

東京医学

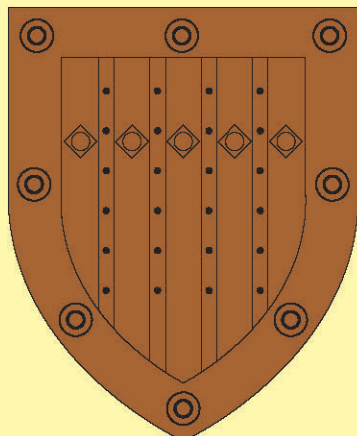
THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2022

Vol.144

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

令和3年度



共同編集 東京医学会・東京大学医師会・東京大学医学部

JOINTLY EDITED BY

THE TOKYO SOCIETY OF MEDICAL SCIENCES
THE UNIVERSITY OF TOKYO MEDICAL SOCIETY
THE UNIVERSITY OF TOKYO FACULTY OF MEDICINE

東京医学

Tokyo J. Med. Sci.

学術刊行物

はじめに

東京大学医学系研究科・医学部年報144巻（東京医学2022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余年の歴史を持ち、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4年10月

東京大学大学院医学系研究科長・医学部長 岡 部 繁 男

目 次

はじめに

沿革	1
組織図	4
職員名簿	12
人事異動	28
外国出張・海外研修	33

分子細胞生物学専攻

細胞生物学・解剖学講座

細胞生物学	34
生体構造学	36
細胞構築学	38
神経細胞生物学	41

生化学・分子生物学講座

分子生物学	44
細胞情報学	49
代謝生理化学	53

機能生物学専攻

生理学講座

統合生理学	56
細胞分子生理学	59
神経生理学	64

薬理学講座

細胞分子薬理学	67
システムズ薬理学	70

病因・病理学専攻

病理学講座

人体病理学・病理診断学	74
分子病理学	78

微生物学講座

微生物学	82
感染制御学	86

免疫学講座	
免疫学	92
生体物理医学専攻	
放射線医学講座	
放射線医学	97
医用生体工学講座	
システム生理学	101
生体情報学	106
生体機能制御学	109
統合ゲノム学	112
脳神経医学専攻	
基礎神経医学講座	
神経病理学	116
神経生化学	120
統合脳医学講座	
こころの発達医学	127
臨床神経精神医学講座	
精神医学	130
神経内科学	135
脳神経外科学	144
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
衛生学	154
公衆衛生学／健康医療政策学	157
法医学・医療情報経済学講座	
法医学	163
医療情報学／医療情報システム学	168
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学	172
呼吸器内科学	177
消化器内科学	182

生体防御腫瘍内科学講座

腎臓内科学／内分泌病態学	187
代謝・栄養病態学	193
血液・腫瘍病態学	201
アレルギー・リウマチ学	206
生体防御感染症学	209
ストレス防御・心身医学	213

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	216

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	219
-----------------------------	-----

小児医学講座

小児科学／発達発育学	228
小児外科学	233

加齢医学講座

老年病学／老化制御学	237
------------	-----

外科学専攻

臓器病態外科学講座

呼吸器外科学	244
心臓外科学	249
消化管外科学	256
肝胆膵外科学／人工臓器・移植外科学	260
泌尿器外科学	264
腫瘍外科学	272
血管外科学	277
乳腺・内分泌外科学	280

感覚・運動機能医学講座

皮膚科学	283
形成外科学	287
口腔顎顔面外科学	291
整形外科学	296
眼科学	311
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学（付・感覚運動神経科学）	315
リハビリテーション医学	323

生体管理医学講座

麻酔科学	327
救急科学	331

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.415]参照）	
精神保健学	335
生物統計学／疫学・予防保健学	341
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.415]参照）	
医療倫理学／健康増進科学	345

予防看護学講座

看護管理学／看護体系・機能学	348
家族看護学	352
地域看護学／行政看護学	354

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	357
母性看護学・助産学	361
精神看護学	364
老年看護学／創傷看護学	368

国際保健学専攻

国際社会医学講座

国際保健政策学	378
国際地域保健学	381

国際生物医科学講座

人類遺伝学	385
発達医科学	387
人類生態学	390
生物医化学	394

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.341]参照）	
社会予防疫学	397
臨床疫学・経済学	400
医療コミュニケーション学	411

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.335]参照）	
保健社会行動学／健康教育・社会学	415
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.345]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.157]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[P.168]参照）	
臨床情報工学	419
法医学・医事法学（法医学・医療情報経済学講座 法医学[P.163]参照）	
国際環境保健学	422

寄付講座

医療安全 AI 開発学講座	424
医療経済政策学	427
運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座	430
関節機能再建学（整形外科学[P.296]参照）	
骨・軟骨再生医療（ティッシュ・エンジニアリング部[P.622]参照）	
骨免疫学講座	434
コンピュータ画像診断学／予防医学講座	438
再生医療・細胞治療研究講座	442
在宅医療学講座	444
重症心不全治療開発講座	446
生物統計情報学講座	450
先進循環器病学講座	454
先進代謝病態学講座	459
先端臨床医学開発講座	462
総合放射線腫瘍学	464
肺高血圧先進医療研究学講座	468
分子構造・動態・病態学	474
免疫細胞治療学講座	479

社会連携講座

アドバンスト ナーシング テクノロジー講座	483
イートロス医学講座（ティッシュ・エンジニアリング部[P.622]参照）	
医用情報工学講座	486
医療品質評価学講座	488
次世代運動器イメージング学	492
次世代病理情報連携学講座	496
次世代プレシジョンメディシン開発講座	498
組織幹細胞・生命歯科学	501
糖尿病・生活習慣病予防講座	503
疼痛緩和病態医科学講座	506
認知症先進予防治療学講座	509
ヘルスサービスリサーチ講座	514

慢性腎臓病(CKD)病態生理学講座	523
網膜発生・疾患病態学	527
リポドミクス	531
ロコモ予防学講座	535
附属病院	539
診療科	
内科診療部門	
総合内科	
循環器内科 (循環器内科学[P.172]参照)	
呼吸器内科 (呼吸器内科学[P.177]参照)	
消化器内科 (消化器内科学[P.182]参照)	
腎臓内科・内分泌内科 (腎臓内科学・内分泌病態学[P.187]参照)	
糖尿病・代謝内科 (代謝・栄養病態学[P.193]参照)	
血液・腫瘍内科 (血液・腫瘍病態学[P.201]参照)	
アレルギー・リウマチ内科 (アレルギー・リウマチ学[P.206]参照)	
感染症内科 (生体防御感染症学[P.209]参照)	
脳神経内科 (神経内科学[P.135]参照)	
老年病科 (老年病学／老化制御学[P.237]参照)	
心療内科 (ストレス防御・心身医学[P.213]参照)	
外科診療部門	
一般外科	
胃・食道外科 (消化管外科学[P.256]参照)	
大腸・肛門外科 (腫瘍外科学[P.272]参照)	
肝・胆・膵外科 (肝胆膵外科学、人工臓器・移植外科学[P.260]参照)	
血管外科 (血管外科学[P.277]参照)	
乳腺・内分泌外科 (乳腺・内分泌外科学[P.280]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.260]参照)	
心臓外科 (心臓外科学[P.249]参照)	
呼吸器外科 (呼吸器外科学[P.244]参照)	
脳神経外科 (脳神経外科学[P.144]参照)	
麻酔科・痛みセンター (麻酔科学[P.327]参照)	
泌尿器科・男性科 (泌尿器外科学[P.264]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.219]参照)	
感覚・運動機能科診療部門	
皮膚科 (皮膚科学[P.283]参照)	
眼科 (眼科学[P.311]参照)	
整形外科・脊椎外科 (整形外科科学[P.296]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.315]参照)	
リハビリテーション科 (リハビリテーション医学[P.323]参照)	
形成外科・美容外科 (形成外科学[P.287]参照)	
口腔顎顔面外科・矯正歯科 (口腔顎顔面外科学[P.291]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.228]参照）

小児外科（小児外科学[P.233]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.219]参照）

精神神経科診療部門

精神神経科（精神医学[P.130]参照）

放射線科診療部門

放射線科（放射線医学[P.97]参照）

救急科診療部門

救急科（救急科学[P.331]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

輸血部（輸血医学[P.216]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.219]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.331]参照）

病理部 565

角膜移植部 569

無菌治療部 572

光学医療診療部 575

血液浄化療法部 578

感染制御部（感染制御学[P.86]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

こころの発達診療部 586

組織バンク 590

予防医学センター 591

緩和ケア診療部 595

災害医療マネジメント部 599

国際診療部 601

病態栄養治療センター 602

ゲノム診療部 609

バイオリソースセンター 612

臨床研究部門

臨床研究推進センター	614
ティッシュ・エンジニアリング部	622
医工連携部	626
ゲノム医学研究支援センター	631

運営支援組織

臨床研究ガバナンス部	634
------------	-----

診療運営組織

高度心不全治療センター	636
摂食嚥下センター	639
免疫疾患治療センター	642
地域医療連携センター	644
がん相談支援センター	645

疾患生命工学センター

分子病態医科学部門	647
構造生理学部門	649
医療材料・機器工学部門	653
臨床医工学部門	656
健康環境医工学部門	661
動物資源学部門	666
放射線分子医学部門	669
医工情報学部門	673

医学教育国際研究センター

医学教育学部門	676
医学教育国際協力学部門	677

グローバルナーシングリサーチセンター	679
医学のダイバーシティ教育研究センター	687
医学図書館	689
国際交流室	691
MD研究者育成プログラム室	693
健康と医学の博物館	696
研究倫理支援室	698
臨床実習・教育支援室	700
利益相反アドバイザー室	702

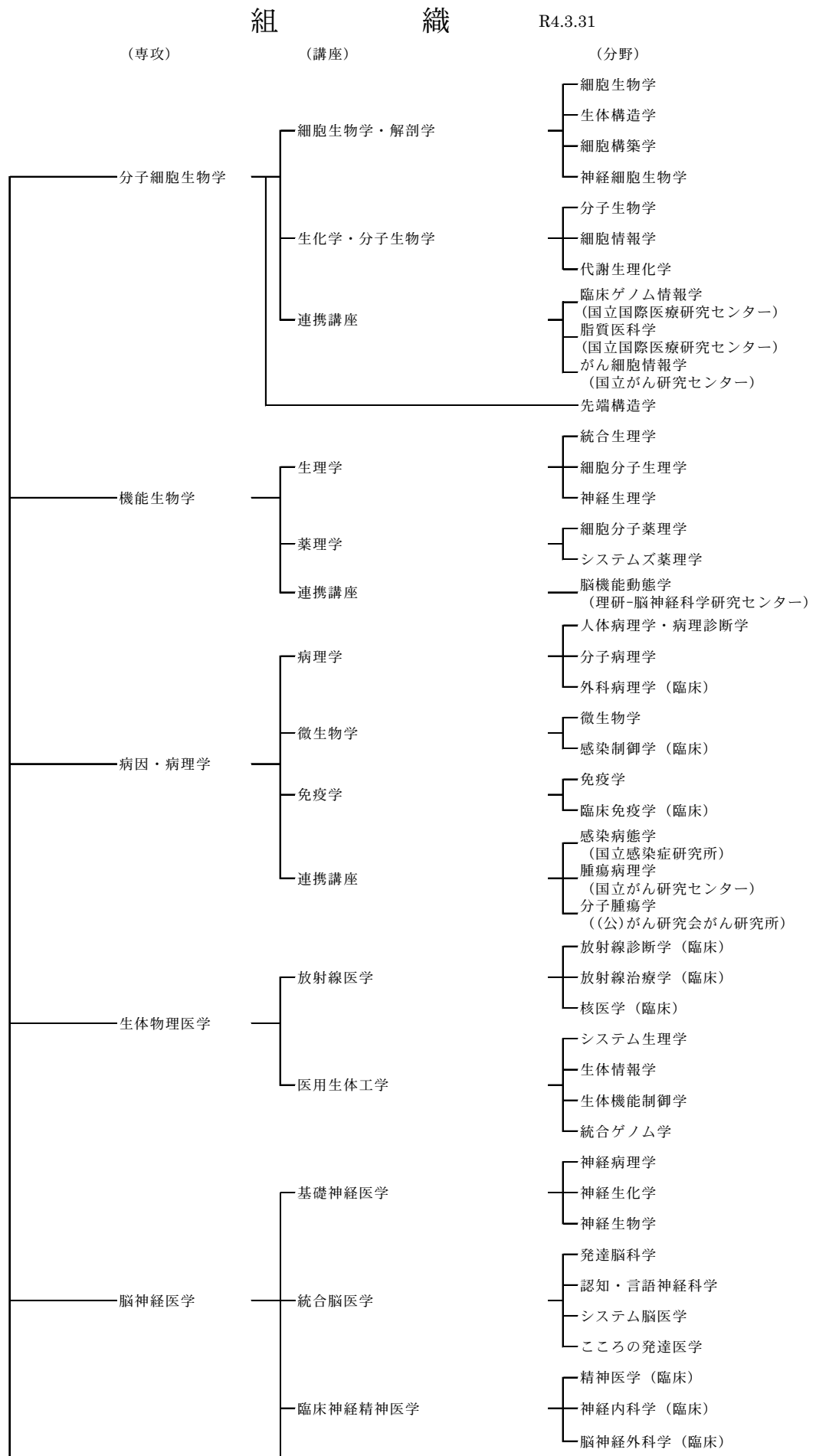
東京医学会 第2800回～2808回 集会一覧	704
-------------------------	-----

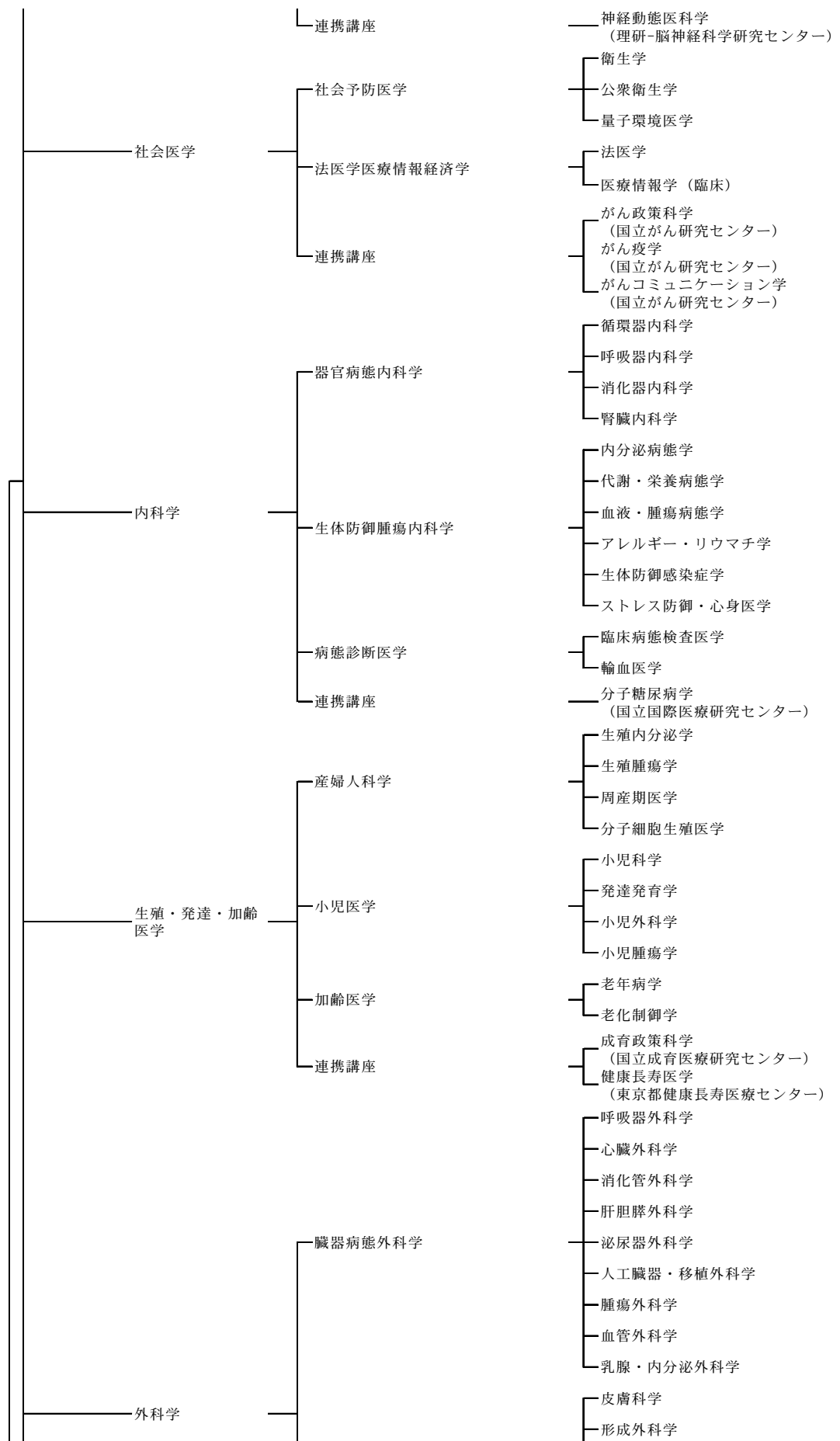
沿 革

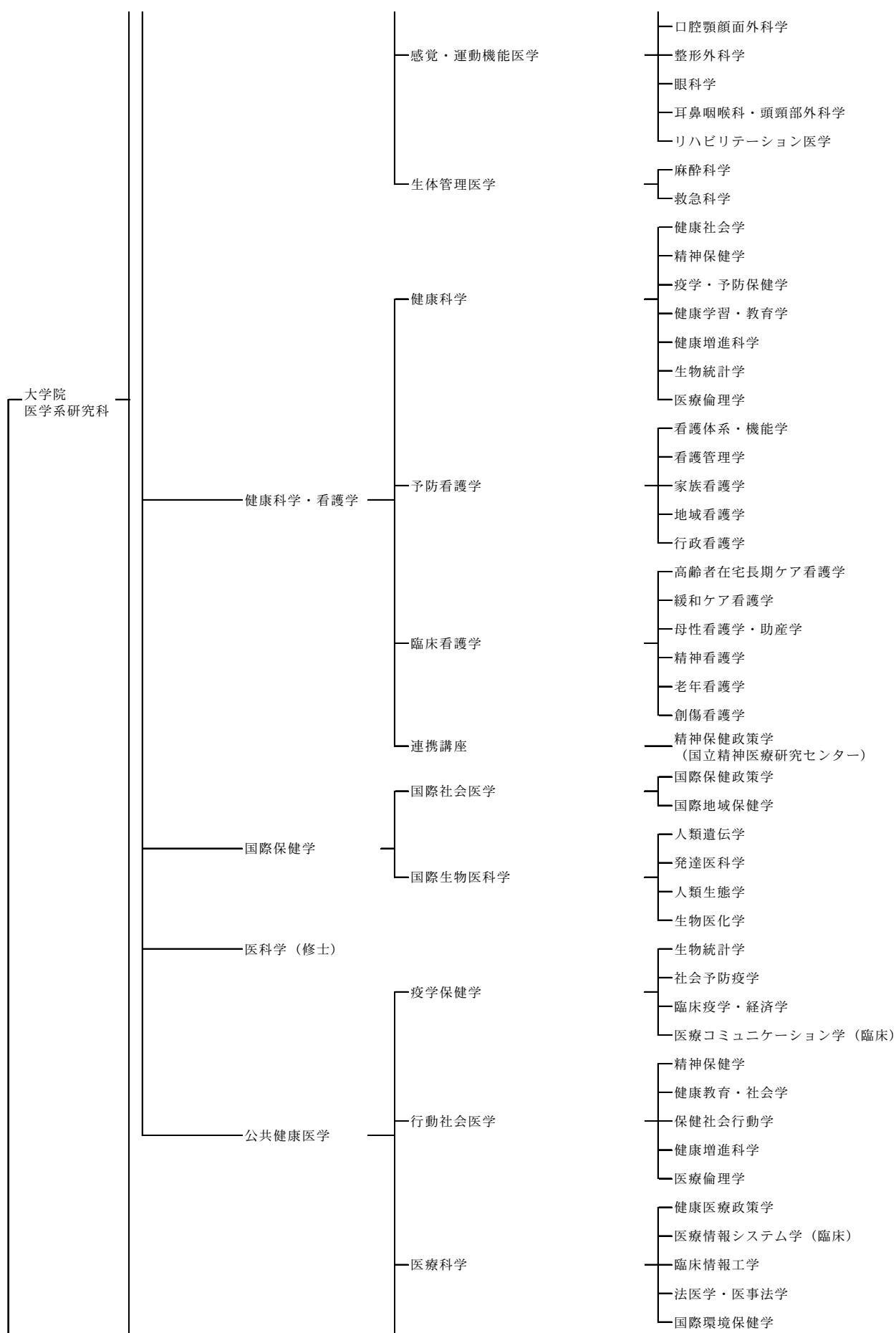
安政5年	(1858)	5月	江戸市中の蘭医83名の醸金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。
		11月	種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。
安政6年	(1859)	9月	種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。
万延元年	(1860)	10月	幕府直轄の種痘所となった。
文久元年	(1861)	10月	種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。
文久3年	(1863)	2月	西洋医学所は、医学所と改称された。
明治元年	(1868)	7月	医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて、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

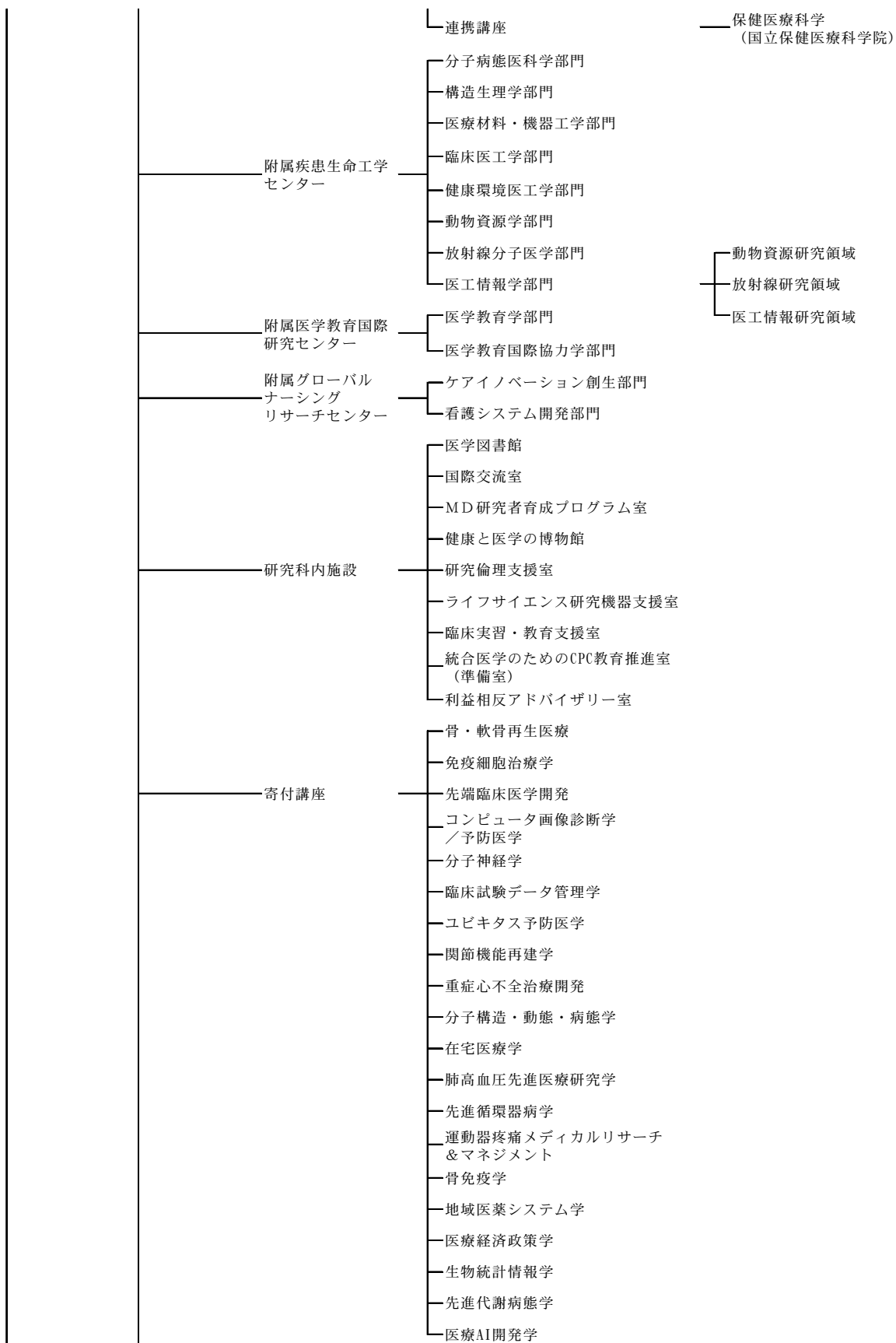
昭和33年 (1958)	4月	医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。
		5月 東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
昭和36年 (1961)	3月	医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。
		4月 医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
昭和40年 (1965)	4月	医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。
		衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。
		東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。
		医学系研究科に保健学専門課程が、設置された。
昭和41年 (1966)	9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

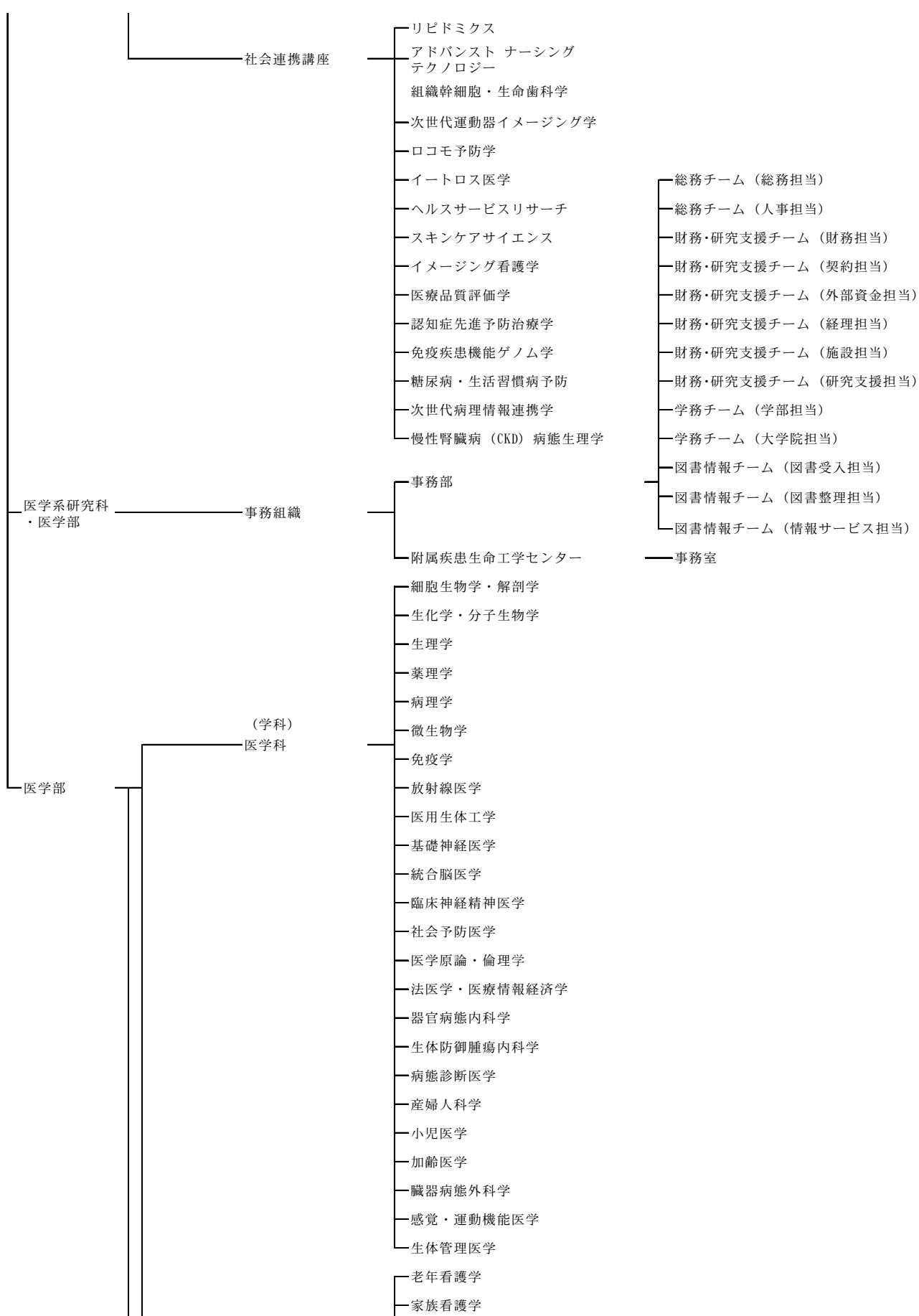
平成16年	(2004)	4月	東京大学は、国立大学法人東京大学となった。
平成17年	(2005)	3月	医学部教育研究棟（第2期）が竣工した。
平成19年	(2007)	4月	医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院（公共健康医学専攻）が設置された。
平成20年	(2008)	5月	東京大学医学部・医学部附属病院創立百五十年記念式典が挙行された。
平成22年	(2010)	4月	医学部健康科学・看護学科が、健康総合科学科となった。
平成23年	(2011)	1月	医学系研究科に健康と医学の博物館が、設置された。
平成24年	(2012)	4月	医学系研究科に研究倫理支援室が設置された。
平成25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。
令和2年	(2020)	4月	構造生命科学連携研究機構（連携研究機構）が設置された。
令和3年	(2021)	4月	医学系研究科に医学のダイバーシティ教育研究センターが設置された。

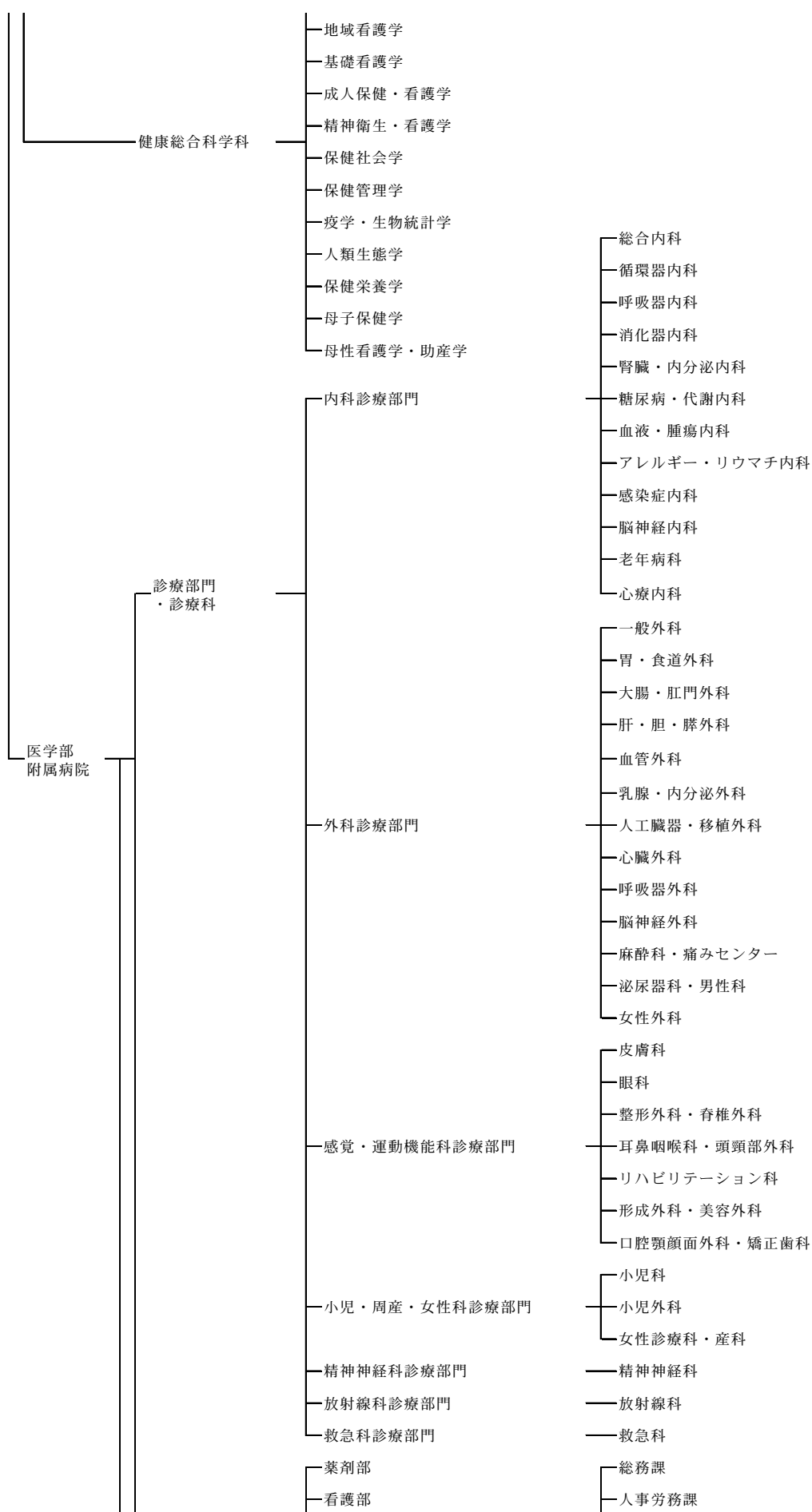


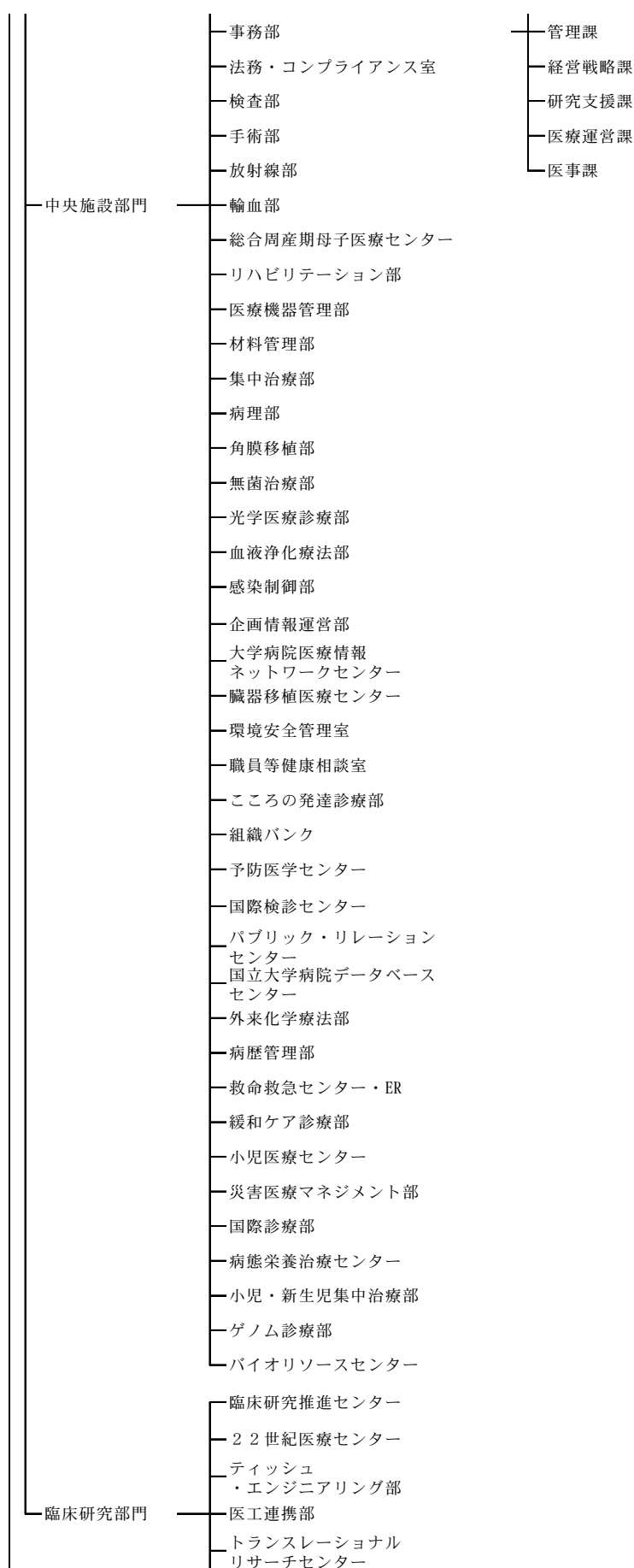


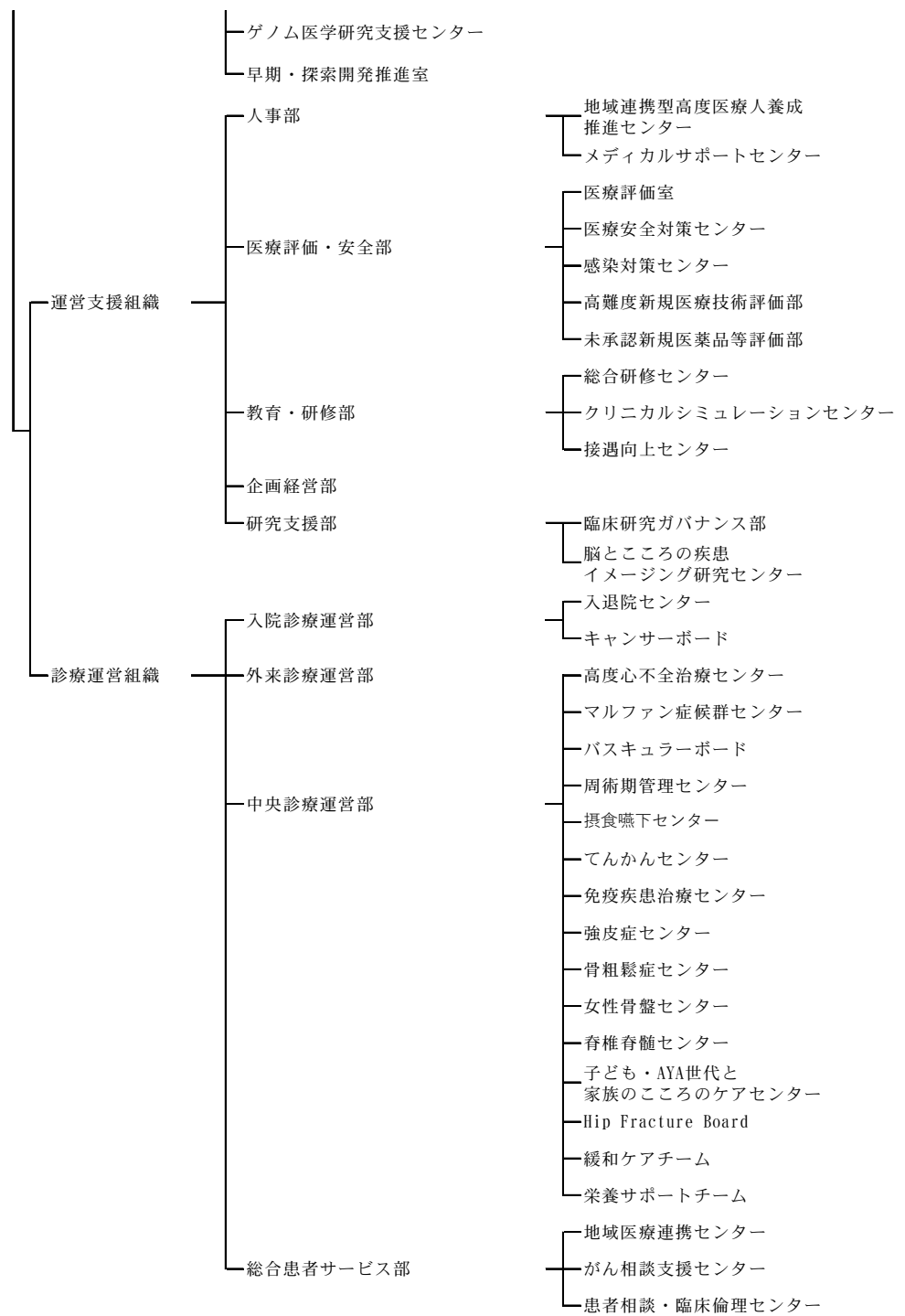












職 員 名 簿

令和4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	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	DANEV RADOSTIN STOYANOV		
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		吉 田 盛 史
細胞分子生理学	松 崎 政 紀		蝦 名 鉄 平
神経生理学	狩 野 方 伸		
薬理学講座			
細胞分子薬理学	廣 瀬 謙 造		浅 沼 大 祐
			並 木 繁 行
システムズ薬理学	上 田 泰 己		大 出 晃 士
連携講座			
脳機能動態学 (理化学研究所)	(委嘱) 上口裕之		
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	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 感染制御学（臨床）	畠 山 昌 則 森 屋 恭 爾		紙 谷 尚 子
免疫学講座 免疫学 臨床免疫学（臨床）	高 柳 広	新 田 剛	
連携講座 感染病態学 （国立感染症研究所） 腫瘍病理学 （国立がん研究センター） 分子腫瘍学 （(公)がん研究会がん研究所）	（委嘱）脇田隆字 （委嘱）中釜 斉 （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） 放射線治療学（臨床） 核医学（臨床）	阿 部 修	渡 谷 岳 行 山 下 英 臣 高 尾 英 正	花 岡 昇 平
医用生体工学講座 システム生理学 生体情報学 生体機能制御学 統合ゲノム学	（兼）宮 川 清 （兼）浦 野 泰 照 織 田 克 利	山 本 希美子 神 谷 真 子 牛 久 綾	
脳神経医学専攻 基礎神経医学講座 神経病理学 神経生化学 神経生物学 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	岩 坪 威 尾 藤 晴 彦		桑 原 知 樹 藤 井 哉
臨床神経精神医学講座 精神医学（臨床） 神経内科学（臨床） 脳神経外科学（臨床）	笠 井 清 登 戸 田 達 史 （兼）齊 藤 延 人	金 生 由紀子 神 出 誠 一 郎 安 藤 俊 太 郎 佐 竹 渉	田 中 將 太

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
連携講座 神経動態医科学 (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	石 川 俊 平 小 林 廉 毅	加 藤 洋 人 豊 川 智 之	
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 大 江 和 彦	槇 野 陽 介 脇 嘉 代	
連携講座 がん政策科学 (国立がん研究センター) がん疫学 (国立がん研究センター) がんコミュニケーション学 (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 藤 城 光 弘 南 學 正 臣		森 田 啓 行 田 中 剛 三 谷 明 久 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 岩 部 真 人 庄 田 宏 文 奥 川 周 吉 内 一 浩	正 本 庸 介
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 (国立国際医療研究センター)	(委嘱) 植木浩二郎		

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		永 松 健	
生殖腫瘍学		廣 田 泰	
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	加 藤 元 博	張 田 豊	
発達発育学		松 井 彦 郎	
小児外科学	藤 代 準		吉 田 真 理 子
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			
(国立成育医療研究センター)			
健康長寿医学	(委嘱)井上 聡		
(東京都健康長寿医療センター)			
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		秋 山 佳 之
人工臓器・移植外科学	(兼)長谷川 潔		金 子 順 一
腫瘍外科学	石 原 聡一郎	野 澤 宏 彰	
		川 合 一 茂	
血管外科学	(兼)石原聡一郎	保 科 克 行	
乳腺・内分泌外科学		田 辺 真 彦	
感覚・運動機能医学講座			
皮膚科学	佐 藤 伸 一	柴 田 彩	山 下 尚 志
形成外科学	岡 崎 睦	宮 本 慎 平	
口腔顎顔面外科学	星 和 人	西 條 英 人	
		椎 葉 正 史	
整形外科	田 中 栄	齋 藤 琢 寧	武 富 修 治
		大 島	

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
眼科学	相 原 一	加 藤 聡 本 庄 恵	伊 藤 伸 子 假 屋 太 郎
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	山 嵜 達 也	近 藤 健 二 檜 尾 明 憲	
リハビリテーション医学	緒 方 徹		
生体管理医学講座			
麻酔科学	内 田 寛 治		
救急科学	土 井 研 人		
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	(兼)川上 憲 人	(兼)大庭 幸 治	
疫学・予防保健学	(兼)松山 裕		佐 藤 伊 織
健康学習・教育学	(兼)橋本 英 樹		
健康増進科学			
生物統計学			
医療倫理学	(兼)赤林 朗	(兼)瀧本 禎 之	
予防看護学講座			
看護体系・機能学		(兼)武村 雪 絵	
看護管理学		武 村 雪 絵	
家族看護学	池 田 真 理		
地域看護学	(兼)山本 則 子		
行政看護学			柴 沼 晃
臨床看護学講座			
高齢者在宅長期ケア看護学	山 本 則 子	五十嵐 歩	
緩和ケア看護学	(兼)山本 則 子		
母性看護学・助産学	春 名 めぐみ		
精神看護学	(兼)川上 憲 人	宮 本 有 紀	
老年看護学	真 田 弘 美	仲 上 豪 二 朗	
創傷看護学	(兼)真田 弘 美		
連携講座			
精神保健政策学	(委嘱)金 吉 晴		
(国立精神・神経医療研究センター)			CHRIS NG FOOK SHENG
国際保健学専攻			
国際社会医学講座			
国際保健政策学	橋 爪 真 弘		
国際地域保健学	神 馬 征 峰		

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
国際生物医科学講座			
人類遺伝学	藤 本 明 洋		
発達医科学	MOI MENG LING	田 中 輝 幸	
人類生態学	梅 崎 昌 裕	小 西 祥 子	
生物医化学	野 崎 智 義	渡 邊 洋 一	
公共健康医学専攻			
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			鎌 田 真 光
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	(兼)小林廉毅	(兼)豊川智之	
医療情報システム学 (臨床)	(兼)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	(兼)槇野陽介	
国際環境保健学		KIM YOONHEE	
連携講座			
保健医療科学		(委嘱)福田 敬	
(国立保健医療科学院)			
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	原 田 香 奈 子	
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	

専攻・講座・分野	教 授	准 教 授	講 師
附属医学教育国際研究センター 医学教育学部門 医学教育国際協力学部門 附属グローバルナースングリサーチ センター 附属医学のダイバーシティ教育研究 センター 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)	江 頭 正 人 (館長・兼)康永秀生 (室長・兼)佐藤伸一 (室長・兼) 廣瀬謙造 (館長・兼)大江和彦 (室長・兼)南學正臣 (室長・兼)江頭正人	里 村 嘉 弘 上 竹 勇三郎 (室長)北 芳博	泉 谷 昌 志 大 西 弘 高 名 西 恵 子 KIPLER DAVID WAYNE ENE FLORENCE 菅 谷 佑 樹 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)秋下雅弘	(兼)庄田宏文	(兼)東 浩太郎
循環器内科	(兼)小室一成		(兼)森田啓行 赤 澤 宏 瀧 本 英 樹
呼吸器内科	(兼)長瀬隆英		(兼)田中 剛 (兼)三谷明久
消化器内科	(兼)藤城光弘		(兼)大塚基之 立 石 敬 介 建 石 良 介
腎臓・内分泌内科	(兼)南學正臣	(兼)槇田紀子	西 裕 志
糖尿病・代謝内科	(兼)山内敏正	(兼)岩部真人	庄 嶋 伸 浩
血液・腫瘍内科	(兼)黒川峰夫		(兼)正本庸介 森 田 剣
アレルギー・リウマチ内科	(兼)藤尾圭志	(兼)庄田宏文	原 田 広 顕
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)佐竹 渉	石 浦 浩 之 濱 田 雅
老年病科	(兼)秋下雅弘	(兼)小川純人	(兼)小島太郎 石 井 正 紀 東 浩 太 郎
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		八 木 浩 一
胃・食道外科	(兼)瀬戸泰之	(兼)野村幸世	(兼)高山利夫
大腸・肛門外科	(兼)石原聡一郎	(兼)野澤宏彰 (兼)川合一茂	佐々木 和人
肝・胆・膵外科	(兼)長谷川 潔	(兼)有田淳一	(兼)金子順一 石 沢 武 彰
血管外科	(兼)石原聡一郎	(兼)保科克行	高 山 利 夫
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
心臓外科	(兼)小野 稔	(兼)平田康隆	赤 松 延 久 山 内 治 雄
呼吸器外科	(兼)中島 淳		木 下 修

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
脳神経外科	(兼) 齊 藤 延 人		宮 脇 哲 國 井 尚 人
麻酔科・痛みセンター	(兼) 内 田 寛 治		(兼) 伊 藤 伸 子 森 芳 映 河 村 岳 朝 元 雅 明
泌尿器科・男性科	(兼) 久 米 春 喜		(兼) 秋 山 佳 之 佐 藤 悠 佑 山 田 雄 太 熊 澤 恵 一
女性外科 感覚・運動機能科診療部門 皮膚科	(兼) 大 須 賀 穰 (兼) 佐 藤 伸 一	(兼) 柴 田 彩	(兼) 山 下 尚 志 吉 崎 歩 住 田 隼 一 宮 川 卓 也 小 畑 亮 澤 村 裕 正 (兼) 宮 井 尊 史 白 矢 智 靖 齋 藤 瞳 乾 洋 松 本 卓 巳 小 林 寛 菊 田 周 齊 藤 祐 毅 藤 本 千 里
眼科	(兼) 相 原 一	(兼) 加 藤 聡 (兼) 本 庄 恵	
整形外科・脊椎外科	(兼) 田 中 栄	(兼) 齋 藤 琢 (兼) 大 島 寧	
耳鼻咽喉科・頭頸部外科	(兼) 山 唄 達 也	(兼) 近 藤 健 二 (兼) 檜 尾 明 憲	
リハビリテーション科 形成外科・美容外科 口腔顎顔面外科・矯正歯科	(兼) 緒 方 徹 (兼) 岡 崎 睦 (兼) 星 和 人	(兼) 宮 本 慎 平 (兼) 西 條 英 人	大 久 保 和 美 末 永 英 之 阿 部 雅 修
小児・周産・女性科診療部門 小児科	(兼) 加 藤 元 博	(兼) 張 田 豊 (兼) 松 井 彦 郎	犬 塚 亮 神 田 祥 一 郎
小児外科	(兼) 藤 代 準		(兼) 吉 田 真 理 子 高 澤 慎 也
女性診療科・産科	(兼) 大 須 賀 穰	(兼) 甲 賀 か を り (兼) 平 池 修	入 山 高 行 森 繭 代

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
精神神経科診療部門		(兼)永松 健	鶴 賀 哲 史 曾 根 献 文
精神神経科	(兼)笠井清登	(兼)神出誠一郎 (兼)安藤俊太郎	榊 原 英 輔
放射線科診療部門			
放射線科	(兼)阿部 修	(兼)山下英臣 (兼)高尾英正 (兼)渡谷岳行	(兼)花岡昇平 片 野 厚 人 雨 宮 史 織
救急科診療部門			
救急科	(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	(兼)蔵野 信	大 門 雅 夫 渡 邊 広 祐 代 田 悠一郎 佐 藤 雅 哉 村 越 智 齋 藤 祐 平 五ノ井 渉
手術部	深 柄 和 彦		
放射線部	(兼)阿部 修		
輸血部	(兼)岡崎 仁		
総合周産期母子医療センター	(兼)大須賀 穰	原田 美由紀	坊 垣 昌 彦 鹿 嶋 晃 平 藤 原 清 香
リハビリテーション部	(兼)緒方 徹		
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)土井研人		
病理部	(兼)牛久哲男		田中 麻理子
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
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 山 田 大 介 原 田 壮 平
感染制御部	(兼)森屋恭爾	(兼)脇 嘉代	新 秀 直 横田 慎一郎
企画情報運営部	(兼)大江和彦		

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
大学病院医療情報ネットワークセンター 臓器移植医療センター 環境安全管理室 職員等健康相談室 こころの発達診療部 組織バンク 予防医学センター パブリック・リレーションセンター 外来化学療法部 病歴管理部 救命救急センター・E R 緩和ケア診療部 小児医療センター 災害医療マネジメント部 国際診療部 病態栄養治療センター 小児・新生児集中治療部 (附属病院マネジメント領域) ゲノム診療部 臨床研究推進センター 22世紀医療センター ティッシュ・エンジニアリング部 医工連携部 トランスレーショナルリサーチセンター ゲノム医学研究支援センター 早期・探索開発推進室 人事部 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 医療評価室 医療安全対策センター 感染対策センター 教育・研修部 総合研修センター 接遇向上センター 企画経営部 研究支援部 臨床研究ガバナンス部	(兼)木内 貴 弘 (兼)中 島 淳 (兼)笠 井 清 登 (兼)大須賀 穰 (兼)宮 川 清 (兼)大江 和 彦 (兼)土 井 研 人 (兼)高 橋 尚 人 (兼)土 井 研 人 高 橋 尚 人 (兼)織 田 克 利 森 豊 隆 志 (兼)大須賀 穰 (兼)星 和 人 (兼)小 野 稔 (兼)小 室 一 成 (兼)大須賀 穰 (兼)岩 坪 威 (兼)矢 富 裕 (兼)森 屋 恭 爾 (兼)山 唄 達 也 (兼)江 頭 正 人 (兼)中 島 淳 (兼)大須賀 穰	(兼)奥 原 剛 佐 藤 雅 昭 (兼)山 本 知 孝 (兼)金生由紀子 (兼)田 村 純 人 山 道 信 毅 石 神 浩 徳 住 谷 昌 彦 田 村 純 人 窪 田 直 人 丸 山 達 也 (兼)山 本 知 孝 山 本 知 孝	齋 藤 朗 (兼)新 秀 直 松 原 全 宏 阿 部 博 昭 間 田 千 晶 山 田 秀 臣 伊地知 秀 明 安 東 治 郎 (兼)山 内 治 雄 小 栗 岳 森 崎 裕 木 村 光 利

診療科・診療部等	教 授	准 教 授	講 師
入院診療運営部	(兼)久米春喜		(兼)森崎 裕
入退院センター			
がんセンター	(兼)宮川 清		
外来診療運営部	(兼)宮川 清		
中央診療運営部		(兼)住谷昌彦	
免疫疾患治療センター		神田 浩子	
高度心不全治療センター		波多野 将	
バスキュラーボード		(兼)保科克行	
周術期管理センター	(兼)内田寛治	上羽 瑠美	
摂食嚥下センター			
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			(兼)小島太郎
総合患者サービス部	(兼)大須賀 穰		
地域医療連携センター		(兼)住谷昌彦	
がん相談支援センター		(兼)野村幸世	

