学に1名を派遣した。また、IRCNと協働で、同年4-7月にハーバード大学に4名を1-2か月間の研究留学に派遣した。大学間の協定はないが、ハーバード大学での臨床実習1名、マヒドン大学での臨床実習1名、マサチューセッツ大学での臨床実習1名、カンボジアでの国際地域保健実習2名、トロント大学での臨床実習1名についても、留学を支援した。

(3) 卒業生の海外研修支援

国際交流室では、本学卒業生が、海外の大学院等に出願したり、海外での医師免許取得を申請したりする際の手続き作成をサポートしている。2019年度は、2名のMSPE (Medical Student Performance Evaluations) を作成した。

2. 国際学術・研究交流

2019年度は、ペンシルバニア大学との部局協定、ハワイ大学との部局覚書、イエテボリ大学との全学協定の更新を行った。

3. 教育・研究活動

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。

名西恵子は“Basic tools for Population/ Public Health Research”を担当した。

Joseph Green および名西は国際保健学専攻講師を兼任しており、大学院生の指導と国際保健に関する研究活動を行った。

A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. Women's overall satisfaction with health facility delivery services in Ghana: a mixed-methods study. *Trop Med Health*. 2019 Jul 5;47:41.

3. Okawa S, Win HH, Leslie HH, Nanishi K, Shibamura A, Aye PP, Jimba M. Quality gap in maternal and newborn healthcare: a cross-sectional study in Myanmar. *BMJ Glob Health*. 2019 Mar 19;4(2):e001078.
4. Okawa S, Win HH, Nanishi K, Shibamura A, Aye PP, Saw TN, Jimba M. Advice on healthy pregnancy, delivery, motherhood and information on non-communicable diseases in the maternal care programme in Myanmar: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Mar 30;9(3):e025186.
5. Nanishi K, Kitamura T. Do perinatal Care and Breastfeeding Prevent Mother-to-Infant Bonding Disorder? In: Kitamura T, Ohashi Y, editors. *Perinatal Bonding Disorders-Causes and Consequences*. Newcastle upon Tyne (UK): Cambridge Scholar Publishing; 2019. p.270-295.

発表論文

1. Okawa S, Gyapong M, Leslie H, Shibamura A, Kikuchi K, Yeji F, Tawiah C, Addei S, Nanishi K, Oduro AR, Owusu-Agyei S, Ansah E, Asare GQ, Yasuoka J, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. Effect of continuum-of-care intervention package on improving contacts and quality of maternal and newborn healthcare in Ghana: a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 Sep 11;9(9):e025347.
2. Adjei KK, Kikuchi K, Owusu-Agyei S, Enuameh Y, Shibamura A, Ansah EK, Yasuoka J, Poku-Asante K, Okawa S, Gyapong M, Tawiah C, Oduro AR, Sakeah E, Sarpong D, Nanishi K, Asare GQ, Hodgson

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100名以上が履修登録をしており、毎年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に紹介し、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。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。令和元年度は8名の学生が研究や学会発表のために渡航したが、令和2年3月に渡航を予定した5名の学生はコロナウイルス感染症の拡大のため渡航を中止した。また、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、令和元年度は14名がフェローシップの対象となったが、こちらもコロナウイルス感染症の拡大に伴い渡航を中止し、国内における先端医療等の実習に切り替えた。

東京大学 MD 研究者育成プログラムリトリート

令和2年2月15日、16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、54名が参加した。研究ポスターは英語で作成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。2019年度日本医学会総会と同時期に名古屋で開催された平成31年4月28日、29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、日本医学会総会からシンポジウム枠「基礎医学研究者・研究医は絶滅危惧種か？」を頂き、現在、第一線で活躍する MD 研究者の講演があった。

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、令和元年度は8月17日、18日に東京大学の主幹で、東京大学医学部鉄門記念講堂で開催された。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、新潟大学の参加があり、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（令和元年度）

履修生数：116名（内訳：3,4年生：73、5,6年生：43）

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：66回

研究発表会：3回

海外留学生・学会発表者数：8名

大坪フェロースイプ受賞者：14名

修了認定：2名（うち学部長賞1名、有馬聡記念
フェロースイプ受賞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」、特別展「私たちのこころの医学」を開催した。

なお、2017年8月21日から移転のため休館していたが、2019年4月18日に南研究棟1階にて再開館した。

2019年度の開館日数は263日、入場者数は16,570名で、開館からの入場者総数は143,701名となった。

運営の概要

開館時間は10時～17時。休館日は毎週水曜日、
年未年始（ただし、水曜が祝日の場合は開館）。入
館料は無料。

研究倫理支援室

室長 (教授/副医学部長)

南学正臣

副室長 (教授)

赤林朗

副室長 (准教授)

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。

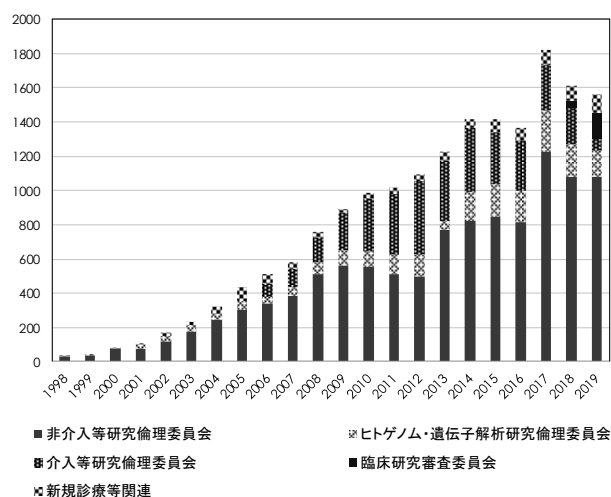
業務

- ・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（2019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 361 件、変更件数 908 件、SAE 報告等 26 件、認定臨床研究審査委員会 153 件、新規診療等関連 106 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、増加傾向である。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。