寄付講座

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
医療AI開発学講座		河 添 悦 昌	
骨・軟骨再生医療講座		疋 田 温 彦	小 俣 康 徳
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	吉 川 健 啓	
関節機能再建学講座	茂 呂 徹		
重症心不全治療開発講座		網 谷 英 介	
分子構造・動態・病態学講座			
肺高血圧先進医療研究学講座		池 田 祐 一	
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	
骨免疫学講座		岡 本 一 男	
地域医療システム学講座	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		野 村 尚 吾
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
臨床試験データ管理学講座			
再生医療・細胞治療研究講座		常 徳 華	
総合放射線腫瘍学講座		中 川 恵 一	

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	小 田 吉 哉		徳 岡 涼 美
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	
イメージング看護学講座		玉 井 奈 緒	
医療品質評価学講座	宮 田 裕 章	隈 丸 拓	
認知症先進予防治療学講座		若 林 朋 子	
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		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 眞		浅 輪 幸 世
次世代運動器イメージング学		谷 口 優 樹	土 肥 透
イートロス医学講座		米 永 一 理	大 野 幸 子 大 渡 邊 林 治
ロコモ予防学講座	吉 村 典 子		
次世代プレシジョンメディシン開発講座		鹿 毛 秀 宣	国 田 朱 子
疼痛・緩和病態医科学講座		長谷川麻衣子	
網膜発生・疾患病態学講座	渡 邊 す み 子		
医用情報工学		金 太 一	

運営費交付金（医学部附属病院）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
臨床研究の監査体制とガバナンスの強化	森 谷 純 治		
国際検診業務			飯 塚 陽 子
外来化学療法安全性向上に関する研究			石 垣 和 祥

大学教育再生戦略推進費（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）

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			室 野 浩 司

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

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

預かり補助金（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
医療データ人材育成拠点形成事業「医療リアルワールドデータ活用人材育成事業」			岡 田 昌 史

受託研究費（JST・ERATO）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
細胞内分解ダイナミクスプロジェクト		齊 藤 知 恵 子	本 田 郁 子
R2-R7JST ERATO 上田（協働実施経費）		南 陽 一	

受託研究費（AMED）

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
画像・バイオマーカー縦断コホート研究によるプレクリニカルアルツハイマー病進行 機序の解明			新 美 芳 樹

共同研究費

所 属	特 任 教 授	特任准教授	特 任 講 師
AI スマートナーシングシステム研究		成 瀬 昂	森 田 光 治 良

寄附金

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

※令和4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（令和3年4月1日～令和4年3月31日）

区 分	氏 名	発令日	新 職 名 等	旧 職 名 等
配 置 換	小林 廉毅	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学教授	東京大学大学院医学系研究科 健康医療政策学教授
配 置 換	大江 和彦	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 医療情報学教授	東京大学大学院医学系研究科 医療情報システム学教授
採 用	石神 浩徳	3.4.1	東京大学医学部附属病院 外来化学療法部准教授	東京大学医学部附属病院 外来化学療法部特任講師
昇 任	山下 英臣	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 放射線治療学准教授	東京大学大学院医学系研究科 放射線治療学講師
昇 任	里村 嘉弘	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 附属医学のダイバーシティ教育研 究センター准教授	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師
昇 任	佐藤 雅昭	3.4.1	東京大学医学部附属病院 臓器移植医療センター准教授	東京大学医学部附属病院 呼吸器外科講師
昇 任	上羽 瑠美	3.4.1	東京大学医学部附属病院 摂食嚥下センター准教授	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教
所属変更	榎野 陽介	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 法医学准教授	東京大学大学院医学系研究科 法医学・医事法学准教授
所属変更	豊川 智之	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学准教授	東京大学大学院医学系研究科 健康医療政策学准教授
採 用	桑原 知樹	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学講師	東京大学大学院医学系研究科 特任講師
配 置 換	花岡 昇平	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 放射線診断学講師	東京大学医学部附属病院 放射線科講師
昇 任	三谷 明久	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師	東京大学保健・健康推進本部 助教
昇 任	藤本 千里	3.4.1	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教
採 用	高澤 慎也	3.4.1	東京大学医学部附属病院 小児外科講師	群馬県立小児医療センター 小児外科部長
採 用	東 浩太郎	3.4.1	東京大学医学部附属病院 老年病科講師	東京都健康長寿医療センター 研究員
昇 任	五ノ井 渉	3.4.1	東京大学医学部附属病院 放射線部講師	東京大学医学部附属病院 放射線科助教

区 分	氏 名	発令日	新 職 名 等	旧 職 名 等
昇 任	小 栗 岳	3. 4. 1	東京大学医学部附属病院 トランスレーショナルリサーチセ ンター講師	東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター助教
昇 任	宮 川 卓也	3. 4. 1	東京大学医学部附属病院 皮膚科講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科助教
昇 任	朝 元 雅明	3. 4. 1	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター助教
配 置 換	安 藤 俊太郎	3. 4. 16	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師	東京大学大学院医学系研究科 精神医学講師
昇 任	田 中 將太	3. 4. 16	東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講師	東京大学医学部附属病院 脳神経外科助教
昇 任	片 野 厚人	3. 4. 16	東京大学医学部附属病院 放射線科講師	東京大学医学部附属病院 放射線科助教
辞 職	成 瀬 昂	3. 4. 30	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 地域看護学講師
辞 職	辛 正 廣	3. 4. 30	帝京大学医学部附属病院 主任教授	東京大学医学部附属病院 脳神経外科講師
昇 任	阿 部 博昭	3. 5. 1	東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部講師	東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部助教
昇 任	國 井 尚人	3. 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	榊 原 英輔	3. 5. 1	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師	東京大学医学部附属病院 精神神経科助教
配 置 換	古 田 寿宏	3. 5. 16	東京大学医科学研究所附属病院 講師	東京大学医学部附属病院 放射線科講師
辞 職	脇 裕 典	3. 5. 31	秋田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 代謝・栄養病態学准教授
辞 職	立 石 陽子	3. 5. 31	横浜市立市民病院担当部長	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学講師
昇 任	柴 田 彩	3. 6. 1	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学准教授	東京大学医学部附属病院 皮膚科講師
昇 任	檜 尾 明憲	3. 6. 1	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	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師
昇 任	松 井 彦郎	3. 6. 1	東京大学大学院医学系研究科 発達発育学准教授	東京大学医学部附属病院 小児科講師
配 置 換	藤 本 千里	3. 6. 1	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師

区 分	氏 名	発令日	新 職 名 等	旧 職 名 等
昇 任	安藤俊太郎	3. 6. 16	東京大学大学院医学系研究科 精神医学准教授	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師
昇 任	吉田 盛史	3. 6. 16	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
採 用	藤城 光弘	3. 7. 1	東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学教授	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
配 置 換	庄田 宏文	3. 7. 1	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師	東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学講師
昇 任	雨宮 史織	3. 7. 1	東京大学医学部附属病院 放射線科講師	東京大学医学部附属病院 放射線科助教
採 用	池田 真理	3. 8. 1	東京大学大学院医学系研究科 家族看護学教授	東京女子医科大学看護学部教授
昇 任	土井 研人	3. 8. 1	東京大学大学院医学系研究科 救急科学教授	東京大学大学院医学系研究科 救急科学准教授
採 用	波多野 将	3. 8. 1	東京大学医学部附属病院 高度心不全治療センター准教授	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
採 用	森田 剣	3. 8. 1	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科講師	ハーバード大学ダナ・ファーバー 癌研究所リサーチフェロー
昇 任	岩部 真人	3. 8. 16	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学准教授	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科講師
辞 職	富尾 淳	3. 9. 30	国立保健医療科学院部長	東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学講師
辞 職	比留間孝広	3. 9. 30	福島県立医科大学准教授	東京大学医学部附属病院 救命救急センター・ER 講師
採 用	MOI MENG LING	3. 10. 1	東京大学大学院医学系研究科 発達医科学教授	長崎大学熱帯医科学研究所教授
採 用	CHRIS NG FOOK SHENG	3. 10. 1	東京大学大学院医学系研究科 国際保健政策学准教授	長崎大学熱帯医学・グローバルヘルス研究科准教授
採 用	庄嶋 伸浩	3. 10. 1	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
採 用	椎葉 正史	3. 10. 16	東京大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学准教授	千葉大学医学系研究院准教授
昇 任	庄田 宏文	3. 10. 16	東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学准教授	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師
昇 任	原田 広顕	3. 11. 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
昇 任	蝦名 鉄平	3. 11. 16	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学講師	東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学助教

区 分	氏 名	発令日	新 職 名 等	旧 職 名 等
辞 職	飯田 拓也	3. 11. 30	獨協医科大学形成外科教授	東京大学大学院医学系研究科 形成外科学准教授
辞 職	川合 剛人	3. 12. 31	帝京大学医学部附属病院 泌尿器科講師	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師
辞 職	松本 有	3. 12. 31	東京警察病院耳鼻咽喉科部長	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師
辞 職	垣内 五月	3. 12. 31	東京女子医科大学病院准教授	東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター講師
昇 任	緒方 徹	4. 1. 1	東京大学大学院医学系研究科 リハビリテーション医学教授	東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部准教授
辞 職	浅野 善英	4. 1. 31	東北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 皮膚科学准教授
昇 任	宮本 慎平	4. 2. 16	東京大学大学院医学系研究科 形成外科学分野准教授	東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科講師
辞 職	田中 哲洋	4. 2. 28	東北大学医学部教授	東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学准教授
昇 任	山下 尚志	4. 3. 1	東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学講師	東京大学医学部附属病院 皮膚科助教
昇 任	鹿嶋 晃平	4. 3. 1	東京大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター講師	東京大学医学部附属病院 小児科助教
定年退職	宮園 浩平	4. 3. 31	東京大学大学院医学系研究科 応用病理学卓越教授	東京大学大学院医学系研究科 分子病理学教授
定年退職	畠山 昌則	4. 3. 31	微生物化学研究会 微生物化学研究所特任部長	東京大学大学院医学系研究科 微生物学教授
定年退職	小林 廉毅	4. 3. 31		東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学教授
定年退職	真田 弘美	4. 3. 31	石川県立看護大学学長	東京大学大学院医学系研究科 老年看護学教授
定年退職	川上 憲人	4. 3. 31	淳風会理事	東京大学大学院医学系研究科 精神保健学教授
定年退職	河西 春郎	4. 3. 31	東京大学ニューロインテリジェン ス国際研究機構特任教授	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 構造生理学部門教授
定年退職	森屋 恭爾	4. 3. 31	東京大学保健・健康推進本部 特任研究員（非常勤）	東京大学大学院医学系研究科 感染制御学教授
任期満了	宮崎 徹	4. 3. 31	AIM 医学研究所所長・代表理事	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 分子病態医科学部門教授

区 分	氏 名	発令日	新 職 名 等	旧 職 名 等
任期満了	鈴木 洋史	4. 3. 31	医薬品医療機器総合機構 審査センター長	東京大学医学部附属病院 薬剤部教授
辞 職	神谷 真子	4. 3. 31	東京工業大学生命理工学院教授	東京大学大学院医学系研究科 生体情報学准教授
辞 職	豊川 智之	4. 3. 31	和洋女子大学教授	東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学准教授
任期満了	西 大 輔	4. 3. 31	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所部長	東京大学大学院医学系研究科 精神保健学准教授
任期満了	加 藤 聡	4. 3. 31	つつみ眼科非常勤医師（非常勤）	東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授
辞 職	川合 一茂	4. 3. 31	がん・感染症センター都立駒込病 院外科部長	東京大学大学院医学系研究科 大腸・肛門外科准教授
任期満了	紙谷 尚子	4. 3. 31	北海道大学遺伝子病制御研究所 准教授	東京大学大学院医学系研究科 微生物学講師
辞 職	立石 敬介	4. 3. 31	聖マリアンナ医科大学教授	東京大学医学部附属病院 消化器内科講師
辞 職	石沢 武彰	4. 3. 31	大阪公立大学大学院医学研究科 教授	東京大学医学部附属病院 肝・胆・膵外科講師
辞 職	木 下 修	4. 3. 31	埼玉医科大学国際医療センター 准教授	東京大学医学部附属病院 心臓外科講師
辞 職	乾 洋	4. 3. 31	埼玉医科大学総合医療センター 准教授	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師
辞 職	鶴賀 哲史	4. 3. 31	都立駒込病院医長	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
辞 職	樋渡 光輝	4. 3. 31	帝京大学医学部附属病院講師	東京大学医学部附属病院 無菌治療部講師
辞 職	問田 千晶	4. 3. 31	帝京大学医学部准教授	東京大学医学部附属病院 災害医療マネジメント部講師

令和 3 年度外国出張・海外研修

(延べ人数)

地 域	国 名	教 授	准 教 授
北米・中南米	アメリカ合衆国	3	0

細胞生物学

教授

岡田康志

講師

池田一穂

助教

高尾大輔

ホームページ <https://www.okada-lab.phys.s.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と組織の概要

細胞生物学分野の前身は、東京大学医学部第一解剖学教室であり、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。2020年4月1日に、現教授である岡田康志が着任した。

細胞生物学分野の現在の構成員は、教授（岡田康志）、講師（池田一穂）、助教1名（高尾大輔）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、主に光学顕微鏡を用いたライブイメージ

グについて講義をしている。

フリークォーターは、イメージング技術開発やライブセルイメージング、機械学習を用いた顕微鏡画像処理など、参加する学生の希望と適性におうじて柔軟にテーマを設定し、学生の自主性を重んじながら、研究の楽しさ・醍醐味を味わうことが出来るように工夫している。また、現教授の岡田が理学系物理学専攻も兼務していることを利用して、物理学科の学部4年生や大学院生と日常的に交流できるようにすることで、本学医学部生の高い数理的ポテンシャルを刺激し、学際的興味が深められる環境づくりを心かけている。

研究

生命の基本単位は細胞である。細胞は、タンパク質や脂質、核酸など様々な生体分子が密に集まった構造物である。細胞を構成する個々の生体分子については、その構造がオングストロームの解像度で原子模型が作成できる程度に解明され、動態も分子動力学計算などにより物理化学的な理解が進んでいる。しかし、それらが集合することで、細胞という生命現象が如何にして生じるかは全く判っていない。私たちは、細胞の中で生体分子やその集合体がどのような構造をとり、どのような動態を示し、それによってどのような機能が発現

されるかを、生きた細胞の中で生体分子を直接見て・測って・操作することを通じて理解したいと考えている。そのために、当研究室では、主に生きた細胞の中を可視光を用いて観察・計測・操作するための技術開発と、これを用いた細胞生物学・生物物理学研究を並行して進めている。

このような考えから、超解像蛍光顕微鏡法や一分子イメージング法を進展させ、生きた細胞の中での超解像イメージングや一分子計測の技術を開発し、細胞内物質輸送を中心にさまざまな生命現象に応用してきた。

近年、機械学習技術が大幅に進展し、顕微鏡画像への応用にも有効であることが示されている。私たちも、機械学習をいち早く取り入れ、超解像顕微鏡の画像処理や、顕微鏡画像からの細胞の自動セグメンテーション追跡、細胞周期の自動判別などの成果があがっている。

出版物等

1. Aoyama-Ishiwatari S, Okazaki T, Iemura S, Natsume T, Okada Y, Gotoh T. NUDT21 links mitochondrial IPS-1 to RLR-containing stress granules and activates host antiviral defense. *The Journal of Immunology* 206 (1), 154-163, 2021
2. Nakamura TS, Suda Y, Muneshige K, Fujieda Y, Okumura Y, Inoue I, Tanaka T, Takahashi T, Nakanishi H, Gao XD, Okada Y, Neiman AM, Tachikawa H. Suppression of Vps13 adaptor protein mutants reveals a central role for PI4P in regulating prospore membrane extension. *PLoS Genet* 17(8): e1009727. 2021
3. Kowada R, Kodani A, Ida H, Yamaguchi M, Lee IS, Okada Y, Yoshida H. The function of Scox in glial cells is essential for locomotive ability in *Drosophila*. *Sci Rep*. 11:21207. 2021
4. Ishijima A, Okada Y. Information biophysics of gradient sensing in organisms. *Biophys Physicobiol*. 18:263-264. 2021
5. Yaginuma H, Okada Y. Live cell imaging of metabolic heterogeneity by quantitative fluorescent ATP indicator protein, QUEEN-37C. *bioRxiv*: 2021.10.08.463131. 2021
6. Yoshida S, Okada Y, Muneyuki E, Ito S. Thermodynamic role of main reaction pathway and multi-body information flow in membrane transport. *arXiv*:2112.04024, 2021 (published in *Phys Rev Res* 4, 023229, 2022).

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

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）、大学院生4名（佐々木諒平、An Jiancheng、谷侑磨、Yuqing Liu）、MD研究者育成プログラムの学生2名（上野理佐、佐口武優）、学術支援専門職員（中村一彦）、技術補佐員3名（大坂谷章子、坂巻陽一、古屋俊江）、秘書2名（柳内美香子、弓削節子）である。

教育

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

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

ロ）、解剖学3（神経）を、他の三分野と協力して受け持っている。

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

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

研究

我々の研究室では、真核生物の繊毛・鞭毛を主な研究対象としている。繊毛・鞭毛は「プロペラ」と「アンテナ」の両方の機能を備えた太さ260nm程度、長さ数ミクロンから数十ミクロンの細胞器で、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やソフトウェア等を開発してきた。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. T. Kobayashi, A. Tsutsumi, N. Kurebayashi, K. Saito, M. Kodama, T. Sakurai, **M.**

- Kikkawa**, T. Murayama, and H. Ogawa. Molecular basis for gating of cardiac ryanodine receptor explains the mechanisms for gain- and loss-of function mutations. *Nat Commun*, 13(1):2821, 2022.
2. **M. Kikkawa** and H. Yanagisawa. Identifying proteins in the cell by tagging techniques for cryo-electron microscopy. *Microscopy (Oxf)*, 71(Supplement 1):i60–i65, 2022.
3. H. Nakamura, **M. Kikkawa**, and T. Murata. Technical development and sharing of high-resolution cryo-electron microscopes. *Biophys Physicobiol*, 18:265–266, 2021.
4. T. Sakuragi, R. Kanai, A. Tsutsumi, H. Narita, E. Onishi, K. Nishino, T. Miyazaki, T. Baba, H. Kosako, A. Nakagawa, **M. Kikkawa**, C. Toyoshima, and S. Nagata. The tertiary structure of the human Xkr8-Basigin complex that scrambles phospholipids at plasma membranes. *Nat Struct Mol Biol*, 28(10):825–834, 2021.
5. J. Obata, N. Kawakami, A. Tsutsumi, E. Nasu, K. Miyamoto, **M. Kikkawa**, and R. Arai. Icosahedral 60-meric porous structure of designed supramolecular protein nanoparticle TIP60. *Chem Commun (Camb)*, 57(79):10226–10229, 2021.
6. Y. Zhang, S. Watanabe, A. Tsutsumi, H. Kadokura, **M. Kikkawa**, and K. Inaba. Cryo-EM analysis provides new mechanistic insight into ATP binding to Ca(2+) -ATPase SERCA2b. *EMBO J*, page e108482, 2021.
7. R. Danev, H. Yanagisawa, and **M. Kikkawa**. Cryo-EM Performance Testing of Hardware and Data Acquisition Strategies. *Microscopy (Oxf)*, 2021.

細胞構築学

講師

田中庸介

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

教 育

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

医学部学生及び理学部人類学学生を対象に骨学（5コマ、16時間）、肉眼解剖学（実習 61 コマ、193 時間）、細胞生物学、発生学、組織学総論・各論（講義、実習 36 コマ、114 時間）、神経解剖学（講義、実習 14 コマ、44 時間）、合計 407 時間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（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 名と助教が 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 2 コマ（23 時間）と実習 40 コマ（70 時間）行っており、総計 539 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、神経解剖学を教授、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 4 5 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) 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* ヘテロノックアウトマウスが、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にした。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(1)。

B) ヒト・ニューロパチーでみられる KIF1A の遺伝子変異は ATPase サイクルの Motor-Neck 相関を過剰に安定化させる

KIF1A は、ATP の加水分解エネルギーを使用してシナプス小胞前駆体や高親和性ニューロトロフィン受容体 を軸索先端に輸送する分子モーターである。軸索型シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT2) の患者家系において、KIF1A の一塩基変異を同定した。この変異により、KIF1A タンパク質のモータードメイン内にある 87 領域に電荷の逆転が生じる。87 領域は、モータードメインの中で機能的に重要とされてきたヌクレオチド結合領域や微小管結合領域とは離れた領域であり、その機能は不明である。本研究では、KIF1A の軸索輸送における 87 の機能と、87 変異による CMT2 発症のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

87 変異が KIF1A の軸索輸送にどのような影響を与えるかを明らかにするため、*Kif1a*^{+/−} マウスの DRG ニューロンに 87 変異体を導入し、痛みや熱さの感覚の発生に関わる KIF1A カargo である TrkA 及び TRPV1 の軸索遠位部での局在を調べた。次に、軸索における 87 変異体のモーター活性を調べるため、蛍光標識した 87 変異体を DRG ニューロンに発現させ、コンフォーカルレーザー顕微鏡を用いてライブイメージングを行い、軸索輸送の速度・頻度・方向を野生型 KIF1A と比較した。さらに 87 領域のモーター活性をより詳細に調べるため、ATPase 活性を保持する最小単位のモータードメインコンストラクトを用いて、87 変異体の *in vitro* モーター活性を測定した。微小管滑走運動アッセイと ATPase アッセイを行い、ガラスに固定した KIF1A が微小管を動かす速度、微小管上運動に伴う ATP 加水分解速度、微小管との親和性について、野生型 KIF1A と変異体を比較した。

Kif1a^{+/−} マウスの DRG ニューロンでは細胞表

面の TrkA の局在が有意に減少していた。この *Kif1a*^{+/−} マウスの DRG ニューロンに野生型 KIF1A を発現させると細胞表面の TrkA の局在は回復したが、B7 変異体を発現させた場合は細胞表面の TrkA の局在は回復しなかった。細胞表面の TRPV1 についても同様の結果が得られ、B7 変異体はカーゴの輸送に障害があることがわかった。また、蛍光標識した野生型と変異型の KIF1A を DRG ニューロンに導入し、遠位軸索の粒子の動きを観察したところ、軸索内輸送の速度が B7 変異体の方が野生型よりも約 25% 遅いことがわかった。この速度低下の原因を探るため、in vitro での運動活性を確かめた。微小管滑走運動アッセイにより KIF1A が微小管を動かす速度を測定すると、軸索内での動きと同様、B7 変異体の方が野生型よりも約 22% 遅かった。さらに微小管存在下での ATP 加水分解速度を測定すると、B7 変異体は野生型よりも ATPase 活性が低かった。一方で、微小管への親和性に違いはなかった。このことから B7 変異は、微小管との結合に影響しないが、ATP 加水分解のサイクルに遅れをもたらすことがわかった。キネシンの三次元構造から B7 領域は ATP 結合時にネックリンカー領域と相互作用するため、B7 変異体では電荷の逆転によってネックとの間に異常に強い相互作用が生まれることが示唆される。その結果、ネックリンカーの構造変化に伴うリン酸の放出が遅れ、モーター活性の低下につながると考えられる(2)。

発表論文

1. Yoshihara S., Jiang X., Morikawa Mo., 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 Rep* 35: 108971, April 13, 2021.
2. Morikawa Ma, Jerath N. U., Ogawa T., Morikawa Mo, **Tanaka Y.**, Shy M.E., Zuchner, S., and N. Hirokawa. KIF1A mutation of human neuropathies hyperstabilizes the motor-neck interaction in ATPase cycle. *EMBO J.* 41(5): e108899, Mar 1, 2022.

神経細胞生物学

教授

岡部繁男

助教

柏木有太郎、丸岡久人、湊原圭一郎

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）、湊原圭一郎（令和2年5月より）、特任助教1名（田宗秀隆）、特任研究員2名（水谷俊介、亀井亮佑）、大学院生6名（寺嶋宙、遠藤雅瑛、鈴木悠里、劉慶瑞、林李芃、張旻）、技術職員5名（佐藤由佳、西口隆雄、大久保佳奈、村永香織、松島綾乃）、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科学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るよう工夫している。

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. Kashiwagi, Y., **Okabe, S.** Imaging of spine synapses using super-resolution microscopy. *Anatomical Science International* 2021 96(3):343-358 doi: 10.1007/s12565-021-00603-0.
2. Obashi, K, Taraska, J. W., **Okabe, S.** The role of molecular diffusion within dendritic spines in synaptic function. *Journal of General Physiology* 2021 153(4) e202012814. doi: 10.1085/jgp.202012814.
3. Yoshida T, Yamagata A, Imai A, Kim J, Izumi H, Nakashima S, Shiroshima T, Maeda A, Iwasawa-Okamoto S, Azechi K, Osaka F, Saitoh T, Maenaka K, Shimada T, Fukata Y, Fukata M, Matsumoto J, Nishijo H, Takao K, Tanaka S, **Okabe S**, Tabuchi K, Uemura T, Mishina M, Mori H, Fukai S. Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality. *Nature Communications* 2021 12(1):1848. doi: 10.1038/s41467-021-22059-6.
4. Tamada K, Fukumoto K, Toya T, Nakai N, Awasthi JR, Tanaka S, **Okabe S**, Spitz F, Saitow F, Suzuki H, Takumi T. Genetic dissection identifies Necdin as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. *Nature Communications* 2021 12(1):4056. doi: 10.1038/s41467-021-24359-3.
5. Morris K, Nami M, Bolanos JF, Lobo MA, Sadri-Naini M, Fiallos J, Sanchez GE, Bustos T, Chintam N, Amaya M, Strand SE, Mayuku-Dore A, Sakibova I, Biso GMN, DeFilippis A, Bravo D, Tarhan N, Claussen C, Mercado A, Braun S, Yuge L, **Okabe S**, Taghizadeh-Hesary F, Kotliar K, Sadowsky

- C, Chandra PS, Tripathi M, Katsaros V, Mehling B, Noroozian M, Abbasioun K, Amirjamshidi A, Hossein-Zadeh GA, Naraghi F, Barzegar M, Asadi-Pooya AA, Sahab-Negah S, Sadeghian S, Fahnestock M, Dilbaz N, Hussain N, Mari Z, Thatcher RW, Sipple D, Sidhu K, Chopra D, Costa F, Spena G, Berger T, Zelinsky D, Wheeler CJ, Ashford JW, Schulte R, Nezami MA, Kloor H, Filler A, Eliashiv DS, Sinha D, DeSalles AAF, Sadanand V, Suchkov S, Green K, Metin B, Hariri R, Cormier J, Yamamoto V, Kateb B. Neuroscience20 (BRAIN20, SPINE20, and MENTAL20) Health Initiative: A Global Consortium Addressing the Human and Economic Burden of Brain, Spine, and Mental Disorders Through Neurotech Innovations and Policies J Alzheimers Dis. 2021 83(4):1563-1601. doi: 10.3233/JAD-215190.
6. Quaglio G, Toia P, Moser EI, Karapiperis T, Amunts K, **Okabe S**, Poo MM, Rah JC, Koninck Y, Ngai J, Richards L, Bjaalie JG. The International Brain Initiative: enabling collaborative science. Lancet Neurol. 2021 20(12):985-986. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00389-6.
 7. Endo M, Maruoka H, **Okabe S**. Advanced Technologies for Local Neural Circuits in the Cerebral Cortex. Front Neuroanat. 2021 15:757499. doi: 10.3389/fnana.2021.757499. eCollection 2021.
 8. Terashima H, Minatohara K, Maruoka H, **Okabe S**. Imaging neural circuit pathology of autism spectrum disorders: autism-associated genes, animal models and the application of in vivo two-photon imaging. Microscopy (Oxf). 2022 71(Supplement_1): i81-i99. doi: 10.1093/jmicro/dfab039.
 9. Kamei R, Urata S, Maruoka H, **Okabe S**. In vivo Chronic Two-Photon Imaging of Microglia in the Mouse Hippocampus. J

Vis Exp. 2022 6;(185). doi: 10.3791/64104.

分子生物学

教授

水島昇

講師

山本林

助教

境祐二、吉井紗織

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、江口智也

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ω酸化や一部

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

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

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

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

第五代の山川民夫教授は、昭和19年東京帝国大学医学部を卒業後、東京帝国大学伝染病研究所化学部に入り、32年助教授、34年教授に昇進、昭和41年より本講座を担当した。糖鎖研究では、世界的なパイオニアである。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ザーム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。2021年の主要な成果は次の通りである。

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。

当研究室では2018年に小胞体膜タンパク質TMEM41Bがオートファジーに必須であることを報告した。TMEM41Bはオートファジーに必須な小胞体膜タンパク質VMP1や細菌のDedAファミリータンパク質と類似した分子内領域を持ち、

進化的に関連していることが示唆されていた。そこで、これらの相同タンパク質の進化に着目した解析を行ったところ、これらのタンパク質は4つのファミリーを構成していることがわかり、それら全てを包括する集団を「DedA スーパーファミリー」と名付けた。TMEM41B と VMP1 は異なるファミリーに含まれるが、4つのファミリーはいずれも細菌や古細菌のタンパク質を含むことから、TMEM41B と VMP1 は生物進化の早い段階で分岐したことが示唆された。さらに、DedA スーパーファミリーに共通する分子内領域である「DedA ドメイン」について、共進化パターンに基づく構造予測を行ったところ、2つのリエントラントループ(膜貫通ヘリックスの折り返し)が向き合った構造を取っていることが予測され、それは生化学的にも確認された。リエントラントループをもつ構造は他のイオン共役型膜輸送体に見られることから、TMEM41B や VMP1 も何らかの分子の輸送を通じて、オートファゴソーム形成などの多彩なプロセスに関与している可能性が考えられた (Okawa et al. *J Cell Sci* 2021)。

一方、オートファジーの抑制因子を検索するべく、オートファジー活性を定量化できる GFP-LC3-RFP レポーターを使ってゲノムワイド CRISPR スクリーニングを行った。その結果、ブリンの *de novo* 合成経路の1因子である PFAS という酵素の欠損でオートファジーが誘導されることがわかりました。さらなる解析から、プリン欠乏状態では、TSC-RHEB-mTORC1 シグナルを介してオートファジーが活性化されることがわかった。一方で、ピリミジン合成酵素をノックアウトしてもオートファジーが活性化したが、それは mTORC1 に依存しなかった。これにより、プリン欠乏とピリミジン欠乏とは異なる経路でオートファジーが誘導されていると考えられた (Mimura et al. *J Biol Chem* 2021)。

さらにドイツの Roland Knorr 博士らとの共同

研究によって、液-液相分離によって生じた細胞内液滴をオートファゴソームが認識する際、「Wetting」という現象が関わっていること、そして、液滴をすべて囲い込むか一部をちぎり取るかは、液滴の表面張力とオートファゴソームの曲げ弾性エネルギーとの競合によって決まることを試験管内実験と数理モデルから明らかにした。またこれを示唆する現象が、実際の細胞内でおこる p62 液滴に対するオートファジーの際に確認された (Agudo-Canalejo et al. *Nature* 2021)。

2. オートファジーの生理・病態生理的意義

繊毛は、細胞表面から突出した細胞小器官で原生動物からヒトに至るまで真核生物に広く保存された細胞小器官である。そのうち一次繊毛は非運動性で、細胞外の環境を感知して細胞内に伝えるアンテナとして働き、胚発生、細胞分化、臓器形成などにおいて重要である。今回、オートファジーで分解される新規選択的基質を同定する目的でオートファゴソームに結合するタンパク質を網羅的に検索したところ、繊毛機能に関連することが示唆されていた NEK9 を同定した。さらに、NEK9 は、一次繊毛形成の抑制因子である MYH9 と結合して、MYH9 を選択的オートファジーによる分解に導くアダプターとして機能することを見いだした。マウスでこの機能が損なわれると、腎臓の近位尿細管細胞の一次繊毛形成が阻害され、細胞が腫大した。以上のことから、NEK9 を介したオートファジーによる MYH9 の選択的分解は一次繊毛の形成に重要であると考えられた。興味深いことに、オートファジーによる繊毛形成制御は哺乳類などの陸上脊椎動物だけにみられるので、この機構が腎臓の陸上生活への適応に重要であった可能性が考えられる (Yamamoto et al. *Nat Commun* 2021)。

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-LC3ΔG を開発し、個体レベルの研究でも用いている。

4. オートファジー非依存的分解

眼の水晶体を構成する細胞の最終分化過程では、核、ミトコンドリア、小胞体などの膜で包まれた細胞小器官が分解されることが古くから知られているが、その分子機構や生理的意義はほとんど解明されていない。通常の細胞では、細胞小器官は主としてオートファジーによって分解されるが、水晶体細胞ではオートファジーによらないことがわかっていて、今回私たちは、生きたままのゼブラフィッシュの水晶体で、細胞小器官が分解される様子を捉えることに成功した。さらに、小胞体、ミトコンドリア、リソソームなどの細胞小器官が、サイトゾルに存在するリン脂質分解酵素 PLAAT ファミリーホスホリパーゼによって分解されることを明らかにした。この酵素は普段はサイトゾルに存在しており、細胞小器官の分解直前にそれらの膜へ移行すること、ミトコンドリアやリソソームの膜が部分的に損傷を受けると PLAAT が膜に移行することもわかった。この膜の部分的損傷および PLAAT の膜移行には、水晶体の発生に必要な転写調節因子 Hsf4 が必要であることも明らかになった。この新しい細胞小器官分解システムは、ゼブラフィッシュ、マウスのいずれでも水晶体の透明化に必要であることがわかった。本研究結果は、水晶体の透明化の新たなメカニズムを解明するとともに、細胞内分解システムの多様性の理解につながると考えられる。

教育

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

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

発表論文

1. Kusumaatmaja, H., May, A.I., Feeney, M., McKenna, J.F., Mizushima, N., Frigerio, L., *Knorr, R.L. Wetting of phase-separated droplets on plant vacuole membranes leads to a competition between tonoplast budding and nanotube formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 118: e2024109118 (2021)
2. Yamamoto, Y., Chino, H., Tsukamoto, S., Ode, K.L., Ueda H.R., *Mizushima, N. NEK9 regulates primary cilia formation by acting as a selective autophagy adaptor for MYH9/myosin IIA. *Nat. Commun.* 12:3292 (2021)
3. Mimura, K., Sakamaki, J.I., Morishita, H., Kawazu, M., Mano, H., *Mizushima, N. Genome-wide CRISPR screening reveals nucleotide synthesis negatively regulates autophagy *J. Biol. Chem.* 296:100780 (2021)
4. *Morishita, H., Eguchi, T., Tsukamoto, S., Sakamaki, Y., Takahashi, S., Saito, C., Koyama-Honda, I., *Mizushima, N. Organelle degradation in the lens by PLAAT phospholipases. *Nature*, 592:634-638 (2021)
5. Okawa, F., Hama, Y., Zhang, S., Morishita, H., Yamamoto, H., Levine, T.P., *Mizushima, N. Evolution and insights into the structure and function of the DedA

- superfamily containing TMEM41B and VMP1. *J. Cell Sci.* 134: jcs255877 (2021)
6. Agudo-Canalejo, J., Schultz, S.W., Chino, H., Migliano, S., Saito, C., Koyama-Honda, I., Stenmark, H., Brech, A., May, A.I., Mizushima, N., *Knorr, R. L. Wetting regulates autophagy of phase-separated compartments and the cytosol. *Nature* 591: 142-146 (2021)
 7. Klionsky, D.J. et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 40: e108863 (2021)
 8. *Morishita, H., Eguchi, T., *Mizushima, N. A new insight into the lens: cytosolic PLAAT phospholipases degrade organelles to make the lens transparent. *Autophagy* 17: 2645-2647 (2021)
 9. *Mizushima, N., *White E, *Rubinsztein DC. Breakthroughs and bottlenecks in autophagy research. *Trends Mol. Med.* 11: S1471-4914(21)00179-9 (2021)
 10. Yamamoto, Y., *Mizushima, N. Autophagy and ciliogenesis. *JMA J.* 15:207-215 (2021)
 11. Zhang, S., Hama, Y., *Mizushima, N. The evolution of autophagy proteins: diversification in eukaryotes and potential ancestors in prokaryotes. *J. Cell. Sci.* 134: jcs233742 (2021).
 12. Hama, Y., Zhang, S., *Mizushima, N. ZZ domains keep cytosol to vacuole delivery whiZZing along. *EMBO J* 25: e108777 (2021)
 13. Klionsky D.J., et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy* 17:1-382 (2021)
 14. Morishita, H., Kanda, Y., *Mizushima, N. No air without autophagy: autophagy is important for lung and swim bladder inflation. *Autophagy*, 17(4):1040-1041 (2021)
 15. Schultz, S.W., Agudo-Canalejo, J., Chino, H., Migliano, S., Saito, C., Koyama-Honda, I., Stenmark, H., Brech, A., Mizushima, N., *Knorr, R. L., *May, A.I. Should I bend or should I grow: the mechanisms of droplet-mediated autophagosome formation. *Autophagy*, 17:1046-1048 (2021)
 16. Yim, W.W., *Mizushima, N. Autophagosome maturation stymied by SARS-CoV-2. *Dev. Cell* 56:400-402 (2021).

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2021年度末まで、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た。2021年度末の段階で、教授1名、講師1名のほか、健康環境医工学部門との重複で分子細胞生物学専攻の大学院博士課程学生3名、大学院修士課程学生1名、ならびに外部研究生4名の合計10名が在籍した。ここでは、2021年度末の時点での成果を報告する。

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、脂質代謝の変容に関わる疾患の診断・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 がリポタンパク質のリン脂質代謝を介して肥満の調節に関わること (Sato et al, *Cell Metab* 2014)、脂肪組織の M2 マクロファージに発現している sPLA₂-IID が ω 3 脂肪酸 (EPA, DHA) の遊離を介して白色脂肪細胞のベージュ化を促進し、肥満の抑制に関わること (Sato et al., *Cell Reports* 2020) を報告した。新たに、寒冷に伴いベージュ脂肪細胞に発現誘導される酵素として sPLA₂-IIE を同定し、その機能解析を進めている。

細胞内酵素 PNPLA7 (リゾホスホリパーゼ) 及び PNPLA8 (ホスホリパーゼ A_{1/2}) 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 及び PNPLA8 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を明らかにした。さらに臨床への展開として、ヒト肝臓がんにおいて PNPLA7 の発現が減少することを見出した。本研究で発見した肝臓の PNPLA8-PNPLA7 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 (投稿中)。

2) 皮膚疾患

これまでに、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 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に関わること (Hirabayashi et al, *Nat Commun* 2017) を報告した。cPLA_{2e} は表皮ケラチノサイトに発現しており、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リ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、抗炎症性脂質である *N*-アシルエタノールアミン (NAE) の生成に関わることを明らかにした (Liang et al, *FASEB J*, 2022)。さらに、表皮ケラチノサイトの分化に伴い誘導される sPLA₂-III が皮膚の適応修復に関わるプロスタグランジン (PGE₂, PGF_{2α}) の産生に関わること、皮膚特異的に sPLA₂-III もしくは PGE₂, PGF_{2α} 受容体 (EP4, FP) を欠損させると、角質の創傷治癒が遅延して皮膚バリアが乱れ、2 型免疫の亢進と掻痒行動の増加を伴う

アトピー性皮膚炎が増悪することを見出した。

3) 免疫アレルギー疾患

これまでに、アレルギーの中心的役割を担うマスト細胞を中心に、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い、sPLA₂-III-PGD₂ 経路がマスト細胞の成熟 (Taketomi et al, *Nat Immunol* 2013; Taketomi et al, *Cells* 2021)、PAFAH2-ω3 エポキシド経路がマスト細胞活性化の最適化 (Shimanaka et al, *Nat Med* 2017) に関わることを報告した。さらに、sPLA₂-III の下流で機能する脂質メディエーターとして LPA とその受容体 LPA₁ を同定し、その作用機序を解析中である (投稿準備中)。

naïve T から Th17 細胞の分化に伴い発現誘導される PLA₂ として sPLA₂-XIIA を同定した。sPLA₂-XIIA 欠損マウスでは Th17 細胞と γδT 細胞が減少し、乾癬が軽減することが明らかとなった。さらに、sPLA₂-XIIA の下流で動員され Th17 応答の誘導に関わる脂質メディエーターを同定し、その作用機序の解明を進めている。

4) 腸内細菌叢

BALB/c マウスにおいて sPLA₂-IIA は小腸に限局発現しているにもかかわらず、欠損マウスでは皮膚がんの軽減が認められた。sPLA₂-IIA には細菌膜リン脂質を分解する活性があることから、本酵素の欠損が腸内細菌叢に何らかの影響を与えている可能性を想定した。実際、sPLA₂-IIA 欠損マウスでは腸内細菌叢が乱れており、このため免疫系や血中代謝物に変容をきたし、遠隔組織である皮膚の病態が間接的に影響を受けることがわかった。sPLA₂-IIA 欠損マウスを野生型マウスと同居飼育するか、よりクリーンな飼育環境下におくと、皮膚の表現型は消失した (Miki et al, *JCI Insight*, 2022)。また、sPLA₂-IIA 欠損マウスはアナフィラキシー応答にも変化が認められ、腸内細菌叢の変容が皮膚マスト細胞にも影響を及ぼすものと考えられる (Taketomi et al, *Metabolites* 2022)。

本研究は、腸内細菌叢を介した sPLA₂ の新しい動作原理を提示するものである。

5) がん

ヒト造血細胞を再構成した免疫不全マウス（ヒト化マウス）に EBV ウイルスを感染させると、B 細胞リンパ腫を発症する。この腫瘍組織のマクロファージに発現誘導される sPLA₂-X は、腫瘍細胞由来の細胞外小胞（EV）のリン脂質を分解し、脂質メディエーターに富む EV を生じることを見出した。sPLA₂-X による修飾を受けた EV は小型化・凝集・融合するとともに、脂質メディエーターのシグナルを標的細胞（腫瘍随伴マクロファージ）に伝え、がん促進性の組織微小環境を生み出すことがわかった。本研究は、EV が sPLA₂ の標的膜プラットフォームとなることを *in vivo* で証明した初めての例であり、sPLA₂ の新しい動作原理を提示するものである（Kudo et al, *Cell Metab* 2022）。

6) 感染症

樹状細胞の sPLA₂-IID は ω 3 脂肪酸や PGD₂ を動員して Th1 免疫を抑える（Miki et al, *J Exp Med* 2013）。海外グループとの共同研究で、sPLA₂-IID の欠損は気道の PGD₂ シグナルを抑えて抗ウイルス免疫を賦活化し、コロナウイルス感染を抑えることを報告した（Roy Wong et al. *Nature* 2022）。この発見が COVID-19 の新規治療薬の開発につながることを期待する。

7) 神経変性疾患

iPLA₂ ファミリーの一つである PNPLA6 はヒトにおいて痙性対麻痺、遺伝性網膜変性症の原因遺伝子である。現在、PNPLA6 及び類縁酵素 PNPLA7 を単独または同時に中枢神経系特異的または眼球特異的に欠損させたマウスを用い、各組織における両酵素の機能解析を進めている。これまでに、中枢神経特異的 PNPLA6/PNPLA7 ダブル欠損マウスにおいて痙性対麻痺と類似の運動ニューロン変性と筋萎縮、タモキシフェン点眼に

よる眼球特異的 PNPLA6 欠損マウスにおいて網膜変性を認めており、それぞれ発症機序の解明を進めている。

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い、1 名が博士課程に入学した。

・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、健康環境医学工学部門と合わせて 7 名のフリークォーター学生を指導した。

発表論文等

1. Miki Y, Taketomi Y, Kidoguchi Y, Yamamoto K, Muramatsu K, Nishito Y, Park J, Hosomi K, Mizuguchi K, Kunisawa J, Soga T, Boilard E, Gowda SGB, Ikeda K, Arita M, Murakami M. Group IIA secreted phospholipase A₂ controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota. *JCI Insight*. 7, e152611, 2022.
2. Doré E, Joly-Beauparlant C, Morozumi S, Mathieu A, Lévesque T, Allaeyes I, Duchez AC, Cloutier N, Leclercq M, Bodein A, Payré C, Martin C, Petit-Paitel A, Gelb MH, Rangachari M, Murakami M, Davidovic L, Flamand N, Arita M, Lambeau G, Droit A, Boilard E. The interaction of secreted phospholipase A₂-IIA with the microbiota alters its lipidome and promotes inflammation. *JCI Insight*. 7, e152638, 2022.
3. Kudo K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Nakamoto Y, Ito M, Nagashima E, Yamamoto K, Higuchi H, Morita S, Inoue A,

- Aoki J, Ando K, Nakamura N, Murakami M, Kotani A. Secreted phospholipase A₂ modifies extracellular vesicles and accelerates B-cell lymphoma. *Cell Metab.* 34, 1-19, 2022.
4. Roy Wong LY, Zheng J, Wilhelmsen K, Li K, Ortiz ME, Schnicker NJ, Pezzulo AA, Szachowicz PJ, Klumpp K, Aswad F, Rebo J, Narumiya S, Murakami M, Meyerholz DK, Fortney K, McCray PB, Perlman S. Eicosanoid signaling as a therapeutic target in middle-aged mice with severe COVID-19. *Nature.* 605, 146-151, 2022.
 5. Shibata T, Kawana H, Nishino Y, Ito Y, Sato H, Onishi H, Kano K, Inoue A, Taketomi Y, Murakami M, Kofuji S, Nishina H, Miyazawa A, Kono N, Aoki J. Abnormal male reproduction and embryonic development induced by downregulation of a phospholipid fatty acid-introducing enzyme Lpgat1 in zebrafish. *Sci Rep.* 12, 7312, 2022.
 6. Liang L, Takamiya R, Miki Y, Heike K, Taketomi Y, Sugimoto N, Yamaguchi M, Shitara H, Nishito Y, Kobayashi T, Hirabayashi T, Murakami M. Group IVE cytosolic phospholipase A₂ limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid N-acylethanolamine. *FASEB J.* 36, e22301, 2022.
 7. Taketomi Y, Miki Y, Murakami M. Old but new: Group IIA phospholipase A₂ as a modulator of gut microbiota. *Metabolites.* 12, 352, 2022. (Review)

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）4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・遺伝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内セミナーと研究室内ディスカッションを随時開催している。

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、哺乳類の顔面が、顎をもつ脊椎動物に広く共通する顔面形成パターンを大きく逸脱しており、爬虫類や両生類における上顎の先端部を変型させて突出した鼻を作ると同時に、新しい骨を発達させて口先を作り替えているというダイナミックな進化を経て作られてきたことを、胚発生を用いた実験や化石を含めた比較調査によって明らかにした。

(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、マウス腭ラ氏島微小血管由来内皮細胞株MS-1細胞の動態を解析したところ、細胞接触による方向性を持った直線運動と回転運動の亢進がその基盤となっていることを見出した。各種阻害剤やゲノム編集による遺伝子改変により、これらの内皮細胞特有の運動特性を規定する分子が一部明らかになった。さらに、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. Vu TH, Takechi M, Shimizu M, Kitazawa T, Higashiyama H, Iwase A, Kurihara H, Iseki S. Dlx5-augmentation in neural crest cells reveals early development and differentiation potential of mouse apical head mesenchyme. *Sci. Rep.* 11(1):2092, 2021.
2. Arima Y, Nakagawa Y, Takeo T, Ishida T, Yamada T, Hino S, Nakao M, Hanada S, Umemoto T, Suda T, Sakuma T, Yamamoto T, Watanabe T, Nagaoka K, Tanaka Y, Kawamura YK, Tonami K, Kurihara H, Sato Y, Yamagata K, Nakamura T, Araki S, Yamamoto E, Izumiya Y, Sakamoto K, Kaikita K, Matsushita K, Nishiyama K, Nakagata N, Tsujita K. Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation. *Nat Metab.* 3(2):196-210, 2021.
3. Maruyama K, Naemura K, Arima Y, Uchijima Y, Nagao H, Yoshihara K, Singh MK, Uemura A, Matsuzaki F, Yoshida Y, Kurihara Y, Wada Y, Miyagawa-Tomita S, Kurihara H. Semaphorin3E-PlexinD1 signaling is required for coronary artery and lymphatic vessel development, with clinical implications in myocardial recovery. *iScience* 24(4):102305, 2021.
4. Maruyama K, Naemura K, Yoshihara K, Imanaka-Yoshida K, Kurihara H, Miyagawa-Tomita S. Surgical protocol for permanent ligation of the left anterior descending coronary artery in mice to generate a model of myocardial infarction. *STAR Protoc.* 2(3):100775, 2021.
5. Higashiyama H, Koyabu D, Hirasawa T, Werneburg I, Kuratani S, Kurihara H. Mammalian face as an evolutionary novelty. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 118(44):e2111876118, 2021.
6. Kurihara H, Mada J, Tokihiro T, Tonami K, Ushijima T, Yura F. Angiogenesis: dynamics of endothelial cells in sprouting and bifurcation. In *Mathematical Modeling for Genes to Collective Cell Dynamics* (ed. Tokihiro T. Springer, Singapore) pp. 25-83, 2021.
7. Aouci R, Soudany ME, Maakoul Z, Fontaine A, Kurihara H, Levi G, Narboux-Nême N. Dlx5/6 expression levels in mouse GABAergic neurons regulate adult parvalbumin neuronal density and anxiety/compulsive behaviours. *Cells* 11(11):1739, 2022.
8. Higashiyama H, Koyabu D, Kurihara H. Evolution of the therian face through complete loss of the premaxilla. *Evol Dev* (in press)
9. Haneda Y, Miyagawa-Tomita S, Uchijima Y, Iwase A, Asai R, Kohro T, Wada Y, Kurihara H. Diverse contribution of amniogenic somatopleural cells to cardiovascular development: with special reference to thyroid vasculature. *Dev. Dyn.* (in press)

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、特任准教授1、講師1、助教1、特任助教4、特任研究員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

医学部医学科学生へ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携が重要になった。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て、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。

（１）脳内には様々な領野が存在し、それぞれの領野が異なる情報処理を行っている。分散した脳領野で別々に処理された情報を統合することは、脳の情報処理に不可欠である。この統合を可能にするのが離れた脳領野間をつなぐ長距離投射ニューロンである。この長距離投射ニューロンがその投射先にどのような情報を送るのかについては、投射ニューロン間での協調的な相互作用が重要となる。しかし、この相互作用が大脳皮質内の局所回路でどのように実現されているかはよく分かっていなかった。そこで、マウス視覚野 2/3 層の半球間投射ニューロン（callosal projection neuron, CPN）を長距離投射のモデルとして用い、その相互作用の解明を試みた。

片側半球の視覚野に逆行性色素を注入し、反対側半球の視覚野の CPN を標識した。その後、二光子カルシウムイメージングにより、CPN とそれ以外の細胞（非 CPN）の間で視覚応答特性を比べた。その結果、非 CPN は反対側の目、あるいは両方の目に対する視覚刺激に応答する細胞が多く、同側の目からの入力に対して選択的に応答する細胞

は少なかった。それに対して、CPN では、一部の細胞が同側の目に対する視覚入力に選択的な応答を示した。また、CPN 細胞同士は、CPN と非 CPN 間あるいは非 CPN 同士と比べ、より同期した活動を示した。これらの結果から、CPN は非 CPN と比較して、異なる視覚応答特性を持っており、また機能的ネットワークを形成していることが示唆された。CPN 間での直接的な結合を調べるために、脳切片標本においてパッチクランプ法により、細胞間のシナプス結合を調べた。その結果、CPN 間では、直接的なシナプス結合が他の細胞ペアにくらべて高い頻度で見つかった。

以上の結果より、CPN 同士が直接結合を介して、機能的なネットワークを形成していることが示された。また、大脳皮質の普遍的性質として、投射目標に依存した機能的ネットワークの存在を示唆するものである。

（２）大脳皮質の特徴として、類似した特性を持つ神経細胞が集まっていることがあげられる。一次視覚野（V1）では、方位選択性などの機能マップ（機能的構造）がよく知られているが、三色型の色覚を持つ霊長類における色情報の機能的構造は十分に解明されていない。

V1 では、組織学的に同定された構造として CO ブロップ（ブロップ）が知られている。ブロップ内の多くの細胞が色への選択的応答を示すことから、ブロップが色表現に特化した機能的構造に対応すると考えられている。血流量を指標とした内在イメージングによる研究は、これを支持する結果を報告している。それに対して、一部の電気生理学的手法を用いた研究では、ブロップに対応するような色選択的な機能的構造は見いだされず、色表現の機能的構造については決着がついていなかった。そこで我々は、マカクザルの V1 で 2 光子カルシウムイメージングを行い、色覚表現の機能構造を詳細に調べた。

空間的に均一な色刺激を使って色応答を調べたところ、色刺激に応答した神経細胞が、ブロップと一致するようにクラスターを形成していた。さらに、このクラスター内には柱状の部分構造が存在し、各々が異なる色特性を持つ細胞集団で構成されていた。

ブロップ内の細胞は、低い空間周波数の刺激に対して良く応答することが知られている。また、色選択性を持つ細胞は、特定の傾きを持つ線分にも応答する。従って、上記の結果は空間的に一様な刺激を用いたことに起因する可能性があった。そこで、傾きを持つ棒状の色刺激を用いたところ、同じ部分構造の枠組みを持つクラスターが、ブロップをはるかに超える大きなサブドメインを持っていることが明らかになった。

以上の結果から、V1 が、視覚風景内の空間的構造に基づいて、ブロップとブロップ／インターブロップの複合システムを切り替えるような色表現を可能とする機能的構造を持っていることが示唆された。

出版物等

- (1) Kenta Hagihara, Ayako Wendy Ishikawa, Yumiko Yoshimura, Yoshiaki Tagawa, Kenichi Ohki. Long-Range Inter-hemispheric Projection Neurons Show Biased Response Properties and Fine-Scale Local Subnetworks in Mouse Visual Cortex *Cerebral Cortex*, 2021, 31 (2), 1307–1315.
- (2) Soumya Chatterjee, Kenichi Ohki, R Clay Reid Chromatic micromaps in primary visual cortex *Nature Communications*, 2021, 12(1):2315, 1-9.

細胞分子生理学

教授

松崎政紀

講師

蝦名鉄平

助教

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、講師1、助教2、特任助教1、事務補佐員2、技術支援員4、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 を恒常的にやっている。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、意志決定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、より高次の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、意思決定課題中の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) 前頭皮質細胞における報酬期待と行動の情報表現

外界からの感覚入力を手がかりに、適切な運動を行うことは動物が生きていく上で非常に重要な機能である。どのような感覚情報が生存に重要かを決めるひとつの要素が、水や食物などの報酬である。報酬信号の処理は脳皮質以外の場所で、一方で報酬を予期させる感覚入力は大脳皮質で主に処理されていることがわかっているが、『パブロフの犬』のように感覚入力と報酬を結びつけるのに重要な脳部位がどこなのかははっきりとはわかっていない。

そこで本研究では、マウス大脳皮質、特に前頭皮質における感覚入力と報酬を結びつける神経活動を検証した。感覚入力と報酬の関係を明確にするため、マウスに音（感覚入力）と水（報酬）による古典的条件づけを行った。音は二種類（A、B）あり、各試行どちらかの音がランダムに提示される。音 A が提示されたときはその後高い確率（70%）で水が与えられ、音 B が提示されたときは低い確率（30%）で水が与えられる。この条件づけが十分なされた後では、マウスは音が鳴るとその後与えられる水を期待した行動（予測リッキング）を示すようになる。予測リッキングの頻度は音 B よりも音 A が鳴ったときにより高くなった。報酬の有無と、報酬確率と結びついた音が前頭皮質を含む大脳皮質全域の神経活動として表現されているかを調べるため、広域カルシウムイメージング法で観察した。すると大脳皮質各領域は、運動野以外の領域でも、マウスがリッキングするたびに強く、似たような活動を示した。しかし、領域間の活動の因果性を検証するグレンジャー因果解析を行ったところ、背側前頭皮質内側部が他の前頭皮質活動の起始点となっていることが示唆された。この結果を踏まえて、前頭皮質各領域の神経活動を光遺伝学的に抑制したときに予測リッキングの頻度が変化するか調べた。同様の条件づけ学習を行ったマウスにおいて、音 A が鳴る試行で背側前頭皮質内側部の活動を抑制しても予測リ

ッキング頻度は変わらなかったが、音 B が鳴る試行のときに活動を抑制すると音 A と同程度に予測リッキング頻度を上昇させた。他の前頭皮質領域の活動を抑制してもこのような予測リッキングの変化は見られなかった。これは、『報酬が大きく期待できない刺激に対しては期待行動をとらない』ことに、背側前頭皮質内側部が強く寄与することを示している。背側前頭皮質内側部が報酬とそれに関連する感覚入力の統合に重要な役割を持っている可能性が以上の結果から示唆されたので、次にひとつひとつの神経細胞の活動を詳細に調べるため、各前頭皮質領域において2光子カルシウムイメージングを行った。得られた神経活動は広域カルシウムイメージングの結果と同様に。マウスがリッキングを行うたびに強く活動しており、一見するとほとんどすべての神経細胞がリッキングを表現しているようだった。そこで『報酬の有無』と『報酬を予期させる音』を表現する神経活動を取り出すために、線形回帰モデルを用いたエンコーディングモデルを構築して解析を行った。その結果、報酬の有無によって活動が変わる細胞は前頭皮質に広く存在していた一方で、背側前頭皮質内側部には報酬を予期させる音によって活動を変える細胞が多く存在することがわかった。さらに前頭皮質全体の各神経細胞の活動をエンコーディングモデルから得られた説明変数の重みの時間パターンをもとに分類したところ、音 A/B のどちらが提示されたのか、現在の試行での報酬が与えられたかどうか、ひとつ前の試行での報酬が与えられたかどうかは、ある特定の細胞集団が活動するかしないかではなく、異なる細胞集団がそれぞれに応じて活動することで表現されていることがわかった。

これらの結果から背側前頭皮質の内側部が『報酬とそれに関連づいた感覚入力』を強く統合する領域であることがわかり、他の前頭皮質領域の活動に対する起始点であるだけでなく、『高い報酬が

期待できるときは前もって行動し、報酬がそれほど期待できない刺激に対してはほどほどにしておく』といった合理的とも捉えられる行動を作り出すのに重要な役割を持っていることが示唆された。この成果は今後、報酬を得るためになんらかの特定の行動を適切に行う、または行わないで行動コストを節約するといった、より複雑な意思決定を可能とする神経基盤を理解するうえでの一助になることが期待される。

(2) マーモセット聴覚野 MMN のカルシウムイメージング

聴覚ミスマッチ陰性電位 (MMN) は、反復的かつ予測的な音列の変化が注意していなくても検出される事象関連電位である。MMNの振幅は、統合失調症を含む精神病性障害で減衰するため、これらの障害のバイオマーカーとして期待されている (Näätänen, 2003)。実際、ヒトの脳波研究では、オッドボール課題の提示刺激の持続時間の変化によって生じるミスマッチ陰性電位 (dMMN) が、統合失調症の早期診断に利用できることが示唆されている (Koshiyama et al., 2017)。しかし、脳波は空間分解能に限界があるため、聴覚皮質領域の神経回路レベルでdMMNがどのように表現されているかを明らかにできない。そこで、聴覚皮質領域におけるdMMN応答に特異的な処理機構を調べるために、コモンマーモセットの神経細胞活動を1光子および2光子カルシウムイメージングを用いて計測した。マーモセットは霊長類として非常に高い発声能力を持つことで知られており、ヒトと同様に3つの聴覚野 (コア、ベルト、パラベルト) が階層的に連結しており、さらに、マーモセットの聴覚野は側溝の外側にあるため、これらの領域はカルシウムイメージングに適している。

本研究では、聴覚コア領域の機能マップとdMMN 反応の関係性を明らかにしつつある。ま

ず、覚醒マーモセットでの最適周波数マップを得た。マップのトノトピーは、他の記録方法 (細胞外記録 [Bendor & Wang, 2008]、電位感受性色素イメージング [西村ら, 2017]、内在性信号イメージング [谷ら, 2018]) を活用した先行研究と一致した。また、異なる焦点深度における同一局所領域内の細胞周波数選択性は、先行研究と同様であった (Zeng, et al., 2019)。第二に、dMMN タスクにおける逸脱検出応答は、1光子カルシウムイメージングによって明確に検出され、各イメージング領域における応答は、その最適周波数によって誘導された。また、2光子イメージングにより、コア領域のI層およびII/III層からも応答が記録された。第三に、麻酔下用量のケタミンが逸脱検出のためのカルシウム応答を抑制することを見出した。本研究は、霊長類の脳における逸脱検出のための神経活動の空間表現に新たな知見を与えるものである。

(3) 脳組織内神経細胞活動の超広視野高速2光子イメージング・光操作顕微鏡技術の開発

脳活動は非常に多数の神経細胞の協調的な活動によっておこる。脳の各領域は異なった情報を処理し、別の領域へ計算した情報を転送する。従って、ある局所領域での情報処理を知るためにはその領域での多数の神経細胞活動を同時に計測する必要がある、行動という個体の機能を出力するための情報処理を理解するためには、複数領域の神経細胞活動を同時に計測する必要がある。これを可能にする超広視野2光子顕微鏡を2018年に発表したが、本研究ではこのイメージングを高速化し、振動無く、離れた二視野での10 Hz イメージング法を確立した。対物レンズと標本の間に設置して視野移動させる小型装置の回転方式を、2018年に発表した3段ギア方式から、ベルト方式に変更した。回転時の揺れを最小限にするなど動作が最適化されるように要素部品を改良することでこれを

実現した。最近開発された、蛍光強度よりも強い可視光入射に耐久性を持つ光検出器と、LED光源を新たに顕微鏡システムに導入した。光刺激による検出器の過剰応答を評価したうえで、光刺激タイミングを厳密に制御することで検出器の過剰応答なしに、ビデオレートで神経細胞の反応活動を検出する方法を開発した。また、光遺伝学用分子プローブやカルシウムプローブなどの発現、および刺激光強度や同時イメージングの条件の最適化を行うことで、光刺激効率を上げ、またSN比の高い応答を取得できるようになった。

これらの方法を、マウスのM2とM1の神経細胞活動の計測と操作に適用できることを実証した。頭部固定マウスに右前肢でレバーを引くと水報酬が与えられる課題を学習させた。このマウスの運動野神経細胞に、光応答性タンパク質をアデノ随伴ウイルス(AAV)を用いて発現させた。課題実行中のM2とM1の活動を同時計測(10 Hzの連続計測)し、その活動を数理解析することで、活動の階層性(活動の時間経過、運動開始前活動のパターン、細胞活動情報量など)を定量的に実証できた。両領域とも前肢運動情報をよく表現していたが、その様式は単一細胞のみならず集団でも異なっていた。またM2に inputsする神経細胞活動を一過的に操作するだけでもそのタイミングに応じてM2の神経細胞活動と行動変化が起こることを実証した。

(4) 自動インジェクションロボットの開発による1万細胞広域カルシウムイメージング

過去数十年にわたり、ロボティクスは生物学研究の進歩に大きな役割を果たしてきた。神経科学分野では、開頭、全細胞パッチクランプ、電極留置などの実験操作が自動化され、安定かつ正確な操作が可能になっただけでなく、最先端の神経技術の普及を促進することができた。AAVの注入は、神経科学分野で最もよく用いられる実験操作の一

つであるが、実験者の熟練を要する時間のかかる技術にもかかわらず、これまで自動化の報告はなかった。

本研究では、精密かつ反復的な注入を可能にする自動ウイルス注入ロボットを構築した。この注入ロボットの開発には、脳表面の個人差と血管網の保存という2つの大きな課題があった。そこで、前者を多軸ロボットで精密に制御された赤外線距離センサーで脳表面を計測することで克服し、後者を血管を認識する画像認識技術と血管を傷つけずに注入部位を空間的に均等に配置するアルゴリズムを導入することで解決した。この新しい方法論の有用性を実証するためにマウスの広視野カルシウムイメージングを実施した。大脳皮質背部の $6 \times 8 \text{ mm}^2$ の領域に100箇所以上、少量のAAV原液を注入することで、広く均一にAAVを投与することができた。さらに、ロボットの正確かつ高速な操作により、1回の注入を約20秒、全注入を約1時間で行うことができた。また、落射蛍光顕微鏡を用いて、1つの焦点面に1万個以上の神経細胞から細胞レベルの信号を同時に記録することにも成功した。

本システムは、マウスの広視野カルシウムイメージングに限らず、マーモセットやマカクなど他の動物や、様々なセンサータンパク質のモニタリングに応用可能であると考えられる。

出版物等

1. Matsuzaki M. and Ebina T. Optical deep-cortex exploration in behaving rhesus macaques. *Nature Communications* 12, 4656, 2021. (Comment)
2. Inoue T., Terada S., Matsuzaki M., and Izawa J. A small-scale robotic manipulandum for motor control study with rodents. *Advanced Robotics* 35, 898-906, 2021.

-
3. Kondo M. and Matsuzaki M. Neuronal representations of reward-predicting cues and outcome history with movement in the frontal cortex. *Cell Reports* 34, 108704, 2021.
 4. Okamoto K., Ebina T., Fuji N., Konishi K., Sato Y., Kashima T., Nakano R., Hioki H., Takeuchi H., Yumoto J., Matsuzaki M., and Ikegaya Y. Tb³⁺-doped fluorescent glass pipettes for biology. *Science Advances* 7, eabd2529, 2021.

神経生理学

教授

狩野方伸

助教

渡邊貴樹

助教

佐郡和人

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、MD研究者育成プログラム講師1名（菅谷佑樹）、助教2名（渡邊貴樹、佐郡和人）、特任研究員1名（Jianling Zhang）、博士課程大学院生7名（Hsiao-Chun Lin、藤野修平、奥野優人、越膳真弓、Oveis Hosseinzadeh Sahafi、Shu Zhang、野呂高之）、修士課程大学院生1名（鳥羽拓馬）、技術専門職員1名（松山恭子）、学術支援職員6名（菊池夕子、鷹金美穂、赤坂王子、青山佳世、加藤美香子、中村美佳）の総勢20人である。現在の研究スタッフの出身は医学部7名、他学部13名となっている。

教育

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

講義内容は生理学の基本であるイオンチャン

ネル、シナプス伝達、シナプス可塑性、神経回路の機能発達、脊髄、脳幹、小脳を担当している。

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

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

大学院の教育では、毎週、プロGRESSレポートを兼ねた抄読会を研究室で行っている。毎回担当者が最新の実験データをプレゼンテーションするか関連の新着論文を紹介し、全員で討論を行っている。

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光子励起顕微鏡法を用いて、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

- (1) Tsujimura A, Kamae Y, Kawasaki H, Nagai H, Kano M, Tabata T. Carbon powder-filled microelectrode: An easy-to-fabricate probe for cellular electrochemistry. *Anal Biochem.* 2021 Sep 15;629:114316. doi: 10.1016/j.ab.2021.114316. Epub 2021 Jul 24.
- (2) Lai ESK, Nakayama H, Miyazaki T, Nakazawa T, Tabuchi K, Hashimoto K, Watanabe M, Kano M. An autism-associated neuroligin-3 mutation affects developmental synapse elimination in the cerebellum. *Front Neural Circuits.* 2021 Jun 28;15:676891. doi: 10.3389/fncir.2021.676891. eCollection 2021.
- (3) Toriumi K, Berto S, Koike S, Usui N, Dan T, Suzuki K, Miyashita M, Horiuchi Y, Yoshikawa A, Asakura M, Nagahama K, Lin HC, Sugaya Y, Watanabe T, Kano M, Ogasawara Y, Miyata T, Itokawa M, Konopka G, Arai M. Combined glyoxalase 1 dysfunction and vitamin B6 deficiency in a schizophrenia model system causes mitochondrial dysfunction in the prefrontal cortex. *Redox Biol.* 2021 Sep; 45: 102057. doi: 10.1016/j.redox.2021.102057. Epub 2021 Jun 24.

-
- (4) Yamasaki M, Aiba A, Kano M, Watanabe M. mGluR1 signaling in cerebellar Purkinje cells: Subcellular organization and involvement in cerebellar function and disease. *Neuropharmacology*. 2021 Aug 15; 194: 108629. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108629. Epub 2021 Jun 4.
 - (5) Song B, Kang CY, Han JH, Kano M, Konnerth A, Bae S. In vivo genome editing in single mammalian brain neurons through CRISPR-Cas9 and cytosine base editors. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021 Apr 25; 19: 2477-2485. doi: 10.1016/j.csbj.2021.04.051. eCollection 2021.
 - (6) Nagahama K, Fujino S, Watanabe T, Uesaka N, Kano M. Combining electrophysiology and optogenetics for functional screening of pyramidal neurons in the mouse prefrontal cortex. *STAR Protoc*. 2021 Apr 15;2(2):100469. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100469. eCollection 2021 Jun 18.
 - (7) Nagao S, Hirai H, Kano M, Yuzaki M, Masao Ito-A Visionary neuroscientist with a passion for the cerebellum. *Neuroscience*. 2021 May 10; 462:1-3. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.02.028.
 - (8) Carrier-Ruiz A, Sugaya Y, Kumar D, Vergara P, Koyanagi I, Srinivasan S, Naoi T, Kano M, Sakaguchi M. Calcium imaging of adult-born neurons in freely moving mice. *STAR Protoc*. 2020 Dec 31;2(1):100238. doi: 10.1016/j.xpro.2020.100238. eCollection 2021 Mar 19.

細胞分子薬理学

教授

廣瀬謙造

講師

並木繁行、浅沼大祐

助教

坂本寛和

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。

2021 年度の構成は、教授以下、講師 2 名、助教 1 名、大学院生 3 名、学部生 4 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、最新の手法を取り入れた実験も組み込んでいる。

医学科の M0～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. Aritake T, Hino H, Namiki S, Asanuma D, Hirose K, and Murata N. Fast and robust multiplane single molecule localization microscopy using deep neural network.

-
- Neurocomputing*, 451, 279-289 (2021)
2. Kitajima N, Takikawa K, Sekiya H, Asanuma D, Sakamoto H, Namiki S, Iino M and Hirose K. *In vivo* Fluorescence Imaging of Extracellular ATP in the Mouse Cerebral Cortex with a Hybrid-type Optical Sensor. *Bio-protocol*, 11, e4046 (2021)
 3. Takagi, T., Ueno, T., Ikawa, K., Asanuma, D., Nomura, Y., Uno, S., Komatsu, T., Kamiya, M., Hanaoka, K., Okimura, C., Iwadate, Y., Hirose, K., Nagano, T., Sugimura, K. & Urano, Y. Visualization and manipulation of actin cytoskeleton with small-molecular probes. *Sci. Adv.* 7(47), eabg8585 (2021).
 4. Endo, Y., Asanuma, D., Namiki, S., Hirose, K., Uemura, A., Kubota, Y., & Miura, T. Quantitative modeling of regular retinal microglia distribution. *Sci. Rep.* 11, 22671 (2021).

システムズ薬理学

教授

上田泰己

特任准教授

南陽一

講師

大出晃士

助教

史蕭逸、戸根大輔

特任助教

王宁远、富田康弘

ホームページ <https://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）、特任准教授（南陽一）、講師（大出晃士）、助教（史蕭逸、戸根大輔）、特任助教（王宁远、富田康弘）、特任研究員2名（矢田紗織、河野弥季）、医学系研究科大学院生6名（茂田大地、金子みずほ、須貝秀平、昆一弘、多月文哉、温芷晴、袁雨霏、金谷啓之、王瑜阳）、工学系研究科大学院生3名（中村文彦、柴隆太、周宇傑）、研修生1名（郭文文）、学術支援職員3名（富田幸子、栗本千苗、佐藤志保）、派遣職員1名（下川綾子）、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GRESSレポートと文献セミナー、機能生物学専攻の機能生物学セミナーを行っている。

研究

本研究室は、およそすべての中枢神経系を有する動物が示す基本的な現象であると同時に、ヒト社会全体が示すダイナミクスを構成する主たる要因の一つである睡眠・覚醒リズムをモデル系として、ヒトを射程に捉えたシステムズ生物学・薬理

学を確立するべく、研究活動を行っている。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。さらに、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。

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のため、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ノックアウトマウスを作出し解析に使用する Triple-CRISPR 法 (Sunagawa et al., Cell Rep. 2016) を開発し、さらに ES マウス法を応用することで交配を行わずに遺伝子ノックインマウスを作出し解析に使用するスキーム (Ode et al., Mol. Cell 2017; Ukai et al., Nat Protoc. 2017) を運用することで、次世代マウス遺伝学の提唱と確立を行っている (Minami et al., J. Biol. Rhythms 2022)。

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)、全脳および全身の一細胞解像度での網羅的細胞解析技術 (CUBIC, Susaki et al., Cell 2014; Tainaka et al., Cell 2014; Tainaka et al., Cell Rep. 2018; Murakami et al., Nat. Neurosci. 2018) の確立に成功し、高速撮像のための顕微鏡開発 (Matsumoto et al., Nat. Protoc. 2019)、三次元組織の免疫染色法の技術拡張 (Susaki et al., Nat. Commun. 2020) や、全脳全細胞解析を行うためのデータ解析プラットフォームの開発 (Mano et al., Cell Rep. Methods 2021) へと展開している (Minami et al., Biophys. Rev. 2022)。さらにアプリケーションの応用・拡張として、脳以外の臓器への応用結果も共同研究を通して進められている。

睡眠・覚醒リズム制御機構の探求と、睡眠のリン酸化仮説の提唱

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; Yoshida et al., PNAS 2018; Yamada et al., iScience 2022)。

さらに、アセチルコリン・ムスカリン受容体 *Chrm1* と *Chrm3* のダブルノックアウトマウスで

REM 睡眠がほとんど見られなくなることを発見し報告した (Niwa et al., Cell Rep. 2018)。これらの成果は REM 睡眠を制御する遺伝子の発見、また脳波から定義される 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。

カルシウム依存的な神経細胞活性制御と睡眠の関係を問う過程では、CaMKII α/β を哺乳類における初の睡眠誘導性のリン酸化酵素として発見した (Tatsuki et al., Neuron 2016)。タンパク質リン酸化と睡眠制御の関係は、CaMKII α/β を含め、複数の遺伝学的・生化学的知見からも示唆されており、これらを総合して睡眠のリン酸化仮説として提唱・議論している (Ode and Ueda, Front. Psychol. 2021)。リン酸化を介したタンパク質制御は、数分から数時間の広い時間スケールにわたる多様なダイナミクスをカバーしうるものであり (Yamaguchi et al., iScience 2021)、さらに、酵素基質アミノ酸配列による活性制御 (遺伝的要因) と複数の細胞内シグナル (環境要因からの入力) が統合されることから、睡眠覚醒ダイナミクスの実体として求められる性質を実現しうる。

睡眠・覚醒をモデルとした、ヒトの理解に資するシステム生物学

それでは、タンパク質リン酸化に代表される 1 アミノ酸レベルでの分子制御機構が、分子・細胞・個体、ひいては個体集団 (社会) と階層を超えて、どの程度、我々ヒトの表現型を支配しているのだろうか。本研究室では、マウス遺伝学を結節点としてヒト集団と分子機構を行き来することで、この問いに迫りたい。

マウスで実現した、「大規模かつ高精度な睡眠非侵襲測定」をヒトを対象として適用するため、我々は腕時計型の加速度計から、加加速度 (躍度) を用いることにより、高い感度と特異度で睡眠覚醒を判定する新規アルゴリズム ACCEL を開発した (Ode et al., iScience 2022)。さらに、ACCEL

を用いて、UK biobank に登録されている 10 万人分の腕の加速度データから睡眠覚醒リズムを推定した。その結果、ヒトの睡眠パターンをその特徴に応じて 16 種類に分類することに成功した (Katori et al., PNAS 2022)。現在、ACCEL 法や、睡眠パターンの分類手法をベースとして、社会に生きる多くの人々が、自らの睡眠状態を把握し、必要な睡眠行動変容のきっかけを与える「睡眠検診」の社会実装に取り組んでいる。

ヒト集団は遺伝・環境条件の膨大な多様性を持つ最重要リソースである。ヒトの睡眠パターンに影響する遺伝的要因、環境要因を抽出し、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、研究を進めていく。

出版物等

1. Nojima S, Ishida S, Terayama K, Matsumoto K, Matsui T, Tahara S, Ohshima K, Kiyokawa H, Kido K, Ukon K, Yoshida SY, Mitani TT, Doki Y, Mizushima T, Okuno Y, Susaki EA, Ueda HR, Morii E. A Novel Three-Dimensional Imaging System Based on Polysaccharide Staining for Accurate Histopathologic Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. online ahead of print
2. Glaser AK, Bishop KW, Barner LA, Susaki EA, Kubota SI, Gao G, Serafin RB, Balaram P, Turschak E, Nicovich PR, Lai H, Lucas LAG, Yi Y, Nichols EK, Huang H, Reder NP, Wilson JJ, Sivakumar R, Shamskhou E, Stoltzfus CR, Wei X, Hempton AK, Pende M, Murawala P, Dodt HU, Imaizumi T, Shendure J, Beliveau BJ, Gerner MY, Xin L, Zhao H, True LD, Reid RC, Chandrashekar J, Ueda HR, Svoboda K, Liu JTC. A hybrid open-top light-sheet microscope for versatile multi-scale

-
- imaging of cleared tissues. *Nat. Methods.* 19, 613-619 (2022)
3. Chino H., Yamasaki A., Ode K.L., Ueda H.R., Noda N.N., Mizushima N. Phosphorylation by casein kinase 2 enhances the interaction between ER-phagy receptor. TEX264 and ATG8 proteins. *EMBO Rep.* 23, e54801 (2022)
 4. Katori M., Shi S., Ode K.L., Tomita Y., Ueda H.R. The 103,200-arm acceleration dataset in the UK Biobank revealed a landscape of human sleep phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 119, e2116729119 (2022)
 5. Yamada T., Shi S., Ueda H.R. A design principle of spindle oscillations in mammalian sleep. *iScience* 25, 103873 (2022)
 6. Minami Y., Yuan Y., Ueda H.R. High-throughput Genetically Modified Animal Experiments Achieved by Next-generation Mammalian Genetics. *J. Biol. Rhythms* 37, 135-151 (2022)
 7. Ode K.L., Shi S., Katori M., Mitsui K., Takanashi S., Oguchi R., Aoki D., Ueda H.R. A jerk-based algorithm ACCEL for the accurate classification of sleep-wake states from arm acceleration. *iScience* 25, 103727 (2022)
 8. Sacconi L., Ueda H.R., Pagès S., Silvestri L. Fluorescence tissue microscopy. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 41, e110157 (2022)
 9. Richardson D.S., Guan W., Matsumoto K., Pan C., Chung K., Ertürk A., Ueda H.R., Lichtman J.W. TISSUE CLEARING. *Nat. Rev. Methods Primers* 1, 84 (2021)
 10. Minami Y., Yuan Y., Ueda H.R. Towards organism-level systems biology by next-generation genetics and whole-organ cell profiling. *Biophys. Rev.* 13, 1113-1126 (2021)
 11. Watanabe-Takano H., Ochi H., Chiba A., Matsuo A., Kanai Y., Fukuhara S., Ito N., Sako K., Miyazaki T., Tainaka K., Harada I., Sato S., Sawada Y., Minamino N., Takeda S., Ueda H.R., Yasoda A., Mochizuki N. Mechanical load regulates bone growth via periosteal Osteocrin. *Cell Rep.* 1, 109380 (2021)

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）

准教授

牛久綾（統合ゲノム学）

講師

立石陽子（～5月31日 人体病理学・病理診断学）

池村雅子（「総合医学教育のためのCPC教育推進室」準備室）

田中麻理子（病理部）

阿部浩幸（人体病理学・病理診断学）

特任講師

国田朱子（次世代プレシジョンメディシン開発講座）

助教

六反啓文、黒田亮平（10月1日～）、鈴木理樹、日向宗利、山澤翔（病理部）

山内直子（～5月31日 病理部病院講師）

牧瀬尚大（～9月30日）、岩崎晶子、箱崎真結（人体病理学・病理診断学）

安永瑛一（～11月30日 福島関東病理解法医連携プログラム「つなぐ」特任助教、
12月1日～人体病理学・病理診断学）

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、研究にあたっている。各分野の専門家を育成し、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。

令和3年3月末で西東瑠璃特任助教が退職した。4月より鈴木理樹博士が病理部助教、箱崎真結博

士が人体病理学・病理診断学分野助教、安永瑛一博士が福島関東病理解法医連携プログラム「つなぐ」特任助教（11月30日まで、12月1日より人体病理学・病理診断学助教に配置転換）として加わった。

令和3年4月1日付けで国田朱子が次世代プレシジョンメディシン開発講座特任講師に昇進した。5月末で立石陽子講師が横浜市立市民病院病理診断科へ、山内直子病院講師が旭中央病院遠隔病理

診断センターへ、9月30日付けで牧瀬助教が千葉県がんセンター臨床病理部に転出した。10月1日付けで黒田亮平博士が病理部助教として加わった。

大学院博士課程では、令和3年度の修了者5名（近藤、深川、臼井、占部、黒江）が学位を取得した。新年度に医学博士課程2名の新入生を迎え、令和4年度には大学院生12名が在籍する予定である。

人体病理学・病理診断学分野は、医学部附属病院の病理診断、剖検診断業務を担当する一方、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、エレクトィブクラークシップ（M4）、M3-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きた。平成30年度から令和3年度までの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」の育成に努めた。同プログラムにはのべ13人が参加し、将来、各分野での活躍が期待される。

教育

M1の病理学総論では、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、1週間に各1回、それぞれ計19回行っている。今年度も新型コロナウイルス対策として、昨年度に構築したオンラインでの病理標本閲覧システムを活用し、学生は自宅からオンラインでの実習参加となった。このシステムは学

生からは大変好評で、従来の対面での顕微鏡実習と遜色ない学習効果が得られている。

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発表を行う剖検演習、種々の外科切除例を用いた外科病理演習、ならびに病理部見学、ミニレクチャー等を行っている。

エレクト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」の一部を担当し、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（六反助教、黒田助教、山澤助教、岩崎助教）。胃癌の分子サブタイプごとの腫瘍免疫回避機構や、EBウイルス関連胃癌、遺伝性胃腫瘍についての病理学的研究などにも取り組んでいる。十二指腸癌、小腸癌、肝胆膵癌（田中講師、安永助教）の病理学研究についても研究が進められている。

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、箱崎助教）、EBウイルス関連腫瘍（牛久綾准教授、阿部講師、日向助教）、肺癌（鈴木助教）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。

主な出版物等（症例報告は病理部参照）

1. Abe H, Kunita A, Otake Y, Kanda T, Kaneda A, Ushiku T, Fukayama M. Virus-host interactions in carcinogenesis of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Potential roles of lost ARID1A expression in its early stage. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256440.
2. Abe H, Ushiku T. Pathological diversity of gastric cancer from the viewpoint of background condition. *Digestion*. 2022;103:45-53.
3. Abe H, Yasunaga Y, Yamazawa S, Nakai Y, Gono W, Nishioka Y, Muro K, Sasaki K, Arita J, Kawai K, Nozawa H, Hasegawa K, Ishihara S, Ushiku T. Histological growth patterns of colorectal cancer liver metastases: a strong prognostic marker associated with invasive patterns of the primary tumor and p53 alteration. *Hum Pathol*. 2022;123:74-83.
4. Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, Kakiuchi N, Yoshizato T, Lenis AT, Maekawa S, Yokoyama A, Takeuchi Y, Inoue Y, Ochi Y, Shiozawa Y, Aoki K, Yoshida K, Kataoka K, Nakagawa MM, Nannya Y, Makishima H, Miyakawa J, Kawai T, Morikawa T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Nagae G, Sanada M, Sugihara E, Sato TA, Nakagawa T, Fukayama M, Ushiku T, Aburatani H, Miyano S, Coleman JA, Homma Y, Solit DB, Kume H, Ogawa S. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell*. 2021;39(6):793-809.e8.
5. Hinata M, Ushiku T. Detecting immunotherapy-sensitive subtype in gastric cancer using histologic image-based deep learning. *Scientific Reports*. 2021;11(1):22636.
6. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, Komura D, Tahmina K, Wu W, Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Kunita A, Suzuki N, Del Valle AA, Tsuboi M, Hata M, Hayakawa Y, Ohnishi N, Ueda K, Fukayama M, Ushiku T, Ishikawa S, Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe*. 2021;29(6):941-958.e10.
7. Iwasaki A, Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Yamazawa S, Sato Y, Yamashita H, Fukayama M, Seto Y, Ushiku T. Human Leukocyte Antigen Class I Deficiency in Gastric Carcinoma: An Adaptive Immune Evasion Strategy Most Common in Microsatellite Instable Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(9):1213-1220.
8. Kashima J, Hishima T, Okuma Y, Horio H, Ogawa M, Hayashi Y, Horiguchi SI, Motoi T, Ushiku T, Fukayama M. CD70 in Thymic Squamous Cell Carcinoma: Potential Diagnostic Markers and Immunotherapeutic Targets. *Front Oncol*. 2022;11:808396.
9. Komura D, Kawabe A, Fukuta K, Sano K, Umezaki T, Koda H, Suzuki R, Tominaga K, Ochi M, Konishi H, Masakado F, Saito N, Sato Y, Onoyama T, Nishida S, Furuya G, Katoh H, Yamashita H, Kakimi K, Seto Y, Ushiku T, Fukayama M, Ishikawa S. Universal encoding of pan-cancer histology by deep texture representations. *Cell Rep*. 2022;38(9):110424.
10. Kudo N, Kudoh S, Matsuo A, Motooka Y, Ito T. ZMYM3 may promote cell proliferation in small cell lung carcinoma. *Acta Histochem Cytochem*. 2021;54(5):143-153.
11. Kuroe T, Watanabe R, Kojima M, Morisue R, Sugano M, Kuwata T, Masuda H, Kusuhara S, Matsubara N, Oda S, Ushiku T, Ishii G. Evaluation of the morphological

- features and unfavorable prognostic impact of dirty necrosis in renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(4):1089-1100.
12. Shi C, Badgwell B, Gibson MK, Grabsch HI, Hong S, Kumarasinghe P, Lam A, Lauwers G, O'Donovan M, Tang L, Ushiku T, van der Post C, Vieth M, Nagtegaal ID (2021). Carcinoma of the Stomach Histopathology Reporting Guide, 2nd edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia.
 13. Shi C, Badgwell BD, Grabsch HI, Gibson MK, Hong SM, Kumarasinghe P, Lam AK, Lauwers G, O'Donovan M, van der Post RS, Tang L, Ushiku T, Vieth M, Selinger CI, Webster F, Nagtegaal ID. Data Set for Reporting Carcinoma of the Stomach in Gastrectomy. *Arch Pathol Lab Med.* 2021; Epub ahead of print.
 14. Shi C, Bourke M, Hong S, Kumarasinghe P, Lam A, Lauwers G, O'Donovan M, Ushiku T, van der Post C, Vieth M, Nagtegaal ID (2021). Endoscopic Resection of the Stomach Histopathology Reporting Guide, 2nd edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia.
 15. Taguchi J, Shibata H, Kabata M, Kato M, Fukuda K, Tanaka A, Ohta S, Ukai T, Mitsunaga K, Yamada Y, Nagaoka SI, Yamazawa S, Ohnishi K, Woltjen K, Ushiku T, Ozawa M, Saitou M, Shinkai Y, Yamamoto T, Yamada Y. DMRT1-mediated reprogramming drives development of cancer resembling human germ cell tumors with features of totipotency. *Nat Commun.* 2021;12(1):5041.
 16. Yachida S, Totoki Y, Noë M, Nakatani Y, Horie M, Kawasaki K, Nakamura H, Saito-Adachi M, Suzuki M, Takai E, Hama N, Higuchi R, Hirono S, Shiba S, Kato M, Furukawa E, Arai Y, Rokutan H, Hashimoto T, Mitsunaga S, Kanda M, Tanaka H, Takata S, Shimomura A, Oshima M, Hackeng WM, Okumura T, Okano K, Yamamoto M, Yamaue H, Morizane C, Arihiro K, Furukawa T, Sato T, Kiyono T, Brosens LAA, Wood LD, Hruban RH, Shibata T. Comprehensive Genomic Profiling of Neuroendocrine Carcinomas of the Gastrointestinal System. *Cancer Discov.* 2022;12(3):692-711.
 17. Yamazawa S, Ushiku T. Carcinosarcoma of the stomach: four cases that expand the morphologic spectrum of gastric cancer with a primitive phenotype. *Virchows Arch.* 2022;480(5):1051-1062.
 18. Zhang CD, Takeshima H, Sekine S, Yamashita S, Liu YY, Hattori N, Abe H, Yamashita H, Fukuda M, Imamura Y, Ushiku T, Katai H, Makino H, Watanabe M, Seto Y, Ushijima T. Prediction of tissue origin of adenocarcinomas in the esophago-gastric junction by DNA methylation. *Gastric Cancer.* 2022;25(2):336-345.

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；令和3年9月まで）

助教

森川真大

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120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きた。令和4年（2022年）3月末を持って宮園教授は分子病理学教授を退任した。令和4年3月末の時点での構成員は教授1、准教授1、助教1で、そのほか3人の大学院生、1人の特任研究員、技術専門員、研究補助員、事務補佐員等であった。

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事項の一つであり、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。

令和3年（2021年）度の講義は全てオンラインで実施したが、実習はアポトーシスに関する実験を対面で行った。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、私たち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1回の教室内のプログレスミーティング、月1回のマンデーセミナーのほか、准教授、助教を中心としたグループミーティングを頻繁に行い、学生の研究指導を行っている。私たち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30年（2018年）度から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-lf/）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。さらに令和3年（2021年）度からは博士課程支援プロジェクト SPRING GX がスタートし、分子病

理学教室所属の大学院生が参加している。

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 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、研究を進めている。令和 2 年 (2020 年) 度からは日本学術振興会基盤研究(A)「がん転移機構の分子シグナルから個体レベルまでの包括的解析」(課題番号 20H00513) の支援をうけ、TGF- β ファミリーの作用を中心にがんの浸潤・転移の分子機構の解明を目指して研究を進めている。令和 3 年 (2021 年) 度より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に「Mesenchymal 型神経膠芽腫に対する新規治療法の開発」(課題番号 21ck0106705h0001) が採択され、臨床応用に向けた研究を開発した。

以下に令和 3 年 (2021 年) 度の研究成果を紹介する。

1) 筋萎縮に対する一価の Follistatin-like 3-Fc 融合タンパク質 (mono-FSTL3-Fc) の作用

TGF- β ファミリーの因子である GDF-8 (growth differentiation factor 8; ミオスタチンとしても知られる) やアクチビン A の作用の抑制は、高齢者やある種の疾患患者の筋肉量を増加させることができると期待されている。私たちは、TGF- β ファミリーリガンドに対する内因性アンタゴニストタンパク質の一つであり、アクチビン、GDF8、GDF11 と結合して中和するが、TGF- β や BMP には結合しない Follistatin-like 3

(FSTL3) について研究を行なった。二価のヒト FSTL3-Fc 融合タンパク質はマウスの血中から速やかに消失するが、knobs-into-holes 技術で作製した一価の FSTL3-Fc (Mono-FSTL3-Fc) はより長い血中半減期を示した。マウスに mono-FSTL3-Fc を全身投与したところ、筋繊維の肥大が誘導され、筋肉量が増加した。これらの結果は、一価の FSTL3 を基盤とした治療法が、現在の抗 GDF8 治療法の難点を克服する可能性があることを示唆するものである (Ozawa et al. iScience 2021)。

2) Fucci レポーターシステムを用いた組織透明化によるがん細胞周期の可視化

組織透明化技術は、現在、神経科学分野だけでなく、がん研究分野にも活用されている新しいイメージング技術である。私たちはこれまで、組織透明化技術をがんの転移の研究に応用してきた。今回私たちは、Fucci レポーターシステムを発現するがん細胞株 (ヒト肺がん細胞株 A549 とマウス乳がん細胞株 4T1) を用いて、組織透明化法により原発性および転移性腫瘍の細胞周期を可視化した。原発あるいは転移巣の Fucci レポーターの蛍光パターンは、様々な臓器の間で、さらには同じ臓器内のコロニーの間でも異なっていた。さらに、この Fucci レポーター発現細胞を用いて、抗がん剤の効果を評価した。用いた 3 種類の抗がん剤のうち、5-フルオロウラシル (5-FU) の投与では in vitro および in vivo の両方で 4T1-Fucci 細胞の G2/M 期での停止が誘導され、特徴的な蛍光パターンが得られた。このように、組織透明化手技と Fucci レポーターシステムの組み合わせは、がんの転移や薬剤耐性のメカニズムの解析に有用であると考えられた (Takahashi et al. Cancer Sci 2021)。

3) トリプルネガティブ乳がん細胞における合成

二重鎖 RNA アナログによる TGF- β の抗パイロトーシス作用の抑制作用

polyI:C は従来から研究に用いられているレチノイン酸誘導性遺伝子 I (RIG-I) 様受容体 (RLR) を活性化する合成二本鎖 RNA (dsRNA) アナログであり、polyI:C の遺伝子導入は臨床試験でも評価されてきた。しかし、RLR による腫瘍抑制の詳細な分子機構、例えば他のシグナル伝達経路との相互作用などは十分には明らかとなっていない。私たちは、polyI:C の細胞へのトランスフェクションにより、RLR 依存的に TGF- β シグナルが抑制されることを明らかにした。また polyI:C による TGF- β シグナルの抑制が、がん細胞死を促進し、それが恒常的活性型 Smad3 の強制発現により減弱することを見出した。さらに、polyI:C 導入による細胞死は、アポトーシスではなくパイロトーシスの特徴を示すことが明らかとなった。また、マウスモデルを用いて、polyI:C 導入の効果を確認することができた。これらの結果から、polyI:C および関連する dsRNA アナログの腫瘍内への投与は、TGF- β の抗パイロトーシス機能阻害により、TNBC に対する有望な治療法となる可能性があることが示唆された (Tamura et al. Mol Oncol 2021)。

4) 腎細胞がんにおける endoglin 発現とがん細胞の不均一性やがん微小環境との関係

腫瘍内のがん細胞の不均一性は、薬剤耐性やがん転移の進展の原因となると考えられる。Endoglin (ENG; CD105 としても知られている) は、淡明腎細胞がん (clear cell renal cell carcinoma; cRCC) におけるがん幹細胞のマーカーと提唱されているが、私たちの実験系では ENG 陽性集団は、すでに報告されている他のがん幹細胞マーカーを高発現せず、また ENG 陰性細胞に分化しないことを見出した。マウス腫瘍モデルでは、ENG 陽性細胞と ENG 陰性細胞の in vivo で

の腫瘍形成能はがん微小環境に依存し、腎微小環境は ENG 陽性細胞に最も適していることが明らかとなった。以上から、ENG 陽性細胞を中心とした階層構造ではなく、腎微小環境が ccRCC の多様性と不均一性を維持していることが示唆された (Momoi et al. Cancer Sci 2021)。

出版物等

1. Takahashi, K., Ehata, S., Miyauchi, K., Morishita, Y., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2021) Neurotensin receptor 1 signaling promotes pancreatic cancer progression. *Molecular Oncology* 15 (1), 151-166. doi: 10.1002/1878-0261.12815.
2. Kok, S.Y., Oshima, H., Takahashi, K., Nakayama, M., Murakami, K., Ueda, H.R., Miyazono, K., and Oshima, M. (2021) Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogeneous cell clusters through fibrotic niche generation. *Nature Communications* 12 (1), 863. doi: 10.1038/s41467-021-21160-0.
3. Kubota, S.I., Takahashi, K., Mano, T., Matsumoto, K., Katsumata, T., Shi, S., Tainaka, K., Ueda, H.R., Ehata, S., and Miyazono, K. (2021) Whole-organ analysis of TGF- β -mediated remodelling of the tumour microenvironment by tissue clearing. *Communications Biology* 4 (1), 294. doi: 10.1038/s42003-021-01786-y.
4. Sakamoto, K., Endo, K., Sakamoto, K., Kayamori, K., Ehata, S., Ichikawa, J., Ando, T., Nakamura, R., Kimura, Y., Yoshizawa, K., Masuyama, K., Kawataki, T., Miyake, K., Ishii, H., Kawasaki, T., Miyazawa, K., and Saitoh, M. (2021) EHF suppresses cancer progression by inhibiting ETS1-mediated ZEB expression. *Oncogenesis* 10 (3), 26. doi: 10.1038/s41389-021-00313-2.

5. Katsuno, Y. and Derynck, R. (2021) Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF- β family. *Developmental Cell* 56 (6), 726-746. doi: 10.1016/j.devcel.2021.02.028.
6. Tamura, Y., Morikawa, M., Tanabe, R., Miyazono, K., and Koinuma, D. (2021) Anti-pyrototic function of TGF- β is suppressed by a synthetic dsRNA analogue in triple negative breast cancer cells. *Molecular Oncology* 15 (5), 1289-1307. doi: 10.1002/1878-0261.12890.
7. Ozawa, T., Morikawa, M., Morishita, Y., Ogikubo, K., Itoh, F., Koinuma, D., Nygren, P.A., and Miyazono, K. (2021) Systemic administration of monovalent follistatin-like-3-Fc-fusion protein increases muscle mass in mice. *iScience* 24 (5), 102488. doi: 10.1016/j.isci.2021.102488.
8. Yamamoto, H., Sakai, N., Ohte, S., Sato, T., Sekimata, K., Matsumoto, T., Nakamura, K., Watanabe, H., Mishima-Tsumagari, C., Tanaka, A., Hashizume, Y., Honma, T., Katagiri, T., Miyazono, K., Tomoda, H., Shirouzu, M., and Koyama, H. (2021) Novel bicyclic pyrazoles as potent ALK2 (R206H) inhibitors for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 38, 127858. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127858.
9. Motizuki, M., Koinuma, D., Yokoyama, T., Itoh, Y., Omata, C., Miyazono, K., Saitoh, M., and Miyazawa, K. (2021) TGF- β -induced cell motility requires down-regulation of ARHGAPs to sustain Rac1 activity. *Journal of Biological Chemistry* 296, 100545. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100545.
10. Fukuda, T., Fukuda, R., Miyazono, K., and Heldin, C.-H. (2021) Tumor promoting effect of BMP signaling in endometrial cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (15), 7882. doi: 10.3390/ijms22157882.
11. Momoi, Y., Nishida, J., Miyakuni, K., Kuroda, M., Kubota, S.I., Miyazono, K., and Ehata, S. (2021) Heterogenous expression of endoglin marks advanced renal cancer with distinct tumor microenvironment fitness. *Cancer Science* 112 (8), 3136-3149. doi: 10.1111/cas.15007.
12. Takahashi, K., Tanabe, R., Ehata, S., Kubota, S.I., Morishita, Y., Ueda, H.R., and Miyazono, K. (2021) Visualization of the cancer cell cycle by tissue-clearing technology using the Fucci reporter system. *Cancer Science* 112 (9), 3796-3809. doi: 10.1111/cas.15034.
13. Fukuda, T., Fukuda, R., Koinuma, D., Moustakas, A., Miyazono, K., and Heldin, C.-H. (2021) BMP2-induction of FN14 promotes protumorigenic signaling in gynecologic cancer cells. *Cellular Signalling* 87, 100146. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110146.
14. Ozawa, T., Miyazono, K., and Morikawa, M. (2021) Preparation of monovalent follistatin-like 3-Fc-fusion protein and evaluation of its effects on muscle mass in mice. *STAR Protocols* 2 (4), 100839. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100839.

微生物学

教授

畠山昌則

講師

紙谷尚子

助教

金光昌史、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（金光、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7名（和田、今井、Tahmina、武、Priscillia、Del Valle Lazarte、Shrestha）の合計16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、韓国、中国などの東アジア諸国は胃がんの多発国として知られており、日本では毎年 4 万人以上が胃がんで亡くなっている。よって、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. ピロリ菌 CagA による一過性 BRCAness を介した胃がん発症機構

cagA 陽性ピロリ菌の慢性持続感染は胃がん発症の最大の危険因子である。しかしながら、ピロリ菌感染に起因して形成された胃がん組織にはもはやピロリ菌は存在しない。よって、ピロリ菌 CagA 依存的な胃発がんは宿主細胞ゲノムに遺伝子変異を誘発する“hit-and-run”型の細胞がん化プロセスであることが示唆される。

ピロリ菌の *cagA* 遺伝子にコードされる CagA タンパク質は、IV 型分泌機構（T4SS）を介して胃上皮細胞内に直接注入される。宿主細胞内で CagA は CM モチーフを介して、上皮細胞極性の

形成・維持に必須の役割を担う PAR1b（別名 MARK2）に結合する。CagA は PAR1b のキナーゼ活性を抑制する結果、上皮細胞極性を破壊する。本研究では、CagA が CM モチーフ依存的に BRCA1 の核局在を阻止することを見出した。その分子機序として、CagA/PAR1b 相互作用によって PAR1b が抑制される結果、BRCA1 の細胞質から核内への移行に必須である Ser616 リン酸化が阻害されることを明らかにした。*BRCA1* 遺伝子は遺伝性乳がん・卵巣がんの原因となるがん抑制遺伝子である。BRCA1 は DNA 複製フォークを保護する役割を持つことに加え、DNA 二本鎖切断（DSBs）を正確に修復可能な相同組換え（HR）において重要な役割を担う。CagA 陽性細胞では、核内 BRCA1 が減少することにより DNA 複製フォークが不安定化され DSBs が誘導された。さらに、CagA 陽性細胞では HR が抑制されることから、生じた DSBs は非相同末端結合（NHEJ）などの変異誘発性（error-prone）の修復機構によって修復される。正常細胞では、ゲノムに DSBs が生じるとアポトーシスが誘導される。しかしながら、CagA は PAR1b との相互作用を介して Hippo 経路を活性化し、DSBs によって惹起されるアポトーシスを回避することが判明した。ただし、CagA 陽性細胞がアポトーシスから免れたとしても、生じた DSBs によって p53-p21^{Cip1} 経路が活性化されて細胞増殖が停止することも事実である。これまでに、胃がんでは *TP53* 遺伝子の不活化変異が最も高頻度に検出されることが報告されている。そこで、p53 が不活性化された細胞に CagA を導入したところ、CagA 陽性細胞は DSBs 蓄積しているにも関わらず増殖した。さらに、ピロリ菌感染者の胃上皮細胞への CagA 注入を模倣する実験として、p53 不活性化細胞に CagA を断続的に発現させるモデル実験を行った。その結果、CagA 発現細胞では、BRCAness に特徴的な COSMIC signature である AC3 および ID6 型の

ゲノム変異が誘導されていた。従って、胃がんにおいては BRCA 関連遺伝子の変異は稀であるが、CagA によって一過性の BRCAness が誘導されることが示された。この一過性 BRCAness によって誘導されるゲノム不安定性が発がんのドライバー遺伝子変異を誘発し、ピロリ菌非依存的ながん形質の獲得に繋がることが示唆される。本研究から、ピロリ菌 CagA が胃上皮細胞を“hit-and-run”型でがん化させる分子機構が明らかとなった。

2. マウス胃上皮細胞はピロリ菌の IV 型分泌機構

を介した CagA の細胞内移行に抵抗性を示す

ほぼ全ての胃がんは *cagA* 遺伝子を保有するピロリ菌感染を基盤として発症する。宿主細胞内に侵入した CagA は、Src ファミリーキナーゼ (SFKs) と c-Abl キナーゼによってチロシンリン酸化修飾を受ける。CagA はチロシンリン酸化依存的にチロシンホスファターゼ SHP2 に特異的に結合し、そのホスファターゼ活性を活性化する結果、Ras-ERK 経路を異常活性化する。CagA は SHP2 を脱制御すると同時に PAR1b を抑制することで、胃上皮細胞のがん化を促すと理解されている。

マウスはピロリ菌感染実験にも使用され、ピロリ菌依存的な胃粘膜病変に関する多くの研究で使用されている。マウスに *cagA* 陽性ピロリ菌を感染させると、*cagA* 陰性ピロリ菌と比較して激しい胃炎を発症することが報告されている。しかしながら、マウスに *cagA* 陽性ピロリ菌を長期間持続感染させても胃癌を自然発症することは無い。それに対し、CagA を全身性に発現する CagA トランスジェニックマウスは、胃がん、小腸がん、血液がんを自然発症する。これらの知見から、*cagA* 陽性ピロリ菌はマウスの胃上皮細胞に CagA を効率良く注入することができない可能性が考えられる。

ヒト胃上皮細胞へのピロリ菌感染は、菌が胃上皮細胞に接着することで成立する。ピロリ菌は接

着分子 HopQ を介してヒト胃上皮細胞膜上の CEACAMs (CEACAM1, 5, 6) に安定的に接着する。HopQ-CEACAMs 結合は、ピロリ菌の T4SS を介した CagA の細胞内移行に必須の役割を担う。しかしながら、ヒト CEACAM1 とは異なり、ピロリ菌 HopQ はマウスの Ceacam1 には結合しないことが *in vitro* の実験で示されている。さらに、マウスゲノムには *Ceacam5* 遺伝子と *Ceacam6* 遺伝子が存在しないことから、マウス胃上皮細胞では HopQ-Ceacam 結合が成立しない可能性が考えられる。

公開データベース (NCBI Gene) を解析した結果、マウスの胃における *Ceacam1* 発現レベルはヒトの胃における CEACAM1 と比較して著しく低いことが判明した。実際に、マウス胃上皮細胞由来の細胞株に *cagA* 陽性ピロリ菌を感染させたが、CagA の細胞内移行は検出されなかった。そこで、マウス胃上皮細胞株を用いて、ヒト CEACAM (CEACAM1, CEACAM5 もしくは CEACAM6) を発現する安定発現株を樹立した。これらの細胞に *cagA* 陽性ピロリ菌を感染させたところ、ヒト CEACAM1 または CEACAM5 を発現するマウス胃上皮細胞では、CagA が効率良く細胞内に注入された。一方、ヒト CEACAM6 を安定的に過剰発現させても、ピロリ菌による CagA の細胞内移行は検出されなかった。本研究から、マウスはピロリ菌感染実験に汎用されているが、*Ceacam1* 発現レベルが低いことに加え、*Ceacam1* の HopQ 結合能が極めて低いため、マウスはピロリ菌の CagA 依存的な胃癌等の胃粘膜病変の研究モデルとして適していないことが示唆された。

出版物等

1. Tahmina, K., Hikawa, N., Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T., Sato, K., Itoh, F., Hatakeyama, M. Transgenically

-
- expressed *Helicobacter pylori* CagA in vascular endothelial cells accelerates arteriosclerosis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* in press.
2. Nishikawa, H., Christiany, P., Hayashi, T., Iizasa, H., Yoshiyama, H., Hatakeyama, M. Kinase activity of PAR1b, which mediates nuclear translocalization of the BRCA1 tumor suppressor, is potentiated by nucleic acid-mediated PAR1b multimerization. *Int. J. Mol. Sci.* in press.
 3. Murata-Kamiya, N., Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori*-induced DNA double-stranded break in the development of gastric cancer. *Cancer Sci.* in press.
 4. Shrestha, R., Murata-Kamiya, N., Imai, S., Yamamoto, M., Tsukamoto, T., Nomura, S., Hatakeyama, M. Mouse gastric epithelial cells resist CagA delivery by the *Helicobacter pylori* type IV secretion system. *Int. J. Mol. Sci.* **23**(5): 2492 (2021)
 5. Kolinjivadi, A.M., Sankar, H., Choudhary, R., Tay, L.S., Tan, T.Z., Murata-Kamiya, N., Voon, D.C., Kappei, D., Hatakeyama, M., Krishnan, V., Ito, Y. The *H. pylori* CagA oncoprotein induces DNA double strand breaks through Fanconi Anemia pathway downregulation and replication fork collapse. *Int. J. Mol. Sci.* **23**(3): 1661 (2021)
 6. Imai, S., Ooki, T., Murata-Kamiya, N., Komura, D., Tahmina, K., Wu, W., Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T., Kunita, A., Suzuki, N., Tsuboi, M., Hata, M., Hayakawa, Y., Ohnishi, N., Ueda, K., Fukayama, M., Ushiku, T., Ishikawa, S., Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe*, **29**(6): 941-958 (2021)
 7. Ooki, T., Hatakeyama, M. Protocol for visualizing conditional interaction between transmembrane and cytoplasmic proteins. *STAR Protocols* **2**: 100430 (2021)

感染制御学

教授

森屋恭爾

講師

原田壮平

特任講師（病院）

佐藤信彦 奥新和也

助教

坪井真代 大木大輔 米田立

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. Ito H, Okamoto K, Yamamoto S, Yamashita M, Kanno Y, Jubishi D, Ikeda M, Harada S, Okugawa S, Moriya K. Incidence and Risk Factors for Inappropriate Use of Non-Culture-Based Fungal Assays: Implication