2019年度も毎月開催し合計 2,289 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)

江頭正人

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、プロフェッショナル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、2019年度の国内外の医学教育関連学会にて発表した。2020年度も引き続き発表を予定しており、かつ多施設連携研究へと発展の途上である。

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）

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。

わが国では厚生労働省（臨床研究法）や日本医学会等により、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

2019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、11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、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。

2019年4月から2020年3月までの間に利益相反アドバイザー室が利益相反アドバイザー機関委員会の事務局として取り扱った臨床研究課題（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、約1700件である。

東京医学会 第 2765 回～2778 回 集会一覧

第 2765 回 集会

日時：令和元年 5 月 29 日(水) 18:00～19:00

場所：附属病院入院棟 A 15 階 大会議室

演者：鳥羽 研二先生

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長特任補佐

演題：「認知症予防最近の話題」－日本でも年齢調整認知症有病率減少のきざし－

共催：老年病学、神経内科学、神経病理学、老年看護学

場所：附属病院南研究棟 鉄門臨床講堂

演者：Dr. Mark Hans Emanuel

University Medical Center Utrecht,
The Netherlands演題：The history and Introduction of
Hysteroscopic Morcellation; Evolution or
Revolution?

共催：産婦人科学教室

第 2766 回 集会

日時：令和元年 7 月 18 日(木) 16:30～18:00

場所：医学部 3 号館 1 階 N101 号室

演者：大浦 武彦先生

医療法人社団廣仁会褥瘡・創傷治療研究所
所長 北海道大学 名誉教授

演題：褥瘡治療のトピックス 褥瘡医療 20 年を振り返る

共催：老年看護学／創傷看護学分野

第 2769 回 集会

日時：令和元年 10 月 28 日(月) 18:00～19:00

場所：附属病院入院棟 A15 階 大会議室

演者：Prof. Shaf keshavjee

Shaf keshavjee MD MSc FRCS FACS
Surgeon-Chief, Sprott Department of
Surgery, UHNJames Wallace McCutcheon Chair in
SurgeryDirector, Toronto Lung Transplant
ProgramDirector, Latner Thoracic Research
LaboratoriesProfessor, Division of Thoracic Surgery &
Institute of Biomaterials and Biomedical
EngineeringVice Chair, Innovation, Department of
Surgery, University of Toronto.演題：Current Status and Future Directions of
Clinical Ex Vivo Lung Perfusion

共催：呼吸器外科学

第 2767 回 集会

日時：令和元年 9 月 19 日 (木) 17:00～18:00

場所：医学部 2 号館 3 階 大講堂

演者：Sankar Ghosh, Ph.D.

Columbia University, Department of
Microbiology & Immunology Chairman
and Silverstein and Hutt Family Professor
of Microbiology & Immunology演題：Micro-RNA mediated regulation of
inflammatory responses

共催：システム生理学

第 2770 回 集会

日時：令和元年 11 月 13 日(水) 18:00～19:00

場所：附属病院中央診療棟 II 7 階

病理部内カンファレンス室

第 2768 回 集会

日時：令和元年 9 月 10 日 (火) 18:00～19:00

演者：Priyanthi Kumarasinghe, MD
Clinical Professor
Pathology and Laboratory Medicine
University of Western Australia
Perth, Australia

演題：Review of WHO GI 2019

共催：人体病理学・病理診断学分野

第2771回 集会

日時：令和2年1月29日(水) 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. Budi Wiweko, MD, REI, MPH, Ph.D.
Professor of Department of Obstetrics and
Gynecology Indonesian Medical Education
and Research Institute Faculty of Medicine
Universitas Indonesia -Dr. Cipto
Mangunkusumo General Hospital Jakarta
-Indonesia

演題：Poor responder: The role of AMH and
Biological age beyond patient's hope

共催：産婦人科学教室

第2772回 集会

日時：令和2年2月7日(金) 18:30~19:30

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：三上 幹男先生
東海大学医学部専門診療学系産婦人科

演題：卵巣癌の予防、早期発見は可能なのか？

共催：産婦人科学教室

第2773回 集会

日時：令和2年2月10日(月) 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：鮫島 浩先生
宮崎大学医学部附属病院長
産婦人科主任教授

演題：子宮内細菌感染症に関連する脳障害と分娩時
胎児心拍数モニタリング

共催：産婦人科学教室

第2774回 集会

日時：令和2年2月12日(水) 18:00~19:00

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：竹下 俊行先生
日本医科大学産婦人科 教授

演題：着床前染色体異数性検査 (PGT-A) はわが国
の生殖医療に変革をもたらすか？

共催：産婦人科学教室

第2775回 集会

日時：令和2年2月20日(木) 17:00~18:30

場所：医学部教育研究棟2階 第1・2セミナー室

演者：Sotiris VANDOROS, PhD
Senior Lecturer (Associate Professor) in
Health Economics, King's College London
Adjunct Associate Professor, Harvard
University

演題：Economic Uncertainty and Health
Outcomes: Evidence from Suicides and
Motor Vehicle Collisions in the United
Kingdom and Japan

共催：公衆衛生学／健康医療政策学

第2777回 集会

日時：令和2年3月18日(水) 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：前田 長正先生
高知大学医学部産婦人科学講座 教授

演題：高知大学における小児脳性麻痺に対する臍帯
血治療研究の現状

共催：産婦人科学教室

第2778回集会

日時：令和2年3月30日(月) 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：小林 陽一先生
杏林大学医学部産婦人科 教授

演題：子宮内膜とともに

共催：産婦人科学教室

(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 140 卷 令和 2 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