- for Diagnostic Stewardship. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Dec 6;9(1):ofab601.
2. Yokoyama R, Kurano M, Nakano Y, Morita Y, Ohmiya H, Kishi Y, Okada J, Qian C, Xia F, He F, Zheng L, Yu Y, Mizoguchi M, Higurashi Y, Harada S, Jubishi D, Okamoto K, Moriya K, Kodama T, Yatomi Y. Association of the Serum Levels of the Nucleocapsid Antigen of SARS-CoV-2 With the Diagnosis, Disease Severity, and Antibody Titers in Patients With COVID-19: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Front Microbiol.* 2021 Dec 9;12:791489.
 3. Kobayashi T, Ikeda M, Okada Y, Higurashi Y, Okugawa S, Moriya K. Clinical and Microbiological Characteristics of Recurrent *Escherichia coli* Bacteremia. *Microbiol Spectr.* 2021 Dec 22;9(3):e0139921.
 4. Nomura Y, Okamoto K, Ohama Y, Higurashi Y, Harada S, Moriya K. Tenosynovitis caused by *Mycobacterium marseillense*, initially identified as *Mycobacterium avium* complex using AccuProbe and COBAS TaqMan. *BMC Infect Dis.* 2021 Oct 23;21(1):1092.
 5. Ohama Y, Aoki K, Harada S, Nagasawa T, Sawabe T, Nonaka L, Moriya K, Ishii Y, Tateda K. Genetic Environment Surrounding *bla*_{OXA-55-like} in Clinical Isolates of *Shewanella algae* Clade and Enhanced Expression of *bla*_{OXA-55-like} in a Carbapenem-Resistant Isolate. *mSphere.* 2021 Oct 27;6(5):e0059321.
 6. Kobayashi T, Ikeda M, Ohama Y, Murono K, Ikeuchi K, Kitaura S, Okamoto K, Okugawa S, Ishihara S, Moriya K. First human case of catheter-related blood stream infection caused by *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans*: a case report and literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 Sep 25;20(1):68.
 7. Minami T, Tateishi R, Fujiwara N, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Fujinaga H, Izumiya M, Hanajiri K, Asaoka Y, Kondo Y, Tanaka Y, Otsuka M, Ohki T, Arai M, Tanaka A, Yasuda K, Miura H, Ogata I, Kamoshida T, Inoue K, Koike Y, Akamatsu M, Mitsui H, Fujie H, Ogura K, Yoshida H, Wada T, Kurai K, Maekawa H, Obi S, Teratani T, Masaki N, Nagashima K, Ishikawa T, Kato N, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. Impact of Obesity and Heavy Alcohol Consumption on Hepatocellular Carcinoma Development after HCV Eradication with Antivirals. *Liver Cancer.* 2021 Jul;10(4):309-319.
 8. Shinohara T, Okamoto K, Koyano S, Otani A, Yamashita M, Wakimoto Y, Jubishi D, Hashimoto H, Ikeda M, Harada S, Okugawa S, Moriya K. *Plesiomonas shigelloides* Septic Shock Following Ingestion of Dojo Nabe (Loach Hotpot). *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jul 26;8(8):ofab401.
 9. Kurokawa R, Inui S, Gono W, Nakai Y, Ishida M, Watanabe Y, Kubo T, Amano Y, Okamoto K, Kage H, Harada S, Tanaka G, Kawahara T, Nagase T, Moriya K, Abe O. Standardized reporting systems of chest computed tomography in a population with low coronavirus disease 2019 prevalence: A retrospective comparative study. *Heliyon.* 2021 Aug;7(8):e07743.
 10. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, Arai Y, Sasajima S, Kearney SM, Suda W, Takeshita K, Sasaki T, Okamoto S, Skelly AN, Okamura Y, Vlamakis H, Li Y, Tanoue T, Takei H, Nittono H, Narushima S, Irie J, Itoh H, Moriya K, Sugiura Y, Suematsu M, Moritoki N, Shibata S, Littman DR, Fischbach MA, Uwamino Y, Inoue T, Honda A, Hattori M, Murai T, Xavier RJ,

- Hirose N, Honda K. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature*. 2021 Nov;599(7885):458-464.
11. Shimura T, Kurano M, Okamoto K, Jubishi D, Kano K, Igarashi K, Shimamoto S, Aoki J, Moriya K, Yatomi Y. Increase in serum levels of phosphatidylserine-specific phospholipase A₁ in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2021 Sep;18(9):2275-2277.
 12. Hangai S, Kawamura T, Kimura Y, Chang CY, Hibino S, Yamamoto D, Nakai Y, Tateishi R, Oshima M, Oshima H, Kodama T, Moriya K, Koike K, Yanai H, Taniguchi T. Orchestration of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment by ubiquitous cellular protein TCTP released by tumor cells. *Nat Immunol*. 2021 Aug;22(8):947-957.
 13. Mizoguchi M, Harada S, Okamoto K, Higurashi Y, Ikeda M, Moriya K. Comparative performance and cycle threshold values of 10 nucleic acid amplification tests for SARS-CoV-2 on clinical samples. *PLoS One*. 2021 Jun 23; 16(6):e0252757.
 14. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Hara N, Moriya K, Hino K, Koike K. Reduced handgrip strength predicts poorer survival in chronic liver diseases: A large multicenter study in Japan. *Hepatol Res*. 2021 Sep;51(9):957-967.
 15. Ikeda M, Wakabayashi Y, Okamoto K, Yanagimoto S, Okugawa S, Moriya K. Changing trends in lipid profile and biomarkers of renal function and bone metabolism before and after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: a prospective observational study. *AIDS Res Ther*. 2021 May 27;18(1): 30.
 16. Hirano J, Yoshio S, Sakai Y, Songling L, Suzuki T, Itoh Y, Zhang H, Chen DV, Haga S, Oomori H, Kodama T, Maeda Y, Ono Y, Takahashi Y, Standley DM, Yamamoto M, Moriishi K, Moriya K, Kanto T, Takehara T, Koike K, Matsuura Y, Okamoto T. Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 1; 118(22):e2026184118.
 17. Ikeda M, Kobayashi T, Fujimoto F, Okada Y, Higurashi Y, Tatsuno K, Okugawa S, Moriya K. The prevalence of the iutA and ibeA genes in Escherichia coli isolates from severe and non-severe patients with bacteremic acute biliary tract infection is significantly different. *Gut Pathog*. 2021 May 18;13(1):32.
 18. Okushin K, Suzuki R, Tsutsumi T, Okamoto K, Ikeuchi K, Kado A, Minatsuki C, Minami-Kobayashi Y, Satoh N, Ikeda M, Harada S, Enooku K, Fujinaga H, Yotsuyanagi H, Koike K, Moriya K. Change in hepatitis C virus positivity among needle-stick injury source patients: a 10-year experience in a Japanese tertiary hospital. *BMC Infect Dis*. 2021 Apr 30; 21(1):399.
 19. Amano Y, Kage H, Tanaka G, Gonoi W, Nakai Y, Kurokawa R, Inui S, Okamoto K, Harada S, Iwabu M, Morizaki Y, Abe O, Moriya K, Nagase T. Diagnostic prediction of COVID-19 based on clinical and radiological findings in a relatively low COVID-19 prevalence area. *Respir Investig*. 2021 Jul;59(4):446-453.
 20. Oyama Y, Yasunaga M, Honda A, Maki H, Masamoto Y, Kobayashi T, Wakabayashi Y, Okugawa S, Moriya K, Kurokawa M. Severe cellulitis caused by *Achromobacter xylosoxidans* after allogeneic hematopoietic

- stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2021 May;27(5):770-772.
21. Ikeuchi K, Okamoto K, Inoue N, Okugawa S, Moriya K. Chronic Disseminated Gonococcal Infection in a Japanese Man with Novel C5 Gene Mutation. *J Clin Immunol*. 2021 Apr;41(3):691-693.
22. Ishihara Y, Okamoto K, Shimosaka H, Ono Y, Kanno Y, Ikeda M, Harada S, Kurano M, Okugawa S, Moriya K, Yatomi Y. Prevalence and clinical characteristics of patients with biologically false-positive reactions with serological syphilis testing in contemporary practice: 10-year experience at a tertiary academic hospital. *Sex Transm Infect*. 2021 Sep;97(6):397-401.
23. Osawa I, Okamoto K, Ikeda M, Otani A, Wakimoto Y, Yamashita M, Shinohara T, Kanno Y, Jubishi D, Kurano M, Harada S, Okugawa S, Yatomi Y, Moriya K. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Apr;51(3):649-656.
24. Shimura T, Kurano M, Kanno Y, Ikeda M, Okamoto K, Jubishi D, Harada S, Okugawa S, Moriya K, Yatomi Y. Clot waveform of APTT has abnormal patterns in subjects with COVID-19. *Sci Rep*. 2021 Mar 4; 11(1):5190.
25. Yokoyama R, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Nakano Y, Qian C, Xia F, He F, Kishi Y, Okada J, Yoshikawa N, Nagura Y, Okazaki H, Moriya K, Seto Y, Kodama T, Yatomi Y. Validation of a new automated chemiluminescent anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody assay system detecting both N and S proteins in Japan. *PLoS One*. 2021 Mar 4;16(3):e0247711.
26. Nakano Y, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Yokoyama R, Qian C, Xia F, He F, Kishi Y, Okada J, Yoshikawa N, Nagura Y, Okazaki H, Moriya K, Seto Y, Kodama T, Yatomi Y. Time course of the sensitivity and specificity of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies for symptomatic COVID-19 in Japan. *Sci Rep*. 2021 Feb 2;11(1):2776.
27. Kobayashi T, Nakajima K, Oshima Y, Ikeda M, Kitaura S, Ikeuchi K, Okamoto K, Okada Y, Ohama Y, Higurashi Y, Okugawa S, Moriya K. First Reported Human Case of Spondylodiscitis by *Staphylococcus condimenti*: A Case Report and Literature Review. *Intern Med*. 2021 Feb 15;60(4):635-637.
28. Yamamoto S, Ikeda M, Kanno Y, Okamoto K, Okugawa S, Moriya K. Microbiological analysis of infectious lymphocele: Case series and literature review. *J Infect Chemother*. 2021 Feb;27(2):172-178.
29. Harada S, Suzuki M, Sasaki T, Sakurai A, Inaba M, Takuya H, Wakuda M, Doi Y. Transmission of NDM-5-Producing and OXA-48-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 648 by International Visitors without Previous Medical Exposure. *Microbiol Spectr*. 2021 Dec 22; 9(3):e0182721.
30. Nakamura K, Nomoto H, Harada S, Suzuki M, Yomono K, Yokochi R, Hagino N, Nakamoto T, Moriyama Y, Yamamoto K, Kutsuna S, Ohmagari N. Infection with capsular genotype K1-ST23 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates in Japan after a stay in East Asia: Two cases and a literature review. *J Infect Chemother*. 2021 Oct;27(10):1508-1512.
31. Takeda K, Harada S, Hayama B, Hoashi K, Enokida T, Sasaki T, Okamoto K, Nakano K, Ohkushi D. Clinical characteristics and risk factors associated with *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with solid tumors: study of thirteen-year medical

-
- records of a large cancer center. *BMC Cancer*. 2021 Sep 3;21(1):987.
32. Harada S, Aoki K, Ohkushi D, Okamoto K, Takehana K, Akatsuchi T, Ida K, Shoji D, Ishii Y, Doi Y, Moriya K, Hayama B. Institutional outbreak involving multiple clades of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex sequence type 78 at a cancer center in Tokyo, Japan. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 22;21(1):289.
33. Hosoda T, Harada S, Okamoto K, Ishino S, Kaneko M, Suzuki M, Ito R, Mizoguchi M. COVID-19 and Fatal Sepsis Caused by Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, Japan, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021 Feb; 27(2):556-559.
34. Kubota Y, Ishioka H, Harada S, Suzuki M, Shiotsuka J, Lefor AK, Sanui M. Septic shock with emphysematous cholecystitis and disseminated infection caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* capsular genotype K2-ST65 in a Japanese man with diabetes mellitus: A case report. *J Infect Chemother*. 2021 Feb;27(2):350-353.

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年に遡る。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

医学部医科学学生の教育は、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。2020年度は非常勤講師として、大阪大学の坂口志文教授、福井大学の坂野仁特任教授、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た場合には、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。さらに、破骨細胞の分化培養系にシングルセル RNA-seq 解析を投入することで、単球・マクロファージ系前駆細胞から成熟破骨細胞への分化過程で生じる生物学的イベントや遺伝子発現変動の全容を解明した (Tsukasaki et al., Nat Metab., 2020)。

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)。他にも、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)。RANKL システムは骨と免疫組織の恒常性維持において中心的な役割を担うが、RANKL のデコイ受容体である OPG の産生源は不明であった。我々は、OPG-floxed マウスを作出し、胸腺、骨、腸管粘膜のいずれにおいても、血中 OPG ではなく局所産生された OPG が重要な機能を持つことを明らかにした (Tsukasaki et al., Cell Rep., 2020)。

これらは、骨と免疫系の相互作用に関する新たなパラダイムを提唱する大きな成果となった。

2) 免疫細胞分化と免疫微小環境の制御機構

本研究室では胸腺における T 細胞分化機構や、免疫微小環境の成立機構の解明に取り組んでいる。胸腺は有用 T 細胞の選抜 (正の選択) と自己反応性 T 細胞の除去 (負の選択) に必須の免疫器官であり、微小環境を構成する様々なストロマ細胞がそれらの過程に重要な役割を担っている。我々は、これまで機能未知であった胸腺の線維芽細胞に着目し、胸腺の最外側を覆う皮膜線維芽細胞と、髄質の網状構造を形成する髄質線維芽細胞を検出・単離する技法を確立した。さらに、髄質線維芽細胞が独自の自己抗原を発現し、T 細胞の免疫自己寛容を制御することを見出した (Nitta et al, Nat Immunol., 2020; Nitta et al, Immunol Rev., 2021)。近年、線維芽細胞は臓器ごとに多様な性質をもち、免疫細胞との相互作用を介して様々な生体応答を制御することが注目されている。我々が得た知見は、生体内の様々なタイプの線維芽細胞の機能解明に貢献すると期待される。また、胸腺の髄質上皮細胞が終末分化によってタフト細胞に分化する過程に、転写因子 Sox4 が必要であることを明らかにした。自己寛容確立のために胸腺内に多様な自己抗原を発現させるメカニズムのひとつとして、髄質上皮細胞自身が末梢組織と同じ転写因子を転写することで、胸腺内に全身の自己を”投影”している可能性が考えられる。

我々はこれまで、胸腺プロテアソーム因子 PSMB11 ($\beta 5t$) の変異や多型が胸腺内の MHC クラス I 結合ペプチドを変化させ、CD8 T 細胞のレパトア選択を変化させることを見出した (Nitta et al., Sci Immunol., 2017)。特に、日本人に高頻度に検出される PSMB11 G49S 多型がシェーグレン症候群のリスクと有意に関連することがわかった。これらの成果は、プロテアソーム遺伝子の多様性が T 細胞のレパトア選択と疾患感受性を決定づけるという画期的な発見となった。T 細胞レパトア選択の原理の解明は免疫学における重要課題である。2020 年度には T 細胞レパトア解析に

必要な遺伝子導入法の最新プロトコールを公開し (Muro et al, *Methods Mol Biol.*, 2020)、引き続き研究に取り組んでいる。

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 γ 5V δ 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 (γ c) と JAK3 の発現に必須であり、そのため PRMT5 が欠損すると、iNKT 細胞の分化や末梢 T 細胞の生存維持に重要な IL-2 や IL-7 に対するサイトカイン応答が障害される。PRMT5 はスプライソソーム構成因子 SmD3 をアルギニンメチル化することで、iNKT 細胞及び末梢 T 細胞における 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)。一方で関節リウマチ患者の骨折リスクや生活レベルの低下をもたらす傍関節性骨粗鬆症は、骨髄に存在する形質細胞が発現する RANKL が重要であることを明らかにした (Komatsu et al., *J Clin Invest.*, 2021)。

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 が転写制御因子 Aire とは独立して末梢組織自己抗原 (Tissue-restricted self-antigen; TRA) 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)。さらに、Fezf2 と相互作用するクロマチン因子 Chd4 を同定し、Chd4 は Aire と Fezf2 の双方の TRA 発現に関わる自己免疫抑制因子であることをつきとめた (Tomofuji et al., *Nat. Immunol.*, 2020)。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. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 19: 626-642 (2019)
2. Tsukasaki et al., Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution. *Nat Metab.*, 2: 1382–1390 (2020)
3. Tsukasaki et al., OPG Production Matters Where It Happened. *Cell Rep.*, 2: 1382–1390 (2020)
4. Nitta et al., Fibroblasts as a source of self-antigens for central immune tolerance. *Nat Immunol.*, 21: 1172–1180 (2020)
5. Nitta et al., The fibroblast: an emerging key player in thymic T cell selection. *Immunol Rev.* 302: 68-85 (2021)
6. Mino et al., The Transcription Factor Sox4 is Required for Thymic Tuft Cell Development. *Int Immunol.*, 34: 45-52. (2022)
7. Muro R, Takayanagi H, Nitta T. Retroviral gene transduction into T-cell progenitors for analysis of T cell development in the thymus. *Methods Mol Biol.* 2111, 193-203 (2020)
8. Komatsu et al., Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis. *J Clin Invest.*, 131: e143060. (2021)
9. Tomofuji et al., Chd4 choreographs self-antigen expression for central immune tolerance. *Nat Immunol.*, 21: 892–901 (2020)

放射線医学

教授

阿部 修

准教授

山下英臣、高尾英正、渡谷岳行

講師

花岡昇平、雨宮史織、片野厚人

特任講師（病院）（助教）

石田尚利

助教

名和要武、扇田真美、三木聡一郎、竹中亮介、柴田英介、八坂耕一郎、渡邊祐亮、中井雄大、久保貴俊、澤柳昂、宮川隆

特任助教

鈴木文夫、大竹優太、太田岳史、柴田寿一、竹永智美、野沢勇樹

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24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、特任講師1、特任助教6）、総合放射線腫瘍学（特任教授1、特任助教1）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 の見学、全身の CT・中枢神経系の MRI の読影、IVR の基礎）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、放射線治療外来実習、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 1-2 年目で当科希望研修医を受け入れており、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。また本邦における画像ビッグデータの構築を目指す画像診断ナショナルデータベース計画にも参画し最先端の人工知能開発の一翼を担っている。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み、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わゆる IVR (interventional radiology) はその裾野を拡大しつつある。

2) 放射線治療学

放射線治療における線量分布の最適化等の物理工学的研究、放射線障害の軽減を目的とした臨床的・生物学的研究を行い、臨床研究では最近の EBM に則り、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、子宮頸癌、前立腺癌などを中心に研究を進めている。当院の放射線治療部門は伝統的に物理工学的研究に積極的で、これまでわが国の高精度放射線治療における主要な役割を担ってきた。高精度放射線

治療の一つである定位照射においては、体幹部のほかに、ガンマナイフを用いた頭部の定位照射を行っている。強度変調放射線治療 (intensity modulated radiotherapy; IMRT) は頭頸部癌、前立腺癌、直腸癌や肺癌に対しても行っており、有害事象の軽減に役立っている。コーンビーム CT を用いた IGRT (Image Guided Radiation Therapy) により精度向上に努めている。

子宮頸癌の腔内照射、組織内照射を行っており、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。

このように多彩なモダリティによる治療を行っていることを強みとし、研究テーマは多岐にわたっている。

3) 核医学

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

おわりに

放射線診断学、放射線治療学そして核医学は放

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

2021年度は英文原著137編、2020年度は英文原著83編、2019年度は98編を出版しており、非常に活発な研究活動を行っている。詳細は
<http://www.ut-radiology.umin.jp/publication/2021.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 <https://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 6 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
5. Shear stress 誘発性ミトコンドリア酸化的リン酸化
6. 血行力学因子による細胞膜コレステロール量の変化

1. 血行力学因子に対する細胞応答

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

2. 血行力学因子による遺伝子発現制御機構

Shear stress が内皮細胞の遺伝子の発現を転写調節あるいは転写後調節することを明らかにした。転写調節に関しては、VCAM-1 遺伝子の発現が shear stress で抑制を受けるが、それには遺伝子プロモータに2個並んで存在する転写因子 AP-1 結合エレメント (TGACTCA) が shear stress 応

答配列として働いていることを示した。転写後調節に関しては、顆粒級・マクロファージ・コロニー刺激因子 (GM-CSF) の遺伝子発現が shear stress で増加するが、その効果は転写ではなく mRNA の安定化を介していることを明らかにした。また既知の遺伝子だけでなく多くの未知の遺伝子も shear stress に感受性のあることを mRNA の differential display 法で示し、DNA マイクロアレイ解析で遺伝子全体の約3% (約600の遺伝子に相当) が shear stress に応答することを観察し、shear stress に反応する G 蛋白受容体ファミリーに属する未知の遺伝子をクローニングした。また、流れで誘発される Ca^{2+} 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、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 FoF₁ 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。

5. Shear stress 誘発性ミトコンドリア酸化的リン酸化

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、酸化の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。

6. 血行力学因子による細胞膜コレステロール量の変化

D4 タンパク質変異体由来のコレステロールバイオセンサーを用いたライブイメージングにより、培養ヒト血管内皮細胞に sheara stress を加えると、外膜および内膜二重層中のコレステロールレベルが著しく減少した。フローサイトメトリーにより、外膜二重層中のコレステロールレベルは、シアストレス開始後、急速に減少し、10分で最小値 (コントロールレベルの60%程度) に達し、その後プラトー状態になった。Shear stress の停止後、減少したコレステロールレベルはコントロールのレベルまで戻った。生化学的解析の結果、shear stress が細胞膜コレステロールの流出と内在化の両方を引き起こすことが示された。ミトコンドリア ATP バイオセンサーによるイメージングでは、shear stress によりミトコンドリアの ATP 産生が有意に増加した。同様に、M β CD で細胞のコレステロールを除去すると、ミトコンドリアで ATP 産生が増大した一方、コレステロールを添加すると、その濃度依存的に shear stress と M β CD によるミトコンドリア ATP 産生の増加効果が抑制された。これらの結果は、血行力学因子に伴う細胞膜コレステロールの動態がミトコンドリアの酸化のリン酸化と密接に関連していることを示している。

出版物等

1. H. Tani, B. Li, T. Kusu, R. Okumura, J. Nishimura, D. Okuzaki, D. Motooka, S. Nakamura, S-H. Tsai, Y. Furuta, M. Muneta, K. Yamamoto, H. Yagita, H. Kayama, and K. Takeda. The ATP-hydrolyzing ectoenzyme E-NTPD8 attenuates colitis through modulation of P2X₄ receptor-dependent metabolism in

-
- myeloid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 118 (39): e2100594118, 2021.
2. T. Hirata, K. Yamamoto, K. Ikeda, and M. Arita. Functional lipidomics of vascular endothelial cells in response to laminar shear stress. *FASEB J*. 35: 1-13 (e21301), 2021.

生体情報学

教授

浦野泰照

准教授

神谷真子

助教

小嶋良輔

*都合により、昨年度と同じ内容となっております。

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、2020年度末現在、博士研究員1名、博士課程学生8名、修士課程学生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シンの研究を進めている。

教育

講義は、医学部 M1 学生向け医用工学基礎論、医科学修士課程学生向けの医科学概論□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□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。2020年度において、我々は、加水分解酵

素を検出するクマリン-ヘミシアニンのハイブリッド蛍光プローブ、細胞内のグルタチオンとの反応によって明滅する超解像イメージング用蛍光プローブ、分子内スピロ環化平衡の精密制御による発蛍光性プローブの開発や超解像イメージングを可能とする分子設計法、細胞内滞留性の γ -glutamyltranspeptidase (GGT) 検出蛍光プローブ、 α -mannosidase を検出する蛍光プローブによる迅速がん可視化法、複数の酵素活性の同時検出を可能とするマルチカラーラマンプローブ、等を報告した。以下に詳細を述べる。

クマリン-ヘミシアニン蛍光団 (CHC) は、赤色領域の蛍光、大きなストークスシフト、レシオ測定を可能とする蛍光特性といったユニークな性質を持つが、我々はここに分子内でのスピロ環化をスイッチング機構として組み込むことで、GGT やエステラーゼと反応してその蛍光特性を大きく変化させる新たな蛍光プローブを開発することに成功した。(文献[1])

Single-molecule localization microscopy (SMLM) は、超解像イメージングを可能とする強力な手法であるが、一般にその遂行には、強いレーザーの照射

や、蛍光団を強制的に明滅させるための添加剤が必要になる、といった制約があった。我々は、細胞内に豊富に存在するグルタチオンと反応して自発的に明滅する新たな蛍光色素群を開発することに成功し、これを用いて生細胞内で微小管やミトコンドリアの超解像イメージングを行うことに成功した。(文献[2])

Hydroxymethyl rhodamine (HMR) 誘導体は、その分子内スピロ環化平衡(開環体と閉環体の平衡)や、開環体の寿命を適切にコントロールすることで、様々な発蛍光性プローブや超解像蛍光イメージングプローブの開発を可能とする蛍光団である。一方、最適化された特性を持つ蛍光団を開発するには、様々な誘導体を実際に自分の手で合成して、望む特性を有する蛍光団を発見する、という時間と労力のかかるプロセスが必要であった。我々は、これらの蛍光団の特性を *in silico* で正確に予測する量子化学的計算手法を開発し、多数の誘導体を合成しなくても、*rational* なデザインによって、高確率で望む特性を有する蛍光団を開発することを可能とした。さらに、これにより、望む特性を持つ多色のがんイメージング蛍光プローブや、超解像蛍光イメージングプローブを開発することに成功した(文献[3, 4])。

GGT 活性を検出する蛍光プローブは、がんの可視化に極めて有用であるが、従来のプローブは、長時間のイメージングや固定処理を行うと、細胞内から漏出してしまうという欠点を抱えていた。我々は、GGT と反応すると、細胞内のタンパク質やグルタチオンなどの求核剤と反応して、細胞内滞留性を有するようになるプローブを開発することに成功し、Patient-derived xenograft モデルを用いて、実際にこのプローブが固定処理や、免疫染色に対する耐性を持つことを示した。(文献[5])

乳がんの蛍光ガイドイメージング手術を可能にする蛍光プローブは極めて有用なツールであるが、従来のプローブは、正常組織でも蛍光上昇を

示してしまうという欠点があった。我々は、乳がんを高発現する glycosidase 活性に注目し、様々な糖を付加した蛍光プローブライブラリーを開発して、この中から乳がんで特異的に蛍光上昇を示すプローブを探索した。結果、 α -Mannose を有する蛍光プローブが良好な成績を示し、さらにこのターゲット酵素が α -mannnosidase 2C1 であることを見出した。さらに、GGT をターゲットとしたプローブを併用した多色同時イメージングを行なうことで、悪性と両性の腫瘍を見分けることができることも見出した。(文献[6])

アルキンやニトリルをタグとしたラマンプローブは、多重イメージングに極めて有用であるが、酵素活性を可視化する *activatable* なラマンプローブの開発は困難であった。我々は、これまでに蓄積してきたキサンテン系色素の特性に関する知見を応用して、酵素反応に伴って *electronic preresonance* (EPR) が起き、ラマンシグナルが増大する、*activatable* 型ラマンプローブを開発することに成功した。また、実際にこれを用いることで、生きた細胞内で、複数の酵素活性を同時に可視化することに成功した。(文献[7]、工学系研究科、小関研究室との共同研究)

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[8-12])。

出版物等

- [1] H. Fujioka, S.N. Uno, M. Kamiya, R. Kojima, K. Johnsson, Y. Urano, Activatable fluorescent probes for hydrolase enzymes based on coumarin-hemicyanine hybrid fluorophores with large Stokes shifts, *Chem. Commun.* 56 (2020) 5617-5620.
- [2] A. Morozumi, M. Kamiya, S.N. Uno, K. Umezawa, R. Kojima, T. Yoshihara, S. Tobita, Y. Urano, Spontaneously Blinking Fluorophores Based on Nucleophilic Addition/Dissociation of Intracellular

- Glutathione for Live-Cell Super-resolution Imaging, *J. Am. Chem. Soc.* 142 (2020) 9625-9633.
- [3] R. Tachibana, M. Kamiya, A. Morozumi, Y. Miyazaki, H. Fujioka, A. Nanjo, R. Kojima, T. Komatsu, T. Ueno, K. Hanaoka, T. Yoshihara, S. Tobita, Y. Urano, Design of spontaneously blinking fluorophores for live-cell super-resolution imaging based on quantum-chemical calculations, *Chem. Commun.* 56 (2020) 13173-13176.
- [4] R. Tachibana, M. Kamiya, S. Suzuki, K. Morokuma, A. Nanjo, Y. Urano, Molecular design strategy of fluorogenic probes based on quantum chemical prediction of intramolecular spirocyclization, *Commun. Chem.* 3 (2020) 82.
- [5] R. Obara, M. Kamiya, Y. Tanaka, A. Abe, R. Kojima, T. Kawaguchi, M. Sugawara, A. Takahashi, T. Noda, Y. Urano, gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT)-Activatable Fluorescence Probe for Durable Tumor Imaging, *Angew. Chem. Int. Ed.* 60 (2021) 2125-2129.
- [6] K. Fujita, M. Kamiya, T. Yoshioka, A. Ogasawara, R. Hino, R. Kojima, H. Ueo, Y. Urano, Rapid and Accurate Visualization of Breast Tumors with a Fluorescent Probe Targeting alpha-Mannosidase 2C1, *ACS Cent. Sci.* 6 (2020) 2217-2227.
- [7] H. Fujioka, J. Shou, R. Kojima, Y. Urano, Y. Ozeki, M. Kamiya, Multicolor Activatable Raman Probes for Simultaneous Detection of Plural Enzyme Activities, *J. Am. Chem. Soc.* 142 (2020) 20701-20707.
- [8] 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.
- [9] T. Asano, Y. Nagayo, S. Tsuda, A. Ito, W. Kobayashi, K. Fujita, K. Sato, K.M. Nishiguchi, H. Kunikata, H. Fujioka, M. Kamiya, Y. Urano, T. Nakazawa, Companion Diagnosis for Retinal Neuroprotective Treatment by Real-Time Imaging of Calpain Activation Using a Novel Fluorescent Probe, *Bioconjugate Chem.* 31 (2020) 2241-2251.
- [10] S. Kawashima, T. Yoshioka, H. Hino, K. Kitano, K. Nagayama, M. Sato, R. Kojima, M. Kamiya, Y. Urano, J. Nakajima, & x264;-glutamyl hydroxymethyl rhodamine green fluorescence as a prognostic indicator for lung cancer, *Gen. Thorac. Cardiovas.* 68 (2020) 1418-1424.
- [11] Y. Kono, T. Ishizawa, N. Kokudo, Y. Kuriki, R.J. Iwatate, M. Kamiya, Y. Urano, A. Kumagai, H. Kurokawa, A. Miyawaki, K. Hasegawa, On-Site Monitoring of Postoperative Bile Leakage Using Bilirubin-Inducible Fluorescent Protein, *World J. Surg.* 44 (2020) 4245-4253.
- [12] 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

*都合により、昨年度と同じ内容となっております。

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 であった。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、学部を越えて内外の多くの研究室と共同研究を実施した。

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た。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、最先端の研究も含めた人工臓器の総合的な講義を実施した。

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た。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、ある程度的を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た。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た。

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精力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日の生存を達成した。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ら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¹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 AMED プロジェクトで実施した。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。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を開発した。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出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. Yusuke INOUE, Ayaka TASHIRO, Yukino KAWASE, Takashi ISOYAMA, Itsuro SAITO, Toshiya ONO, Shintaro HARA, Kohei ISHII, Terumi YURIMOTO, Yasuyuki SHIRAIISHI, Akihiro YAMADA, Tomoyuki YAMBE, Yusuke ABE, Optimum Sterilization Methods of Biocompatible Hybrid Material for Artificial Organs. Advanced Biomedical Engineering 9:2020 83-92,2020

統合ゲノム学

教授

織田 克利

准教授

牛久 綾

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。教授1名、准教授1名、認定遺伝カウンセラー2名に加え、2021年度からは、当教室を協力講座として、社会連携講座（次世代プレジジョンメディシン開発講座：特任准教授1名、特任講師1名）が設置され（別項参照）、研究活動も拡充している。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

卒前教育では、M1 学生に対する病理学総論講義（2020 年度～）、医用工学基礎論（2021 年度～）を担当している。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。実際のゲノム解析、ゲノム医療に触れられるよう、ゲノム診療部として Elective Clerkship の学生も受け入れている。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、各種遺伝性疾患に関する遺伝カウンセリングへの陪席等、他診療科の医師からの協力も得ながら、診療科横断的に様々な疾患のゲノム学、遺伝学の教育機会を提供している。検査部のご協力により、2021 年度に設置された

卒後教育においては、大学院生等の研究生の受入れのほか、がんゲノム医療や遺伝カウンセリングの習熟を志す若手医師にも研修の機会を提供している。様々な専門分野においてゲノム学、臨床遺伝学のエキスパートが求められる時代となっており、卒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る。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

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

②新規がん遺伝子パネル検査の開発、多機能化

- a. 病理検体の品質管理に関わる解析
- b. 臨床検体を用いた前向き研究
- c. マイクロサテライト不安定性、ゲノム不安定性、免疫関連シグネチャーのスコア化に向けた研究

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. RNA パネルによる発現シグネチャー等を用いた層別化
- d. オルガノイド培養を用いた薬剤感受性研究

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（2021）

1. Iwasaki A, Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Yamazawa S, Sato Y, Yamashita H, Fukayama M, Seto Y, Ushiku T: Human Leukocyte Antigen Class I Deficiency in Gastric Carcinoma: An Adaptive Immune Evasion Strategy Most Common in Microsatellite Instable Tumors. *Am J Surg Pathol* 45:1213-1220,2021.
2. Nagano M, Kohsaka S, Hayashi T, Ueno T, Kojima S, Shinozaki-Ushiku A, Morita S, Tsuda M, Tanaka S, Shinohara T, Omori Y, Sugaya F, Kato H, Narita Y, Nakajima J, Suzuki K, Takamochi K, Mano H: Comprehensive molecular profiling of pulmonary pleomorphic carcinoma. *NPJ Precis Oncol* 5:57,2021.
3. Sasaki K, Honda A, Shinozaki-Ushiku A, Fujioka Y, Maki H, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M: A case of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with autopsy-proven fatal myocardial ischemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 100:1621-1622,2021.
4. Sato A, Tanabe M, Tsuboi Y, Niwa T, Shinozaki-Ushiku A, Seto Y, Murakami Y: Circulating Tumor DNA Harboring the

- BRAF(V600E) Mutation May Predict Poor Outcomes of Primary Papillary Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* 31:1822-1828, 2021.
5. Yoshioka K, Kurokawa R, Amemiya S, Koyama H, Matsuda K, Honda A, Kurokawa M, Shinozaki-Ushiku A, Abe O: Rapidly progressing blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm causing diffuse skin thickening: A case report with sequential computed tomography examinations. *Radiol Case Rep* 16:2929-2933, 2021.
 6. Tsuzuki S, Komai T, Terada K, Tsuchida Y, Tanaka M, Tateishi Y, Shinozaki-Ushiku A, Shoda H, Fujio K: Nailfold capillaroscopic abnormalities in angioedema with eosinophilia. *Allergol Int* 70:501-503, 2021.
 7. Tanaka R, Kaburaki T, Taoka K, Karakawa A, Tsuji H, Nishikawa M, Yatomi Y, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Araki F: More Accurate Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma Using a Combination of Diagnostic Test Results: A Prospective Observational Study. *Ocul Immunol Inflamm* Apr 1; 1-7, 2021.
 8. Kato S, Kubota Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Takita J, Hiwatari M: KMT2A-rearranged diffuse large B-cell lymphoma in a child: a case report and molecular characterization. *Pediatr Hematol Oncol* 38:281-289, 2021.
 9. Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Ishibashi Y, Ikegami M, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S: Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with EWSR1-CREB1 Fusion in an Adult Patient. *Case Rep Orthop* 9434222, 2021.
 10. Ikeda Y, Adachi K, Tomio K, Eguchi-Kojima S, Tsuruga T, Uchino-Mori M, Taguchi A, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, Kawana-Tachikawa A, Uemura Y, Igimi S, Osuga Y, Fujii T, Kawana K: A Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized (Phase IIB) Trial of Oral Administration with HPV16 E7-Expressing Lactobacillus, GLBL101c, for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2). *Vaccines (Basel)* 9:329, 2021.
 11. Yamaguchi K, Matsumoto Y, Suzuki R, Nishida H, Omata D, Inaba H, Kukita A, Tanikawa M, Sone K, Oda K, Osuga Y, Maruyama K, Fujii T: Enhanced antitumor activity of combined lipid bubble ultrasound and anticancer drugs in gynecological cervical cancers. *Cancer Sci* 112:2493-2503, 2021.
 12. Takahashi Y, Sone K, Noda K, Yoshida K, Toyohara Y, Kato K, Inoue F, Kukita A, Taguchi A, Nishida H, Miyamoto Y, Tanikawa M, Tsuruga T, Iriyama T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Hirota Y, Hiraike-Wada O, Oda K, Maruyama M, Osuga Y, Fujii T: Automated system for diagnosing endometrial cancer by adopting deep-learning technology in hysteroscopy. *PLoS One* 16:e0248526, 2021.
 13. Kawata A, Taguchi A, Baba S, Miyamoto Y, Tanikawa M, Sone K, Tsuruga T, Mori M, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T: A low preoperative albumin-to-globulin ratio is a negative prognostic factor in patients with surgically treated cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 26:980-985, 2021.
 14. Halimi SA, Maeda D, Ushiku-Shinozaki A, Goto A, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Ushiku T, Fukayama M: Comprehensive immuno-histochemical analysis of the gastro-intestinal and Mullerian phenotypes of 139 ovarian mucinous cystadenomas. *Hum Pathol* 109:21-30, 2021.
 15. Naito Y, Aburatani H, Amano T, Baba E, Furukawa T, Hayashida T, Hiyama E,

-
- Ikeda S, Kanai M, Kato M, Kinoshita I, Kiyota N, Kohno T, Kohsaka S, Komine K, Matsumura I, Miura Y, Nakamura Y, Natsume A, Nishio K, Oda K, Oda N, Okita N, Oseto K, Sunami K, Takahashi H, Takeda M, Tashiro S, Toyooka S, Ueno H, Yachida S, Yoshino T, Tsuchihara K: Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (edition 2.1). *Int J Clin Oncol* 26:233-283,2021.
16. Matsuo K, Matsuzaki S, Nusbaum DJ, Maoz A, Oda K, Klar M, Roman LD, Sood AK: Possible candidate population for neoadjuvant chemotherapy in women with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 160:32-39,2021.

神経病理学

教授

岩坪 威

講師

桑原知樹

助教

山田 薫

佐藤謙一郎

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行っている。

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と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であることは確実である。 $A\beta$ はアミノ酸 40~42 個からなるタンパク質断片であり、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た古典的知見の確立を端緒に、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。

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 $A\beta$ 42 の産生を亢進させることを明らかにし、アルツハイマー病発症における $A\beta$ 、ことに $A\beta$ 42 の重要性を実証するとともに、プレセニリンと APP, γ -secretase の関連を解明した。

2. 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 $A\beta$ であるが、他にもいくつかの蛋白性構成成分が同定されており、アミロイド線維の形成やアルツハイマー病発症への関与が考えられている。アルツハイマー脳アミロイドを抗原として作製したモノクローナル抗体を手掛かりに、老人斑アミロイドを構成する 50/100 kDa 蛋白を分離し、構造を解析したところ、細胞外部分に反復するコラーゲン様配列を持つ新規の一回膜貫通型蛋白の細胞外部分からなることを見出し、CLAC (collagenous Alzheimer amyloid plaque component) ならびに CLAC precursor (CLAC-P) と命名した。CLAC がアミロイド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いて CLAC-P が必須の役割を果たすことも実証した。

3. 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。

4. タウタンパク質の脳内蓄積・除去機構に関する研究

アルツハイマー病をはじめとする、認知症性疾患において、タウタンパク質の神経細胞内蓄積が細胞死を引き起こし、認知症の発症を招くことが示された。しかしながら、タウの蓄積機構、さらに脳からタウが除去されるメカニズムは不明であった。我々は脳内でグリアリンパ系と呼ばれる機構が、細胞外での流れを生むことで、脳内で生じた老廃物を効率的に脳外へと除去している

こと、また脳血管周囲のアストロサイト足突起に発現したアクアポリン4が脳内グリアリンパ系液流の停滞を招くことに着目し、グリアリンパ系によりタウが血管周囲の間隙を通過して脳脊髄液に移動すること、さらに頸部のリンパ節を経由して頭蓋外へ除去されていることを見出した。アクアポリン4ノックアウトマウスではこの除去過程が抑制され、脳内のタウ量が増加すること、脳神経細胞にタウを異常蓄積するタウトランスジェニックマウスにおいてアクアポリン4を欠損すると、神経細胞内のタウ蓄積がさらに増加し、神経細胞死が亢進することを見出し、タウ依存性神経変性におけるグリアリンパ系の意義を実証した。さらにグリアリンパ系を介したクリアランス改善療法の開発も進めている。

5. アルツハイマー病治療薬実用化を目指す大規模臨床研究

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。当分野を中心に2008年よりJapanese ADNI臨床研究(J-ADNI)を完遂し、軽度認知障害(MCI)期を中心に537例の臨床・画像・バイオマーカーデータを収集、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、本邦においてもグローバルAD治験への参加を可能とし、2021年抗A β 抗体医薬の米国FDA迅速承認に繋がった。2019年からはMCIに専攻するプレクリニカル期ADの治験推進を目標に、治験即応コホート(trial ready cohort)の樹立と解析を目的とするJ-TRC研究を推進している。

出版物等

- 1) Matsukawa K, Kukharsky, Park S-K, Park S, Iwatsubo T, Hashimoto T, Liebman S, Shelkova T: Long non-coding RNA NEAT1 ameliorates TDP-43 toxicity in *in vivo* models of TDP-43 proteinopathy. *RNA Biol* 1-9, 2021
- 2) Sato K, Ihara R, Suzuki K, Niimi Y, Toda T, Jimenez-Maggiore G, Langford O, Donohue MC, Raman R, Aisen PS, Sperling RA, Iwata A, Iwatsubo T: Predicting amyloid risk by machine learning algorithms based on the A4 screen data: application to the Japanese Trial-Ready Cohort study. *Alzheimers Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 7:e12135, 2021
- 3) Levine SZ, Goldberg Y, Yoshida K, Samara M, Cipriani A, Iwatsubo T, Leucht S, Furuwaka TA: Quantifying the heterogeneity of cognitive functioning in Alzheimer's disease to extend the placebo-treatment dichotomy: latent class analysis of individual-participant data from Five pivotal randomized clinical trials of donepezil. *European Psychiatr* 64: e16, 2021
- 4) Levine SZ, Yoshida K, Goldberg Y, Samara M, Cipriani A, Efthimiou O, Iwatsubo T, Leucht S, Furukawa TA: Linking the Mini-Mental State Examination, the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale and the Severe Impairment Battery: Evidence from five randomized clinical trials. *Evid Based Ment Health* 24:56-61, 2021
- 5) Sato K, Niimi Y, Ihara R, Suzuki K, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T: Efficacy and cost-effectiveness of multiple promotion methods to recruit participants to online screening registry for the facilitation of

- Alzheimer's disease prevention trials. *J Med Internet Res* 23:e26284, 2021
- 6) Mano T, Sato K, Ikeuchi T, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A: Peripheral blood BRCA1 methylation positively correlates with major Alzheimer's disease risk factors. *J Prev Alzheimers Dis* 8:477-482, 2021
 - 7) Ochiai T, Nagayama T, Matsui K, Amano K, Sano T, Wakabayashi T, Iwatsubo T: Tauroursodeoxycholic acid attenuates diet-induced and age-related peripheral endoplasmic reticulum stress and cerebral amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 4:483-494, 2021
 - 8) Senda M, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Matsuda H, Iwatsubo T, Iwata A, Ihara R, Suzuki K, Kasuga K, Ikari Y, Niimi Y, Arai H, Tamaoka A, Arahata Y, Itoh Y, Tachibana H, Ichimiya Y, Washizuka S, Odawara T, Ishii K, Ono K, Yokota T, Nakanishi A, Matsubara E, Mori H, Shimada H: A Japanese multicenter study on PET and other biomarkers for subjects with potential preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 8:495-502, 2021
 - 9) Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A: Cohort-specific optimization of models predicting pre-clinical Alzheimer's disease, to enhance screening performance in the middle of preclinical Alzheimer's disease clinical studies. *J Prev Alzheimers Dis* 8:503-512, 2021
 - 10) Sato K, Mano T, Niimi Y, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T: Facial nerve palsy following the administration of mRNA COVID-19 vaccines. *Int J Infect Dis* 111:310-312, 2021
 - 11) Ochiai T, Sano T, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi T, Iwatsubo T: Differential involvement of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in brain insulin signaling is associated with the effects of their deficiency on amyloid pathology in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 159:105510, 2021
 - 12) Samara MT, Levine SZ, Yoshida K, Goldberg Y, Clipriani A, Efthimiou O, Iwatsubo T, Leucht S, Furukawa TA: Linking the clinical dementia rating scale-sum of boxes, the clinician's interview-based impression plus caregiver input and the clinical global impression scale: Evidence based on individual participant data from five randomized clinical trials of donepezil. *J Alz Dis* 82:1075-1084, 2021
 - 13) Sato K, Mano T, Niimi Y, Iwata A, Toda T, Iwatsubo T: The impact of COVID-19 pandemic on the provision of ambulatory care for patients with chronic neurological diseases in Japan: evaluation of an administrative claims database. *BioScience Trends* 15:219-230, 2021
 - 14) Koh HS, Lee SJ, Lee HJ, Min J-W, Iwatsubo T, Teunissen CE, Cho H-J, Ryu J-H: Targeting microRNA-485-3p blocks Alzheimer's disease progression. *Int J Mol Sci* 22:13136, 2021
 - 15) Komaki K, Takano T, Sato Y, Asada A, Ikeda S, Yamada K, Wei R, Huo A, Saito T, Ando K, Murayama S, Araki W, Kametani F, Hasegawa M, Iwatsubo T, Tomomura M, Fukuda M, Hisanaga S-I: Lemur tail kinase 1 (LMTK1) regulates the endosomal localization of b-secretase BACE1. *J Biochem* 170:729-738, 2021

神経生化学

教授

尾藤晴彦

講師

藤井哉

助教

金亮、太田桂輔

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

沿革と組織の概要

神経生化学教室は、平成13年から平成15年にかけて、大きく変貌を遂げた。平成13年3月末には、2代目教室主任であった芳賀達也教授が定年退官し、同4月に学習院大学理学部教授・生命科学研究所所長に就任した。これに伴い、教室の大半が東大医学部（本郷キャンパス）より目白の学習院大学へ異動した。代わって、平成15年1月より3代目教室主任として尾藤晴彦助教授が、京都大学医学研究科より着任した。平成15年度より新教室の整備が進み、脳神経医学専攻における先端研究および専門教育の一端を担う体制を確立するとともに、これまでに21世紀COE「脳神経医学の融合的研究拠点」やGCOE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」の事業をも担当してきた。令和4年3月1日現在の教室構成員は、教授1（尾藤晴彦）、講師1（藤井哉）、助教2（金亮、太田桂輔）、技術専門職員1（岡村理子）、研究員2、大学院生8、特任専門職員1、事務補佐員3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）教室発表を通じて行っている。定例発表会として、週2回の論文抄読会ならびに毎週のプログレスリポートを設けている。

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

研究

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

(Bito and Takemoto-Kimura, **Cell Calcium** 2003)。また、CREB のコアクチベーターである CRTC1 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、CRTC1 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

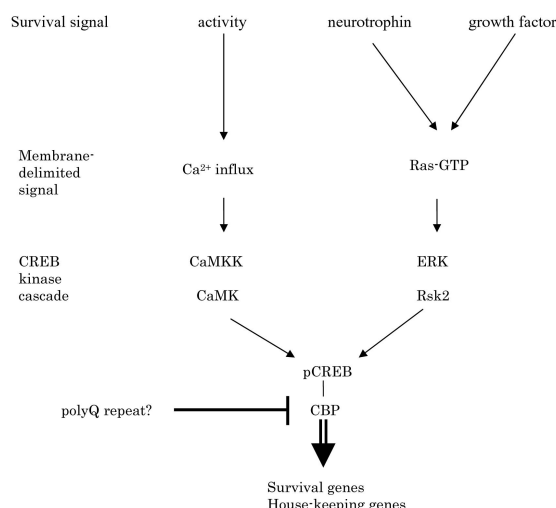


図 1: CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

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 に焦点を絞り、その神経活動依存的、シナプス入力特異的誘導の分子機序ならびに蛋白機能の解明を進めている (Okuno et al. **Cell** 2012)。

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

さらに、当教室で蓄積のある CaMKK-

CaMKIV シグナル伝達の研究を応用した可視化技術として、合理的な分子デザインにより単一活動電位の検出が可能である高感度赤色 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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+} インディケーター 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と、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になっていることが近年明らかになってきている。

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

1999; Shiraishi et al., **J. Neurosci.**, 1999)。

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

Initial steps of neurite formation of cerebellar granule cell

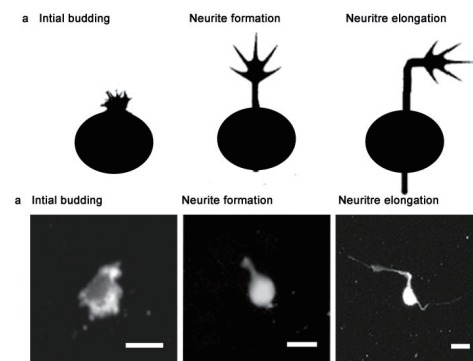


図2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

その結果、1) Rho/ROCK/LIMK 経路が最初の突起形成のゲートとして働いており、その活性を阻害すると軸索形成が一挙に促進され、成長円錐ダイナミクスが亢進すること (Bito et al., **Neuron**, 2000)、さらに 2) mDia1 は、Rho 下流のアダプター分子として軸索形成・突起伸展を促進させる活性を有することが明らかになった (図3) (Arakawa et al., **J. Cell Biol.**, 2003; Bito, **J. Biochem.** 2003; Yamana et al., **Mol. Cell Biol.** 2006)。

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

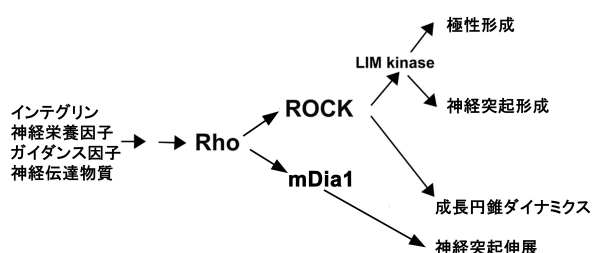


図3：ROCKとmDia1の協調による突起伸展

このような考え方を検証する目的で、PSD-95の足場蛋白としての結合能を担うPDZモチーフの結合親和性を特異的に低下させた変異体を成熟神経細胞にて過剰発現させると、PSD-95のクラスタ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)。

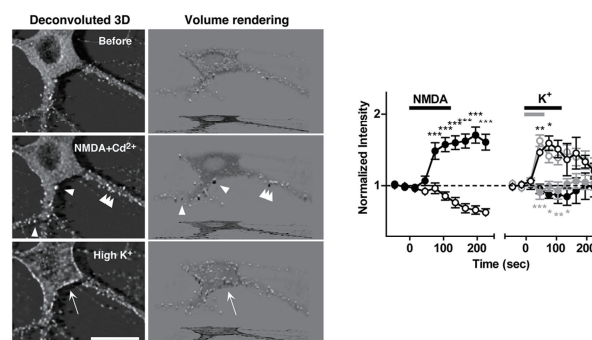


図4：NMDA刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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

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)。

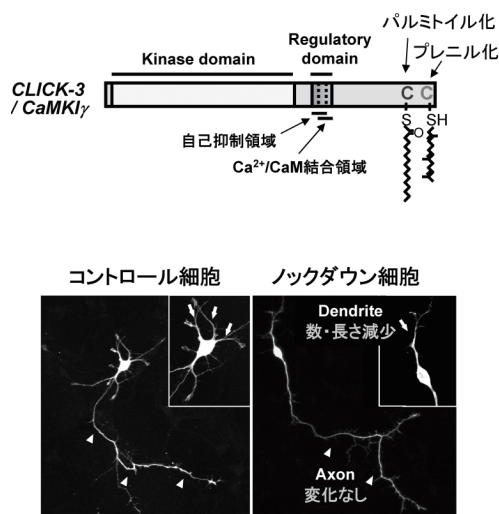


図5：CLICK-IIIノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

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+} インディケーターを用いることで、発達期皮質神経細胞の神経突起の細胞膜近傍において、L 型 Ca^{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
(2021年1月～2021年12月)**

1. Ueda S, Hosokawa M, Arikawa K, Takahashi K, Fujiwara M, Kakita M, Fukada T, Koyama H, Horigane SI, Itoi K, Takeyama M, Matsunaga H, Takeyama H, Bito H, Takemoto-Kimura S. Distinctive Regulation of Emotional Behaviors and Fear-Related Gene Expression Responses in Two Extended Amygdala Subnuclei With Similar Molecular Profiles. *Front Mol Neurosci*. 2021 Sep 3, 14:741895. Doi: 10.3389/fnmol.2021.741895.
2. Ohnishi T, Kiyama Y, Arima-Yoshida F, Kadota M, Ichikawa T, Yamada K, Watanabe A, Ohba H, Tanaka K, Nakaya A, Horiuchi Y, Iwayama Y, Toyoshima M, Ogawa I, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Balan S, Arai M, Miyashita M, Toriumi K, Nozaki Y, Kurokawa R, Suzuki K, Yoshikawa A, Toyota T, Hosoya T, Okuno H, Bito H, Itokawa M, Kuraku S, Manabe T, Yoshikawa T. Cooperation of LIM domain-binding 2 (LDB2) with EGR in the pathogenesis of schizophrenia. *EMBO Mol Med*. 2021 Apr 9, 13(4):e12574. Doi: 10.15252/emmm.202012574.
3. Sulistomo HW, Nemoto T, Kage Y, Fujii H, Uchida T, Takamiya K, Sumimoto H, Kataoka H, Bito H, Takeya R. Fhod3 Controls the Dendritic Spine Morphology of Specific Subpopulations of Pyramidal Neurons in the Mouse Cerebral Cortex. *Cereb Cortex*. 2021 Mar 5, 31(4):2205-2219. Doi: 10.1093/cercor/bhaa355.
4. Horigane SI, Hamada S, Kamijo S, Yamada H, Yamasaki M, Watanabe M, Bito H, Ohtsuka T, Takemoto-Kimura S. Development of an L-type Ca²⁺ channel-dependent Ca²⁺ transient during the radial migration of cortical excitatory neurons. *Neurosci Res*. 2021 Aug, 169:17-26. Doi: 10.1016/j.neures.2020.06.003.
5. Benner S, Aoki Y, Watanabe T, Endo N, Abe O, Kuroda M, Kuwabara H, Kawakubo Y, Takao H, Kunimatsu A, Kasai K, Bito H, Takeyama M, Yamasue H. Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Mol Psychiatry*. 2021 Feb, 26(2):710-720. doi: 10.1038/s41380-018-0249-4.

こころの発達医学

准教授

金生由紀子

助教

江里口陽介

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

2021年度には1名の修士課程大学院生及び6名の博士課程大学院生が在籍して、その研究指導を担当した。定期的な研究ミーティング、ケースカンファレンスを含めた教育プログラムを新型コ

ロウイルス感染症の状況に配慮しつつ実施した。

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。

2021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、治療・支援の検討

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より良い治療や支援の整備を進めている。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、チックに対する包括的行動介入（Comprehensive Behavioral Intervention

for Tics: CBIT) の検討を行っている。CBIT につながるようなインターネットによる心理教育教材の開発も始めている。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・脳機能画像について検討を継続している。

- ・ 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 の心理支援の効果の検証
ASD 幼児を対象にする療育の効果について子どものコミュニケーション行動及び親のストレス観点から検討している。また、幼稚園・保育園から小学校へのトランジションの支援に関する検討も行っている。さらに、高機能 ASD 成人を対象にして実施した集団認知行動療法の効果を検討している。

- ・ 発達障害成人の臨床評価及び心理教育の検討
発達障害が疑われる成人患者を対象に ASD や ADHD の症状をはじめとして詳細な臨床評価を行うと共にそれを踏まえて心理教育をする発達障害検査入院プログラムで得られたデータの収集及び解析を進めている。

出版物等

1. Yagi T, Ando S, Usami S, Yamasaki S, Morita M, Kiyono T, Hayashi N, Endo K, Iijima Y, Morimoto Y, Kanata S, Fujikawa S, Koike S, Kano Y, Hiraiwa-Hasegawa M, Nishida A, Kasai K. Longitudinal Bidirectional Relationships Between Maternal Depressive/Anxious Symptoms and Children's Tic Frequency in Early Adolescence. *Front Psychiatry*, 12: 767571, 2021.
2. Kaji N, Ando S, Nishida A, Yamasaki S, Kuwabara H, Kanehara A, Satomura Y, Jinde S, Kano Y, Hiraiwa-Hasegawa M, Igarashi T, Kasai K. Children with special health care needs and mothers' anxiety/depression: Findings from the Tokyo Teen Cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 75(12): 394-400, 2021.
3. Eriguchi Y, Gu X, Aoki N, Nonaka M, Goto R, Kuwabara H, Kano Y, Kasai K. A 2-year longitudinal follow-up of quantitative assessment neck tics in Tourette's syndrome. *PLoS One*, 16(12): e0261560, 2021.
4. Okada N, Yamamoto Y, Yahata N, Morita S, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Yokoyama C, Kasai K. Birth order and prosociality in the early adolescent brain. *Sci Rep*, 11(1): 21806, 2021.
5. Kimura Y, Iijima K, Takayama Y, Yokosako S, Kaneko Y, Omori M, Kaide T, Kano Y, Iwasaki M. Deep Brain Stimulation for Refractory Tourette Syndrome: Electrode Position and Clinical Outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 61(1): 33-39, 2021.
6. Kato Y, Kuwabara H, Okada T, Munesue T,

-
- Benner S, Kuroda M, Kojima M, Yassin W, Eriguchi Y, Kamenno Y, Murayama C, Nishimura T, Tsuchiya K, Kasai K, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H. Oxytocin-induced increase in N,N-dimethylglycine and time course of changes in oxytocin efficacy for autism social core symptoms. *Mol Autism*, 12(1):15, 2021.
7. Kuru Y, Nishiyama T, Sumi S, Suzuki F, Shiino T, Kimura T, Hirai K, Kuroda M, Kamio Y, Kikuchi S. Practical applications of brief screening questionnaires for autism spectrum disorder in a psychiatry outpatient setting. *Int J Methods Psychiatr Res*, 30(2): e1857, 2021.

精神医学

教授

笠井清登

准教授

神出誠一郎、安藤俊太郎

講師

榊原英輔

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、
大路友惇、藤川慎也、多田真理子、藤岡真生、池亀天平、越山太輔、
川上慎太郎、日吉史一

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：2020年4月から2021年3月までの新来患者数は計442名であり、一日平均外来患者数は97.8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。2020年度の入院患者数は330名で、新型コロナウイルス感染症の影響もあり、例年と比較すると減少傾向にあった。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積極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・電気けいれん療法に加え、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レンス等が行われている。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、現在是对応件数が年間 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、連携医療機関にて、

オンラインによるセミナー等も交え行った。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を加え、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. Echizen K, Sakakibara E, Suga M, Kasai K: Improvements in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia after left putaminal hemorrhage. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 Nov;75(11):354-355.
2. ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group,: Association of structural magnetic resonance imaging measures with psychosis onset in individuals at clinical high risk for developing psychosis: An ENIGMA Working Group mega-analysis. *JAMA Psychiatry* 78: 753-766, 2021. (Jul)
3. Furukawa Y, Saito H, Hasegawa K, Ichikawa M. Assessing the quality of cancer screening leaflets using the International Patient Decision Aids Standards instrument: A cross-sectional content analysis. *Patient Educ Couns.* 2021;104(12):3100-3103. doi:10.1016/j.pec.2021.03.034
4. Ikegame T, Hidaka Y, Nakachi Y, Murata Y, Watanabe R, Sugawara H, Asai T, Kiyota E, Saito T, Ikeda M, Sasaki T, Hashimoto M, Ishikawa T, Takebayashi M, Iwata N, Kakiuchi C, Kato T, Kasai K, Bundo M, Iwamoto K: Identification and functional characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region. *Transl Psychiatry* 11: 119, 2021 (Feb).
5. Kaji N, Ando S, Nishida A, Yamasaki S, Kuwabara H, Kanehara A, Satomura Y, Jinde S, Kano Y, Hiraiwa-Hasegawa M, Igarashi T, Kasai K: Children with special health care needs and mothers' anxiety/depression: findings from the Tokyo Teen Cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 Sep 22.
6. Kanehara A, Koike H, Fujieda Y, Yajima S, Kabumoto A, Kumakura Y, Morita K, Miyamoto Y, Nochi M, Kasai K: Culture-dependent and Universal Constructs and Promoting Factors for the Process of Personal Recovery in users of Mental Health Services: Qualitative Findings from Japan. *BMC Psychiatry*, 2022 Feb 10;22(1): 105.
7. Koike S, Fujioka M, Satomura Y, Koshiyama D, Tada M, Sakakibara E, Okada N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Zhu Y, Abe O, Kirihara K, Yamasue H, Kasai K: Surface area in the insula was associated with 28-month functional outcome in first-episode psychosis. *NPJ Schizophr.* 2021 Nov 29;7(1):56.
8. Koike S, Fujioka M, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Nagai T, Koshiyama D, Tada M, Natsubori T, Okada N, Abe O, Kirihara K, Yamasue H, Suga M, Kasai K: Neurocognitive Deficits Mediate the Relationship Between Structural Abnormalities and Clinical Outcomes in Individuals With Ultrahigh Risk for Psychosis: A Multimodal Neuroimaging and Longitudinal Neuro-

- cognitive Study. *Schizophrenia Bulletin Open* 2, January 2021.
9. Koike S, Tanaka SC, Okada T, Aso T, Yamashita A, Yamashita O, Asano M, Maikusa N, Morita K, Okada N, Fukunaga M, Uematsu A, Togo H, Miyazaki A, Murata K, Urushibata Y, Autio J, Ose T, Yoshimoto J, Araki T, Glasser MF, Van Essen DC, Maruyama M, Sadato N, Kawato M, Kasai K, Okamoto Y, Hanakawa T, Hayashi T; Brain/MINDS Beyond Human Brain MRI Group. Brain/MINDS beyond human brain MRI project: A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. *Neuroimage Clin* 30:102600, 2021. (Mar)
 10. Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Braff DL, Swerdlow NR, Light GA. Neural network dynamics underlying gamma synchronization deficits in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 107:110224, 2021.
 11. Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, Nakanishi M, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Light GA. Source decomposition of the frontocentral auditory steady-state gamma band response in schizophrenia patients and healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 75: 172-279, 2021.
 12. Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, Nakanishi M, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Light GA. Sources of the Frontocentral Mismatch Negativity and P3a Responses in Schizophrenia Patients and Healthy Comparison Subjects. *Int J Psychophysiol* 161:76-85, 2021.
 13. Koshiyama D, Miyakoshi M, Tanaka-Koshiyama K, Joshi YB, Sprock J, Braff DL, Light GA. Abnormal phase discontinuity of alpha- and theta-frequency oscillations in schizophrenia. *Schizophr Res* 231: 73-81, 2021.
 14. Koshiyama D, Miyakoshi M, Thomas ML, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Braff DL, Swerdlow NR, Light GA. Unique contributions of sensory discrimination and gamma synchronization deficits to cognitive, clinical, and psychosocial functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Res* 228:280-287, 2021.
 15. Koshiyama D, Thomas ML, Miyakoshi M, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, Braff DL, Swerdlow NR, Light GA. Hierarchical pathways from sensory processing to cognitive, clinical, and functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 47: 373-385, 2021.
 16. Morita M, Ando S, Kiyono T, Morishima R, Yagi T, Kanata S, Fujikawa S, Yamasaki S, Nishida A, Kasai K: Bidirectional relationship of problematic Internet use with hyperactivity/inattention and depressive symptoms in adolescents: a population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021 May 22.
 17. Nagaoka D, Tomoshige N, Ando S, Morita M, Kiyono T, Kanata S, Fujikawa S, Endo K, Yamasaki S, Fukuda M, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K: Being praised for prosocial behaviors longitudinally reduces depressive symptoms in early adolescents: A population-based cohort study. *Front Psychiatry*. June 2021.
 18. Okada N, Yamamoto Y, Yahata N, Morita S, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Yokoyama C, Kasai K: Birth order and prosociality in the early

-
- adolescent brain. *Sci Rep*. 2021 Nov 8;11(1):21806.
19. Sakakibara E, Satomura Y, Matsuoka J, Koike S, Okada N, Sakurada H, Yamagishi M, Kawakami N, Kasai K: Abnormality of Resting-State Functional Connectivity in Major Depressive Disorder: A Study With Whole-Head Near-Infrared Spectroscopy. *Front Psychiatry* 12:664859, 2021. (Apr)
20. Tada M, Kirihara K, Ishishita Y, Takasago M, Kunii N, Uka T, Shimada S, Ibayashi K, Kawai K, Saito N, Koshiyama D, Fujioka M, Araki T, Kasai K: Global and parallel cortical processing based on auditory gamma oscillatory responses in humans. *Cereb Cortex*. 2021 Apr 28:bhab103.

神経内科学

教授

戸田 達史

准教授

佐竹 渉

講師

濱田 雅, 石浦 浩之

助教

前田 明子, 久保田 暁, 長島 優, 松川 敬志, 間野 達雄, 小玉 聡,
角元 利行

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（認知症センター脳神経内科外来）、多系統萎縮症、副腎白質ジストロフィー、パーキンソン病・てんかん、神経免疫、筋疾患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、臨床研究者育成プログラムでは、できるだけ多くの機会を学生、研修医に提供するようにしており、常時 2-3 名の学生、研修医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、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。本年は、新型コロナウイルス専門病棟への医師の派遣も行った。

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 などの糖質化学的な手法を駆使し、糖鎖の中に、リビ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-リビトールを供与体基質として、リビトールリン酸を糖鎖に順に組み込むリビ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。またジストログリカノパチーで日本に多い福山型先天性筋ジストロフィーにおいて新規アンチセン

ス核酸 NS-035 の First In Human 試験を医師主導治験として臨床研究推進センターと共に開始させた。(戸田達史, 金川基, 小林千浩, 首藤篤史, 藤野悟央, 北村明日香, 高橋朗子)

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、*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、ゾ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、発現クリプトーム解析により影響する遺伝子群を同定した。(戸田達史, 佐竹渉, 上中健, Cha Pei Chieng, 藤野悟央, 内藤龍彦)

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。良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん、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など当科で原因を同定した非コードリピート伸長病の解析を進めている。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、現在バイオマーカーについても検討を行っている。また、筋萎縮性側索硬化症に関する分子遺伝学的解析も行っている。(戸田達史, 辻省次, 三井純, 石浦浩之, 松川敬志, 成瀬紘也, 角元利行, 永迫友規, 三枝亜希, 光武明彦, 山口奈々香, 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, 織茂賢太)

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を用いた運動・感覚生理と運動機能障害の生理学的病態機序研究やパーキンソン病などの臨床的観察研究や大規模臨床データを用いた疫学研究をおこなっている。具体的には大脳基底核疾患や脊髄小脳変性症における mismatch negativity (MMN) 解析や末梢神経刺激による神経振動 entrainment と行動変容への関連性に関する研究や、パーキンソン病患者における 3D モーションキャプチャーやセンサーフリー計測を用いた動作解析、てんかん患者の脳磁図によるネットワーク解析、ジストニア患者での脊髄 functional MRI や脊柱筋興奮性バランス解析を行っている。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, 海永光洋, 瀬戸瑛子, 勝瀬一登, 時村瞭, 宮野涼至)

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)

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だし、血液バイオマーカーの開発をおこなった。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。COVID-19、認知症治療薬に関する副作用データベースの解析をおこなった。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、ポリマー性フォトリソグラフィ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 $A\beta$ 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。(長島優, 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、川崎怜子)

出版物等

1. Yau WY, Vandrovcova J, Sullivan R, Chen Z, Zecchinelli A, Cilia R, Duga S, Murray M, Carmona S; Genomics England Research Consortium, Chelban V, Ishiura H, Tsuji S, Jaunmuktane Z, Turner C, Wood NW, Houlden H. Low Prevalence of NOTCH2NL GGC Repeat Expansion in White Patients with Movement Disorders. *Mov Disord*. 2021 Jan;36(1):251-255. doi: 10.1002/mds.28302.
2. Watanabe M, Nakamura Y, Sato S, Niino M, Fukaura H, Tanaka M, Ochi H, Kanda T, Takeshita Y, Yokota T, Nishida Y, Matsui M, Nagayama S, Kusunoki S, Miyamoto K, Mizuno M, Kawachi I, Saji E, Ohashi T, Shimohama S, Hisahara S, Nishiyama K, Iizuka T, Nakatsuji Y, Okuno T, Ochi K, Suzumura A, Yamamoto K, Kawano Y, Tsuji S, Hirata M, Sakate R, Kimura T, Shimizu Y, Nagaishi A, Okada K, Hayashi F, Sakoda A, Masaki K, Shinoda K, Isobe N, Matsushita T, Kira JI. HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on Japan MS/NMOSD Biobank data. *Sci Rep*. 2021 Jan 12;11(1):607. doi: 10.1038/s41598-020-79833-7.
3. Kawai M, Mano T, Naito T, Honda A, Nakai Y, Toyama K, Fujioka Y, Makise N, Haesgawa H, Sakuishi K, Kurokawa M, **Toda T**. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and methotrexate administration. *Neurol Clin Neurosci*. 2021 Jan;9(1): 155-156.
4. Koh K, Takaki R, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. SPG9A with the new occurrence of an ALDH18A1 mutation in a CMT1A family with PMP22 duplication: case report. *BMC Neurol*. 2021 Feb 11; 21(1):64. doi: 10.1186/s12883-021-02087-x.
5. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, Goto J, **Toda T**, Tsuji S. Loss-of-function variants in NEK1 are associated with an increased risk of sporadic ALS in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2021 Mar; 66(3): 237-241. doi: 10.1038/s10038-020-00830-9.
6. Song D, Dai Y, Chen X, Fu X, Chang X, Wang N, Zhang C, Yan C, Zheng H, Wu L, Jiang L, Hua Y, Yang H, Wang Z, Dai T, Zhu W, Han C, Yuan Y, Kobayashi K, **Toda T**, Xiong H. Genetic variations and clinical spectrum of dystroglycanopathy in a large cohort of Chinese patients. *Clin Genet*. 2021 Mar;99(3):384-395. doi: 10.1111/cge.13886.
7. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Sakuishi K, Nakamagoe K, Miyake Z, Tamaoka A, Goto J, Yoshimura J, Doi K, Morishita S, **Toda T**, Tsuji S. Splice-site mutations in KIF5A in the Japanese case series of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*. 2021Mar;22(1):11-17. doi: 10.1007/s10048-020-00626-1.
8. Naito T, Suzuki K, Hirata J, Kamatani Y, Matsuda K, **Toda T**, Okada Y. A deep learning method for HLA imputation and trans-ethnic MHC fine-mapping of type 1 diabetes. *Nat Comm* 2021 Mar.12;12(1)1639 doi:10.1038/s41467-021-21975-x.

9. Sato K, Ihara R, Suzuki K, Niimi Y, **Toda T**, Jimenez-Maggiora G, Langford O, Donohue MC, Raman R, Aisen PS, Sperling RA, Iwata A, Iwatsubo T. Predicting amyloid risk by machine learning algorithms based on the A4 screen data: Application to the Japanese Trial-Ready Cohort study. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021 Mar 24; 7(1):e12135. doi: 10.1002/trc2.12135.
10. Miyazawa A, Kanahara N, Nakata Y, Kodama S, Kimura H, Kimura A, Oda Y, Watanabe H, Iyo M. Clozapine Prolongs Cortical Silent Period in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2021 Mar 16;51(2): 20-30.
11. Taniguchi T, Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Higuchi Y, Hashiguchi A, Shiga K, Hayashida A, Hatano T, Ishiura H, Mitsui J, Hattori N, Mizuno T, Nakagawa M, Tsuji S, Takashima H. Genetic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease associated with myelin protein zero gene variants in Japan. *Clin Genet*. 2021 Mar;99(3):359-375. doi: 10.1111/cge.13881.
12. Okano A, Miyawaki S, Hongo H, Dofuku S, Teranishi Y, Mitsui J, Tanaka M, Shin M, Nakatomi H, Saito N. Associations of pathological diagnosis and genetic abnormalities in meningiomas with the embryological origins of the meninges. *Sci Rep*. 2021 Mar 26;11(1):6987. doi: 10.1038/s41598-021-86298-9.
13. Sato K, Mano T, Iwata A, **Toda T**. Disproportionality by sex in the prescription of drugs capable of inducing parkinsonism for the elderly: A survey using statistics of Japanese national health claims from 2014 to 2017. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2021 May;9(3):211-217. doi:10.1111/ncn3.12501
14. Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Nativ-Zeltzer N, Mitsui J, Belafsky PC, Yamasoba T. Esophageal Dysmotility is Common in Patients With Multiple System Atrophy. *Laryngoscope*. 2021 Apr;131(4):832-838. doi: 10.1002/lary.28852.
15. Shibata Y, Matsushima M, Matsukawa T, Ishiura H, Tsuji S, Yabe I. Adrenoleukodystrophy siblings with a novel ABCD1 missense variant presenting with phenotypic differences: a case report and literature review. *J Hum Genet*. 2021 May;66(5):535-537. doi: 10.1038/s10038-020-00866-x.
16. Hashimoto Y, Mitsui J, Ishiura H, Matsukawa T, **Toda T**, Kakisu K, Hori Y, Nakagawa S, Toyono T, Yoshida J, Usui T, Yamagami S, Aihara M, Miyai T. A Case of Irreversible Corneal Edema Associated with Dentatorubropallidolusian Atrophy Following Corneal Endothelial Transplantation. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021 June 5;3:2029-2032. doi: 10.1007/s42399-021-00962-9
17. Mano T, Sato K, Ikeuchi T, **Toda T**, Iwatsubo T, Iwata A. Peripheral Blood BRCA1 Methylation Positively Correlates with Major Alzheimer's Disease Risk Factors. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021 June 9;8(4):477-482. doi: 10.14283/jpad.2021.31.
18. Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tsutsumi M, Bianco F, Bergamini C, Ullah F, Isidori F, Liparulo I, Diquigiovanni C, Masin L, Rizzardi N, Cratere MG, Boschetti E, Papa V, Maresca A, Cenacchi G, Casadio R, Martelli P, Matera I, Ceccherini I, Fato R, Raiola G, Arrigo S, Signa S, Sementa AR, Severino M, Striano P, Fiorillo C, Goto T, Uchino S, Oyazato Y,

- Nakamura H, Mishra SK, Yeh YS, Kato T, Nozu K, Tanboon J, Morioka I, Nishino I, **Toda T**, Goto YI, Ohtake A, Kosaki K, Yamaguchi Y, Nonaka I, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H, Raams A, MacInnes A, Alders M, Engelen M, Linthorst G, de Koning T, den Dunnen W, Dijkstra G, van Spaendonck K, van Gent DC, Aronica EM, Picco P, Carelli V, Seri M, Katsanis N, Duijkers FAM, Taniguchi-Ikeda M, De Giorgio R. Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain*. 2021 June 22;144(5):1451-1466. doi: 10.1093/brain/awab056.
19. Wiessner M, Maroofian R, Ni MY, Pedroni A, Müller JS, Stucka R, Beetz C, Efthymiou S, Santorelli FM, Alfares AA, Zhu C, Uhrova Meszarosova A, Alehabib E, Bakhtiari S, Janecke AR, Otero MG, Chen JYH, Peterson JT, Strom TM, De Jonghe P, Deconinck T, De Ridder W, De Winter J, Pasquariello R, Ricca I, Alfadhel M, van de Warrenburg BP, Portier R, Bergmann C, Ghasemi Firouzabadi S, Jin SC, Bilguvar K, Hamed S, Abdelhameed M, Haridy NA, Maqbool S, Rahman F, Anwar N, Carmichael J, Pagnamenta A, Wood NW, Tran Mau-Them F, Haack T; Genomics England Research Consortium, PREPARE network, Di Rocco M, Ceccherini I, Iacomino M, Zara F, Salpietro V, Scala M, Rusmini M, Xu Y, Wang Y, Suzuki Y, Koh K, Nan H, Ishiura H, Tsuji S, Lambert L, Schmitt E, Lacaze E, Küpper H, Dredge D, Skraban C, Goldstein A, Willis MJH, Grand K, Graham JM, Lewis RA, Millan F, Duman Ö, Dündar N, Uyanik G, Schöls L, Nürnberg P, Nürnberg G, Catala Bordes A, Seeman P, Kuchar M, Darvish H, Rebelo A, Bouçanova F, Medard JJ, Chrast R, Auer-Grumbach M, Alkuraya FS, Shamseldin H, Al Tala S, Rezazadeh Varaghchi J, Najafi M, Deschner S, Gläser D, Hüttel W, Kruer MC, Kamsteeg EJ, Takiyama Y, Züchner S, Baets J, Synofzik M, Schüle R, Horvath R, Houlden H, Bartesaghi L, Lee HJ, Ampatzis K, Pierson TM, Senderek J. Biallelic variants in HPDL cause pure and complicated hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2021 Jun 22;144(5):1422-1434. doi: 10.1093/brain/awab041.
 20. Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, Miyashita A, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Matsumoto R, **Toda T**, Onodera O, Ishikawa A, Ikeuchi T, Kakita A. Genetic Variations and Neuropathologic Features of Patients With PRKN Mutations. *Mov Disord*. 2021 Jul; 36(7):1634-1643. doi: 10.1002/mds.28521.
 21. Sato K, Mano T, Iwata A, **Toda T**. Need of care in interpreting Google Trends-based COVID-19 infodemiological study results: potential risk of false-positivity. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Jul 18;21(1):147. doi: 10.1186/s12874-021-01338-2.
 22. Sato K, Niimi Y, Ihara R, Suzuki K, **Toda T**, Iwata A, Iwatsubo T. Efficacy and Cost-effectiveness of Promotion Methods to Recruit Participants to an Online Screening Registry for Alzheimer Disease Prevention Trials: Observational Study. *J Med Internet Res*. 2021 Jul 22;23(7):e26284. doi: 10.2196/26284.
 23. Kumutpongpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, Ishiura H, Tsuji S, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I; OPDM_LRP12 Study Group, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Ono K, Shimizu T, Kawata A, Shimohama S, Toyooka K, Endo K, Toru S, Sasaki O, Isahaya K, Takahashi MP, Iwasa K, Kira JI,

- Yamamoto T, Kawamoto M, Hamano T, Sugie K, Eura N, Shiota T, Koide M, Sekiya K, Kishi H, Hideyama T, Kawai S, Yanagimoto S, Sato H, Arahata H, Murayama S, Saito K, Hara H, Kanda T, Yaguchi H, Imai N, Kawagashira Y, Sanada M, Obara K, Kaido M, Furuta M, Kurashige T, Hara W, Kuzume D, Yamamoto M, Tsugawa J, Kishida H, Ishizuka N, Morimoto K, Tsuji Y, Tsuneyama A, Matsuno A, Sasaki R, Tamakoshi D, Abe E, Yamada S, Uzawa A. Clinicopathologic Features of Oculopharyngodistal Myopathy With LRP12 CGG Repeat Expansions Compared With Other Oculopharyngodistal Myopathy Subtypes. *JAMA Neurol.* 2021 Jul 1;78(7):853-863. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1509.
24. Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Niimi Y, **Toda T**, Iwatsubo T, Iwata A. Cohort-Specific Optimization of Models Predicting Preclinical Alzheimer's Disease, to Enhance Screening Performance in the Middle of Preclinical Alzheimer's Disease Clinical Studies. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021Aug 2;8(4):503-512. doi: 10.14283/jpad.2021.39.
 25. Takeda N, Inuzuka R, Yagi H, Morita H, Ando M, Yamauchi H, Taniguchi Y, Porto KJ, Kanaya T, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, **Toda T**, Ono M, Komuro I, Clinical Impact of Copy Number Variation on the Genetic Diagnosis of Syndromic Aortopathies. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Aug;14(4):e003458. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003458.
 26. Naito T, Satake W, Ogawa K, Suzuki K, Hirata J, Foo JN, Tan EK, **Toda T**, Okada Y. Trans-Ethnic Fine-Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region Linked to Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021 Aug;36(8):1805-1814. doi: 10.1002/mds.28583.
 27. Katsuse K, Kodama S, Okazaki K, **Toda T**. Delayed Brachial Plexus Palsy after Clavicular Fracture. *Intern Med.* 2021 Aug 1;60(15):2511-2512. doi: 10.2169/internalmedicine.6988-20.
 28. Chen XY, Song DY, Jiang L, Tan DD, Liu YD, Liu JY, Chang XZ, Xing GG, **Toda T**, Xiong H. Phenotype and Genotype Study of Chinese POMT2-Related α -Dystroglycanopathy. *Front Genet.* 2021 Aug 3;12:692479. doi: 10.3389/fgene.2021.692479.
 29. Sato K, Mano T, Iwata A, **Toda T**. Safety of Memantine in Combination with Potentially Interactive Drugs in the Real World: A Pharmacovigilance Study Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *J Alzheimers Dis.* 2021 Aug 3;82(3):1333-1344. doi: 10.3233/JAD-210524.
 30. Ishigami D, Miyawaki S, Nakatomi H, Takayanagi S, Teranishi Y, Ohara K, Hongo H, Dofuku S, Kin T, Abe H, Mitsui J, Komura D, Katoh H, Ishikawa S, Saito N. Brainstem intraparenchymal schwannoma with genetic analysis: a case report and literature review. *BMC Med Genomics.* 2021 Aug 18;14(1):205. doi: 10.1186/s12920-021-01049-z.
 31. Taniguchi-Ikeda M, Koyanagi-Aoi M, Maruyama T, Takaori T, Hosoya A, Tezuka H, Nagase S, Ishihara T, Kadoshima T, Muguruma K, Ishigaki K, Sakurai H, Mizoguchi A, Novitch BG, **Toda T**, Watanabe M, Aoi T. Restoration of the defect in radial glial fiber migration and cortical plate organization in a brain organoid model of Fukuyama muscular dystrophy. *iScience.* 2021 Sep 17;24(10):103140. doi: 10.1016/j.isci.2021.103140.

32. Sato K, Mano T, Niimi Y, Iwata A, **Toda T**, Iwatsubo T. The impact of COVID-19 pandemic on the utilization of ambulatory care for patients with chronic neurological diseases in Japan: Evaluation of an administrative claims database. *Biosci Trends*. 2021 Sep 22;15(4):219-230. doi: 10.5582/bst.2021.01194.
33. Kikuchi JK, Nagashima Y, Mano T, Ishiura H, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Ichikawa Y, Takahashi Y, Karino S, Kanbayashi T, Kira J, Goto J, Tsuji S. Cerebellar Ataxia as a Common Clinical Presentation Associated with DNMT1 p.Y511H and a Review of the Literature. *J Mol Neurosci*. 2021 Sep;71(9):1796-1801.
34. Sato K, Mano T, Niimi Y, **Toda T**, Iwata A, Iwatsubo T. Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. *Int J Infect Dis*. 2021 Oct;111:310-312. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.071.
35. Mitsutake A, Nagashima Y, Mori H, Sawamura H, **Toda T**. Paracentral homonymous hemianopic scotoma caused by anterior choroidal artery infarction. *QJM*. 2021 Oct 7;114(6):417-418. doi: 10.1093/qjmed/hcab031.
36. Porto KJ, Hirano M, Mitsui J, Chikada A, Matsukawa T, Ishiura H; Japan Multiple System Atrophy Registry Consortium, **Toda T**, Kusunoki S, Tsuji S. COQ2 V393A confers high risk susceptibility for multiple system atrophy in East Asian population. *J Neurol Sci*. 2021 Oct 15;429:117623. doi: 10.1016/j.jns.2021.117623.
37. Neshige S, Hitomi T, Tojima M, Oi K, Kobayashi K, Matsubashi M, Shimotake A, Matsumoto R, Kanda M, Maruyama H, Ishiura H, Tsuji S, Takahashi R, Ikeda A. A Role of Aging in the Progression of Cortical Excitability in Benign Adult Familial Myoclonus Epilepsy type 1 Patients. *Mov Disord*. 2021 Oct;36(10):2446-2448. doi: 10.1002/mds.28718.
38. Teranishi Y, Miyawaki S, Hongo H, Dofuku S, Okano A, Takayanagi S, Ota T, Yoshimura J, Qu W, Mitsui J, Nakatomi H, Morishita S, Tsuji S, Saito N. Targeted deep sequencing of DNA from multiple tissue types improves the diagnostic rate and reveals a highly diverse phenotype of mosaic neurofibromatosis type 2. *J Med Genet*. 2021 Oct;58(10):701-711. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106973.
39. Kainaga M, Shiota Y, Kodama S, **Toda T**, Hamada M. Effects of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Motor Symptoms in Parkinson's Disease: An Observational Study. *Mov Disord*. 2021 Nov;36(11):2461-2463. doi: 10.1002/mds.28766.
40. Kakumoto T, Kobayashi S, Yuuki H, Kainaga M, Shiota Y, Hamada M, Hashimoto Maeda M, Kubota A, Kawai M, Saito M, Ishiura H, **Toda T**. Cranial Nerve Involvement and Dysautonomia in Post-COVID-19 Guillain-Barré Syndrome. *Intern Med*. 2021 Nov 1;60(21): 3477-3480. doi: 10.2169/internalmedicine.7355-21.
41. Mitsutake A, Unuma A, Kawai M, Kubota A, Ishiura H, Sakuishi K, Shimizu J, Maki H, Amiya E, Hatano M, Komuro I, Tsuji S, **Toda T**. Severe dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmia in a Patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy harboring a novel frameshift mutation in EMD. *Neurol Clin Neurosci*. 2021 Nov;9: 490-493.doi:10.1111/ncn3.12552
42. Almansour A, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Matsukawa MK, Shimizu H, Sugiyama A, **Toda T**, Tsuji S. Frequency of FMR1 Premutation Alleles in Patients with

- Undiagnosed Cerebellar Ataxia and Multiple System Atrophy in the Japanese Population. *Cerebellum*. 2021 Nov 29. doi: 10.1007/s12311-021-01329-5.
43. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Matsukawa T, Toda T, Tsuji S. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis with complex phenotypes associated with novel SYNE1 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021 Nov;22(7-8): 576-578. doi: 10.1080/21678421.2020.1813312.
 44. Mochizuki H, Aoki M, Ikenaka K, Inoue H, Iwatsubo T, Ugawa Y, Okazawa H, Ono K, Onodera O, Kitagawa K, Saito Y, Shimohata T, Takahashi R, **Toda T**, Nakahara J, Matsumoto R, Mizusawa H, Mitsui J, Murayama S, Katsuno M; Future Vision Committee of Japanese Society of Neurology, Aoki Y, Ishiura H, Izumi Y, Koike H, Shimada H, Takahashi Y, Tokuda T, Nakajima H, Hatano T, Misawa S, Watanabe H. [Recommendations (Proposal) for promoting research for overcoming neurological diseases 2020]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2021 Nov 24;61(11):709-721. doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001639.
 45. Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I; IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group. Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan. *Epilepsy Behav*. 2021 Dec;125:108361. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108361.
 46. Watanabe N, Nakano M, Mitsuishi Y, Hara N, Mano T, Iwata A, Murayama S, Suzuki T, Ikeuchi T, Nishimura M. Transcriptional downregulation of FAM3C/ILEI in the Alzheimer's brain. *Hum Mol Genet*. 2021 Dec 17;31(1):122-132. doi: 10.1093/hmg/ddab226.

脳神経外科学

教授

齊藤延人

講師

田中將太、國井尚人、宮脇哲

特任講師（病院）

田中將太、國井尚人

助教

高柳俊作、高見浩数、嶋田勢二郎、庄野直之、寺西裕、河島真理子、小泉聡、
長谷川洋敬、清藤哲史、本郷博貴、新谷祐貴、梅川元之

医用情報工学 特任准教授

金太一

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、講師3、助教10、医用情報工学の特任准教授として1の15名のスタッフに加え、医員4名、後期研修医4名、大学院生

19名、また、国外へ留学中の医師が10名いる。
(2022年4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マナイフ外来、もやもや病外来、NF・VHL外来、迷走神経刺激療法外来等がある。令和3年度の外来患者数は延べ16,509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2 ICU、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・金の朝8時からクリニカルカンファレンスが行われている。金曜日のカンファレンス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3年度の入院患者数は791例であった。手術件数は令和2年386件であり、この他にガンマナイフ治療例が204件であった。手術の内訳は、脳腫瘍129件、脳血管障害43件、頭部外傷28件、脳脊髄奇形3件、水頭症46件、脊髄脊椎疾患4件、機能的疾患67件、血管内手術52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・難治性がん・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、神経内視鏡を用いた低侵襲手術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2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2年度は1年目1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、令和元年度は7名、令和2年度は9名、令和3年度は12名の後期研修医を受け入れた。大学病院や連携教育施設において研修を行い、卒後7年目に脳神経外科専門医の取得を目指す。この専門医試験と前後して大学院への進学を受け入れる。その後の研修として、得意領域を強化した専門家

を目指すサブスペシャリティー修練コースを設けている。これら後期研修プログラムについては、教室のホームページに詳しく掲載してある。

研 究

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

虚血性神経細胞死に関する研究、脳虚血後神経再生の研究

ラットやミニブ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。

脳血管疾患の分野においては、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狭窄と関連があることを明らかにした。さらに頭蓋内主幹

動脈狭窄の全ゲノム領域関連解析を行い、関連遺伝子多型を明らかにした。また頭部に発生する静脈奇形に疾患関連遺伝子変異を同定して機能解析を行っている。

良性脳腫瘍の分野においては神経線維腫症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。髄膜腫の遺伝子解析においては、遺伝子変異・病理診断・解剖学的発生部に一定の関係があることを明らかにした。髄膜腫の再発時に特徴的な遺伝子変異の変化を明らかにする研究を進めている。

悪性脳腫瘍に対する新規治療法の開発

脳腫瘍の遺伝子解析として、手術で摘出した神経膠腫組織の遺伝子変異のシーケンス解析 (*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、全エクソーム解析・RNA シーケンス解析・メチル化アレイ解析などにより、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対する遺伝子解析を以前より精力的に行っており、現在脊髄神経膠腫に対して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) 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。

小児脳腫瘍のゲノム解析に注力しており、特に東アジアに多い胚細胞腫の病態解明、臨床研究では世界の最先端の位置にいる。数多くの重要な文献を執筆し、世界に向けて発表している。

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、研究に活用している。

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することで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、膠芽腫に有効なプローブは国内・海外特許出願済みである。現在は日本医療研究開発機構 (AMED) 革新がん事業として、臨床応用に向け非臨床試験を進めている。

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実用性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 (2021)

1. Amemiya S., Watanabe Y., Takei N., Ueyama T., Miyawaki S., Koizumi S., Kato S., Takao H., Abe O., Saito N. Reliability and Sensitivity to Longitudinal CBF Changes in Steno-Occlusive Diseases: ASL Versus (123) I-IMP-SPECT. **J Magn Reson Imaging**, 2021 doi: 10.1002/jmri.27996
2. Amemiya S., Watanabe Y., Takei N., Ueyama T., Miyawaki S., Koizumi S., Kato S., Takao H., Abe O., Saito N. Arterial Transit Time-Based Multidelay Combination Strategy Improves Arterial Spin Labeling Cerebral Blood Flow Measurement Accuracy in Severe Steno-Occlusive Diseases. **J Magn Reson Imaging**, 2021 doi: 10.1002/jmri.27823
3. Aono T., Shinya Y., Miyawaki S., Sugiyama T., Kumagai I., Takenobu A., Shin M., Saito N., Teraoka A. Changes in the Risk of Stroke in Dialysis Patients: A Retrospective Analysis over the Last 40 Years. **Toxins** 13(5), 2021 doi: 10.3390/toxins13050350
4. Fukushima Y., Uchida S., Imai H., Nakatomi H., Kataoka K., Saito N., Itaka K. Treatment of ischemic neuronal death by introducing brain-derived neurotrophic factor mRNA using polyplex nanomicelle. **Biomaterials** 270:120681, 2021 doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120681
5. Hasegawa H., Kin T., Shin M., Suzuki Y., Kawashima M., Shinya Y., Shiode T., Nakatomi H., Saito N. Possible Association Between Rupture and Intranidal Microhemodynamics in Arteriovenous Malformations: Phase-Contrast Magnetic Resonance Angiography-Based Flow Quantification. **World Neurosurg** 150: e427-e435, 2021 doi: 10.1016/j.wneu.2021.03.036
6. Hirano Y., Miyawaki S., Imai H., Hongo H., Teranishi Y., Dofuku S., Ishigami D., Ohara K., Koizumi S., Ono H., Nakatomi H., Saito N. Differences in Clinical Features among Different Onset Patterns in Moyamoya Disease. **Journal of clinical medicine** 10(13), 2021 doi: 10.3390/jcm 10132815
7. Hirano Y., Miyawaki S., Tanaka S., Taoka K., Hongo H., Teranishi Y., Takami H., Takayanagi S., Kurokawa M., Saito N. Clinical Features and Prognostic Factors for Primary Anaplastic Large Cell Lymphoma of the Central Nervous System:

- A Systematic Review. **Cancers** 13(17), 2021 doi: 10.3390/cancers 13174358
8. Hirata T., Miyawaki S., Koizumi S., Teranishi Y., Ishikawa O., Saito N. Spontaneous regression of a symptomatic developmental venous anomaly with capillary stain. **Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences**:15910199211032470, 2021 doi: 10.1177/15910199211032470
 9. Hong S., Hasegawa H., Shin M., Shinya Y., Saito N. Endoscopic Transsphenoidal Resection of Suprasellar Histiocytosis in a Patient with Erdheim-Chester Disease: A Case Report. **NMC case report journal** 8(1): 117-122, 2021 doi: 10.2176/nmccrj.cr.2020-0126
 10. Iihara K., Saito N., Suzuki M., Date I., Fujii Y., Houkin K., Inoue T., Iwama T., Kawamata T., Kim P., Kinouchi H., Kishima H., Kohmura E., Kurisu K., Maruyama K., Matsumaru Y., Mikuni N., Miyamoto S., Morita A., Nakase H., Narita Y., Nishikawa R., Nozaki K., Ogasawara K., Ohata K., Sakai N., Sakamoto H., Shiokawa Y., Takahashi J. C., Ueki K., Wakabayashi T., Yoshimoto K., Arai H., Tominaga T. The Japan Neurosurgical Database: Statistics Update 2018 and 2019. **Neurol Med Chir (Tokyo)**, 2021 doi: 10.2176/nmc.st.2021-0254
 11. Ishigami D., Koizumi S., Ishikawa O., Toshimitsu M., Iriyama T., Miyawaki S., Saito N. Embolization of dural arteriovenous fistula during twin pregnancy - A case report and literature review. **Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences** 27(5):658-662, 2021 doi: 10.1177/1591019921991396
 12. Ishigami D., Miyawaki S., Imai H., Shimizu M., Hongo H., Dofuku S., Ohara K., Teranishi Y., Shimada D., Koizumi S., Ono H., Hirano Y., Segawa M., Nakatomi H., Saito N. Correction to: RNF213 p.Arg4810Lys Heterozygosity in Moyamoya Disease Indicates Early Onset and Bilateral Cerebrovascular Events. **Translational stroke research**, 2021 doi: 10.1007/s12975-021-00971-9
 13. Ishigami D., Miyawaki S., Nakatomi H., Takayanagi S., Teranishi Y., Ohara K., Hongo H., Dofuku S., Kin T., Abe H., Mitsui J., Komura D., Katoh H., Ishikawa S., Saito N. Brainstem intraparenchymal schwannoma with genetic analysis: a case report and literature review. **BMC medical genomics** 14(1):205, 2021 doi: 10.1186/s12920-021-01049-z
 14. Kawashima M., Hasegawa H., Shin M., Shinya Y., Katano A., Saito N. Outcomes of stereotactic radiosurgery in young adults with vestibular schwannomas. **J Neurooncol** 154(1):93-100, 2021 doi: 10.1007/s11060-021-03803-w
 15. Kawashima M., Hasegawa H., Shin M., Shinya Y., Saito N. Intratumoral hemorrhage in jugular foramen schwannoma after stereotactic radiosurgery: A case report. **Surg Neurol Int** 12:479, 2021 doi: 10.25259/sni_550_2021
 16. Kitagawa Y., Tanaka S., Kamiya M., Kuriki

- Y., Yamamoto K., Shimizu T., Nejo T., Hana T., Matsuura R., Koike T., Yamazawa E., Kushihara Y., Takahashi S., Nomura M., Takami H., Takayanagi S., Mukasa A., Urano Y., Saito N. A Novel Topical Fluorescent Probe for Detection of Glioblastoma. **Clin Cancer Res** 27(14): 3936-3947, 2021 doi: 10.1158/1078-0432.ccr-20-4518
17. Kiyofuji S., Kin T., Kakizawa Y., Doke T., Masuda T., Yamashita J., Shono N., Nakatomi H., Morita A., Harada K., Saito N. Development of Integrated 3-Dimensional Computer Graphics Human Head Model. **Operative neurosurgery (Hagerstown, Md)** 20(6):565-574, 2021 doi: 10.1093/ons/opab012
 18. Koike T., Kin T., Tanaka S., Sato K., Uchida T., Takeda Y., Uchikawa H., Kiyofuji S., Saito T., Takami H., Takayanagi S., Mukasa A., Oyama H., Saito N. Development of a New Image-Guided Neuronavigation System: Mixed-Reality Projection Mapping Is Accurate and Feasible. **Operative neurosurgery (Hagerstown, Md)** 21(6): 549-557, 2021 doi: 10.1093/ons/opab353
 19. Koike T., Kin T., Tanaka S., Takeda Y., Uchikawa H., Shiode T., Saito T., Takami H., Takayanagi S., Mukasa A., Oyama H., Saito N. Development of Innovative Neurosurgical Operation Support Method Using Mixed-Reality Computer Graphics. **World neurosurgery: X** 11:100102, 2021 doi: 10.1016/j.wnsx.2021.100102
 20. Koizumi S., Shojima M., Dofuku S., Saito A., Nomura S., Ono H., Ishikawa O., Saito N. Neuroendovascular Training Using Multisource Video-Recording System in a Hybrid Operating Room. **World Neurosurg** 154:e320-e324, 2021 doi: 10.1016/j.wneu.2021.07.029
 21. Kunii N., Koizumi T., Kawai K., Shimada S., Saito N. Vagus Nerve Stimulation Amplifies Task-Induced Cerebral Blood Flow Increase. **Frontiers in human neuroscience** 15:726087, 2021 doi: 10.3389/fnhum.2021.726087
 22. Nomura S K. T., Kunimatsu A., Shojima M., Watanebe Y., Suzuki Y., Shono N., Imai H., Saito T., Nakatomi H., Oyama H., Saito N. . Registration Method Between Phase-Contrast Magnetic Resonance Angiography and Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography—A Preliminary Study. **Journal of Medical Imaging and Health Informatics** 11(1):33-39, 2021 doi: <https://doi.org/10.1166/jmihi.2021.3505>
 23. Noyama T., Katano A., Shinya Y., Kawashima M., Shin M., Saito N., Yamashita H. Prognostic Factors for Patients With Brain Metastases Treated With Single-fraction Gamma Knife Radiosurgery. **Anticancer Res** 41(6):3179-3185, 2021 doi: 10.21873/anticancer.15104
 24. Okano A., Miyawaki S., Hongo H., Dofuku S., Teranishi Y., Mitsui J., Tanaka M., Shin M., Nakatomi H., Saito N. Associations of pathological diagnosis and genetic abnormalities in meningiomas with the embryological origins of the meninges. **Sci Rep** 11(1):6987, 2021 doi: 10.1038/s41598-021-86298-9
 25. Oya S., Takayanagi S., Takami H., Indo M.,

- Yamashita T., Saito N., Matsui T. Masked malignant phenotype with a benign appearance: beat-up copy number profile may be the key for hemangioblastoma dissemination. **Brain Tumor Pathol** 38(1): 71-77, 2021 doi: 10.1007/s10014-020-00387-7
26. Saito N., Kobayashi Y., Nagaoka K., Kushihara Y., Sato Y., Wada I., Kakimi K., Seto Y. Two distinct phenotypes of immunologically hot gastric cancer subtypes. **Biochemistry and biophysics reports** 28:101167, 2021 doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101167
 27. Sato D., Hasegawa H., Shin M., Kondo K., Saito N. Combined endoscopic endonasal transtubercular and transclival approaches for large neurenteric cyst in posterior cranial fossa: A case report and literature review. **Surg Neurol Int** 12:554, 2021 doi: 10.25259/sni_648_2021
 28. Satomi K., Takami H., Fukushima S., Yamashita S., Matsushita Y., Nakazato Y., Suzuki T., Tanaka S., Mukasa A., Saito N., Kanamori M., Kumabe T., Tominaga T., Kobayashi K., Nagane M., Iuchi T., Yoshimoto K., Tamura K., Maehara T., Sakai K., Sugiyama K., Yokogami K., Takeshima H., Nonaka M., Asai A., Ushijima T., Matsutani M., Nishikawa R., Ichimura K. 12p gain is predominantly observed in non-germinomatous germ cell tumors and identifies an unfavorable subgroup of central nervous system germ cell tumors. **Neuro Oncol**, 2021 doi: 10.1093/neuonc/noab246
 29. Shinya Y., Hasegawa H., Kawashima M., Shin M., Takahashi W., Kobayashi H., Saito N. Stereotactic radiosurgery as a primary treatment for metastatic skull base alveolar soft part sarcoma: a case report. **Acta Neurochir (Wien)** 163(2): 351-355, 2021 doi: 10.1007/s00701-020-04496-2
 30. Shinya Y., Hasegawa H., Shin M., Kawashima M., Sugiyama T., Ishikawa O., Koizumi S., Suzuki Y., Nakatomi H., Saito N. Rotational Angiography-Based Gamma Knife Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformations: Preliminary Therapeutic Outcomes of the Novel Method. **Neurosurgery** 89(1):60-69, 2021 doi: 10.1093/neuros/nyab066
 31. Shinya Y., Hasegawa H., Shin M., Sugiyama T., Kawashima M., Katano A., Kashio A., Kondo K., Saito N. Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal, Facial, and Jugular Foramen Schwannoma in Comparison with Vestibular Schwannoma. **Cancers** 13(5), 2021 doi: 10.3390/cancers13051140
 32. Sugino T., Kawase T., Onogi S., Kin T., Saito N., Nakajima Y. Loss Weightings for Improving Imbalanced Brain Structure Segmentation Using Fully Convolutional Networks. **Healthcare (Basel, Switzerland)** 9(8), 2021 doi: 10.3390/healthcare9080938
 33. Sugino T., Roth H. R., Oda M., Kin T., Saito N., Nakajima Y., Mori K. Performance improvement of weakly supervised fully convolutional networks by skip connections for brain structure segmentation. **Medical physics** 48(11): 7215-7227, 2021 doi: 10.1002/mp.15192

34. Sugino T., Suzuki Y., Kin T., Saito N., Onogi S., Kawase T., Mori K., Nakajima Y. Label cleaning and propagation for improved segmentation performance using fully convolutional networks. **Int J Comput Assist Radiol Surg** 16(3):349-361, 2021 doi: 10.1007/s11548-021-02312-5
35. Tada M., Kirihara K., Ishishita Y., Takasago M., Kunii N., Uka T., Shimada S., Ibayashi K., Kawai K., Saito N., Koshiyama D., Fujioka M., Araki T., Kasai K. Global and Parallel Cortical Processing Based on Auditory Gamma Oscillatory Responses in Humans. **Cereb Cortex** 31(10):4518-4532, 2021 doi: 10.1093/cercor/bhab103
36. Takabatake K., Kunii N., Nakatomi H., Shimada S., Yanai K., Takasago M., Saito N. Musical Auditory Alpha Wave Neurofeedback: Validation and Cognitive Perspectives. **Applied psychophysiology and biofeedback** 46(4):323-334, 2021 doi: 10.1007/s10484-021-09507-1
37. Takahashi S., Takahashi M., Kinoshita M., Miyake M., Kawaguchi R., Shinojima N., Mukasa A., Saito K., Nagane M., Otani R., Higuchi F., Tanaka S., Hata N., Tamura K., Tateishi K., Nishikawa R., Arita H., Nonaka M., Uda T., Fukai J., Okita Y., Tsuyuguchi N., Kanemura Y., Kobayashi K., Sese J., Ichimura K., Narita Y., Hamamoto R. Fine-Tuning Approach for Segmentation of Gliomas in Brain Magnetic Resonance Images with a Machine Learning Method to Normalize Image Differences among Facilities. **Cancers** 13(6), 2021 doi: 10.3390/cancers13061415
38. Takami H., Graffeo C. S., Perry A., Ohno M., Ishida J., Giannini C., Narita Y., Nakazato Y., Saito N., Nishikawa R., Matsutani M., Ichimura K., Daniels D. J. Histopathology and prognosis of germ cell tumors metastatic to brain: cohort study. **J Neurooncol** 154(1):121-130, 2021 doi: 10.1007/s11060-021-03810-x
39. Takami H., Satomi K., Fukuoka K., Fukushima S., Matsushita Y., Yamasaki K., Nakamura T., Tanaka S., Mukasa A., Saito N., Suzuki T., Yanagisawa T., Nakamura H., Sugiyama K., Tamura K., Maehara T., Nakada M., Nonaka M., Asai A., Yokogami K., Takeshima H., Iuchi T., Kanemura Y., Kobayashi K., Nagane M., Kurozumi K., Yoshimoto K., Matsuda M., Matsumura A., Hirose Y., Tokuyama T., Kumabe T., Narita Y., Shibui S., Nakazato Y., Nishikawa R., Matsutani M., Ichimura K. Low tumor cell content predicts favorable prognosis in germinoma patients. **Neuro-oncology advances** 3(1):vdab110, 2021 doi: 10.1093/noajnl/vdab110
40. Takami H., Tanaka S., Takayanagi S., Nakatomi H., Saito N. Indocyanine green illuminates the way to cut the tentorium in occipital transtentorial approach: technical note. **Br J Neurosurg**:1-3, 2021 doi: 10.1080/02688697.2021.1927982
41. Takeda Y., Kin T., Sekine T., Hasegawa H., Suzuki Y., Uchikawa H., Koike T., Kiyofuji S., Shinya Y., Kawashima M., Saito N. Hemodynamic Analysis of Cerebral AVMs with 3D Phase-Contrast MR Imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** 42(12):2138-2145, 2021 doi: 10.3174/ajnr.A7314
42. Tanabe R., Miyazono K., Todo T., Saito N.,

- Iwata C., Komuro A., Sakai S., Raja E., Koinuma D., Morikawa M., Westermarck B., Heldin C. H. PRRX1 induced by BMP signaling decreases tumorigenesis by epigenetically regulating glioma-initiating cell properties via DNA methyltransferase 3A. **Molecular oncology**, 2021 doi: 10.1002/1878-0261.13051
43. Tanaka H., Lee H., Morita A., Namkoong H., Chubachi S., Kabata H., Kamata H., Ishii M., Hasegawa N., Harada N., Ueda T., Ueda S., Ishiguro T., Arimura K., Saito F., Yoshiyama T., Nakano Y., Mutoh Y., Suzuki Y., Murakami K., Okada Y., Koike R., Kitagawa Y., Tokunaga K., Kimura A., Imoto S., Miyano S., Ogawa S., Kanai T., Fukunaga K. Clinical Characteristics of Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): Preliminary Baseline Report of Japan COVID-19 Task Force, a Nationwide Consortium to Investigate Host Genetics of COVID-19. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases** 113:74-81, 2021 doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.070
44. Teranishi Y., Miyawaki S., Hongo H., Dofuku S., Okano A., Takayanagi S., Ota T., Yoshimura J., Qu W., Mitsui J., Nakatomi H., Morishita S., Tsuji S., Saito N. Targeted deep sequencing of DNA from multiple tissue types improves the diagnostic rate and reveals a highly diverse phenotype of mosaic neurofibromatosis type 2. **Journal of medical genetics** 58(10):701-711, 2021 doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106973
45. Tsuchiya T., Koizumi S., Tomioka A., Miyawaki S., Saito N. Acute Ischemic Stroke Due to Basilar Artery Occlusion with Coronavirus Disease 2019: A Case Report. **NMC case report journal** 8(1): 579-585, 2021 doi: 10.2176/nmccrj.cr. 2021-0043
46. Tsunoda S., Inoue T., Ohwaki K., Akabane A., Saito N. Comparison of postoperative temporalis muscle atrophy between the muscle-preserving pterional approach and the mini-pterional approach in the treatment of unruptured intracranial aneurysms. **Neurosurg Rev**, 2021 doi: 10.1007/s10143-021-01558-6
47. Uchida T., Kin T., Koike T., Kiyofuji S., Uchikawa H., Takeda Y., Miyawaki S., Nakatomi H., Saito N. Identification of the Facial Colliculus in Two-dimensional and Three-dimensional Images. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 61(6):376-384, 2021 doi: 10.2176/nmc.oa.2020-0417
48. Uchikawa H., Kin T., Takeda Y., Koike T., Kiyofuji S., Koizumi S., Shiode T., Suzuki Y., Miyawaki S., Nakatomi H., Mukasa A., Saito N. Correlation of Inflow Velocity Ratio Detected by Phase Contrast Magnetic Resonance Angiography with the Bleb Color of Unruptured Intracranial Aneurysms. **World neurosurgery: X** 10:100098, 2021 doi: 10.1016/j.wnsx. 2021.100098

衛生学

教授

石川俊平

准教授

加藤洋人

助教

河村大輔

垣内美和子

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1名）、技術職員2名、技術補佐員7名、連携研究員1名、客員研究員3名、学術支援職員1名、および特任専門職員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 M3 における実習、大学院医科学修士の衛生学概論、博士課程の医学共通講義として文理融合型大学院講義「アジアでがんを生き延びる」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に対する抗体医薬品の開発も行っている。

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、また人種横断的な胃癌ゲノム解析により東アジア人特異的な飲酒・喫煙による胃がんが存在することを示した。現在は臨床がん組織や患者腫瘍組織移植モデル (Patient-derived xenografts, PDX) を用いて、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。

現在は、様々な医療機関と連携することで症例の拡充を行っている。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. Sueyoshi, K., Komura, D., Katoh, H., Yamamoto, A., Onoyama, T., Chijiwa, T., Isagawa, T., Tanaka, M., Suemizu, H., Nakamura, M., Miyagi, Y., Aburatani, H., Ishikawa, S., 2021. Multi-tumor analysis of cancer-stroma interactomes of patient-derived xenografts unveils the unique homeostatic process in renal cell carcinomas. **iScience** 24, 103322.
2. Ishigami, D., Miyawaki, S., Nakatomi, H., Takayanagi, S., Teranishi, Y., Ohara, K., Hongo, H., Dofuku, S., Kin, T., Abe, H., Mitsui, J., Komura, D., Katoh, H., Ishikawa, S., Saito, N., 2021. Brainstem intraparenchymal schwannoma with genetic analysis: a case report and literature review. **BMC Med Genomics** 14, 205.
3. Komura, D., Ishikawa, S., 2021. Advanced deep learning applications in diagnostic pathology. **Translational and Regulatory Sciences** 3, 36–42.
4. Katoh, H., Ishikawa, S., 2021. Lifestyles, genetics, and future perspectives on gastric cancer in east Asian populations. **J Hum Genet** 66, 887–899.
5. Imai, S., Ooki, T., Murata-Kamiya, N., Komura, D., Tahmina, K., Wu, W., Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C.T., Kunita, A., Suzuki, N., Del Valle, A.A., Tsuboi, M., Hata, M., Hayakawa, Y., Ohnishi, N., Ueda, K., Fukayama, M., Ushiku, T., Ishikawa, S., Hatakeyama, M., 2021. Helicobacter pylori CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. **Cell Host Microbe** 29, 941–958.e10.
6. Ohkuma, R., Yada, E., Ishikawa, S., Komura, D., Kubota, Y., Hamada, K., Horiike, A., Ishiguro, T., Hirasawa, Y., Ariizumi, H., Shida, M., Watanabe, M., Onoue, R., Ando, K., Tsurutani, J., Yoshimura, K., Sasada, T., Aoki, T., Murakami, M., Norose, T., Ohike, N., Takimoto, M., Kobayashi, S., Tsunoda, T., Wada, S., 2021. High levels of human epididymis protein 4 mRNA and protein expression are associated with chemoresistance and a poor prognosis in pancreatic cancer. **Int J Oncol** 58, 57–69.

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

講師

富尾 淳

(2021 年 9 月 30 日まで)

助教

宮脇 敦士

特任助教

小熊 妙子

ホームページ <https://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を担当し、社会医学専攻公衆衛生学分野とあわせて 2 分野兼担として、現在に至っている。

2021 (令和 2) 年度の構成員は、教員 5 (上記)、特任研究員 (非常勤) 2、事務補佐員 2、大学院生 6 (医博 3、専門職学位 3)、非常勤講師 16、客員研究員 31 である。

教 育

(1) 医学部医学科ほか：医学科における公衆衛生学の教育は M2 (第 4 学年)、M3 (第 5 学年)、M4 (第 6 学年) を対象に行われる。M2 秋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、臨床疫学、医療経済、地域医療、在宅医療、感染症・結核対策、精神保健、人類生態学、グローバルヘルス、生活習慣病対策、運動・食事栄養、災害医療などである。とりわけ地域医療等

について、現場の医師などを非常勤講師として招いて講義を実施した。M3の実習は衛生学教室と共同し、他教室の協力も得て、7月または9月（1週間）に、少人数の班（18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・環境保健、栄養疫学、高齢者医療、運動・身体活動と健康などである。

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。

また、公共政策学大学院の設置科目および研究科横断プログラム GSDM の俯瞰コースワーク科目である「Advanced Study of Science & Technology」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、健康危機管理学、保健行政・健康危機管理学実習（休講）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、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、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) 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、4) COVID-19 パンデミックに関わる研究などを行っている。

出版物等

（原著論文）

1. Tanaka H, Mackenbach JP, Kobayashi Y. Widening socioeconomic inequalities in smoking in Japan, 2001–2016. *Journal of Epidemiology* 31(6): 369–377, 2021.
2. Maeda E, Ishihara O, Tomio J, Miura H, Kobayashi Y, Terada Y, Murata K, Nomura K. Cesarean delivery rates for overall and multiple pregnancies in Japan: a descriptive study using nationwide health insurance claims data. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 47(6): 2099–2109, 2021.
3. Jwa SC, Ishihara O, Kuwahara A, Saito K, Saito H, Terada Y, Kobayashi Y, Maeda E. Cumulative live birth rate according to the number of receiving governmental subsidies for assisted reproductive technology in Saitama Prefecture, Japan: A

- retrospective study using individual data for governmental subsidies. *Reproductive Medicine and Biology* 20: 451-459, 2021.
4. Iba A, Maeda E, Jwa SC, Yanagisawa-Sugita A, Saito K, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Ishihara O, Kobayashi Y. Household income and medical help-seeking for fertility problems among a representative population in Japan. *Reproductive Health* 18: 165, 2021.
 5. Jwa SC, Ishihara O, Kuwahara A, Saito K, Saito H, Terada Y, Kobayashi Y, Maeda E. Social capital and use of assisted reproductive technology in young couples: Ecological study using application information for government subsidies in Japan. *SSM Population Health* 16: 100995, 2021.
 6. Yamana H, Iba A, Tomio J, Ono S, Jo T, Yasunaga H. Treatment of latent tuberculosis infection in patients receiving biologic agents. *Journal of Infection and Chemotherapy* 27(2): 243-249, 2021.
 7. Hara K, Kobayashi Y, Tomio J, Ito Y, Svensson T, Ikesu R, Chung UI, Svensson AK. Claims-based algorithms for common chronic conditions were efficiently constructed using machine learning methods. *PLoS One* 16(9): e0254394, 2021.
 8. Ito Y, Hara K, Sato H, Tomio J. Knowledge, experience, and perceptions of generic drugs among middle-aged adults and their willingness-to-pay: A nationwide online survey in Japan. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 255(1): 9-17, 2021.
 9. Morioka N, Moriwaki M, Tomio J, Fushimi K, Ogata Y. Dementia and patient outcomes after hip surgery in older patients: A retrospective observational study using nationwide administrative data in Japan. *PLoS One*, 16(4): e0249364, 2021.
 10. Abe K, Miyawaki A, Nakamura M, Ninomiya H, Kobayashi Y. Trends in hospitalizations for asthma during the COVID-19 outbreak in Japan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 9(1): 494-496, 2021.
 11. Miyawaki A, Tomio J, Nakamura M, Ninomiya H, Kobayashi Y. Changes in surgeries and therapeutic procedures during the COVID-19 outbreak: A longitudinal study of acute care hospitals in Japan. *Annals of Surgery*, 273(4): e132-4, 2021.
 12. Jin X, Abe K, Taniguchi Y, Watanabe T, Miyawaki A, Tamiya N. Trajectories of long-term care expenditure during the last five years of life in Japan: a nationwide retrospective cohort study. *Journal of the American Medical Directors Association* 22(11): 2331-2336, 2021
 13. Yamamoto A, Gelberg L, Needleman J, Kominski G, Vangala S, Miyawaki A, Tsugawa, Y. Comparison of childbirth delivery outcomes and costs of care between homeless and non-homeless women. *JAMA Network Open*, 4(4): e217491, 2021.
 14. Ikesu R, Miyawaki A, Svensson AK, Svensson T, Kobayashi Y, Chung UI. Association of managerial position with cardiovascular risk factors: A fixed-effects analysis for Japanese employees. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 47(6): 425-434, 2021
 15. Sun Y, Iwagami M, Watanabe T, Sakata N, Sugiyama T, Miyawaki A, Tamiya N. Factors for psychological distress in family caregivers: Findings from nationwide data in Japan. *Geriatrics Gerontology International* 21(9): 855-864, 2021.
 16. Gotanda H, Miyawaki A, Tabuchi T, Tsugawa Y. Association between trust in

- government and practice of preventive measures during the COVID-19 pandemic in Japan. *Journal of General Internal Medicine* 36(11): 3471-3477, 2021.
17. Sano K, Nakamura M, Ninomiya H, Kobayashi Y, Miyawaki A. Large decrease in paediatric hospitalisations during the COVID-19 outbreak in Japan. *BMJ Pediatrics Open*, 5(1): e001013, 2021.
18. Ikesu R, Miyawaki A, Sugiyama T, Nakamura M, Ninomiya H, Kobayashi Y. Trends in diabetes care during the COVID-19 outbreak in Japan. *Journal of General Internal Medicine*, 36(5): 1460-1462, 2021.
19. Miyawaki A, Evans CEL, Lucas PJ, Kobayashi Y. Relationship between social spending and childhood obesity in OECD Countries: an ecological study. *BMJ Open*, 11(2): e044205, 2021.
20. Miyawaki A, Khullar D, Tsugawa Y. Processes of care and outcomes for homeless patients hospitalised for cardiovascular conditions at safety-net versus non-safety-net hospitals: cross-sectional study. *BMJ Open*, 11(4): e046959, 2021.
21. Miyawaki A, Tabuchi T, Toyama Y, Tsugawa Y. Association between participation in the government subsidy program for domestic travel and symptoms indicative of COVID-19 infection in Japan: Cross-sectional study. *BMJ Open*, 11(4): e049069, 2021.
22. Abe K, Kawachi I, Taniguchi Y, Tamiya N. Municipal characteristics of in-home death among care-dependent older Japanese adults. *JAMA Network Open*, 5(1): e2142273-e2142273, 2021.
23. Abe K, Kawachi I, Watanabe T, Tamiya N. Association of the frequency of in-home care services utilization and the probability of in-home death. *JAMA Network Open*, 4(11): e2132787-e2132787, 2021.
24. Abe K, Taniguchi Y, Kawachi I, Watanabe T, Tamiya N. Municipal long-term care workforce supply and in-home deaths at the end of life: Panel data analysis with a fixed-effect model in Japan. *Geriatrics & Gerontology International* 21(8): 712-7, 2021.
25. Taniguchi Y, Iwagami M, Sakata N, Watanabe T, Abe K, Tamiya N. Epidemiology of food choking deaths in Japan: Time trends and regional variations. *Journal of Epidemiology* 31(5): 356-60, 2021.
26. Miyawaki A, Tabuchi T, Ong MK, Tsugawa Y. Age and social disparities in the use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in Japan: Cross-sectional study. *Journal of Medical Internet Research* 23(7): e27982, 2021.
27. Ichizuka K, Toyokawa S, Ikenoue T, Satoh S, Hasegawa J, Ikeda T, Tamiya N, Nakai A, Fujimori K, Maeda T, Kanayama N, Masuzaki H, Iwashita M, Suzuki H, Takeda S. Risk factors for cerebral palsy in neonates due to placental abruption. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 47: 159-166, 2021.
28. Tanaka H, Mackenbach JP, Kobayashi Y. Trends and socioeconomic inequalities in self-rated health in Japan, 1986-2016. *BMC Public Health* 21: 1811, 2021.
29. Kosaka Y, Sugiyama T, Hara K, Kobayashi Y. Adherence to daily, weekly, and monthly dosing regimens of bisphosphonates for osteoporosis treatment in postmenopausal women in Japan: A retrospective study using claims data. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 255: 147-155, 2021.
30. Yamagishi H, Osaka H, Toyokawa S, Kobayashi Y, Shimoizumi H. Survey on

- children with cerebral palsy in Tochigi Prefecture, Japan. *Pediatrics International* 63(8): 951-957, 2021.
31. 田中宏和、小林廉毅. 職業別喫煙率とその推移 : 国民生活基礎調査による分析 (2001-2016 年) . 日本公衆衛生雑誌 68 (6): 433-443, 2021.
 32. Ihana-Sugiyama N, Sugiyama T, Imai K, Yanagisawa-Sugita A, Tanaka H, Ohsugi M, Ueki K, Tamiya N, Kobayashi Y. Factors associated with the degree of glycemic deterioration among patients with type 2 diabetes who dropped out of diabetes care: A longitudinal analysis using medical claims and health checkup data in Japan. *Journal of Diabetes Investigation* 2021 [Epub ahead of print]
 33. Moriwaki M, Yuasa H, Kakehashi M, Suzuki H, Kobayashi Y. Impact of social support for mothers as caregivers of cerebral palsy children in Japan. *Journal of Pediatric Nursing* 2021 [Epub ahead of print]
 34. Tanaka H, Mackenbach JP, Kobayashi Y. Estimation of socioeconomic inequalities in mortality in Japan using national census-linked longitudinal mortality data. *Journal of Epidemiology* 2021 [Epub ahead of print]
 35. Inada H, Tomio J, Nakahara S, Ichikawa M. Effect of annual road safety publicity and enforcement campaign on road fatalities in Japan: a time series study from 1949 to 2019. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2021 [Epub ahead of print]
 36. Taniguchi Y, Kuno T, Komiyama J, Adomi M, Suzuki T, Abe T, Ishimaru M, Miyawaki A, Saito M, Ohbe H, Miyamoto Y, Imai S, Kamio T, Tamiya N, Iwagami M. Comparison of patients' characteristics and in-hospital mortality between patients admitted for COVID-19 in 2020 and influenza in 2017-2020: a multicenter, retrospective cohort study in Japan. *Lancet Regional Health - Western Pacific*, 2021 [Epub ahead of print]
 37. Taniguchi Y, Miyawaki A, Tsugawa Y, Murayama H, Tamiya N, Tabuchi T. Family caregiving and changes in mental health status in Japan during the COVID-19 pandemic. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2021 [Epub ahead of print]
 38. Nakahara S, Inada H, Ichikawa M, Tomio J. Japan's slow response to improve access to inpatient care for COVID-19 patients. *Front Public Health*, 2021 [Epub ahead of print]
 39. Ikesu R, Taguchi A, Hara K, Kawana K, Tsuruga T, Tomio J, Osuga Y. Prognosis of High-Risk Human Papillomavirus-Related Cervical Lesions: A hidden Markov Model analysis of a single-center cohort in Japan. *Cancer Medicine*, 2021 [Epub ahead of print]
 40. Hidaka T, Ogawa K, Tomioka Y, Yoshii K, Tomio J, Okazaki M. Change in eyelid closure in spontaneous blinking after static eyelid reconstruction surgery for patients with facial paralysis. *Annals of Plastic Surgery*, 2021 [Epub ahead of print]
- (その他)
41. 葛西龍樹, 阿部計大, 大浦誠, 加藤大祐, 小林直子, 佐治朝子, 豊田喜弘, 原田直樹, 藤谷直樹, 森冬人(翻訳) (原著 :Maira Stewart, Judith Belle Brown, W, Wayne Weston, Ian R McWhinney, Carol L McWilliam, Thomas R Freeman). 患者中心の医療の方法 原著第 3 版. 羊土社, 2021. C.
 42. Abe K, Kawachi I. Deaths in nursing homes during the COVID-19 pandemic—Lessons from Japan. *JAMA Health Forum*, 2(2): e210054-e210054, 2021.

-
43. Abe K, Taniguchi Y, Kawachi I, Watanabe T, Tamiya N. Authors' reply to the letter from Dr. Kato. *Geriatrics & Gerontology International*, 21: 970, 2021. <https://doi.org/10.1111/ggi.14270>
 44. 阿部計大. COVID-19 流行下の研究留学. *DOCTORASE*, 37, 2021.
 45. 小林廉毅. 第80回日本公衆衛生学会総会(巻頭言). *ビルと環境* 175: 3-4, 2021.
 46. Miyawaki A, Tsugawa Y. Health and Public Health Implications of COVID-19 in Asian Countries. *Asian Economic Policy Review*, 17, 18-36, 2021. [Epub ahead of print]
 47. Miyawaki A, Tsugawa Y. Why do homeless women in New York state experience fewer hospital revisits after childbirth than housed women? *BMJ Quality & Safety*, 2021. [Epub ahead of print]
 48. 宮脇敦士: 「医療ビッグデータから見えるもの」読売新聞 (yomiDr.), 2021年4月-2022年3月
 49. Kobayashi Y (as the speaker in Session 1.1. Presentations): Session 1 Regional Focus: Asia and Australia-New Zealand. An International Symposium – Towards the Post-Pandemic Era, Online, June 18-19 and 25, 2021.
 50. Miyawaki A (invited speaker, with Dr. Yusuke Tsugawa) Health and Public Health Implications of COVID-19 in Asian Countries. The 33rd conference of Asian Economic Policy Review (AEPR) conference, Japan Center for Economic Research, Online, April 9-10, 2021.
 51. 第80回日本公衆衛生学会総会(学会長: 小林廉毅), 東京, 2021年12月21-23日. 小林廉毅: 学会長講演「公衆衛生学の基盤: 統計と調査」.

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学の普及に加えて、DNA フィンガープリント法、PCR 法を法医学実務に導入した。七代教授高取健彦は死体現象の生化学的解明を進め、地下鉄サリン事件では、生化学技術を駆使して被害者からサリンを検出した。八代教授吉田謙一は、心臓性突然死や睡眠時無呼吸症候群の分子病態、異状死や診療関連死の死因調査制度の検証などに関する研究を行った。

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。

令和 3 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 6、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。令和 3 年度は、前年よりも解剖数は増加し、司法解剖は 48 体、死因・身元調査法に基づく解剖は 103 体で両者合計 151 体の解剖を行った。死因・身元調査法に基づく死後 CT 検査は 98 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。令和 2 年度から、耐震改修に伴ってラミナーフロー式解剖台を導入するなど感染対策を強化し、新型コロナウイルス感染遺体の受け入れも可能となった。Real Time PCR を導入し、全事例に対して新型コロナウイルス検査を実施している。令和 3 年度は、令和 2 年度より引き続き、新型コロナウイルスの感染拡大が続いたが、実際に数件の感染事例を経験し、PAPR（電動ファン付き呼吸用保護具）を装着して解剖を実施した。

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。M4 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。なお、令和 3 年度、多くの講義は ZOOM を用いて web 上で実施した。

研 究

千葉大学、東京医科歯科大学、国際医療福祉大学等と連携し、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た研究や、死因究明に関する疫学的研究を行っている。例えば、冠状動脈や脳底部動脈の検索において、血管造影 3D-CT や血管内視鏡検査を試みている。また、筋挫滅症候群や覚醒剤中毒事例などにおける、脂質酸化に関する研究を行っている。溺死診断の向上のため、珪藻に関する研究も実施している。さらに、東京都と千葉県の死因究明制度の比較検討も行っている。

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。また、骨の強度を調べ、虐待の鑑定に役立つような知見を得る研究も行っている。

3. 法中毒学

LC/MS/MS、LC/QTOF-MS 等を用い、青酸化合物や危険ドラッグなどを含む、多数の薬物をターゲットにした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、科警研などと共同で、交通事故死亡例における薬物検出の疫学的研究を行っている。

4. 法歯科学

歯や口蓋骨・下顎骨から、薬物分析、DNA 検査、CT 検査等を実施し、年齢推定などの有用性を検討する研究を行っている。

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。また新型コロナウイルス遺伝子の死体からの検出に関する研究を行っている。

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、死因を判定する利点や危険性について研究を行っている。さらに、ニューメキシコ大学法医学などと共同で、COVID-19 死亡例の死後 CT における特徴の検討も行っている。

出版物等

1. Nagasawa S, Saka K, Yamagishi Y, Yajima D, Chiba F, Yamaguchi R, Torimitsu S, Iwase H. Association between sexual activity-related death and non-prescription use of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Leg Med (Tokyo)*. 2021; 48: 101815.
2. Nagasawa S, Yamaguchi R, Saka K, Torimitsu S, Chiba F, Yajima D, Inokuchi G, Motomura A, Kira K, Yamagishi Y, Ogra O, Iwase H. Ropinirole involved in a fatal case; blood and urinary concentrations. *Forensic Toxicology*, 2021; online first.
3. Mizuno S, Ono S, Yasunaga H, Iwase H, Factors associated with methamphetamine use in Japanese people who died of unnatural causes: Analysis using forensic autopsy reports, *Forensic Sci. Int.* 2021; 327: 110946-119453.
4. Kihara Y, Makino Y, Nakajima M, Tsuneya S, Tanaka A, Yamaguchi R, Torimitsu S,

- Hayama SI, Iwase H. Experimental water injection into lungs using an animal model: Verification of the diatom concentration test to diagnose drowning. *Forensic Sci Int*. 2021 Oct; 327: 110983.
5. Tsuneya S, Nakajima M, Makino Y, Torimitsu S, Yamaguchi R, Iwase H. A quantitative comparison between using sodium hypochlorite as a digestion method for the diatom test and the conventional method using fuming nitric acid. *Forensic Sci Int*. 2021 Dec; 329: 111086.
6. Nagasawa S, Mori A, Hirata Y, Motomura A, Ishii N, Okaba K, Horioka K, Makino Y, Nakajima M, Torimitsu S, Yamaguchi R, Inokuchi G, Chiba F, Hoshioka Y, Saito N, Yoshida M, Yajima D, Akitomi S, Iwase H, Saitoh H. SmartAmp method can rapidly detect SARS-Cov-2 in dead bodies. *Forensic Sci Int* 2021; 331:
7. Yoshida M, Makino Y, Hoshioka Y, Saito N, Yamaguchi R, Chiba F, Inokuchi G, Iwase H. Technical and interpretive pitfalls of postmortem CT: Five examples of errors revealed by autopsy. *J Forensic Sci*. 2022 Jan;67(1):395-403
8. Yamaguchi R, Sakurada K, Saitoh H, Yoshida M, Makino Y, Torimitsu S, Mizuno S, Iwase H. Fatal airway obstruction due to Ludwig's angina from severe odontogenic infection during antipsychotic medication: A case report and a literature review. *J Forensic Sci*. 2021; 66 (1): 1980-1985.
9. Unuma K, Makino Y, Yamamoto K, Hattori S, Arai N, Sakai K, Kitagawa M, Uemura K, Kanegane H. Fatal intracranial hemorrhage due to infantile acute lymphoblastic leukemia mimicking abusive head trauma. *J Forensic Sci*. 2021; 66: 2504-2510.
10. Urabe S, Ishihara K, Chiba F, Yamaguchi R, Shiko Y, Kawasaki Y, Iwase H. Children's death survey using death certificates in the Chiba prefecture. *Forensic Science International: Reports*. 2021; Volume 4, 100246: 1-11.
11. Torimitsu S, Abe H, Makino Y, Yamaguchi R, Motomura A, Hoshioka Y, Iwase H. Streptococcal toxic shock syndrome with fatal outcome: Report on four forensic autopsy cases. *Leg Med (Tokyo)*. 2021; 50: 101851.
12. Tsuneya S, Makino Y, Chiba F, Kojima M, Yoshida M, Kishimoto T, Mukai H, Hattori S, Iwase H. Postmortem magnetic resonance imaging revealed bilateral globi pallidi lesions in a death associated with prolonged carbon monoxide poisoning: a case report. *Int J Legal Med*. 2021; 135: 921-928.
13. Jackson NR, Zeigler K, Torrez M, Makino Y, Adolphi NL, Lathrop S, Decker L, Dvorscak L, Proe L, Paul ID, Zumwalt R, Jarrell H. New Mexico's COVID-19 Experience. *Am J Forensic Med Pathol*. 2021; 42: 1-8.
14. Norii T, Makino Y, Unuma K, Hatch GM, Adolphi NL, Dallo S, Albright D, Sklar DP, Braude D. Extraglottic Airway Device Misplacement: A Novel Classification System and Findings in Postmortem Computed Tomography. *Ann Emerg Med*. 2021; 77: 285-295.
15. Norii T, Makino Y, Unuma K, Adolphi NL, Albright D, Sklar DP, Crandall C, Braude D. CT imaging of extraglottic airway device-pictorial review. *Emerg Radiol*. 2021; 28: 665-673.
16. Kudo K, Saka K, Waters B, Hara K, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. Effects of putrefaction on the quantitative analyses of diphenhydramine in blood and tissues: model experiments by the routine matrix-matched calibration method and standard addition method with different internal

standards. Forensic Toxicol. 2021; 39: 437-450.

17. 堀越佑一, 清水恵子, 磯崎翔太郎, 奥田勝博, 妹尾一誠, 槇野陽介, 藤田智. 旭川医科大学の法医解剖における頸椎・頸髄損傷に関する検討. 日本臨床救急医学会雑誌. 2021; 24: 463-469.

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

横田慎一郎、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、医療分析、病院経営分析、医療安全管理、など広いカテゴリーをカバーしている。

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病院組織とともに運営していることから、大学院教育と研究の場合は、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同専攻開設時の平

成 18 年度から担当している。

2021 年度の教員構成は病院担当を含め、教授 1(大江)、准教授 1(脇)、講師 2(新、横田)、特任講師 1(井田)、助教(特任講師(病院)) 1(土井)、助教 4(長江、毛利、関、山田)、特任助教 2(三宅、窪田)である。これ以外に兼任教員として、准教授 1(疾患生命工学センター)(今井)、特任准教授 1(医療 AI 開発学寄付講座)(河添)が担当している。

教 育

前述のスタッフが当教室の教員または担当教員として大学院教育、医学部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)、毎年約 10 数名が選択履修している。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 2021 年度：医博課程 10 名、医科学修士 1 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。

2019 年度に採択された文部科学省医療データ人材育成事業「医療リアルワールドデータ活用人材育成事業」では、2020 年度 5 月から第 1 期生を受入れ、大江、関助教、三宅特任助教、窪田特任助教らが担当し、講義と実習を主として土曜日に社会人教育コースとして実施するようになった。この詳細は、<https://www.med-rwd.jp/>に掲載されている。

研 究

2021 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。

医療情報の標準化プラットフォームの研究開発とその活用、FHIR 標準仕様を活用して病棟の自動情報収集、自然言語処理に向けた医療テキスト解析の基盤的研究、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 などである。また、スマートフォンなどのモバイルデバイスを利用した生活習慣病や健康の自己管理に関する臨床研究を主な研究テーマとして、多くの産学連携研究を遂行している。

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. Aoki M, Yokota S, Kagawa R, Shinohara E, Imai T, Ohe K. Automatic Coding Classification of Electronic Nursing Narrative Records Based on Japanese Standard Terminology for Nursing. *CIN: Computers, Informatics, Nursing*. 2021; 39(11): 828-834.
2. Ono S, Ishimaru M, Ida Y, Yamana H, Ono Y, Hoshi K, Yasunaga H. Validity of Diagnoses and Procedures in Japanese Dental Claims Data. *BMC Health Services Research*. 2021;21(1):1116.
3. Kodama T, Ida Y, Oshima K, Miura H. Are Public Oral Care Services Evenly Distributed?-Nation-Wide Assessment of the Provision of Oral Care in Japan Using the National Database of Health Insurance Claims. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(20):10850.
4. Oshima K, Kodama T, Ida Y, Miura H. Gender Differences in Work Status during Early Career of Dentists: An Analysis of National Survey Cohort Data of 10 Years in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(5):2335.
5. Kawazoe Y, Shibata D, Shinohara E, Aramaki E, Ohe K. A clinical specific BERT developed using a huge Japanese clinical text corpus. *PLOS ONE*. 2021;16(11): e0259763.
6. Kawaki Y, Sankoda A, Waki K, Miyake K, Hayashi A, Mieno M, Wakui H, Tsurutani Y, Saito J, Hirawa N, Yamakawa T, Komiya S, Isogawa A, Satoh S, Minami T, Osada U, Iwamoto T, Takano T, Terauchi Y, Tamura K, Yamauchi T, Kadowaki T, Nangaku M, Kashiwara N, Ohe K. Efficacy of the Self-management Support System DialBetes Plus for Diabetic Kidney Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*. 2021;10(8):e31061.
7. Nakagami G, Yokota S, Kitamura A, Takahashi T, Morita K, Noguchi H, Ohe K, Sanada H. Supervised machine learning-based prediction for in-hospital pressure injury development using electronic health records: A retrospective observational cohort study in a university hospital in Japan. *International Journal of Nursing Studies*. 2021;119: 103932.
8. Ma X, Imai T, Shinohara E, Kasai S, Kato K, Kagawa R, Ohe K. EHR2CCAS: A framework for mapping EHR to disease knowledge presenting causal chain of

-
- disorders – chronic kidney disease example. *Journal of Biomedical Informatics*. 2021; 115: 10369.
9. Yamaguchi R, Kawazoe Y, Shimamoto K, Shinohara E, Tsukamoto T, Shintani-Domoto Y, Nagasu H, Uozaki H, Ushiku T, Nangaku M, Kashiwara N, Shimizu A, Nagata M, Ohe K. Glomerular Classification Using Convolutional Neural Networks Based on Defined Annotation Criteria and Concordance Evaluation Among Clinicians. *Kidney International Reports*. 2021;6(3): 716-726.
 10. Seki T, Kawazoe Y, Ohe K. Machine learning-based prediction of in-hospital mortality using admission laboratory data: A retrospective, single-site study using electronic health record data. *PLoS ONE*. 2021;16(2): e0246640.
 11. Susumu Katsushika, Satoshi Kodera, Mitsuhiko Nakamoto, Kota Ninomiya, Shunsuke Inoue, Shinnosuke Sawano, Nobutaka Kakuda, Hiroshi Takiguchi, Hiroki Shinohara, Ryo Matsuoka, Hirotaka Ieki, Yasutomi Higashikuni, Koki Nakanishi, Tomoko Nakao, Tomohisa Seki, Norifumi Takeda, Katsuhito Fujiu, Masao Daimon, Hiroshi Akazawa, Hiroyuki Morita, Issei Komuro. The Effectiveness of a Deep Learning Model to Detect Left Ventricular Systolic Dysfunction from Electrocardiograms. *International Heart Journal* 62(6) 1332-1341 2021.11
 12. Shinnosuke Sawano, Satoshi Kodera, Susumu Katsushika, Mitsuhiko Nakamoto, Kota Ninomiya, Hiroki Shinohara, Yasutomi Higashikuni, Koki Nakanishi, Tomoko Nakao, Tomohisa Seki, Norifumi Takeda, Katsuhito Fujiu, Masao Daimon, Hiroshi Akazawa, Hiroyuki Morita, Issei Komuro. Deep learning model to detect significant aortic regurgitation using electrocardiography. *Journal of Cardiology* 2021.9
 13. Dai Kusumoto, Tomohisa Seki, Hiromune Sawada, Akira Kunitomi, Toshiomi Katsuki, Mai Kimura, Shogo Ito, Jin Komuro, Hisayuki Hashimoto, Keiichi Fukuda, Shinsuke Yuasa. Anti-senescent drug screening by deep learning-based morphology senescence scoring. *Nature communications* 12(1) 257-257 2021.1

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

武田憲文、小寺 聡

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44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、2021年度の受診者は一日平均178.8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、重症心不全外来、心移植後外来、虚血外来、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、腫瘍

循環器外来、心臓リハビリテーション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。

2021年も新型コロナウイルス感染症に伴う診療制限の影響を受けたが、適切な感染対策のもと重症化予防に努めながら診療を行った。新入院患者数は1,737名、入院患者病床数は一日平均53.5床（固有床61床）、平均在院日数は11.0日であった。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18件、PCPS 60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、2021年の18例を含めて、総計171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。心臓カテーテル検査は2,049例に施行し、うち経皮的冠動脈形成術は417件（緊急例72例）であった。不整脈部門では、電気生理学的検査が33件、カテーテルアブレーション277件、ペースメーカー植え込み 新規57件・交換47件、植え込み型除細動器植え込み 新規19件・交換6件、除細動器

付き心臓再同期療法 (CRTD) 新規 14 件・交換 6 件が施行された。生理機能検査では、トレッドミル 548 件、ホルター心電図 1,181 件、心肺負荷運動試験 (CPX) 279 件、経胸壁心エコー18,206 件、経食道心エコー125 件を施行し、画像検査では、冠動脈 CT 610 件、心血管 MRI 158 件、心筋血流シンチ 181 件、肺血流シンチ 164 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, 66 件)、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, 36 件)、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、2021 年もオンライン臨床実習を併用しながら、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ーズで、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：マルチオミクス解析を用いた病態機構の解明と新しい診断・治療法（遺伝子治療など）の開発
- 慢性炎症における臓器細胞分子間連関の解明
- 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

【2020 年】

1. Adachi Y, Kiyosue A, Ando J, Kawahara T, Kodera S, Minatsuki S, Kikuchi H, Inaba T, Kiriyama H, Hirose K, Shinohara H, Saito A, Fujiwara T, Hara H, Ueda K, Sakakura K, Hatano M, Harada M, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Momomura SI, Fujita H and Komuro I. Factors associated with left ventricular reverse remodelling after percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Sci Rep* 11:239, 2021.
2. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Ishida J, Ishii S, Narita K, Endo M, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M and Komuro I. Association between infectious event and de novo malignancy after heart transplantation. *Heart Vessels* 36:499-508, 2021.
3. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, Maemura S, Suzuki T, Takiguchi H, Kubota Y, Seo K, Sakata A, Nomura S, Hatano M, Ueda K, Harada M,

- Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Nishimura S and Komuro I. Three-Dimensional Visualization of Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling in Mice. *Circulation* 144:1452-1455, 2021.
4. Hartiala JA, Han Y, Jia Q, Hilser JR, Huang P, Gukasyan J, Schwartzman WS, Cai Z, Biswas S, Tregouet DA, Smith NL, Consortium I, Group CCHW, Consortium G-C, Seldin M, Pan C, Mehrabian M, Lusis AJ, Bazeley P, Sun YV, Liu C, Quyyumi AA, Scholz M, Thiery J, Delgado GE, Kleber ME, Marz W, Howe LJ, Asselbergs FW, van Vugt M, Vlachojannis GJ, Patel RS, Lyytikainen LP, Kahonen M, Lehtimäki T, Nieminen TVM, Kuukasjarvi P, Laurikka JO, Chang X, Heng CK, Jiang R, Kraus WE, Hauser ER, Ferguson JF, Reilly MP, Ito K, Koyama S, Kamatani Y, Komuro I, Biobank J, Stolze LK, Romanoski CE, Khan MD, Turner AW, Miller CL, Aherrahrou R, Civelek M, Ma L, Björkegren JLM, Kumar SR, Tang WHW, Hazen SL and Allayee H. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *Eur Heart J* 42:919-933, 2021.
 5. Hirose K, Nakanishi K, Daimon M, Sawada N, Yoshida Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Koyama K, Nakao T, Fujiu K, Morita H, Di Tullio MR, Homma S and Komuro I. Correlation Between the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology-Atrial Fibrillation Risk Score and Left Atrial Remodeling in the General Population. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 14:e009826, 2021.
 6. Hirose K, Nakanishi K, Daimon M, Sawada N, Yoshida Y, Iwama K, Yamamoto Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Koyama K, Nakao T, Morita H, Di Tullio MR, Homma S and Komuro I. Impact of insulin resistance on subclinical left ventricular dysfunction in normal weight and overweight/obese Japanese subjects in a general community. *Cardiovasc Diabetol* 20:22, 2021.
 7. Ishiwata J, Daimon M, Nakanishi K, Sugimoto T, Kawata T, Shinozaki T, Nakao T, Hirokawa M, Sawada N, Yoshida Y, Amiya E, Hatano M, Morita H, Yatomi Y and Komuro I. Combined evaluation of right ventricular function using echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 8:3947-3956, 2021.
 8. Ishizuka M, Harada M, Nomura S, Ko T, Ikeda Y, Guo J, Bujo S, Yanagisawa-Murakami H, Satoh M, Yamada S, Kumagai H, Motozawa Y, Hara H, Fujiwara T, Sato T, Takeda N, Takeda N, Otsu K, Morita H, Toko H and Komuro I. CXCR7 ameliorates myocardial infarction as a beta-arrestin-biased receptor. *Sci Rep* 11:3426, 2021.
 9. Itoh H, Kaneko H, Kiriya H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Yotsumoto H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H and Komuro I. Reverse J-shaped relationship between body mass index and in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure in Japan. *Heart Vessels* 36:383-392, 2021.
 10. Itoh H, Kaneko H, Okada A, Yano Y, Morita K, Seki H, Kiriya H, Kamon T, Fujiu K, Matsuoka S, Nakamura S, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H and Komuro I. Fasting Plasma Glucose and Incident Colorectal Cancer: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021.
 11. Itoh H, Kaneko H, Okada A, Yano Y, Morita K, Seki H, Kiriya H, Kamon T, Fujiu K, Matsuoka S, Nakamura S, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H and Komuro I. Fasting

- Plasma Glucose and Incident Colorectal Cancer: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database Fasting Plasma Glucose and Colorectal Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021.
12. Jimba T, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Yotsumoto H, Seki H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H and Komuro I. Relation of the Metabolic Syndrome to Incident Colorectal Cancer in Young Adults Aged 20 to 49 Years. *Am J Cardiol* 158:132-138, 2021.
 13. Kaneko H, Itoh H, Kamiya K, Morita K, Sugimoto T, Konishi M, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H and Komuro I. Acute-phase initiation of cardiac rehabilitation and clinical outcomes in hospitalized patients for acute heart failure. *Int J Cardiol* 340:36-41, 2021.
 14. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H and Komuro I. Possible association between eating behaviors and cardiovascular disease in the general population: Analysis of a nationwide epidemiological database. *Atherosclerosis* 320:79-85, 2021.
 15. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H and Komuro I. Fasting plasma glucose and subsequent cardiovascular disease among young adults: Analysis of a nationwide epidemiological database. *Atherosclerosis* 319:35-41, 2021.
 16. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Kashiwabara K, Michihata N, Jo T, Morita H, Yasunaga H and Komuro I. Cardiovascular Health Metrics of 87,160 Couples: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *J Atheroscler Thromb* 28:535-543, 2021.
 17. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Bakris G, Miura K, Muntner P, Viera AJ, Oparil S, Lloyd-Jones DM, Yasunaga H and Komuro I. Untreated Hypertension and Subsequent Incidence of Colorectal Cancer: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *J Am Heart Assoc* 10:e022479, 2021.
 18. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Node K, Carey RM, Lima JAC, Oparil S, Yasunaga H and Komuro I. Association of Blood Pressure Classification Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Risk of Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Circulation* 143: 2244-2253, 2021.
 19. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Kamon T, Mizuno Y, Fujiu K, Morita H, Yamamichi N and Komuro I. Association between changes in body weight and lipid profile in the general population: a community-based cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 7:109-110, 2021.
 20. Matsuoka S, Kaneko H, Kamon T, Suzuki Y, Yano Y, Okada A, Itoh H, Morita K, Fukui A, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H and Komuro I. Incorporation of Retinal Arteriosclerosis into Risk Stratification of Blood Pressure Category According to the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline. *J Atheroscler Thromb*, 2021.
 21. Matsuoka S, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Fukui A, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Seki H, Michihata N, Jo T, Takeda

- N, Morita H, Nakamura S, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H and Komuro I. Association Between Blood Pressure Classification Using the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline and Retinal Atherosclerosis. *Am J Hypertens* 34:1049-1056, 2021.
22. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Sawada N, Hirose K, Iwama K, Yamamoto Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S and Komuro I. Subclinical Hypothyroidism as an Independent Determinant of Left Atrial Dysfunction in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab* 106:e1859-e1867, 2021.
23. Nakayama A, Morita H, Kawahara T, Itoh H and Komuro I. Association between testosterone and lipid profiles under statin therapy and its clinical impact on the cardiovascular event risk. *Heart Vessels* 36:1794-1803, 2021.
24. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiha S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y, FinnGen, Ito K, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, Palotie A, Rivas MA, Daly MJ, Matsuda K and Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet* 53:1415-1424, 2021.
25. Sawada N, Nakanishi K, Daimon M, Hirose K, Yoshida Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Koyama K, Nakao T, Morita H, Di Tullio MR, Homma S and Komuro I. Independent effect of visceral fat on left atrial phasic function in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31:3426-3433, 2021.
26. Shinohara K, Ikeda S, Enzan N, Matsushima S, Tohyama T, Funakoshi K, Kishimoto J, Itoh H, Komuro I and Tsutsui H. Efficacy of intensive lipid-lowering therapy with statins stratified by blood pressure levels in patients with type 2 diabetes mellitus and retinopathy: Insight from the EMPATHY study. *Hypertens Res* 44:1606-1616, 2021.
27. Sugita J, Fujiu K, Nakayama Y, Matsubara T, Matsuda J, Oshima T, Liu Y, Maru Y, Hasumi E, Kojima T, Seno H, Asano K, Ishijima A, Tomii N, Yamazaki M, Kudo F, Sakuma I, Nagai R, Manabe I and Komuro I. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. *Nat Commun* 12:1910, 2021.
28. Takeda N, Inuzuka R, Yagi H, Morita H, Ando M, Yamauchi H, Taniguchi Y, Porto KJ, Kanaya T, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Toda T, Ono M and Komuro I. Clinical Impact of Copy Number Variation on the Genetic Diagnosis of Syndromic Aortopathies. *Circ Genom Precis Med* 14:e003458, 2021.
29. 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. Sex-specific difference in the association between arterial stiffness and subclinical left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 22:817-823, 2021.
30. 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. Atrioventricular and Ventricular Functional Interdependence in Individuals Without Overt Cardiac Disease. *J Am Heart Assoc* 10:e021624, 2021.

呼吸器内科学

教授

長瀬隆英

講師

田中 剛、三谷明久

特任講師（病院）

川上正敬

助教

漆山博和、野口智史、前村啓太、宮下直也、細木敬祐、安藤孝浩、福田健介

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 24 名で東京大学医学部附属病院における呼吸器疾患の日常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の他、様々な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。

さらに、昨今の新型コロナウイルス感染症の流行に関して、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、かかりつけ患者の発熱外来の運営に携わっている。また、個室隔離された院内の肺炎患者のPCR検査の適応および感染予防策の変更について決定する肺炎チームにても中心的な役割を担っている。

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。

＊2021年度の年間入院症例数（延べ）：

1. 原発性肺癌	488
2. 胸部異常陰影ほか疑い病名	66
3. 間質性肺炎	45
4. 呼吸器感染症	29
5. 非結核性抗酸菌症	15
6. その他の悪性腫瘍	12
7. 気胸	9
8. 慢性閉塞性肺疾患	4
9. 気管支喘息	3

＊チャートラウンド及び回診を毎週火曜日午後行っている。

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

教育

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

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

第5学年終盤に行われるエレクトティブ・クラークシップでは、呼吸器内科のコンサルトチームと行動を共にし、他科からの多彩な症例のコンサルテーションや救急外来受診症例の診療にあたり、クリニカル・クラークシップとは異なる臨床実習を体験することに主眼を置いている。また、例年は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が、2021年度はコロナ禍のため中止せざるを得なかった。

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

研究

肺癌、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺炎、呼吸器感染症などを主な対象として、その病態の解明と診断・治療法の開発にむけて、基礎的・臨床的研究を行っている。呼吸器外科との協力で、切除肺癌組織を用いた遺伝子解析や、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. Amano Y, Kage H, Tanaka G, Sato Y, Tanaka M, Nagase T. Multiple Brain Metastases in a Patient with ROS1 Fusion-Positive Lung Adenocarcinoma as a Disease Flare due to Crizotinib Cessation Caused by Disseminated Aseptic Inflammation from Crizotinib-Associated Renal Cysts: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2022 Mar 30;15(1):338-344.
2. Ando T, Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Tatsuno K, Tsutsumi S, Nagayama K, Nakajima J, Kohsaka S, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Composite Clonal Analysis Reveals Transition of NSCLC Subtypes Through Accumulation of Gene Mutations: A Case Report. *JTO Clin Res Rep.* 2022 Jan 10; 3(2):100277.
3. Ishii T, Murakami Y, Narita T, Nunokawa H, Miyake K, Nagase T, Yamashita N. Myeloid differentiation protein-2 has a protective role in house dust mite-mediated asthmatic characteristics with the proinflammatory regulation of airway epithelial cells and dendritic cells. *Clin Exp Allergy.* 2022 Jan;52(1):149-161.
4. Jo T, Michihata N, Yamana H, Morita K, Ishimaru M, Yamauchi Y, Hasegawa W, Urushiyama H, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: a nested case-control study. *Thorax.* 2021 Dec;76(12):1193-1199.
5. Miyashita N, Enokido T, Horie M, Fukuda K, Urushiyama H, Strell C, Brunnström H, Micke P, Saito A, Nagase T. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and tumor-promoting effects in CMT64 cells are reflected in the transcriptomic signature of human lung adenocarcinoma.

- Sci Rep. 2021 Nov 17;11(1):22380.
6. Sakamoto Y, Yamauchi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Takeshima H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. In-hospital mortality associated with community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a matched-pair cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021 Nov 3;21(1):345.
 7. Tamiya H, Mitani A, Isago H, Ishimori T, Saito M, Jo T, Tanaka G, Yanagimoto S, Nagase T. Measurement of chest wall motion using a motion capture system with the one-pitch phase analysis method. *Sci Rep*. 2021 Nov 2;11(1):21497.
 8. Ando T, Kage H, Matsumoto Y, Zokumasu K, Nagase T. Lower dose of ethambutol may reduce ocular toxicity without radiological deterioration for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Investig*. 2021 Nov;59(6):777-782.
 9. Ikushima H, Hiraishi Y, Toriumi K, Ando T, Tamiya H, Ishida J, Amano Y, Kage H, Tanaka G, Nagase T. Multiple cerebral infarctions in ROS1-rearranged lung adenocarcinoma. *Respirol Case Rep*. 2021 Aug 26;9(9):e0831.
 10. Yokoyama A, Sakamoto Y, Jo T, Urushiyama H, Tamiya H, Tanaka G, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Pulmonary disease as a risk factor for transfusion-related acute lung injury. *ERJ Open Res*. 2021 Aug 31;7(3):00039-2021.
 11. Tanaka G, Jo T, Tamiya H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Factors affecting in-hospital mortality of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 20;21(1):698.
 12. Watanabe K, Suzukawa M, Arakawa S, Kobayashi K, Igarashi S, Tashimo H, Nagai H, Tohma S, Nagase T, Ohta K. Corrigendum to "Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor" [*Allergol Int* 68S (2019) S3-S8]. *Allergol Int*. 2021 Jul;70(3):404.
 13. Amano Y, Kage H, Tanaka G, Gonoi W, Nakai Y, Kurokawa R, Inui S, Okamoto K, Harada S, Iwabu M, Morizaki Y, Abe O, Moriya K, Nagase T. Diagnostic prediction of COVID-19 based on clinical and radiological findings in a relatively low COVID-19 prevalence area. *Respir Investig*. 2021 Jul;59(4):446-453.
 14. Urushiyama H, Jo T, Hasegawa W, Ando T, Sakamoto Y, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Preoperative use of pirfenidone and reduced risk of post-operative severe respiratory complications in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Propensity score-matched analysis using a nationwide database in Japan. *Respirology*. 2021 Jun;26(6):590-596.
 15. Isago H, Mitani A, Kohno S, Nagoshi S, Ishimori T, Saito M, Tamiya H, Miyashita N, Ishii T, Matsuzaki H, Yatomi Y, Nagase T, Jo T. The Japanese Herbal (Kampo) Medicine *Hochuekkito* Attenuates Lung Inflammation in Lung Emphysema. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(1):39-45.
 16. Watanabe K, Suzukawa M, Narumoto O, Kawashima M, Suzuki J, Matsui H, Nagai H, Kurashima A, Nagase T, Tohma S. CD64 expression on neutrophils reflects the activity of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Respir Investig*. 2021 Jan;59(1):155-156.
 17. Fukuda K, Matsuzaki H, Mikami Y, Makita K, Miyakawa K, Miyashita N, Hosoki K, Ishii T, Noguchi S, Urushiyama H, Horie M, Mitani A, Yamauchi Y, Shimura E, Nakae S, Saito A, Nagase T, Hiraishi Y. A mouse

model of asthma-chronic obstructive
pulmonary disease overlap induced by
intratracheal papain. Allergy. 2021 Jan;
76(1):390-394.

消化器内科学

教授

藤城光弘

講師

立石敬介、大塚基之、建石良介

助教

田中康雄（特任講師）、藤永秀剛（特任講師）、木暮宏史（特任講師）、榎奥健一郎、早河翼、工藤洋太郎、辻陽介、水野卓、宮林弘至、山本恵介、南達也、高原楠晃、濱田毅、岸川孝弘、鈴木伸三、中塚拓馬、齋藤友隆、坂口賀基、高橋悠、齋藤圭、石橋嶺

特任助教

鈴木辰典

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4（2022）年2月の構成員は教授1、講師3、助教21、特任助教1、特任臨床医14、大学院生62（休学者を含む）、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。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。2021年3月で小池和彦が教授退官、名誉教授となり、2021年7月に藤城光弘が教授に着任した。

診療

消化器内科の入院固有床数は85で、令和3年度年間の延入院患者数26,779名、新入院患者数2,597名、平均在院日数は9.3日である。年間延

外来患者数は61,999名、うち1,710名は新患である（新患率2.8%）。平日毎朝行われる病棟診療チームによるチーム回診、毎週月曜日に行われる教授回診に加え、専門診療グループ毎の症例検討会が定期的に週1回以上行われている。

肝疾患診療においては、外来での検査数は、腹部超音波は年間12,500件、入院での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230症例を数え、累積12,800例、世界最多の経験を有する。最近では転移性肝癌に対するラジオ波焼灼療法にも力を入れている。その他にも積極的に肝疾患診療・治療に新機軸の導入を図っている。たとえば従来慢性肝疾患の進行度は肝生検に依っていたが、FibroScanという超音波を利用して肝臓の硬さを測る機械を導入したことにより、非侵襲的な評価を可能とした。さらには、近年増加傾向が著しい非アルコール性脂肪肝疾患において非侵襲的に肝脂肪量を測定することも可能である。従来インターフェロンを必要

としたC型慢性肝炎治療において経口剤のみで100%近いウイルス排除が可能になった。高齢者や肝線維化進展例にとって非常に大きな朗報である。現在までに約1,100人が治療を受け、そのほとんどで著効が得られている。

胆膵疾患診療では、胆管結石・急性膵炎などの良性疾病から膵臓癌・胆道癌など悪性疾患まで多岐にわたる疾患の診療を行っている。胆膵疾患診療に対するおける標準的な内視鏡診療として、超音波内視鏡（EUS）およびである内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）をはそれぞれ年間約1,000件施行し、膵嚢胞性腫瘍の精査、これまでに1,400例を超える胆管結石に対する内視鏡治療、1,000例を超える悪性胆管狭窄に対する金属ステントを中心とした胆道ドレナージなどの様々な内視鏡治療を行っている。膵嚢胞性腫瘍からの膵癌の発生、胆管結石治療のための十二指腸乳頭処置としての乳頭バルーン拡張（EPBD）、乳頭ラージバルーン拡張（EPLBD）の開発・臨床研究、悪性のみならず良性胆管狭窄に対する Covered Metal Stent など、について多くの臨床研究を報告してきた。標準的治療が困難な症例に対しても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（EUS）を用いた経消化管のドレナージ・結石治療も積極的に行い、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。また膵臓癌・胆道癌に対する化学療法にも力を注ぎ、切除可能膵癌に対しては切除を目指した術前化学療法を積極的に行い、切除不能膵癌・胆道癌に対しても新規がん薬物療法開発のための治験に多く参加している。悪性腫瘍に対する EUS 下生検穿刺では病理診断に加えて、採取した腫瘍検体を用いた遺伝子パネル検査も積極的に行っている。他にも慢性膵炎・膵石症に対する内視鏡治療、難病である原発性硬化性胆管炎・IgG4 関連疾患についても、本邦でも有数の

診療件数であり、病態解明を目指した診療を行っている。

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500症例施行しており、早期の胃癌・食道癌・大腸癌治療に加え、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。また、令和3年には胃食道外科の協力のもと、「消化管粘膜下腫瘍に対する内視鏡的全層切除術」が高難度新規医療技術として承認され、新たな内視鏡治療への挑戦を続けている。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は年間約100例施行している。特に炎症性腸疾患（IBD）では、通常内視鏡と小腸内視鏡・CT・MR エンテログラフィー等を組み合わせて厳密な精査と患者の負担軽減の両立を目指している。その上で、IBD の難治例や重症例では、既存の免疫抑制薬と最新の生物学的製剤等を患者一人一人に最適な組み合わせで用い、QOL の改善、さらには粘膜治癒・再燃予防を目指している。また、悪性消化管狭窄に対する金属ステント留置は累計で約400件施行している。切除不能な進行癌患者に対しての治療も増加しており、常時約130人の患者に対し外来・入院で治療を行っている。免疫チェックポイント阻害薬を含む新規薬物療法、遺伝子情報に基づいた個別化医療を目指したオンコパネル（腫瘍組織の包括的な癌ゲノム情報）検査も積極的に行い、治験にも参加している。他科の医師と協力しながら、患者一人一人に最適な治療を目指し、集学的治療に取り組んでいる。

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 350 例の食道癌・約 750 例の胃癌・約 2000 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、臨床へ還元する事を目指している s s s。

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。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。一方で COVID-19 対応として、オンラインクルズズを取り入れたハイブリッド型実習も行っている。

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ており、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、日本消化器内視鏡学会の地方会などを中心に、初期研修医が症例報告発表をできる機会を積極的に（年 7 ～ 8 件）設けている。一方で新たな内科専門医制度にも対応しており、消化器内科医を志す内科専攻医のみならず、消化器内科以外のサブスペシャリティに所属する内科専攻医に対しても消化器病症例の研修指導を

行っている。

当科は、東京大学大学院医学系研究科内科学専攻器官病態内科学消化器内科学として多数の大学院生（62 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。代謝性因子の肝発癌への影響の検討、内視鏡診断補助の AI の開発等に加え、大腸癌肝転移に対するラジオ波治療、進行肝癌に対する種々の治験、遺伝的素因別の C 型肝炎抗ウイルス療法、腹膜播種を有する膵癌に対する腹腔内化学療法、急性膵炎後局所合併症に対する内視鏡治療、術後腸管症例における胆管結石の内視鏡治療、内視鏡治療後のポリグリコールシート被覆治療、ヘリコバクター除菌困難症例に対する個別化治療など、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臨床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。

出版物等（英語論文〔抜粋〕）

1. Tsuji Y, Ushiku T, Shinozaki T, Yamashita H, Seto Y, Fukayama M, Fujishiro M, Oda I, Katai H, Taniguchi H, Hasatani K, Kaizaki Y, Oga A, Nishikawa J, Akasaka R, Endo M, Sugai T, Matsumoto T, Koike K. Risk for lymph node metastasis in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with submucosal invasion. *Dig Endosc.* 2021; 33(4):592-7.
2. Kato H, Tateishi K, Fujiwara H, Nakatsuka T, Yamamoto K, Kudo Y, Hayakawa Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Ijichi H, Otsuka M, Iwadate D, Oyama H, Kanai S, Noguchi K, Suzuki T, Sato T, Hakuta R, Ishigaki K, Saito K, Saito T, Takahara N, Kishikawa T, Hamada T, Takahashi R, Miyabayashi K, Mizuno S, Kogure H, Nakai Y, Hirata Y, Toyoda A, Ichikawa K, Qu W, Morishita S, Arita J, Tanaka M, Ushiku T, Hasegawa K, Fujishiro M, Koike K. MNX1-HNF1B Axis Is Indispensable for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Lineages. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1272-87.
3. Aoki T, Yamada A, Kato Y, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Nakahori M, Tanaka S, Koike K, Tada T. Automatic detection of various abnormalities in capsule endoscopy videos by a deep learning-based system: a multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(1):165-73.
4. Hatta W, Tsuji Y, Yoshio T, Kakushima N, Hoteya S, Doyama H, Nagami Y, Hikichi T, Kobayashi M, Morita Y, Sumiyoshi T, Iguchi M, Tomida H, Inoue T, Koike T, Mikami T, Hasatani K, Nishikawa J, Matsumura T, Nebiki H, Nakamatsu D, Ohnita K, Suzuki H, Ueyama H, Hayashi Y, Sugimoto M, Yamaguchi S, Michida T, Yada T, Asahina Y, Narasaka T, Kuribasyashi S, Kiyotoki S, Mabe K, Nakamura T, Nakaya N, Fujishiro M, Masamune A. Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: BEST-J score. *Gut.* 2021;70(3):476-84.
5. Nakai Y, Oyama H, Kanai S, Noguchi K, Sato T, Hakuta R, Ishigaki K, Saito K, Saito T, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Isayama H, Koike K. Double Guidewire Technique Using an Uneven Double Lumen Catheter for Endoscopic Ultrasound-Guided Interventions. *Dig Dis Sci.* 2021;66(5):1540-7.
6. Fujishiro M, Matsumoto T. History of endoscopes: Contribution of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Dig Endosc.* 2022;34 Suppl 2:13-4.
7. Hamada T, Oyama H, Nakai Y, Tada M, Koh H, Tateishi K, Arita J, Hakuta R, Ijichi H, Ishigaki K, Kawaguchi Y, Kogure H, Mizuno S, Morikawa T, Saito K, Saito T, Sato T, Takagi K, Takahara N, Takahashi R, Tanaka A, Tanaka M, Ushiku T, Hasegawa K, Koike K. ABO Blood Group and Risk of Pancreatic Carcinogenesis in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(5):1020-8.
8. Hayata Y, Nakagawa H, Kurosaki S, Kawamura S, Matsushita Y, Hayakawa Y, Suzuki N, Hata M, Tsuboi M, Kinoshita H, Miyabayashi K, Mizutani H, Nakagomi R, Ikenoue T, Hirata Y, Arita J, Hasegawa K, Tateishi K, Koike K. Axin2+ Peribiliary

- Glands in the Periapillary Region Generate Biliary Epithelial Stem Cells That Give Rise to Ampullary Carcinoma. *Gastroenterology*. 2021;160(6):2133-48.
9. Sano M, Takahashi R, Ijichi H, Ishigaki K, Yamada T, Miyabayashi K, Kimura G, Mizuno S, Kato H, Fujiwara H, Nakatsuka T, Tanaka Y, Kim J, Masugi Y, Morishita Y, Tanaka M, Ushiku T, Nakai Y, Tateishi K, Ishii Y, Isayama H, Moses HL, Koike K. Blocking VCAM-1 inhibits pancreatic tumour progression and cancer-associated thrombosis/thromboembolism. *Gut*. 2021;70(9):1713-23.
10. Kishikawa T, Higuchi H, Wang L, Panch N, Maymi V, Best S, Lee S, Notoya G, Toker A, Matesic LE, Wulf GM, Wei W, Otsuka M, Koike K, Clohessy JG, Lee YR, Pandolfi PP. WWP1 inactivation enhances efficacy of PI3K inhibitors while suppressing their toxicities in breast cancer models. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e140436.
11. Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Shima T, Uchino K, Fujiwara N, Senokuchi T, Kon K, Sasako T, Taniai M, Kawaguchi T, Inoue H, Watada H, Kubota N, Shimano H, Kaneko S, Hashimoto E, Watanabe S, Shiota G, Ueki K, Kashiwabara K, Matsuyama Y, Tanaka H, Kasuga M, Araki E, Koike K; LUCID study investigators. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):261-73.
12. Hangai S, Kawamura T, Kimura Y, Chang CY, Hibino S, Yamamoto D, Nakai Y, Tateishi R, Oshima M, Oshima H, Kodama T, Moriya K, Koike K, Yanai H, Taniguchi T. Orchestration of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment by ubiquitous cellular protein TCTP released by tumor cells. *Nat Immunol*. 2021;22(8):947-57.
13. Hirose T, Kakushima N, Fujishiro M. Sudden Chest Pain During Vomiting After Drinking. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(4):e5-e6.

腎臓内科学／内分泌病態学

教授

南学正臣

准教授

槇田紀子、西 裕志

講師

中村元信、浜崎敬文（血液浄化療法部）

助教

藤田恵、伊東伸朗、間中勝則、三村維真理、平川陽亮、佐藤潤一郎、池田洋一郎、竹内牧、菅原真衣、松浦亮、田中真司

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 20 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

師らを交えて議論する腎生検カンファレンスを月1回、また腎移植症例を泌尿器科と合同で議論する腎移植カンファレンスを月1回開催している。また、血液浄化療法部の運営に全面的に協力しており、東大病院の全入院患者を対象に、他の疾患で他科に入院中の患者に対する慢性血液透析療法を担っているほか、心臓、血管手術などに伴う急性腎障害に対する血液透析療法を行っている。さらに、移植外科と協力しての肝臓移植前後の血漿交換、その他の疾患に対する吸着療法なども行っている。

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

教 育

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

卒後教育については、通年（1期は1ないし2ヶ月間）にわたって、病棟で研修医の指導を行っている。各研修医には腎臓および内分泌専門の若手医局員および助教がチームを組んで、責任をもって指導をおこなっている。毎週木曜日は、腎臓・内分泌内科の入院患者だけでなく、循環器内科、

消化器内科などの他内科および、外科（特に心臓外科、血管外科）を含んだ他科の透析患者・血液浄化療法施行患者を対象とした血液浄化療法室のカンファ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。同時に本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、これらをアフェレシス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの2部構成にマニュアル化した。なお、アフェレシス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) Sugawara Y, Iwagami M, Yoshida Y, Kikuchi K, Ando R, Shinoda T, Ryuzaki M, Nakamoto H, Sakai K, Hanafusa N, Kashihara N, Nangaku M; COVID-19 Task Force Committee of the Japanese Association of Dialysis Physicians; Japanese Society for Dialysis Therapy; and the Japanese Society of Nephrology. Nationwide survey of the coronavirus disease 2019 prevention and treatment systems for kidney disease patients: a study of Japanese Society of Nephrology-certified educational facilities. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Sep;25(9):996-1002.
- (2) Hasegawa S, Okada A, Aso S, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nangaku M. Association Between Diabetes and Major Bleeding Complications of Renal Biopsy. *Kidney Int Rep*. 2021 Nov 25;7(2):232-240.
- (3) Kurata Y, Tanaka T, Cernecka H, Eitner F, Nangaku M. TRPM2 Plays a Minor Role in AKI and Kidney Fibrosis. *Kidney360*. 2021 Oct 22;3(1):153-157.
- (4) Hidaka N, Kato H, Koga M, Katsura M, Oyama Y, Kinoshita Y, Fukumoto S, Makita N, Nangaku M, Ito N. Induction of FGF23-related hypophosphatemic osteomalacia by alcohol consumption. *Bone Rep*. 2021 Oct 16;15:101144.
- (5) Kotani A, Oda Y, Hirakawa Y, Nakamura M, Hamasaki Y, Nangaku M. Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis Caused by *Streptococcus oralis*. *Intern Med*. 2021 Nov 1;60(21):3447-3452.
- (6) Kato H, Hidaka N, Koga M, Kinoshita Y, Nangaku M, Makita N, Ito N. Altered Thyroid Function Tests Observed in Hypophosphatasia Patients Treated with Asfotase Alfa. *Int J Endocrinol*. 2021 Oct 28;2021:5492267.
- (7) Nangaku M, Kondo K, Takabe S, Ueta K, Kaneko G, Otsuka M, Kawaguchi Y, Komatsu Y. Vadadustat for anemia in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis: A phase 3 open-label study in Japan. *Ther Apher Dial*. 2021 Oct;25(5):642-653.
- (8) Fujii R, Hasegawa S, Maekawa H, Inoue T, Yoshioka K, Uni R, Ikeda Y, Nangaku M, Inagi R. Decreased IFT88 expression with primary cilia shortening causes mitochondrial dysfunction in cisplatin-induced tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021 Sep 1;321(3):F278-F292.
- (9) Kurakawa KI, Okada A, Manaka K, Konishi T, Jo T, Ono S, Uda K, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yamaguchi S, Yamauchi T, Nangaku M, Yasunaga H, Kadowaki T. Clinical Characteristics and Incidences of Benign and Malignant Insulinoma Using a National Inpatient Database in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Nov 19;106(12):3477-3486.
- (10) Nangaku M, Kondo K, Ueta K, Kokado Y, Kaneko G, Matsuda H, Kawaguchi Y, Komatsu Y. Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis: a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1731-1741.
- (11) Kato H, Koga M, Kinoshita Y, Taniguchi Y, Kobayashi H, Fukumoto S, Nangaku M, Makita N, Ito N. Incidence of Complications in 25 Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):e3682-e3692.
- (12) Fukui K, Tanaka T, Nangaku M. Enarodustat to treat anemia in chronic

- kidney disease. *Drugs Today (Barc)*. 2021 Aug;57(8):491-497.
- (13) Matsuura R, Yamashita T, Hayase N, Hamasaki Y, Noiri E, Numata G, Takimoto E, Nangaku M, Doi K. Preexisting heart failure with reduced ejection fraction attenuates renal fibrosis after ischemia reperfusion via sympathetic activation. *Sci Rep*. 2021 Jul 23;11(1):15091.
- (14) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, Koretomo R, Maeda K, Miyazawa Y, Hirakata H. A Phase 3 Study of Enarodustat in Anemic Patients with CKD not Requiring Dialysis: The SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep*. 2021 May 12; 6(7):1840-1849.
- (15) Manaka K, Sato J, Takeuchi M, Watanabe K, Kage H, Kawai T, Sato Y, Miyagawa T, Yamada D, Kume H, Sato S, Nagase T, Iiri T, Nangaku M, Makita N. Immune checkpoint inhibitor combination therapies very frequently induce secondary adrenal insufficiency. *Sci Rep*. 2021 Jun 2;11(1): 11617.
- (16) Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2021 Jun;26(6):491-500.
- (17) Nakai K, Tsurutani Y, Inoue K, Matsui S, Makita K, Yamazaki Y, Sasano H, Makita N, Nangaku M, Saito J, Omura M, Nishikawa T. Steroidogenic Activity in Un-resected Adrenals Associated With Surgical Outcomes in Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2021 May 5;77(5):1638-1646.
- (18) Higashihara T, Nishi H, Takemura K, Watanabe H, Maruyama T, Inagi R, Tanaka T, Nangaku M. β_2 -adrenergic receptor agonist counteracts skeletal muscle atrophy and oxidative stress in uremic mice. *Sci Rep*. 2021 Apr 28;11(1): 9130.
- (19) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, Ueta K, Kaneko G, Tandai T, Kawaguchi Y, Komatsu Y. Phase 3 Randomized Study Comparing Vadadustat with Darbepoetin Alfa for Anemia in Japanese Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr 21;32(7):1779–90.
- (20) Hasegawa S, Inoue T, Nakamura Y, Fukaya D, Uni R, Wu CH, Fujii R, Peerapanyasut W, Taguchi A, Kohro T, Yamada S, Katagiri M, Ko T, Nomura S, Nakanishi Ozeki A, Susaki EA, Ueda HR, Akimitsu N, Wada Y, Komuro I, Nangaku M, Inagi R. Activation of Sympathetic Signaling in Macrophages Blocks Systemic Inflammation and Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr 19;32(7):1599–615.
- (21) Tomura M, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Matsumoto A, Doi K, Kume H, Nangaku M. Prognostic significance of concentric left ventricular hypertrophy at peritoneal dialysis initiation. *BMC Nephrol*. 2021 Apr 16; 22(1):135.
- (22) Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Egi M, Sasaki J, Sakamoto T, Hasegawa Y, Ogura T, Chiba S, Node K, Suzuki R, Yamaguchi Y, Murashima A, Ikeda N, Morishita E, Yuzawa K, Moriuchi H, Hayakawa S, Nishi D, Irisawa A, Miyamoto T, Suzuki H, Sone H, Fujino Y. The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version. *JMA J*. 2021 Apr 15;4(2):148-162.
- (23) Oki R, Tsuji S, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Yamada D, Doi K, Kume H, Nangaku M. Time until treatment initiation is associated with catheter survival in peritoneal dialysis-

- related peritonitis. *Sci Rep.* 2021 Mar 22; 11(1):6547.
- (24)Nangaku M, Yoshino K, Oda Y, Kimura M, Kimura H, Hirose Y, Shirayama Y, Iyo M. Astroglial glutamate transporter 1 and glutamine synthetase of the nucleus accumbens are involved in the antidepressant-like effects of allopregnanolone in learned helplessness rats. *Behav Brain Res.* 2021 Mar 5;401:113092. doi:
- (25)Oki R, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Yamada D, Iwagami M, Doi K, Kume H, Nangaku M. Catheter Diversion Procedure With Exit-Site Renewal Promotes Peritoneal Dialysis Catheter Survival. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 7;6(2):325-332.
- (26)Sugawara Y, Iwagami M, Kikuchi K, Yoshida Y, Ando R, Shinoda T, Ryuzaki M, Nakamoto H, Sakai K, Hanafusa N, Kashiwara N, Nangaku M; COVID-19 Task Force Committee of the Japanese Association of Dialysis Physicians, the Japanese Society for Dialysis Therapy, and the Japanese Society of Nephrology. Infection prevention measures for patients undergoing hemodialysis during the COVID-19 pandemic in Japan: a nationwide questionnaire survey. *Ren Replace Ther.* 2021;7(1):27.
- (27)Inoue D, Nishi H, Inoue R, Nangaku M. Regional Distribution of Cardiologists and Prescription Patterns of Sodium-Glucose Transporter-2 Inhibitors in Japan. *Int Heart J.* 2021;62(3):592-600.
- (28)Nangaku M, Hamano T, Akizawa T, Tsubakihara Y, Nagai R, Okuda N, Kurata K, Nagakubo T, Jones NP, Endo Y, Cobitz AR. Daprodustat Compared with Epoetin Beta Pegol for Anemia in Japanese Patients Not on Dialysis: A 52-Week Randomized Open-Label Phase 3 Trial. *Am J Nephrol.* 2021;52(1):26-35.
- (29)Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021 Jan;45(1):11-26.

代謝・栄養病態学

教授

山内敏正

准教授

脇裕典（～令和 3 年 5 月）

岩部真人（令和 3 年 8 月～）

講師

岩部真人（～令和 3 年 7 月）

庄嶋伸浩（令和 3 年 10 月～）

特任講師

青山倫久（令和 3 年 5 月～）

助教

岡崎啓明（～令和 2 年 12 月）、高瀬暁、青山倫久（～令和 2 年 4 月）、
高梨幹生、五十嵐正樹、桜井賛孝、笹子敬洋、戸田郷太郎、相原允一、
小林由佳（令和 3 年 1 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 12、専門・専攻研修医 3、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、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 1（岩部美紀）、企画運営情報部准教授 1（脇嘉代）、検査部准教授 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・午後に行い、外来受診者数は新患 293 人、延数 34,764 人であった。栄

養指導、透析予防指導、糖尿病教室、ベ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。令和3年度の平均入院患者数は1日あたり24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、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・病態栄養治療部と連携を図り、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ト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・進展に關与する代謝学的な危険因子の意義について研究している。特に、脂質の蓄積に關与する遺伝子と肥満、脂肪肝、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症の病態生理の關連について、分子生物学や発生工学などの手法を用いて調べている。

3) 臨床疫学研究

糖尿病合併症予防のための戦略研究 (J-DOIT3) 追跡研究や診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (J-DREAMS)、肥満症に関する全国データベース研究 (J-ORBIT) に加え、ナショナルデータベースを用いた疫学解析、抗加齢作用のあるニコチナマイドモノヌクレオチドによるサルコペニア改善効果、涙液中の糖濃度測定法や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

1. Aihara M, Kubota N, Minami T, Shirakawa R, Sakurai Y, Hayashi T, Iwamoto M, Takamoto I, Kubota T, Suzuki R, Usami S, Jinnouchi H, Aihara M, Yamauchi T, Sakata T, Kadowaki T.: Association between tear and blood glucose concentrations: Random intercept model adjusted with confounders in tear samples negative for occult blood. *J Diabetes Investig.* 12(2):266-276, 2021
2. Alfadda AA, Caterson ID, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, Halford JCG, Hughes CA, Iwabu M, Kang JH, Nawar R, Reynoso R, Rhee N, Rigas G, Salvador J, Vázquez-Velázquez V, Sbraccia P.: The 3Ds - Discussion, diagnosis and direction: Elements for effective obesity care by

healthcare professionals. *Eur.J.Intern.Med.* pii:S0953-6205(21)00012-1, 2021

3. Amano Y, Kage H, Tanaka G, Gonoi W, Nakai Y, Kurokawa R, Inui S, Okamoto K, Harada S, Iwabu M, Morizaki Y, Abe O, Moriya K, Nagase T.: Diagnostic prediction of COVID-19 based on clinical and radiological findings in a relatively low COVID-19 prevalence area. *Respir.invest.* pii: S2212-5345(21)00045-9, 2021
4. Dicker D, Alfadda AA, Coutinho W, Cuevas A, Halford JCG, Hughes CA, Iwabu M, Kang JH, Nawar R, Reynoso R, Rhee N, Rigas G, Salvador J, Sbraccia P, Vázquez-Velázquez V, Caterson ID.: Patient motivation to lose weight: Importance of healthcare professional support, goals and self-efficacy. *Eur.J.Intern.Med.* pii:S0953-6205(21)00019-4, 2021
5. Furuzono S, Kubota T, Taura J, Konishi M, Naito A, Tsutsui M, Karasawa H*, Kubota N*, Kadowaki T* A xanthene derivative, DS20060511, attenuates glucose intolerance by inducing skeletal muscle-specific GLUT4 translocation in mice. *Commun. Biol.* 4:994, 2021. (*co-corresponding authors).
6. Hasegawa Y, Ijichi H*, Saito K, Ishigaki K, Takami M, Sekine R, Usami S, Nakai Y, Koike K, Kubota N*. Protein intake after the initiation of chemotherapy is an independent prognostic factor for overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer: A prospective cohort study. *Clin. Nutr.* 40:4792-4798, 2021. (*co-corresponding authors).
7. Hayashi T, Kubota T, Inoue M, Takamoto I, Aihara M, Sakurai Y, Wada N, Miki T, Yamauchi T, Kubota N*, Kadowaki T*. Lack of brain insulin receptor substrate-1 causes growth retardation, with decreased expression of growth hormone-releasing

- hormone in the hypothalamus. *Diabetes* 70: 1640-1653, 2021. (*co-corresponding authors)
8. Hamaguchi Y, Noma H, Nagashima K, Yamada T, Furukawa TA. : Frequentist performances of Bayesian prediction intervals for random-effects meta-analysis. *Biom J.* 2021 Feb;63(2):394-405.
 9. Hosoe J, Kawashima-Sonoyama Y, Miya F, Kadowaki H, Suzuki K, Kato T, Matsuzawa F, Aikawa SI, Okada Y, Tsunoda T, Hanaki K, Kanzaki S, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T, Kawai Y, Sankoda A, Genotype-Structure-Phenotype Correlations of Disease-Associated IGF1R Variants and Similarities to Those of INSR Variants. *Diabetes.* 70:1874-1884, 2021
 10. Hosoe J, Suzuki K, Miya F, Kato T, Tsunoda T, Okada Y, Horikoshi M, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Structural basis of ethnic-specific variants of PAX4 associated with type 2 diabetes. *Hum Genome Var.* 8: 25, 2021
 11. Imamura M, Takahashi A, Matsunami M, Horikoshi M, Iwata M, Araki SI, Toyoda M, Susarla G, Ahn J, Park KH, Kong J, Moon S, Sobrin L, Yamauchi T, Tobe K, Maegawa H, Kadowaki T, Maeda S. Genome-Wide Association Studies Identify Two Novel Loci Conferring Susceptibility to Diabetic Retinopathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Hum Mol Genet.* 30:716-726, 2021
 12. Ishihama S, Yoshida S, Yoshida T, Mori Y, Ouchi N, Eguchi S, Sakaguchi T, Tsuda T, Kato K, Shimizu Y, Ohashi K, Okumura T, Bando YK, Yagyu H, Wettschureck N, Kubota N, Offermanns S, Kadowaki T, Murohara T, Takefuji M. LPL/AQP7/GPD2 promotes glycerol metabolism under hypoxia and prevents cardiac dysfunction during ischemia. *FASEB J.* 35:e22048, 2021
 13. Iso H, Cui R, Takamoto I, Kiyama M, Saito I, Okamura T, Miyamoto Y, Higashiyama A, Kiyohara Y, Ninomiya T, Yamada M, Nakagawa H, Sakurai M, Shimabukuro M, Higa M, Shimamoto K, Saito S, Daimon M, Kayama T, Noda M, Ito S, Yokote K, Ito C, Nakao K, Yamauchi T, Kadowaki T. Risk Classification for Metabolic Syndrome and the incidence of Cardiovascular Disease in Japan with the Low Prevalence of Obesity: A Pooled Analysis for 10 Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 10:23 e020760, 2021
 14. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Tanabe H, Ohuchi N, Miyata K, Kobori T, Odawara S, Kadowaki Y, Yokoyama S, Yamauchi T, Kadowaki T. : AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. *Commun.Biol.* 4(1):45, 2021
 15. Iwabu M, Yamauchi T, Shimomura I, Eguchi K, Ogawa Y: Perceptions, attitudes and barriers to obesity management: Japanese data from the ACTION-IO study. *J. Diabetes Investig.* 12:845-858, 2021
 16. Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Isogawa A, Onishi Y, Suzuki R, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T, Hashimoto Associations between diabetes duration and self-stigma development in Japanese people with type 2 diabetes: a secondary analysis of cross-sectional data. *BMJ Open.* 11: e055013, 2021
 17. Kawai Y, Sankoda A, Waki K, Miyake K, Hayashi A, Mieno M, Wakui H, Tsurutani Y, Saito J, Hirawa N, Yamakawa T, Komiya S, Isogawa A, Satoh S, Minami T, Osada U, Iwamoto T, Takano T, Terauchi Y, Tamura K, Yamauchi T, Kadowaki T, Nangaku M, Kashihara N, Ohe K. Efficacy of the Self-management Support System

- DialBetesPlus for Diabetic Kidney Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *MIR Res Protoc.* 10: e31061, 2021
18. Koseki M, Yamashita S, Ogura M, Ishigaki Y, Ono K, Tsukamoto K, Hori M, Matsuki K, Yokoyama S, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Diagnosis and Management of Tangier Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2021 May 14. doi: 10.5551/jat.RV17053
 19. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Miida T, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. *J Atheroscler Thromb.* 2021 May 8. doi: 10.5551/jat.RV17055
 20. Kubota N, Kubota T, Kadowaki T. Midlobular zone 2 hepatocytes: A gatekeeper of liver homeostasis. *Cell Metabolism* 33:855-856, 2021.
 21. Kurakawa KI, Okada A, Manaka K, Konishi T, Jo T, Ono S, Uda K, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yamaguchi S, Yamauchi T, Nangaku M, Yasunaga H, Kadowaki T. Clinical Characteristics and Incidences of Benign and Malignant Insulinoma Using a National Inpatient Database in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 106:3477-3486, 2021
 22. Kuroda M, Bujo H, Yokote K, Murano T, Yamaguchi T, Ogura M, Ikewaki K, Koseki M, Takeuchi Y, Nakatsuka A, Hori M, Matsuki K, Miida T, Yokoyama S, Wada J, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Status of Familial LCAT Deficiency in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Apr 18. doi: 10.5551/jat.RV17051
 23. Local Burden of Disease Vaccine Coverage Collaborators (incl Yamda T). Mapping routine measles vaccination in low- and middle-income countries. *Nature.* 2021 Jan;589(7842):415-419.
 24. Momose A, Yamaguchi S, Okada A, Ikeda-Kurakawa K, Namiki D, Nannya Y, Kato H, Yamauchi T, Nangaku M, Kadowaki T. Factors associated with long-term care certification in older adults: a cross-sectional study based on a nationally representative survey in Japan. *BMC Geriatr.* 21:374, 2021
 25. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, Daida H, Dobashi K, Hayashi T, Hori M, Matsuki K, Minamino T, Yokoyama S, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Apr 18. doi: 10.5551/jat.RV17050
 26. Ochiai T, Sano T, Nagayama T, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi T, Iwatsubo T. Differential involvement of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in brain insulin signaling is associated with the effects on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.*, in press, 2021.
 27. Ogura M, Harada-Shiba M, Masuda D, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S, Yamashita S; FAME Study Group. Factors Associated with Carotid

- Atherosclerosis and Achilles Tendon Thickness in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Subanalysis of the Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Jun 10. doi: 10.5551/jat.62925
28. Ohn J, Been KW, Kim JY, Kim EJ, Park T, Yoon HJ, Ji JS, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kim YK, Seok C, Kwon O, Kim KH, Lee HH, Chung JH: Discovery of a transdermally deliverable pentapeptide for activating AdipoR1 to promote hair growth. *EMBO Mol. Med*. e13790, 2021
 29. Okada A, Ono S, Yamaguchi S, Yamana H, Ikeda Kurakawa K, Michihata N, Matsui H, Nangaku M, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T. Association between nutritional guidance or ophthalmological examination and discontinuation of physician visits in patients with newly diagnosed diabetes: a retrospective cohort study using a nationwide database. *J Diabetes Investig*. 12:1619-1631, 2021
 30. Okada A, Yamana H, Morita K, Sato Y, Yamaguchi S, Kurakawa KI, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T. Potassium Concentration in Initial Fluid Therapy and In-Hospital Mortality of Patients with Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 106: e2162-e2175, 2021
 31. Okada A, Yamana H, Yamaguchi S, Kurakawa KI, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T. Effect of Branched-Chain Amino Acid Infusion on In-Hospital Mortality of Patients With Hepatic Encephalopathy and End-Stage Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study Using a National Inpatient Database. *J Ren Nutr*. S1051-2276.00160-6, 2021
 32. Okazaki H, Gotoda T, Ogura M, Ishibashi S, Inagaki K, Daida H, Hayashi T, Hori M, Masuda D, Matsuki K, Yokoyama S and Harada-Shiba M on behalf of the Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan : Current Diagnosis and Management of Primary Chylomicronemia. *J Atheroscler Thromb*, accepted for publication on March 20, 2021.
 33. Okazaki H, Gotoda T, Ogura M, Ishibashi S, Inagaki K, Daida H, Hayashi T, Hori M, Masuda D, Matsuki K, Yokoyama S, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Diagnosis and Management of Primary Chylomicronemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021 May 13. doi: 10.5551/jat.RV17054
 34. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y, FinnGen, Ito K, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, Palotie A, Rivas MA, Daly MJ, Matsuda K, Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet*. 53:1415-1424, 2021

35. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8): 4156.
36. Sasako T, Tanaka T, Yamauchi T. Adaptive Response as a Potential Key Link Between SGLT2 Inhibition and Renoprotection. *Kidney Int Rep* 6(8): 2022-2024, 2021.
37. Sasako T, Ueki K. ER Stress Response Failure and Steatohepatitis Comorbid with Diabetes. Psychology and Pathophysiological Outcomes of Eating, Intech Open Ltd., UK, 2021. doi: 10.5772/intechopen.100054.
38. Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T.: Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the J-DOIT3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116-e2128, 2021.
39. Sawada M*, Kubota N*, Sekine R, Yakabe M, Kojima T, Umeda-Kameyama Y, Usami S, Akishita M, Ogawa S. Sex-related differences in the effects of nutritional status and body composition on functional disability in the elderly. *PLoS One* 16: e0246276, 2021 (*co-first authors).
40. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, Tsukamoto K, Dobashi K, Nakamura K, Hori M, Matsuki K, Yamashita S, Yokoyama S, Kawashiri MA, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Apr 28. doi: 10.5551/jat.RV17052
41. Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, Ogura M, Ishibashi S, Okazaki S, Hirayama S, Hori M, Matsuki K, Yokoyama S, Harada-Shiba M; Committee on Primary Dyslipidemia under the Research Program on Rare and Intractable Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Current Diagnosis and Management of Abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021 May 16. doi: 10.5551/jat.RV17056
42. Takeuchi F, Liang YQ, Isono M, Tajima M, Cui ZH, Iizuka Y, Gotoda T, Nabika T, Kato N: Integrative genomic analysis of blood pressure and related phenotypes in rats. *Dis Model Mech.* 2021 May 1:14(5)
43. Tanaka Y, Shimanaka Y, Caddeo A, Kubo T, Mao Y, Kubota T, Kubota N, Yamauchi T, Mancina RM, Baselli G, Luukkonen P, Pihlajamäki J, Yki-Järvinen H, Valenti L, Arai H, Romeo S, Kono N. LPIAT1/MBOAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover. *Gut* 70:180-193, 2021.
44. Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Shima T, Uchino K, Fujiwara N, Senokuchi T, Kon K, Sasako T, Taniai M, Kawaguchi T, Inoue H, Watada H, Kubota N, Shimano H, Kaneko S, Hashimoto E, Watanabe S, Shiota G, Ueki K, Kashiwabara K, Matsuyama Y, Tanaka H, Kasuga M, Araki E, Koike K. : LUCID study investigators : Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol* 56(3): 261-273, 2021.
45. Tian J, Chung HK, Moon JS, Nga HT, Lee HY, Kim JT, Chang JY, Kang SG, Ryu D, Che X, Choi JY, Tsukasaki M, Sasako T, Lee SH, Shong M, Yi HS. Skeletal muscle mitochondrial defects are linked to low bone mass caused by bone marrow

- inflammation in male mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, Online ahead of print.
46. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. : the J-DOIT3 Study Group: Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 99(1): 256-266, 2021.
47. Waki H, Yamauchi T. : Body-weight-independent glucose-lowering effect of the β_3 -adrenergic receptor agonist mirabegron in humans. *J Diabetes Investig.* 2021 May; 12(5):689-690. doi: 10.1111/jdi.13509. Epub 2021 Feb 24.
48. Watanabe D, Murakami H, Ohno H, Tanisawa K, Konishi K, Todoroki-Mori K, Tsunematsu Y, Sato M, Ogata Y, Miyoshi N, Kubota N, Kunisawa J, Wakabayashi K, Kubota T, Watanabe K, Miyachi M. Stool pattern is associated with not only the prevalence of tumorigenic bacteria isolated from fecal matter but also plasma and fecal fatty acids in healthy Japanese adults. *BMC Microbiol.* 21:196, 2021.
49. Yamashita S, Masuda D, Harada-Shiba M, Arai H, Bujo H, Ishibashi S, Daida H, Koga N, Oikawa S; FAME Study Group. Effectiveness and Safety of Lipid-Lowering Drug Treatments in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021 May 13. doi: 10.5551/jat.62764
50. Yamazaki T, Inada S, Sawada M, Sekine R, Kubota N, Fukatsu K, Yoshiuchi K. Diets with high carbohydrate contents were associated with refeeding hypophosphatemia: A retrospective study in Japanese inpatients with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 54:88-94, 2021.

血液・腫瘍病態学

教授

黒川峰夫

講師

正本庸介、森田剣

助教

中崎久美、田岡和城、牧宏彰、本田晃、水野秀明、安永愛
志村有香、松田健佑、森元梓

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9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、木曜日を除く月～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・シーケンス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、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 HLA 半合致移植についても必要な患者さんに積極的に行っています。また難治性とされている中枢神経悪性リンパ腫に対する治療として自家移植を積極的に行い予後の改善に努めています。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. Ebisawa K, Shimura A, Honda A, Masamoto Y, Nakahara F, and Kurokawa M. Hemoglobin and C-reactive protein levels as predictive factors for long-term successful glucocorticoid treatment for multicentric Castleman's disease. *Leukemia and Lymphoma* 62(3): 614-619, 2021.
2. Kurihara Y, Taoka K, Takagi E, Toyama K, Nakazaki K, and Kurokawa M. Treatment of secondary immune thrombocytopenia with non-Hodgkin lymphoma: A case report and literature review. *Internal Medicine* 60(10): 1583-1588, 2021.
3. Kato H, Koga M, Kobayashi H, Maki H, Ikemura M, Kurokawa M, Nangaku M, Makita N, and Ito N. Primary bone adult T-cell lymphoma with multiple skeletal lesions and debilitating painful osteolysis: A case report. *Osteoporosis International* 32(5): 1013-1017, 2021.
4. Kawai M, Mano Tatsuo, Naito T, Honda A, Nakai Y, Toyama K, Fujioka Y, Makise N, Hasegawa H, Sakuishi K, Kurokawa M, and Toda T. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and methotrexate administration. *Neurology and Clinical Neuroscience* 9: 155-156, 2021.
5. Maki H, Yoshimi A, Shimada T, Arai S, Nakahara F, Morita K, Kamikubo Y, Ikegawa M, and Kurokawa M. Physical interaction between BAALC and DBN1 induces chemoresistance in leukemia. *Experimental Hematology* 94:31-36, 2021.
6. Sasaki K, Matsuda K, Miyauchi M, Honda A, Shimura A, Masamoto Y, and Kurokawa M. A retrospective analysis on arteritis after administration of granulocyte colony-stimulating factor. *Annals of Hematology* 100(5): 1341-1343, 2021.
7. Matsuda K, Jo T, Miyauchi M, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, and Kurokawa M. Difference of preventing effects of G-CSF according to age in patients with malignant lymphoma: a nation-wide analysis in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, S1341-321X(21): 00078-7, 2021.
8. Takezaki T, Nakazaki K, Toyama K, Matsuda K, Honda A, and Kurokawa M. Reduction of cycles of bendamustine plus rituximab therapy in the cases with good response for indolent B-cell lymphomas. *Hematological Oncology*, 2021 May 2. doi: 10.1002/hon.2871.
9. Ito K, Ito J, Yamamoto Y, Nakajima R, Fujii M, Katakura Y, Muramatsu A, Takayashiki N, Toyama K, Kurokawa M, and Hiroaki Yagyu. Serial assessments of anterior pituitary hormones in a case of mixed histiocytosis representing Langerhans cell histiocytosis overlapping with Erdheim-Chester disease. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 May 1; 2021:EDM210030. doi: 10.1530/EDM-21-0030.
10. Masamoto Y, Shimura A, and Kurokawa M. Reduced bendamustine for elderly patients with follicular lymphoma. *Annals of Haematology*, 101(3): 713-715, 2022.
11. Ito Y, Honda A, and Kurokawa M. Impact

- of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*, 6(5):1499-1511, 2022.
12. Homan CC, King-Smith SL, Lawrence DM, Arts P, Feng J, Andrews J, Armstrong M, Ha T, Dobbins J, Drazer MW, Yu K, Bödör C, Cantor A, Cazzola M, Degelman E, DiNardo CD, Duployez N, Favier R, Fröhling S, Fitzgibbon J, Klco JM, Krämer A, Kurokawa M, Lee J, Malcovati L, Morgan NV, Natsoulis G, Owen C, Patel KP, Preudhomme C, Raslova H, Rienhoff H, Ripperger T, Schulte R, Tawana K, Velloso E, Yan B, Liu P, Godley LA, Schreiber AW, Hahn CN, Scott HS, and Brown AL. On behalf of the RUNX1 international data-sharing consortium. The RUNX1 database (RUNX1db): establishment of an expert curated RUNX1 registry and genomics database as a public resource for familial platelet disorder with myeloid malignancy. *Haematologica*, 106(11):3004-3007, 2021.
 13. Miyauchi M, Sasaki K, Kagoya Y, Taoka K, Masamoto Y, Yamazaki S, Arai S, Mizuno H, and Kurokawa M. CAMK2G is identified as a novel therapeutic target for myelofibrosis. *Blood Advances*, 6(5):1585-1597, 2022.
 14. Hanata N, Shoda H, Kono M, Komai T, Natsumoto B, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Nagafuchi Y, Taoka K, Kurokawa M, and Fujio K. Immature platelet levels correlate with disease activity and predict treatment response of thrombocytopenia in lupus patients. *Lupus*, 30(11):1764-1772, 2021.
 15. Yoshioka K, Kurokawa R, Amemiya S, Matsuda K, Honda A, Kurokawa M, Shinozaki-Ushiku A, and Abe O. Rapidly progressed blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm causing diffuse skin thickening: a case report with sequential CT examinations. *Radiology Case Reports*, 16(10):2929-2933, 2021.
 16. Matsuda K, Ise M, Shimura A, Honda A, Masamoto Y, Jo T, Yasunaga H, and Kurokawa M. Use of wide-spectrum antimicrobials with blood culture tests during chemotherapy as an accurate marker of febrile neutropenia in the DPC database: A validation study. *Journal of Infection and Chemotherapy*, (10):1541-1542, 2021.
 17. Matsuda K, Jo T, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, and Kurokawa M. Risk factors for early in-hospital death in patients who developed coagulopathy during induction therapy for acute promyelocytic leukemia: a nationwide analysis in Japan. *Annals of Hematology*, 100(10):2613-2619, 2021.
 18. Honda A, Koya J, Yoshimi A, Miyauchi M, Taoka K, Kataoka K, Arai S, and Kurokawa M. Loss-of-function mutations in BCOR contribute to chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology*, 101-102:42-48. e11, 2021.
 19. Mizuno H, Koya J, Masamoto Y, Kagoya Yuki, and Kurokawa M. Evi1 upregulates Fbp1 and supports progression of acute myeloid leukemia through pentose phosphate pathway activation. *Cancer Science*, 112(10):4112-4126, 2021.
 20. Kato K, Yabe H, Shimozawa N, Adachi S, Kurokawa M, Hashii Y, Sato A, Yoshida N, Kaga M, Onodera O, Kato S, Atsuta Y, and Morio T. Stem cell transplantation for pediatric patients with adrenoleukodystrophy: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Pediatric Transplantation*,

-
- 26(1):e14125, 2022.
21. Hirano Y, Miyawaki S, Tanaka S, Taoka K, Hongo H, Teranishi Y, Takami H, Takayanagi S, Kurokawa M, and Saito N. Clinical features and prognostic factors for primary anaplastic large cell lymphoma of the central nervous system: a systematic review. *Cancers*, 13(17):4358, 2021.
 22. Murakami D, Maki H, Matsuda K, Masamoto Y, Suzuki F, Amemiya S, Osawa K, Hinata M, Ikemura M, Ushiku T, and Kurokawa M. Cerebral Toxoplasmosis complicating lymphoplasmacytic lymphoma in partial remission. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 28(2):279-282, 2022.
 23. Miyauchi M, Ito Y, Nakahara F, Hino T, Nakamura F, Iwasaki Y, Kawagoshi T, Koya J, Yoshimi A, Arai S, Kagoya Y, and Kurokawa M. Efficient production of human neutrophils from iPSCs that prevent murine lethal infection with immune cell recruitment. *Blood*, 138(24): 2555-2569, 2021.
 24. Takano H, Yasunaga M, Yamazaki I, Nishikawa M, Masamoto Y, Kawakami M, Yatomi Y, and Kurokawa M. Degenerated mitochondria in leukemic blast appeared as granules on May-Grunwald-Giemsa staining. *Annals of Hematology*, 101(5):1135-1136, 2022.
 25. Ito Y, Nakahara F, Kagoya Y, and Kurokawa M. CD62L expression level determines the cell fate of myeloid progenitors. *Stem Cell Reports*, 16(12): 2871-2886, 2021.

アレルギー・リウマチ学

教授

藤尾圭志

准教授

庄田宏文

講師

原田広顕

特任講師（病院）（助教）

土屋遙香

助教

土田優美、駒井俊彦、清水寿顕、夏本文輝、河野正憲

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、准教授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5名、特任准教授1名、特任助教2名、医員3名、大学院生18名である。医局と研究室は東研究棟、クリニカルリサーチセンターA棟、分子ライフイノベーション棟および旧中央診療棟にある。以下、当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

1. 教 育

卒前教育として、系統講義はリウマチ膠原病、アレルギー性疾患について疾病概念、病態、臨床症状、診断法、治療法を講義している。臨床統合講義は、全身を診る診療科としての特性を生かし、膠原病、特に、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、皮膚筋炎などに関して、神経内科、整形

外科など他領域の教員の参加を得て分野横断的な講義を行っている。ベッドサイド教育には特に力を入れており、外来、コンサルト症例、入院受け持ち症例について診断、臨床推論の実践による体験型の実習を行っている。並行してクルーズを通じて知識の横断的な把握につとめ、また患者との接し方について指導をしている。

卒後教育では、初期研修医を受け入れて、臨床医としてのトレーニングを行っている。当科病棟の主治医チームにスタッフを配置するとともに、助教・医員・大学院生からなるコンサルトチームを組織して病院全体の専門診療をサポートしている。コンサルトチーム配属の内科専攻医には3人の指導医が直接つき指導を行っている。主な病棟は14北病棟に位置し、腎臓内分泌内科・心療内科との混合床として運営されている。14北病棟

配属の研修医には、当科スタッフによるアレルギー、リウマチ、膠原病の診断、治療について直接指導を行うとともに、カンファ、チャートラウンド、回診などの検討を通じて研修医の臨床力の向上に努めている。また、様々な疾患を経験し、学会報告、論文執筆の経験ができるように配慮している。

2. 研 究

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

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 23 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

2021 以降

1. Clinical remission of rheumatoid arthritis in a multicenter real-world study in Asia-Pacific region. Sun X, Li R, Cai Y, Al-Herz A, Lahiri M, Choudhury MR, Hidayat R, Suryana BPP, Kaneko Y, Fujio K, Van Hung N, Pandya S, Pang LK, Katchamart W, Sigdel KR, Paudyal B, Narongroeknawin P, Chevairsakul P, Sun F, Lu Y, Ho C, Yeap SS, Li Z; APLAR RA SIG group. **Lancet Reg Health West Pac.** 2021; 15:100240.
2. Serum Amphiregulin and Heparin-Binding Epidermal Growth Factor as Biomarkers in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathy. Hanata N, Nagafuchi Y, Sugimori Y, Kobayashi S, Tsuchida Y, Iwasaki Y, Shoda H, Fujio K. **J Clin Med.** 2021;10(16):3730.
3. Immature platelet levels correlate with disease activity and predict treatment response of thrombocytopenia in lupus patients. Hanata N, Shoda H, Kono M, Komai T, Natsumoto B, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Nagafuchi Y, Taoka K,

- Kurokawa M, Fujio K. **Lupus**. 2021;30(11):1764-1772.
4. ANCA-associated vasculitis with protein-losing enteropathy is characterized by hypocomplementemia. Goto M, Tsuchida Y, Terada K, Takahashi H, Sugimori Y, Komai T, Iwasaki Y, Shoda H, Fujio K. **Rheumatol Int**. 2021 Jun 22. doi: 10.1007/s00296-021-04923-2
 5. Nailfold capillaroscopic abnormalities in angioedema with eosinophilia. Tsuzuki S, Komai T, Terada K, Tsuchida Y, Tanaka M, Tateishi Y, Shinozaki-Ushiku A, Shoda H, Fujio K. **Allergol Int**. 2021;70(4):501-503.
 6. Dynamic landscape of immune cell-specific gene regulation in immune-mediated diseases. Ota M, Nagafuchi Y, Hatano H, Ishigaki K, Terao C, Takeshima Y, Yanaoka H, Kobayashi S, Okubo M, Shirai H, Sugimori Y, Maeda J, Nakano M, Yamada S, Yoshida R, Tsuchiya H, Tsuchida Y, Akizuki S, Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T, Yoshida K, Kurosaka D, Okada M, Setoguchi K, Kaneko H, Ban N, Yabuki N, Matsuki K, Mutoh H, Oyama S, Okazaki M, Tsunoda H, Iwasaki Y, Sumitomo S, Shoda H, Kochi Y, Okada Y, Yamamoto K, Okamura T, Fujio K. **Cell**. 2021;184(11):3006-3021.e17
 7. Multiomics landscape of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. Tsuchiya H, Ota M, Fujio K. **Inflamm Regen**. 2021;41(1):7.
 8. Identifying the most influential gene expression profile in distinguishing ANCA-associated vasculitis from healthy controls. Yanaoka H, Nagafuchi Y, Hanata N, Takeshima Y, Ota M, Suwa Y, Shirai H, Sugimori Y, Okubo M, Kobayashi S, Hatano H, Yamada S, Tsuchida Y, Iwasaki Y, Sumitomo S, Shoda H, Okada M, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. **J Autoimmun**. 2021 May;119:102617.
 9. Parsing multiomics landscape of activated synovial fibroblasts highlights drug targets linked to genetic risk of rheumatoid arthritis. Tsuchiya H, Ota M, Sumitomo S, Ishigaki K, Suzuki A, Sakata T, Tsuchida Y, Inui H, Hirose J, Kochi Y, Kadono Y, Shirahige K, Tanaka S, Yamamoto K, Fujio K. **Ann Rheum Dis**. 2021;80(4):440-450.
 10. Contribution of a European-Prevalent Variant near CD83 and an East Asian-Prevalent Variant near IL17RB to Herpes Zoster Risk in Tofacitinib Treatment: Results of Genome-Wide Association Study Meta-Analyses. Bing N, Zhou H, Chen X, Hirose T, Kochi Y, Tsuchida Y, Ishigaki K, Sumitomo S, Fujio K, Zhang B, Valdez H, Vincent MS, Martin D, Clark JD. **Arthritis Rheumatol**. 2021 Jul;73(7):1155-1166.

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、橋本英樹

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、当科の診療、教育を協力して行っている。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固形臓器移植患者など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、梅毒などの性感染症、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、毎週火曜日の午後に、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。

エレクトティブ・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行っている。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) 大腸菌感染症の病態解明
- 8) *C. difficile* 感染症の病態解明
- 9) HIV・HBV 重複感染症及び HIV・HCV 重複感染症に関する研究
- 10) 新型コロナウイルス感染症に関する研究

出版物(1-26)

1. Hangai S, Kawamura T, Kimura Y, Chang CY, Hibino S, Yamamoto D, et al. Orchestration of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment by ubiquitous cellular protein TCTP released by tumor cells. *Nat Immunol.* 2021;22(8): 947-57.
2. Harada S, Aoki K, Ohkushi D, Okamoto K, Takehana K, Akatsuchi T, et al. Institutional outbreak involving multiple clades of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex sequence type 78 at a cancer center in Tokyo, Japan. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):289.
3. Hirano J, Yoshio S, Sakai Y, Songling L, Suzuki T, Itoh Y, et al. Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(22).
4. Ikeda M, Kobayashi T, Fujimoto F, Okada Y, Higurashi Y, Tatsuno K, et al. The prevalence of the iutA and ibeA genes in *Escherichia coli* isolates from severe and non-severe patients with bacteremic acute biliary tract infection is significantly different. *Gut Pathog.* 2021;13(1):32.
5. Ikeda M, Wakabayashi Y, Okamoto K, Yanagimoto S, Okugawa S, Moriya K. Changing trends in lipid profile and biomarkers of renal function and bone metabolism before and after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide: a prospective observational study. *AIDS Res Ther.* 2021;18(1):30.
6. Ikeuchi K, Okamoto K, Inoue N, Okugawa S, Moriya K. Chronic Disseminated Gonococcal Infection in a Japanese Man with Novel C5 Gene Mutation. *J Clin Immunol.* 2021;41(3):691-3.
7. Ishihara Y, Okamoto K, Shimosaka H, Ono Y, Kanno Y, Ikeda M, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with biologically false-positive reactions with serological syphilis testing in contemporary practice: 10-year experience at a tertiary academic hospital. *Sex Transm Infect.* 2021;97(6):397-401.
8. Ito H, Okamoto K, Yamamoto S, Yamashita M, Kanno Y, Jubishi D, et al. Incidence and Risk Factors for Inappropriate Use of Non-Culture-Based Fungal Assays: Implication for Diagnostic Stewardship. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(1):ofab601.
9. Jubishi D, Okamoto K, Hamada K, Ishii T, Hashimoto H, Shinohara T, et al. The association between adverse reactions and immune response against SARS-CoV-2 spike protein after vaccination with BNT162b2 among healthcare workers in a single healthcare system: a prospective observational cohort study. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2048559.
10. Kitaura S, Okamoto K, Wakabayashi Y, Okada Y, Okazaki A, Ikeda M, et al. A Cold-Blooded Tiptoe: Nonresolving Cellulitis in an Immunocompromised Patient. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4): ofac074.
11. Kobayashi T, Ikeda M, Okada Y, Higurashi Y, Okugawa S, Moriya K. Clinical and Microbiological Characteristics of Recurrent *Escherichia coli* Bacteremia. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):e0139921.
12. Kurano M, Ohmiya H, Kishi Y, Okada J, Nakano Y, Yokoyama R, et al. Measurement of SARS-CoV-2 Antibody Titers Improves the Prediction Accuracy of COVID-19 Maximum Severity by Machine Learning in Non-Vaccinated Patients. *Front Immunol.* 2022;13:811952.
13. Minami T, Tateishi R, Fujiwara N, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, et al.

- Impact of Obesity and Heavy Alcohol Consumption on Hepatocellular Carcinoma Development after HCV Eradication with Antivirals. *Liver Cancer*. 2021;10(4):309-19.
14. Mizoguchi M, Harada S, Okamoto K, Higurashi Y, Ikeda M, Moriya K. Comparative performance and cycle threshold values of 10 nucleic acid amplification tests for SARS-CoV-2 on clinical samples. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252757.
15. Nakano Y, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Yokoyama R, Qian C, et al. Time course of the sensitivity and specificity of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies for symptomatic COVID-19 in Japan. *Sci Rep*. 2021;11(1):2776.
16. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Hara N, Moriya K, Hino K, et al. Reduced handgrip strength predicts poorer survival in chronic liver diseases: A large multicenter study in Japan. *Hepatol Res*. 2021;51(9):957-67.
17. Nomura Y, Okamoto K, Ohama Y, Higurashi Y, Harada S, Moriya K. Tenosynovitis caused by *Mycobacterium marseillense*, initially identified as *Mycobacterium avium* complex using AccuProbe and COBAS TaqMan. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1092.
18. Ohama Y, Aoki K, Harada S, Nagasawa T, Sawabe T, Nonaka L, et al. Genetic Environment Surrounding blaOXA-55-like in Clinical Isolates of *Shewanella* algae Clade and Enhanced Expression of blaOXA-55-like in a Carbapenem-Resistant Isolate. *mSphere*. 2021;6(5):e0059321.
19. Okushin K, Suzuki R, Tsutsumi T, Okamoto K, Ikeuchi K, Kado A, et al. Change in hepatitis C virus positivity among needle-stick injury source patients: a 10-year experience in a Japanese tertiary hospital. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):399.
20. Osawa I, Okamoto K, Ikeda M, Otani A, Wakimoto Y, Yamashita M, et al. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):649-56.
21. Oyama Y, Yasunaga M, Honda A, Maki H, Masamoto Y, Kobayashi T, et al. Severe cellulitis caused by *Achromobacter xylosoxidans* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2021;27(5):770-2.
22. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, Arai Y, Sasajima S, Kearney SM, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature*. 2021;599(7885):458-64.
23. Shimura T, Kurano M, Kanno Y, Ikeda M, Okamoto K, Jubishi D, et al. Clot waveform of APTT has abnormal patterns in subjects with COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):5190.
24. Shimura T, Kurano M, Okamoto K, Jubishi D, Kano K, Igarashi K, et al. Increase in serum levels of phosphatidylserine-specific phospholipase A1 in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(9):2275-7.
25. Yamashita M, Ikeda M, Kato I, Ohama Y, Ando M, Ikemura M, et al. Protothecosis in the mucosa of the pharynx mimicking pharyngeal cancer in an immunocompetent individual: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022;21(1):5.
26. Yokoyama R, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Nakano Y, Qian C, et al. Validation of a new automated chemiluminescent anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody assay system detecting both N and S proteins in Japan. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247711.

ストレス防御・心身医学

准教授

吉内一浩

特任講師（病院）

大谷真

助教

米田良

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

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3年度末現在のメンバーは、准教授1、非常勤講師5、特任講師（病院）1、助教1、専攻研修医2、届出診療員2、届出研究員4、大学院生15である。

平成13年10月の入院棟Aのオープンに合わせて、全ての診療活動の本郷で行うようになり、平成14年3月末の分院からの引越し終了によって、医局、研究室なども病院地区に移転となった。令和3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3年度の外来初診患者は172名、延べ数は4,847名、入院患者は99名、延べ数は2,453名であった。入院患者は98名が女性であり、主診断名の内訳は、神経性やせ症85名、神経性過食症2名、回避・制限性食物摂取症6名、適応障害2名、その他4名と、大多数が摂食障害患者であった。特に、当科では、社会的なニーズは高いものの治療施設が少ない摂食障害の診療に力をいれている。初診患者でも3～4割が摂食障害患者であり、本邦における摂食障害治療の拠点となることを目指している。

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

教 育

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

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

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

ベッドサイドでは、まず心療内科的面接法についての模擬面接、患者さんの協力を得ての現地研修を行い、さらには回診前のプレミーティングやクル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行

っている。

現在、当教室で取り組んでいる研究を、その方法論別にまとめておく。

EMA を中心にした行動科学的手法：緊張型頭痛を対象とした EMA による病態評価。摂食障害を対象とした再摂食期の自律神経活動、日常生活下における食行動・排出行為と体動パターンの 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) Miyamoto S, Harashima S, Yoshiuchi K. Validating the family coping questionnaire for eating disorders for caregivers of Japanese patients with eating disorders: association between coping strategies and psychological characteristics. *J Eat Disord.* 2021 Dec 18;9(1):163.
- (2) Shirane S, Michihata N, Yoshiuchi K, Ariyoshi K, Iwase S, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Evaluation of quality indicators near death in older adult cancer decedents in Japan: A nationwide retrospective cohort study. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;51(11):1643-1648.
- (3) Kurisu K, Yamanaka Y, Yamazaki T, Yoneda R, Otani M, Takimoto Y, Yoshiuchi K. A clinical course of a patient with anorexia nervosa receiving surgery for

- superior mesenteric artery syndrome. *J Eat Disord.* 2021 Jun 30;9(1):79.
- (4) Kurisu K, Yoshiuchi K. Comparison of Antipsychotics for the Treatment of Patients With Delirium and QTc Interval Prolongation: A Clinical Decision Analysis. *Front Psychiatry.* 2021 Jun 25;12:609678.
- (5) Inada S, Yoshiuchi K, Park S, Aoyagi Y. Trajectories of objectively measured physical activity and mood states in older Japanese adults: longitudinal data from the Nakanojo Study. *Biopsychosoc Med.* 2021 Feb 23;15(1):5.
- (6) Maeda I, Inoue S, Uemura K, Tanimukai H, Hatano Y, Yokomichi N, Amano K, Tagami K, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S; Phase-R Delirium Study Group. Low-Dose Trazodone for Delirium in Patients with Cancer Who Received Specialist Palliative Care: A Multicenter Prospective Study. *J Palliat Med.* 2021 Jun;24(6):914-918.
- (7) Hamatani S, Hirano Y, Sugawara A, Isobe M, Kodama N, Yoshihara K, Moriguchi Y, Ando T, Endo Y, Takahashi J, Nohara N, Takamura T, Hori H, Noda T, Tose K, Watanabe K, Adachi H, Gondo M, Takakura S, Fukudo S, Shimizu E, Yoshiuchi K, Sato Y, Sekiguchi A. Eating Disorder Neuroimaging Initiative (EDNI): a multicentre prospective cohort study protocol for elucidating the neural effects of cognitive-behavioural therapy for eating disorders. *BMJ Open.* 2021 Jan 25;11(1):e042685.
- (8) Harashima S, Fujimori M, Akechi T, Matsuda T, Saika K, Hasegawa T, Inoue K, Yoshiuchi K, Miyashiro I, Uchitomi Y, J Matsuoka Y. Death by suicide, other externally caused injuries and cardiovascular diseases within 6 months of cancer diagnosis (J-SUPPORT 1902). *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Apr 30;51(5):744-752.
- (9) Yamazaki T, Inada S, Sawada M, Sekine R, Kubota N, Fukatsu K, Yoshiuchi K. Diets with high carbohydrate contents were associated with refeeding hypophosphatemia: A retrospective study in Japanese inpatients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2021 Jan;54(1):88-94.
- (10) Qian K, Koike T, Yoshiuchi K, Schuller BW, Yamamoto Y. Can Appliances Understand the Behavior of Elderly Via Machine Learning? A Feasibility Study. *IEEE Internet of Things Journal.* 2021;8(10):8343-55.
- (11) Otani M, Hiraide M, Horie T, Mitsui T, Yoshida T, Takamiya S, Sakuta R, Usami M, Komaki G, Yoshiuchi K. Psychometric properties of the Eating Disorder Examination-Questionnaire and psychopathology in Japanese patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2021 Feb;54(2):203-211.

輸血医学

教授

岡崎 仁

助教

池田敏之、海老澤 和俊、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型肝炎ウィルス（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、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. Yoshiko Tamai, Hitoshi Ohto, Hideto Takahashi, Junnichi Kitazawa¹⁾⁵⁾, for the Pediatric RBC Alloimmunization Consortium. Toshiyuki Ikeda, Yutaka Nagura, Hitoshi Okazaki, et al. Transfusion-related alloimmunization to red blood cell antigens in pediatric recipients **Transfusion Medicine Reviews** 2021 Jan;35(1):29-36.
2. Yuki Nakano, Makoto Kurano, Yoshifumi Morita, Takuya Shimura, Rin Yokoyama, Chungen Qian, Fuzhen Xia, Fan He, Yoshiro Kishi, Jun Okada, Naoyuki Yoshikawa, Yutaka Nagura, Hitoshi Okazaki, Kyoji Moriya, Yasuyuki Seto, Tatsuhiko Kodama, Yutaka Yatomi. Time course of the sensitivity and specificity of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies for symptomatic COVID-19 in Japan. **Scientific Reports** 2021 Feb 2;11(1):2776
3. Yokoyama R, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Nakano Y, Qian C, Xia F, He F, Kishi Y, Okada J, Yoshikawa N, Nagura Y, **Okazaki H**, Moriya K, Seto Y, Kodama T, Yatomi Y. Validation of a new automated chemiluminescent anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody assay system detecting both N and S proteins in Japan. **PLOS ONE** 2021 Mar 4;16(3):e0247711
4. 寺田 類、岡崎 仁：消化器疾患最新の治療 2021-2022 血液製剤の使い方 p34-35 **南江堂** 2021年2月15日
5. 岡崎 仁：輸血関連急性肺障害 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No18 呼吸器症候群(第3版)(II) p210-214, **日本臨牀社** 2021年9月30日

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3年3月現在の構成員は、教授：大須賀穰（女性外科科長、女性診療科・産科科長、総合周産期母子医療センター長）、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、森繭代、曾根献文、助教21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200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

卒前教育では、系統講義（M2）、臨床講義（M3、M4）、ベッドサイド教育（M3、M4）を担当している。講義では、産科学・婦人科学の学問的基礎から臨床の最前線まで取り上げている。ベッドサ

イド教育では、M3は都内の連携病院で2週間過ごし、非常勤講師の指導の下、分娩や手術、外来等臨床の現場に直接触れる機会を設けている。またM4では、医学部附属病院にて病棟臨床実習、外来実習を行い、産婦人科を理論的に学び、また先端的医療に触れる機会としている。

卒後教育においては、新臨床研修制度に対応した教育システムを構築した。スーパーローテートでは初期研修に産婦人科を研修する事になるが周産期（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、着床前診断 (PGT) 外来、超音波外来等の専門外来を開設している。年間外来患者数は、女性診療科・産科が延べ 35000 名超 (うち新来患者 2500 名超)、女性外科が延べ約 9000 名 (うち新来患者約 500 名) である。診療は、専門医約 50 名、医員/専門研修医約 15 名が当たっている。

(2) 入院診療

現在、実病床数は産科 (女性診療産科) が一般床 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 3 年は 1113 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靱帯固定術、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 220 件、凍結融解胚移植は年間約 260 件行っており、これらの治療により年間約 30 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、陰癌、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。また近年では HBOC 症候群などゲノム診療も積極的に行っている。

手術日は月・火・水・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 2021

1. Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, Ono M, Kato K, et al. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2019 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol.* 2021 Dec 14;21(1):e12434.
2. Kanda R, Miyagawa Y, Wada-Hiraike O, Hiraike H, Nagasaka K, Ryo E, et al. Ulipristal acetate simultaneously provokes antiproliferative and proinflammatory responses in endometrial cancer cells. *Heliyon.* 2021 Dec 29;8(1).
3. Kuji S, Harada M, Yoshioka N, Kajiyama H, Satoh T, Mikami M, et al. Survival and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery performed for borderline epithelial ovarian tumor in Japanese adolescents and young adults: Results of a retrospective nationwide study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Mar;48(3):806-816.
4. Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertil Steril.* 2022 Mar;117(3):583-592.
5. Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, et al. Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci.* 2022 May;29(5):1457-1462.
6. Ono Y, Kawakita T, Yoshino O, Sato E, Kano K, Ohba M, et al. Sphingosine 1-Phosphate (S1P) in the Peritoneal Fluid Skews M2 Macrophage and Contributes to the Development of Endometriosis. *Biomedicines.* 2021 Oct 22;9(11):1519.
7. Ono M, Matsumoto K, Boku N, Fujii N, Tsuchida Y, Furui T, et al. Indications for fertility preservation not included in the 2017 Japan Society of Clinical Oncology Guideline for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients treated with gonadal toxicity, including benign diseases. *Int J Clin Oncol.* 2022 Feb;27(2):301-309.
8. Kusamoto A, Harada M, Azhary JMK, Kunitomi C, Nose E, Koike H, et al. Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome-like phenotypes in prenatally androgenized female mice. *FASEB J.* 2021 Nov;35(11)
9. Satake E, Koga K, Takamura M, Izumi G, Elsherbini M, Taguchi A, et al. The roles of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2021 Nov;148:103371.

10. Shimamoto K, Hirano M, Wada-Hiraike O, Goto R, Osuga Y. Examining the association between menstrual symptoms and health-related quality of life among working women in Japan using the EQ-5D. *BMC Womens Health*. 2021 Sep 7;21(1):325.
11. Fukui Y, Hirota Y, Saito-Fujita T, Aikawa S, Hiraoka T, Kaku T, et al. Uterine Epithelial LIF Receptors Contribute to Implantation Chamber Formation in Blastocyst Attachment. *Endocrinology*. 2021 Nov 1;162(11)
12. Harada M, Osuga Y. Does polycystic ovary syndrome independently affect oncologic and reproductive outcomes in patients with endometrial cancer receiving fertility-sparing treatment? *J Gynecol Oncol*. 2021 Sep;32(5):e80.
13. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. *BMC Womens Health*. 2021 Jun 21;21(1):250.
14. Osuga Y, Nakano Y, Yamauchi Y, Murakawa H. Phase III long-term study to evaluate the efficacy and safety of ulipristal acetate in Japanese patients with uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Sep;47(9):3269-3278.
15. Fukuoka K, Hirata T, Koga K, Morimoto C, Osuga Y. An Unusual Imaging Appearance of Peritoneal Endometriosis Presenting a Pelvic Multilocular Tumor. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Sep;28(9):1561-1563.
16. Ota K, Tsutsumi O, Mitani T, Morimoto Y, Tanaka A, Osuga Y, et al. Reproductive medical providers' behaviors, considerations, and plans for fertility treatments during the COVID-19 pandemic in Japan: A nationwide web-based survey. *Reprod Med Biol*. 2021 Mar 22;20(2):123-132.
17. Osuga Y, Nakano Y, Yamauchi Y, Takanashi M. Ulipristal acetate compared with leuprorelin acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: a phase III randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):189-197.
18. Harada M, Takahashi N, Azhary JM, Kunitomi C, Fujii T, Osuga Y. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of the follicular microenvironment in the ovary. *Mol Hum Reprod*. 2021 Jan 22;27(1):
19. Makabe T, Koga K, Nagabukuro H, Asada M, Satake E, Taguchi A, et al. Use of selective PGE2 receptor antagonists on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages. *Mol Hum Reprod*. 2021 Jan 22;27(1)
20. Kunitomi C, Harada M, Kusamoto A, Azhary JM, Nose E, Koike H, et al. Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2021 Feb 27;27(3)
21. Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, et al. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*. 2020 Nov 20;20(1):3-12.
22. Ono Y, Yoshino O, Hiraoka T, Sato E, Furue A, Nawaz A, et al. CD206+ macrophage is an accelerator of endometriotic-like lesion via promoting angiogenesis in the endometriosis mouse model. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):853
23. Akaeda S, Hirota Y, Fukui Y, Aikawa S, Shimizu-Hirota R, Kaku T, et al. Retinoblastoma protein promotes uterine

- epithelial cell cycle arrest and necroptosis for embryo invasion. *EMBO Rep.* 2021 Feb 3;22(2):
24. Hirata T, Koga K, Taniguchi F, Takazawa N, Honda R, Tanaka T, et al. National survey of bladder endometriosis cases in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Apr;47(4):1451-1461.
 25. Haraguchi H, Harada M, Kashimada K, Horikawa R, Sakakibara H, Shozu M, et al. National survey of primary amenorrhea and relevant conditions in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Feb;47(2):774-777.
 26. Halimi SA, Maeda D, Ushiku-Shinozaki A, Goto A, Oda K, Osuga Y, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of the gastrointestinal and Müllerian phenotypes of 139 ovarian mucinous cystadenomas. *Hum Pathol.* 2021 Mar;109:21-30.
 27. Tsuchida Y, Harada M, Shoda H, Goto A, Suzuki N, Murashima A, et al. Fertility preservation in patients receiving gonadotoxic therapies for systemic autoimmune diseases in Japan. *Mod Rheumatol.* 2021 Sep;31(5):1004-1009
 28. Okamoto S, Fujii N, Yoshioka N, Harada M, Tanimoto M, Maeda Y, et al. Nationwide survey of fertility preservation in patients with hematological malignancies in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2021 Feb;26(2):438-442.
 29. 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.* 2021 Feb; 115(2):397-405.
 30. Sanada Y, Harada M, Kunitomi C, Kanatani M, Izumi G, Hirata T, et al. A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Oct;45(10):2021-2028.
- ## II 生殖腫瘍学 2021
1. Kaneko S, Mitsuyama T, Shiraishi K, Ikawa N, Shozu K, Dozen A, Machino H, Asada K, Komatsu M, Kukita A, Sone K, Yoshida H, Motoi N, Hayami S, Yoneoka Y, Kato T, Kohno T, Natsume T, Keudell GV, Saloura V, Yamaue H, Hamamoto R. Genome-Wide Chromatin Analysis of FFPE Tissues Using a Dual-Arm Robot with Clinical Potential. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 28; 13(9):2126. doi: 10.3390/cancers 13092126.
 2. Furusawa A, Takekuma M, Mori K, Usami T, Kondo E, Nishio S, Nishino K, Miyamoto Y, Yoshimura R, Watanabe M, Mikami M, Enomoto T. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for postoperative cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1082). *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Apr;31(4):623-626. doi: 10.1136/ijgc-2020-002344.
 3. Ishikawa M, Shibata T, Iwata T, Nishio S, Takada T, Suzuki S, Horie K, Kudaka W, Kagabu M, Tanikawa M, Kitagawa R, Takekuma M, Kobayashi H, Yaegashi N; Japan Clinical Oncology Group. A randomized phase II/III trial of conventional paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab versus dose-dense paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab, in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma (JCOG1311): Primary analysis. *Gynecol Oncol.* 2021 Aug; 162(2):292-298. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.05.007.
 4. Tanikawa M, Oda K. [II. Current Status and Issues of Genome Medicine in

- Gynecological Oncology]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021 Feb;48(2):195-199.
5. Konno Y, Asano H, Shikama A, Aoki D, Tanikawa M, Oki A, Horie K, Mitsuhashi A, Kikuchi A, Tokunaga H, Terao Y, Satoh T, Ushijima K, Ishikawa M, Yaegashi N, Watari H. Lymphadenectomy issues in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2021 Mar;32(2):e25. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e25.
 6. Yamaguchi K, Matsumoto Y, Suzuki R, Nishida H, Omata D, Inaba H, Kukita A, Tanikawa M, Sone K, Oda K, Osuga Y, Maruyama K, Fujii T. Enhanced antitumor activity of combined lipid bubble ultrasound and anticancer drugs in gynecological cervical cancers. *Cancer Sci*. 2021 Jun;112(6):2493-2503. doi: 10.1111/cas.14907.
 7. Sone K, Inoue F, Taguchi A, Hinata M, Ikemura M, Miyamoto Y, Michihiro T, Ohno T, Iriyama T, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Mishima M, Osuga Y. A case of difficult-to-diagnose non-invasive papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix infected with human papilloma virus 6: A diagnostic pitfall. *Clin Case Rep*. 2021 Oct 4;9(10):e04905. doi: 10.1002/ccr3.4905.
 8. Nara K, Taguchi A, Tojima Y, Miyamoto Y, Tanikawa M, Sone K, Mori M, Tsuruga T, Yamamoto T, Takenaka R, Takada T, Osuga Y, Suzuki H. History of whole pelvis plus para-aortic radiation is a risk factor associated with febrile neutropenia during chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021 Sep;26(9):1759-1766. doi: 10.1007/s10147-021-01950-8.
 9. Sone K, Toyohara Y, Taguchi A, Miyamoto Y, Tanikawa M, Uchino-Mori M, Iriyama T, Tsuruga T, Osuga Y. Application of artificial intelligence in gynecologic malignancies: A review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Aug; 47(8):2577-2585. doi: 10.1111/jog.14818.
 10. Ikeda Y, Adachi K, Tomio K, Eguchi-Kojima S, Tsuruga T, Uchino-Mori M, Taguchi A, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, Kawana-Tachikawa A, Uemura Y, Igimi S, Osuga Y, Fujii T, Kawana K. A Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized (Phase IIB) Trial of Oral Administration with HPV16 E7-Expressing *Lactobacillus*, GBLBL101c, for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2). *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 1;9(4):329. doi: 10.3390/vaccines9040329
 11. Takahashi Y, Sone K, Noda K, Yoshida K, Toyohara Y, Kato K, Inoue F, Kukita A, Taguchi A, Nishida H, Miyamoto Y, Tanikawa M, Tsuruga T, Iriyama T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Hirota Y, Hiraike-Wada O, Oda K, Maruyama M, Osuga Y, Fujii T. Automated system for diagnosing endometrial cancer by adopting deep-learning technology in hysteroscopy. *PLoS One*. 2021 Mar 31;16(3):e0248526. doi: 10.1371/journal.pone.0248526.
 12. Inoue F, Sone K, Toyohara Y, Takahashi Y, Kukita A, Hara A, Taguchi A, Tanikawa M, Tsuruga T, Osuga Y. Targeting Epigenetic Regulators for Endometrial Cancer Therapy: Its Molecular Biology and Potential Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 25;22(5):2305. doi: 10.3390/ijms22052305.
 13. Taguchi A, Nakajima Y, Furusawa A, Yoshino Y, Takao M, Kashiya T, Kino N, Yasugi T. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of short-term survival for patients with recurrent cervical cancer after radiation-based therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 May;47(5):1862-1870. doi: 10.1111/jog.14712.
 14. Kawata A, Taguchi A, Baba S, Miyamoto Y, Tanikawa M, Sone K, Tsuruga T, Mori M, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. A low

preoperative albumin-to-globulin ratio is a negative prognostic factor in patients with surgically treated cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021 May;26(5):980-985. doi: 10.1007/s10147-021-01861-8.

Ⅲ 周産期医学 2021

1. Matsui H, Iriyama T, Sayama S, Inaoka N, Suzuki K, Yoshikawa M, Ichinose M, Sone K, Kumasawa K, Nagamatsu T, Fujisawa T, Naguro I, Ichijo H, Fujii T, Osuga Y. Elevated placental histone H3K4 methylation via upregulated histone methyltransferases SETD1A and SMYD3 in preeclampsia and its possible involvement in hypoxia-induced pathophysiological process. *Placenta.* 2021 Nov; 115:60-69.
2. Oda H, Nagamatsu T, Cabral H, Miyazaki T, Iriyama T, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. Thrombomodulin promotes placental function by up-regulating placental growth factor via inhibition of high-mobility-group box 1 and hypoxia-inducible factor 1 α . *Placenta.* 2021 Aug; 111:1-9.
3. Toshimitsu M, Iriyama T, Sayama S, Suzuki K, Kakiuchi S, Ichinose M, Seyama T, Sone K, Kumasawa K, Nagamatsu T, Fujii T, Osuga Y. A Fetus with Imperforate Anus Developing Pulmonary Hypoplasia Triggered by Transient Urethral Obstruction. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2021 May; 99:50578.
4. Oda H, Nagamatsu T, Schust DJ, Cabral H, Miyazaki T, Iriyama T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Recombinant Thrombomodulin Attenuates Preeclamptic Symptoms by Inhibiting High-Mobility Group Box 1 in Mice. *Endocrinology.* 2021 Apr 1;162(4)
5. Akiba N, Iriyama T, Nakayama T, Seyama T, Sayama S, Kumasawa K, Komatsu A, Yabe S, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Ultrasonographic vascularity assessment for predicting future severe hemorrhage in retained products of conception after second-trimester abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Feb;34(4):562-568.
6. Shitara R, Iriyama T, Sayama S, Takeda N, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Postpartum Stanford type B aortic dissection in a woman with Loeys-Dietz syndrome who underwent a prophylactic aortic root replacement before conception: A case report. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Jan; 60(1):145-147.
7. Ohkuchi A, Saito S, Yamamoto T, Minakami H, Masuyama H, Kumasawa K, Yoshimatsu J, Nagamatsu T, Dietl A, Grill S, Hund M. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. *Hypertens Res.* 2021 Jul;44(7):813-821.
8. Azuma K, Okubo A, Suzuki T, Igarashi N, Nomura Y, Soga H, Murata H, Fujino R, Ogawa A, Matsui H, Nagamatsu T, Iriyama T, Asaoka R, Inoue T, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K, Obata R. Assessment of the choroidal structure in pregnant women in the first trimester. *Sci Rep.* 2021 Feb 25; 11(1):4629.
9. Shibuya M, Matsui H, Sasagawa T, Nagamatsu T. A simple detection method for the serum sFLT1 protein in preeclampsia. *Sci Rep.* 2021 Oct 18;11(1): 20613.
10. Shindo R, Aoki S, Misumi T, Nakanishi S, Umazume T, Nagamatsu T, Masuyama H, Itakura A, Ikeda T; Japan Society of Obstetrics and Gynecology Perinatal Committee. Spontaneous labor curve based on a retrospective multi-center study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 Dec; 47(12):4263-4269.

11. Nomoto M, Kotani T, Miki R, Ushida T, Imai K, Iitani Y, Tano S, Wang J, Moriyama Y, Kobayashi T, Mimura N, Iriyama T, Kikkawa F, Kajiyama H. Upregulation of ENDOU in cytotrophoblasts from placenta complicated with preeclampsia and fetal growth restriction. *J Clin Biochem Nutr*. 2021 Nov;69(3):280-285.
 12. Ishigami D, Koizumi S, Ishikawa O, Toshimitsu M, Iriyama T, Miyawaki S, Saito N. Embolization of dural arteriovenous fistula during twin pregnancy - A case report and literature review. *Interv Neuroradiol*. 2021 Oct;27(5):658-662.
 13. Suzuki T, Inoue T, Igarashi N, Agata C, Okubo A, Nagamatsu T, Iriyama T, Maruyama-Inoue M, Yanagi Y, Kadonosono K, Asaoka R, Azuma K, Obata R. Association between serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and the central choroidal thickness during pregnancy: a prospective study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 Nov 5; 6(1):e000888.
 14. Sasagawa T, Nagamatsu T, Yanagisawa M, Fujii T, Shibuya M. Hypoxia-inducible factor-1 α is essential for upregulation of the hypoxia-induced FLT1 gene in placental trophoblasts. *Mol Hum Reprod*. 2021 Nov 27;27(12)
 15. Suzuki T, Inoue T, Igarashi N, Agata C, Okubo A, Nagamatsu T, Iriyama T, Maruyama-Inoue M, Yanagi Y, Kadonosono K, Asaoka R, Azuma K, Obata R. Association between serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 and the central choroidal thickness during pregnancy: a prospective study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021 Nov 5; 6(1):e000888.
 16. Samejima T, Yamashita T, Takeda Y, Adachi T. Identifying the associated factors with onset of preterm PROM compared with term PROM - A retrospective cross-sectional study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;60(4):653-657.
 17. Samejima T, Yamashita T, Takeda Y, Adachi T. Low antithrombin levels accompanied by high urine protein/creatinine ratios are predictive of acute kidney injury among CS patients with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 May;34(10):1550-1556.
 18. Ichinose M, Suzuki N, Wang T, Kobayashi H, Vrbanac L, Ng JQ, Wright JA, Lannagan TRM, Gieniec KA, Lewis M, Ando R, Enomoto A, Koblar S, Thomas P, Worthley DL, Woods SL. The BMP antagonist gremlin1 contributes to the development of cortical excitatory neurons, motor balance and fear responses. *Development*. 2021 Jul 15;148(14)
 19. Ichinose M, Suzuki N, Wang T, Wright JA, Lannagan TRM, Vrbanac L, Kobayashi H, Gieniec KA, Ng JQ, Hayakawa Y, García-Gallastegui P, Monsalve EM, Bauer SR, Laborda J, García-Ramírez JJ, Ibarretxe G, Worthley DL, Woods SL. Stromal DLK1 promotes proliferation and inhibits differentiation of the intestinal epithelium during development. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Apr 1;320(4):G506-G520.
 20. Ichinose M, Suzuki N, Wang T, Wright JA, Lannagan TRM, Vrbanac L, Kobayashi H, Gieniec K, Ng JQ, Ihara S, Mavrougelos C, Hayakawa Y, Hughes P, Worthley DL, Woods SL. Delineating proinflammatory microenvironmental signals by ex vivo modeling of the immature intestinal stroma. *Sci Rep Mar* 30;11(1) :7200.
- IV 分子細胞生殖医学 2021**
1. Kanda R, Miyagawa Y, Wada-Hiraike O, Hiraike H, Nagasaka K, Ryo E, et al. Ulipristal acetate simultaneously provokes

-
- antiproliferative and proinflammatory responses in endometrial cancer cells. *Heliyon*. 2021 Dec 29;8(1).
 2. Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, et al. Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci*. 2022 May;29(5):1457-1462.
 3. Ono Y, Kawakita T, Yoshino O, Sato E, Kano K, Ohba M, et al. Sphingosine 1-Phosphate (S1P) in the Peritoneal Fluid Skews M2 Macrophage and Contributes to the Development of Endometriosis. *Biomedicines*. 2021 Oct 22;9(11):1519.
 4. Kusamoto A, Harada M, Azhary JMK, Kunitomi C, Nose E, Koike H, et al. Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome-like phenotypes in prenatally androgenized female mice. *FASEB J*. 2021 Nov;35(11)
 5. Satake E, Koga K, Takamura M, Izumi G, Elsherbini M, Taguchi A, et al. The roles of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2021 Nov;148:103371.
 6. Fukui Y, Hirota Y, Saito-Fujita T, Aikawa S, Hiraoka T, Kaku T, et al. Uterine Epithelial LIF Receptors Contribute to Implantation Chamber Formation in Blastocyst Attachment. *Endocrinology*. 2021 Nov 1;162(11)
 7. Harada M, Takahashi N, Azhary JM, Kunitomi C, Fujii T, Osuga Y. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of the follicular microenvironment in the ovary. *Mol Hum Reprod*. 2021 Jan 22;27(1):
 8. Makabe T, Koga K, Nagabukuro H, Asada M, Satake E, Taguchi A, et al. Use of selective PGE2 receptor antagonists on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages. *Mol Hum Reprod*. 2021 Jan 22;27(1)
 9. Kunitomi C, Harada M, Kusamoto A, Azhary JM, Nose E, Koike H, et al. Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2021 Feb 27;27(3)
 10. Ono Y, Yoshino O, Hiraoka T, Sato E, Furue A, Nawaz A, et al. CD206+ macrophage is an accelerator of endometriotic-like lesion via promoting angiogenesis in the endometriosis mouse model. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):853
 11. Akaeda S, Hirota Y, Fukui Y, Aikawa S, Shimizu-Hirota R, Kaku T, et al. Retinoblastoma protein promotes uterine epithelial cell cycle arrest and necroptosis for embryo invasion. *EMBO Rep*. 2021 Feb 3;22(2):

小児科学／発達教育学

教授

加藤 元博
高橋 尚人（小児・新生児集中治療部）

准教授

張田 豊、松井 彦郎

講師

犬塚 亮、神田 祥一郎、鹿嶋 晃平（総合周産期母子医療センター）

特任講師

佐藤 敦志、梶保 祐子、絹巻 暁子

助教

松岡 貴子、下田 木の実、内野 俊平、井上 毅信、設楽 佳彦、
向井 丈雄、伊藤 淳、渡邊 健太郎、田中 優、前澤 身江子、中野 嘉子、
林 健一郎、杉本 美紀、関口 昌央、田中 裕之、柿本 優、太田 英仁、
高橋 千恵、内田 要、木本 豪、日高 もえ、廣畑 晃司、大森 紹玄、
小川 陽介、白神 一博、加登 翔太、片山 有里子、小澤 由衣、
久世 崇史、益田 瞳、小林 真美、佐藤 要

特任助教

衣斐 恭介、野沢 永貴

（2022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22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、当教室は優れた小児科医を多数輩出し、わが国の小児医療・小児科学のさまざまな領域において、診療・研究・教育のすべての面で多大な貢献を果たしてきた。現在でも、日本全国の大学や研究機

関、高度専門医療センターなどで教室員が活躍している。

現在の小児科学教室のスタッフは教授2、准教授2、講師3、特任講師3、助教32、特任助教2および専攻医と大学院生から構成される。近年は毎年約20人の新たな小児科医が専攻医として当教室に加わり、2021年度には途中入局の医師も含め21名が入局した。

診療

小児科外来は他の医療機関等から患者紹介を受

けるとともに、専門的な外来診療を行っている。専門外来は血液・腫瘍、循環器、神経、腎臓、内分泌・代謝、新生児の各領域において常勤医が担当している。そのほか、非常勤医師による遺伝、呼吸器、アレルギーの専門外来が行われている。

保健学科家族看護学教室との協力のもと、造血幹細胞移植後の小児患者を対象とした「移植後フォローアップ外来」、基礎疾患を問わず中学生以上の小児慢性疾患患者を対象とした「成人移行期支援外来」を行っている。どちらとも看護師を含めた医療者と患者本人が、親の同席なしで面接することが特徴であり、患者が主体的に医療を受け自己管理をできるよう支援する役割を担っている。

小児病棟は小児総合医療施設の認定を受けており、2021年7月よりさらに増床された。入院B棟の2階3階に小児用の一般床が38床、2階南に Pediatric Intensive Care Unit (PICU) が12床、3階南には Neonatal Intensive Care Unit (NICU) が21床、Growing Care Unit (GCU) が36床で稼働を行なっている。

PICUは国立大学病院としてはわが国初の小児集中治療のユニットである。PICUでは高度医療の必要な先天性心疾患や、外科系の術後患者の管理のほかに、重症度や救急度の高い内科疾患に対しても多数対応しており、「東京都こども救命センター」として質の高い医療を提供している。

NICU/GCUは国立大学病院としては最大級規模の病床数を有し、超低出生体重児をはじめとする未熟児診療、先天性心疾患や小児外科疾患などを対象とした新生児外科診療、など重症度や専門性の高い症例の対応を多数行なっている。東京都・区中央部ブロックの総合周産期母子医療センターとして質の高い医療を提供する一方で、こどもや家族を中心に考える Family Centered Care にも取り組んでいる。

B棟2階3階の小児科一般病棟では、スタッフの持つ幅広い専門性と総合性を活かし、小児領域

の希少疾患から重症 common disease に至る幅広い疾患を対象とし診療を行っている。特に造血細胞移植や慢性心不全管理などの分野では、各地より紹介される症例に高度専門医療を提供している。また、複数の病態や社会的問題を抱えた小児症例に速やかに対応できるよう、専門領域の連携に加え関連部署とともに包括的な医療を提供する体制を整えている。また、2022年からはキメラ抗原受容体 T 細胞療法の提供施設としても認定を受けた。

これらの高度かつ広い領域の小児医療を提供するために、小児医療センターを設置し、小児科内の各専門領域の連携に加え、関連の診療科・部門・メディカルスタッフとともに、こどもたちの包括的な診療に取り組んでいる。

当院の入院患者には長期の入院が必要になる児も多く、入院中の身体的および精神的発達についても支援し、退院した後の生活に支障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ドナルド・マクドナルドハウス（東大ハウス）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、家族のつながりを維持する重要な時間を生み出している。

また、退院後の患者については外来でフォローアップするとともに地域の医療機関との連携をも

とに患者・家族のニーズに合った診療を提供している。

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、救急蘇生などのクルズスを行う。社会的情勢をふまえながら、対面とオンラインを組み合わせ、双方向性の実習を行う。

毎年5-6名の希望者にはM4 エレク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、個別の要望に合わせたプログラムにより、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、外来学習や健常児の定型発達を中心に小児科学を学ぶ。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

(https://sites.google.com/d/1EXrB_7WZBILzw9SooY3a4bm2MnNe_PbJ/p/1h3YBWtv_FcpVQy98dkUBfN1-4bdllkIRg/edit)。

研 究

血液・腫瘍グループは、小児血液疾患や小児がん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を行い、小児白血病や神経芽腫、肝芽腫、さらには小児特有の遺伝性腫瘍などの発症や臨床経過に関わる病態の基盤を

探索している。さらに、全ゲノム解析等実行計画の小児がん領域での中心としてプロジェクトを率いている。また、小児がんの臨床研究を行う日本小児がん研究グループの施設として小児がんの治療開発に貢献している。

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・代謝グループは、小児内分泌・代謝疾患において原因遺伝子の解析・探索およびモデル動物やiPS細胞などを用いた分子生物学的解析による発症機序の解明、小児の成長に関してマウスやヒト検体を用いたシングルセルRNA解析などによる成長版軟骨での pathway を解明する研究を行っている。

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、結節性硬化症などの疾患モデルマウス、ならびに胎内薬物曝露など環境負荷をかけた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、抗ウイルス薬の医師主導治験を行い、自然経過に比して聴力障害を改善できることを明らかにした。

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、新生児免疫寛容、自己免疫疾患母体から出生した児の免疫応答について解析し報告を行った。その他にも他大学と共同で行った母乳型脂質高含有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。

小児集中治療（PICU）グループは、重症疾患である生理学データを用いた、心拍変動解析・神経反射の定量化・脳血流調整能評価・脈波解析といった生体反応研究から、DWHを用いた医療安全研究・ベッドサイドデジタル眼底鏡開発・術後循環動体のエコー画像研究を行っている。

また、小児科学の視点から各領域を横断的につなぐ研究を精力的に実施している。複数の症候をもつ疾患に対してゲノム解析を積極的に実施し、未診断の疾患の病態の探索に取り組んでいる。

主要な出版物等

1. Kotajima-Murakami H, Hagihara H, Sato A, Hagino Y, Tanaka M, Katoh Y, Nishito Y, Takamatsu Y, Uchino S, Miyakawa T, Ikeda K. Exposure to GABAA Receptor Antagonist Picrotoxin in Pregnant Mice Causes Autism-Like Behaviors and Aberrant Gene Expression in Offspring. *Front Psychiatry*. 2022 Feb 3;13:821354. doi: 10.3389/fpsyt.2022.821354.
2. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Takahashi N, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged ≤ 2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan. *J Clin Med*. 2022 Jun 21;11(13):3582.
3. Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, Sato-Otsubo A, Tsujimoto SI, Ogata-Kawata H, Kawai T, Ishiwata K, Sakamoto M, Okamura K, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Moriyama T, Nishii R, Takahashi H, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Kinoshita A, Hino M, Imamura T, Hasegawa D, Nakazawa Y, Okuya M, Kakuda H, Takasugi N, Inoue A, Ohki K, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Sanada M, Kiyokawa N, Ohara A, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. NUDT15 variants confer high incidence of second malignancies in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021 Dec 14;5(23):5420-5428.
4. Nishii R, Mizuno T, Rehling D, Smith C, Clark BL, Zhao X, Brown SA, Smart B, Moriyama T, Yamada Y, Ichinohe T, Onizuka M, Atsuta Y, Yang L, Yang W, Thomas PG, Stenmark P, Kato M, Yang JJ. NUDT15 polymorphism influences the metabolism and therapeutic effects of acyclovir and ganciclovir. *Nat Commun*. 2021 Jul 7;12(1):4181.
5. Takeda N, Inuzuka R, Yagi H, Morita H, Ando M, Yamauchi H, Taniguchi Y, Porto KJ, Kanaya T, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Toda T, Ono M, Komuro I. Clinical Impact of Copy Number Variation on the Genetic Diagnosis of Syndromic Aortopathies. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Aug;14(4)
6. Nii M, Inuzuka R, Inai K, Shimada E, Shinohara T, Kogiso T, Ono H, Ootsuki S, Kurita Y, Takeda A, Hirono K, Takei K, Yasukochi S, Yoshikawa T, Furutani Y, Shinozaki T, Matsuyama Y, Senzaki H, Tokushige K, Nakanishi T. Incidence and Expected Probability of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma After Fontan Operation. *Circulation*. 2021 Dec 21;144(25):2043-2045.
7. Tomita H, Kim SH, Inuzuka R, Matsui H, Tachimori H, Kobayashi T, Kato A, Fujii T, Haishima Y, Okamoto Y, Sakoda H. Stent Implantation for Congenital Heart Diseases in Japan - Comprehensive Analysis From the Japanese Society of Congenital Interventional Cardiology Registry. *Circ J*.

2021 Aug 25;85(9):1517-1524.

8. Shitara Y, Kakiuchi S, Mukai T, Kashima K, Kato M, Takahashi N. Case Report: Treatment of Extremely Preterm Infants With Birthweight Below 300 g: Case Series. *Front Pediatr*. 2021 Dec 6;9:758683.
9. Shitara Y, Watanabe E, Takahashi N. A term infant with fetal giant meconium hydrocele caused by meconium peritonitis. *Pediatr Neonatol*. 2021 Jul;62(4):445-446.

小児外科学

教授

藤代 準

講師

吉田真理子 高澤慎也

助教

竹添豊志子 鈴木啓介 一瀬諒紀 筒野喬

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、小児外科患児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2、助教4、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 300 例の入院がある。手術症例でもっとも多いのは鼠径ヘルニアであるが、その他に神経芽腫、ウィルムス腫瘍などの小児悪性腫瘍、胆道閉鎖症、胆道拡張症などの胆道疾患、気管狭窄症、肺嚢胞症などの呼吸器外科疾患、新生児の消化管奇形、水腎症、膀胱尿管逆流症などの泌尿器科疾患などバラエティに富んでいる。

他施設の小児外科と較べて特記すべき点は、内視鏡手術（腹腔鏡手術・胸腔鏡手術）に積極的に取り組んでいることである。保険に収載されていない小児外科疾患に対しても、先進医療への申請をめざして様々な術式の開発を行なっている。一方で、重症心身障害児・神経難病疾患患児の外科的治療にも積極的に取り組み、患児の生活の質（Quality of Life : QOL）を改善するために内視鏡手術を駆使し、在宅療養の支援を行なっている。また、総合周産期母子医療センターとの協力により、出生前診断症例に対しては、出生前治療ならびに予定分娩による待機手術を行なっており、小児科（新生児科）との連携も確立している。

教 育

学部 M1、M2 の学生に対しては、研究室配属とフリークォーターでの指導を行なっている。臨床の現場に積極的に係わるように指導されており、

研究プロジェクトの一部を担当させ、実習の終わりに成果発表会を行なっている。また、M2 学生に対しては様々な小児外科疾患の臨床講義を、M4 学生には、5 日間の BSL で、1 回の手術見学、1 回の小児病院見学、5 回のクルーズを行っている。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、またクルーズにおいても、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) 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 274 : e599-e604, 2021. doi: 10.1097/SLA.0000000000003804.

- (2) Sunouchi T, Watanabe Y, Tomonaga K, Watanabe E, Ichijo C, Hoshino N, Suzuki K, Fujishiro J: Optimal treatment of pneumothorax in adolescents with Marfan syndrome. *J Pediatr Surg* 56 : 1103-1106, 2021. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.021.
- (3) Suzuki K, Komura M, Obana K, Komura H, Inaki R, Fujishiro J, Suzuki K, Nakayama Y: A new method of primary engineering of esophagus using orthotopic in-body tissue architecture. *J Pediatr Surg* 56 : 1186-1191, 2021. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.025.
- (4) 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* 25 : 1036-1044, 2021. doi: 10.1007/s11605-020-04544-3.
- (5) Konishi KI, Mizuochi T, Takei H, Yasuda R, Sakaguchi H, Ishihara J, Takaki Y, Kinoshita M, Hashizume N, Fukahori S, Shoji H, Miyano G, Yoshimaru K, Matsuura T, Sanada Y, Tainaka T, Uchida H, Kubo Y, Tanaka H, Sasaki H, Murai T, Fujishiro J, Yamashita Y, Nio M, Nittono H, Kimura A: A Japanese prospective multicenter study of urinary oxysterols in biliary atresia. *Sci Rep* 11 : 4986, 2021. Doi: 10.1038/s41598-021-84445-w.
- (6) Suzuki K, Fujishiro J, Ichijo C, Watanabe E, Tomonaga K, Sunouchi T, Watanabe Y: Prophylactic innominate artery transection to prevent tracheoinnominate artery fistula: a retrospective review of single institution experiences. *Pediatr Surg Int* 37 : 267-273, 2021. doi: 10.1007/s00383-020-04792-z.
- (7) Shinya Takazawa, Akira Nishi, Tetsuya Ishimaru, Masataka Takahashi, Tomohiro Sunouchi, Kenta Kikuchi, Ryota Koyama: Face and construct validity assessment of training models for intestinal anastomosis in low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 37 : 1765-1772, 2021. doi: 10.1007/s00383-021-04991-2.
- (8) Aiyoshi T, Masumoto K, Tanaka N, Sasaki T, Chiba F, Ono K, Jimbo T, Urita Y, Shinkai T, Takayasu H, Hitomi S: Optimal First-Line Antibiotic Treatment for Pediatric Complicated Appendicitis Based on Peritoneal Fluid Culture. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 24 : 510-517, 2021
- (9) Kanako Omata, Noriki Okada, Go Miyahara, Yuta Hirata, Yukihiro Sanada, Yasuharu Onishi, Shinya Fukuda, Hideki Kumagai, Alan K Lefor, Yasunaru Sakuma, Naohiro Sata: Peliosis Hepatis in a Child with X-Linked Myotubular Myopathy Treated with Living-Donor Liver Transplant: A Case Report. *Transplantation Proceeding* 53 : 1317-1321, 2021
- (10) Ogawa S, Nishihara M, Nakanishi T, Maeda T, Hirota S: A rare case of extraluminally pedunculated gastrointestinal stromal tumor with postoperative metastasis to pancreas. *J Surg Case Rep* 2021 : rjab422, 2021
- (11) C Ichijo, S Takami, K Suzuki, J Fujishiro, M Watanabe: Retroperitoneal lymphatic malformation causing scrotal swelling a useful diagnostic work-up with two-phase MRI to differentiate from scrotal lymphatic malformation or abdomino-scrotal hydrocele. *JPS case reports*, 64, 2021, 101701
- (12) Yamada K, Ishikawa T, Ohno E, Iida T, Suzuki H, Uetsuki K, Yashika J, Yoshikawa , Takami H, Inokawa Y, Uchida H, Kawashima H, Fujishiro M: Double common bile duct associated with pancreaticobiliary maljunction. *Nagoya Journal of Medical Science* 83 : 655-661, 2021
- (13) Amano H, Shirota C, Tainaka T, Sumida W, Yokota K, Makita S Takimoto A, Tanaka Y, Hinoki A, Kawashima H, Uchida H: Late postoperative complication of congenital

- biliary dilatation in pediatric patients: single-center experience of managing complications for over 20 years. *Surgery Today* 37 : 1675-1682, 2021
- (14) Yohei Sanmoto, Tetsuya Ishimaru, Kentaro Hyashi, Osamu Tomita, Koichi Oshima, Atsuko Nakazawa, Katuyoshi Koh, Hiroshi Kawashima: Sclerosing angiomatoid nodular transformation in a child. *Journal of Pediatric Surgery Case Report*. (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2021.101836>
- (15) Ishimaru T, Kawashima H, Hayashi K, Omata K, Sanmoto Y, Inoue M: Laparoscopically assisted anorectoplasty: Surgical procedures and outcomes: A literature review. *Asian J Endosc Surg* 14 : 335-345, 2021
- (16) Ishimaru T, Kawashima H, Hayashi K, Oiki H, Omata K, Sanmoto Y, Inoue M: A Comparison of Sexual Function in Male Patients with Anorectal Malformations Between the Conventional and Laparoscopic Approaches. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 31 : 1420-1423, 2021
- (17) M Takahashi, Y Kanamori, T Kobayashi, M Kobayashi, K Tsukamoto, S Yamagishi, R Furugane, M Kutsukake, T Mori, M Kano, A Yoneda, Y Ito, A Fujino: "Triple duodenal obstruction" complicated with intestinal malrotation and several cardiovascular malformations. *JPS case reports*. 2021; 75: 102078.
- (18) 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* 274 : 324-330, 2021. doi: 10.1097/SLA.0000000000003500.
- (19) Patregnani JT*, Fujiogi M*, Camargo CA, Brooks BA, Hoptay CE, Mansbach JM, Teach SJ, Freishtat RJ, Hasegawa K: Serum Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Infants With Bronchiolitis: Associations With Acute Severity and Recurrent Wheeze. *Clin Infect Dis* 73 : e2665-e2672, 2021. doi: 10.1093/cid/ciaa1700. * J. T. P. and M. F. contributed equally to this work
- (20) Fujiogi M, Camargo CA Jr, Raita Y, Zhu Z, Celedón JC, Mansbach JM, Spergel JM, Hasegawa K: Integrated associations of nasopharyngeal and serum metabolome with bronchiolitis severity and asthma: A multicenter prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 32 : 905-916, 2021. doi: 10.1111/pai.13466.
- (21) Fujiogi M, Camargo CA Jr, Raita Y, Toivonen L, Freishtat RJ, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K: Association of endemic coronaviruses with nasopharyngeal metabolome and microbiota among infants with severe bronchiolitis: a prospective multicenter study. *Pediatr Res* 89 : 1594-1597, 2021. doi: 10.1038/s41390-020-01154-2.
- (22) Hayashi K, Ishimaru T, Lee J, Hirai S, Ooke T, Hosokawa T, Omata K, Sanmoto Y, Kakihara T, Kawashima H: Identification of Appendicitis Using Ultrasound with the Aid of Machine Learning. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021 Nov 5. doi: 10.1089/lap.2021.0318.

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、東浩太郎

助教

亀山祐美、矢可部満隆、七尾道子、加瀬義高、山田容子

ホームページ <http://geriatrics.umin.jp/>

沿革と組織の概要

当教室は昭和 37 年本邦で初の老年病学教室として発足した。医学部附属病院診療科再編成に伴い、当診療科の呼称を、平成 10 年 4 月、老人科より「老年病科」に改めた。当教室は、診療部門としての診療科、および教育部門としての大学院講座の双方を担当している。

診療科としての老年病科は内科診療部門に属している。老年病科は教授 1、准教授 1、講師 3、助教 5、大学院生 11 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

診療科としての老年病科は、内科診療部門に属している。外来は、毎日午前・午後 3 名の医師が内科診療フロアにて 3 つの診療室 (207, 208, 209) を利用して診療をおこなっている。初診の患者さんも随時、受け付けている。専門外来として、物

忘れ外来、女性総合外来、骨粗鬆症外来、高齢者息切れ外来 (COPD 外来)、睡眠時無呼吸症候群外来、フレイル・サルコペニア外来があり、セカンドオピニオン外来として、多剤併用 (ポリファーマシー) の相談を受け付けている。病棟では入院棟 A 13 階北フロアを中心に、約 10 床で入院を管理している。

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。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も関わっている。

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」だけではなく、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

人類が直面している未曾有の超高齢社会において、健康寿命を延伸し、皆が幸せに暮らせる社会を高齢者医療の面から実現できるよう、幅広い

テーマにおける疫学研究、臨床研究、基礎研究を展開している。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
- 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
- 19) エンドオブライフ期の医療・ケアの提供に関する観察研究
- 20) フレイルの転帰に関する観察研究
- 21) 代謝性疾患と肺の加齢に関する臨床研究

英文原著論文

1. Akishita M, Suzuki S, Inoue H, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Koretsune Y, Okumura K, Shimizu W, Tsutsui H, Toyoda K, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Teramukai S, Kimura T, Morishima Y, Takita A, Yamashita T. Frailty and outcomes in older adults with non-valvular atrial fibrillation from the ANAFIE registry. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022 Jul-Aug;101:104661. doi: 10.1016/j.archger.2022.104661.
2. Azuma K, Ikeda K, Suzuki T, Aogi K, Horie-Inoue K, Inoue S. TRIM47 activates NF- κ B signaling via PKC- ϵ /PKD3 stabilization and contributes to endocrine therapy resistance in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Aug 31;118(35):e2100784118. doi: 10.1073/pnas.2100784118.
3. Azuma K, Osuka Y, Kojima N, Sasai H, Kim H, Inoue S. Association of Vitamin K Insufficiency With Cognitive Dysfunction in Community-Dwelling Older Adults. *Front Nutr*. 2022 Jan 31;8:811831. doi: 10.3389/fnut.2021.811831. eCollection 2021.
4. Cherbuin N, Iijima K, Kalula S, Malhotra R, Rasmussen L, Chan A, Lafortune L, Harper S, Zheng X, Lindeman D, Walsh E, Hussain R, Burns R, Kristiansen M, Sugawara I, Son BK, Tanaka T, Buckner S, Hoffman J, Combrinck M. SOCIETAL NEED FOR INTERDISCIPLINARY AGEING RESEARCH An International Association of Research Universities “Ageing, Longevity, and Health” Stream (IARU-ALH) position statement. *Biomed Hub*. 2021;6:42-47.
5. Fitriana I, Setiati S, Rizal EW, Istanti R, Rinaldi I, Kojima T, Akishita M, Azwar MK. Malnutrition and depression as predictors for 30-day unplanned readmission in older patient: a prospective cohort study to develop 7-point scoring system. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):256.
6. Gong Q, Ishii M, Numata O, Xie W, Hirata T. Utility of a shortened Hasegawa Dementia Scale Revised questionnaire to rapidly screen and diagnose Alzheimer's disease. *Aging Med*. 2021 Jun 8;4(2):109-114. doi: 10.1002/agm2.12152. eCollection 2021.
7. Hamada S, Kojima T, Hattori Y, Maruoka H, Ishii S, Okochi J, Akishita M. Use of psychotropic drugs and drugs with anticholinergic properties among residents with dementia in intermediate care facilities for older adults in Japan: a cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(4):e045787.
8. Handa N, Mitsutake S, Ishizaki T, Nakabayashi T, Akishita M, Tamiya N, Yoshie S, Iijima K. Associations of coprescribed medications for chronic comorbid conditions in very old adults with clinical dementia: a retrospective cohort study using insurance claims data. *BMJ Open*. 2021;11:e043768. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043768. PMID: 34266835; PMCID: PMC8286766.
9. Iijima K, Arai H, Akishita M, Endo T, Ogasawara K, Kashihara N, Hayashi K. Y, Yumura W, Yokode M, Ouchi Y. Toward the development of a vibrant, super-aged society: The future of medicine and society in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2021.5 doi: 10.1111/ggi.14201
10. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, Tamaki J, Ishii S, Okimoto N, Kamiya K, Ogawa S. Delayed initiation of anti-osteoporosis medications increases subsequent hip and vertebral fractures in patients on long-term glucocorticoid therapy: a nationwide health insurance claims database study in Japan. *Bone*. 2022 Mar 26:116396. doi: 10.1016/j.bone.2022.116396. Online ahead of print.
11. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, Tamaki J, Ishii S, Okimoto N, Ogawa S. Guideline adherence

- by physicians for management of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japan: a nationwide health insurance claims database study. *Osteoporosis Int.* 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00198-021-06265-y. Online ahead of print.
12. Ishii M, Yamaguchi Y, Hamaya H, Iwata Y, Takada K, Ogawa S, Imura M, Akishita M. Influence of oral health on frailty in patients with type 2 diabetics aged 75 years or older. *BMC Geriatr.* 2022 Feb 19;22(1):145. doi: 10.1186/s12877-022-02841-x.
 13. Ito T, Mori T, Takahashi H, Shimafuji N, Iijima K, Yoshie S, Tamiya N. Prevention services via public long-term care insurance can be effective among a specific group of older adults in Japan. *BMC Health Services Research.* 2021;5 21:531 <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06495-0>
 14. Iwasaki M, Ohara Y, Motokawa K, Hayakawa M, Shirobe M, Edahiro A, Watanabe Y, Awata S, Okamura T, Inagaki H, Sakuma N, Obuchi S, Kawai H, Ejiri M, Ito K, Fujiwara Y, Kitamura A, Nofuji Y, Abe T, Iijima K, Tanaka T, Son BK, Shinkai S, Hirano H. Population-based reference values for tongue pressure in Japanese older adults: a pooled analysis with over 5,000 participants. *J Prosthodont Res.* 2022 Jan 27. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_21_00272. Online ahead of print.
 15. Jung HW, Lim WS, Cesari M, Auyeung TW, Kojima T, Ga H, Cameron ID, Lim JY. Challenges and Opportunities for Academic Journals to Serve the Older Population in Western Pacific Region. *Ann Geriatr Med Res.* 2021;25(4):231-236.
 16. Kazawa K, Akishita M, Ikeda M, Iwatsubo T, Ishii S. Experts' perception of support for people with dementia and their families during the COVID-19 pandemic. *Geriatr Gerontol Int.* 2022 Jan;22(1):26-31. doi: 10.1111/ggi.14307.
 17. Kikuchi K, Tatebe T, Sudo Y, Yokoyama M, Kidana K, Chiu YW, Takatori S, Arita M, Hori Y, Tomita T. GPR120 signaling controls amyloid- β degrading activity of matrix metalloproteinases. *Journal of Neuroscience.* 2021;41(28):6173-6185.
 18. Konno D, Ikegaya Y, Sasaki T. Weak representation of awake/sleep states by local field potentials in aged mice. *bioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2021.10.13.464191>, 2021.
 19. Konno D, Nishimoto S, Suzuki T, Ikegaya Y, Matsumoto N. Multiple states in ongoing neural activity in the rat visual cortex. *PLoS One.* 16(8): e0256791., 2021.
 20. 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.* 36:33-40,2021.
 21. Mori T, Wakabayashi H, Kishima M, Itoda M, Fujishima I, Kunieda K, Ohno T, Shigematsu T, Oshima F, Ogawa N, Nishioka S, Momosaki R, Shimizu A, Saito Y, Yamada M, Ogawa S. Association between inflammation and functional outcome in patients with sarcopenic dysphagia. *J. Nutr Health Aging.* 2022 Mar 30. Online ahead of print.
 22. Mori T, Wakabayashi H, Ogawa N, Fujishima I, Oshima F, Itoda M, Kunieda K, Shigematsu T, Nishioka S, Tohara H, Yamada M, Ogawa S. The mass of the geniohyoid muscle is associated with maximum tongue pressure and tongue area in patients with sarcopenic dysphagia. *J. Nutr Health Aging.* 25:356-360,2021.
 23. Nakamura M, Okajima K, Matsumoto Y, Tanaka T, Iijima K, Nihei M. Effectiveness of Continuous Grip Strength Measurement using Social Assistive Robots on Older adults at Home. *Journal of Robotics and*

- Mechatronics*. 33(4):719-729. doi: 10.20965/jrm.2021.p0719
24. Nakatoh S, Fujimori K, Ishii S, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Insufficient increase in bone mineral density testing rates and pharmacotherapy after hip and vertebral fracture: Analysis from National Database of Health Insurance Claims in Japan. *Arch Osteoporos*. 16:130,2021.
 25. Nakatoh S, Fujimori K, Ishii S, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Insufficient persistence of and adherence to osteoporosis pharmacotherapy: Analysis from National Database of Health Insurance Claims in Japan. *Arch Osteoporos*. 16:131,2021.
 26. Nakatoh S, Fujimori K, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Insufficient persistence and adherence to osteoporosis pharmacotherapy in Japan. *J Bone Miner Metab*. 39:501-509, 2021.
 27. Ogawa N, Wakabayashi H, Mori T, Fujishima I, Oshima F, Itoda M, Kunieda K, Shigematsu T, Nishioka S, Tohara H, Ohno T, Nomoto A, Shimizu A, Yamada M, Ogawa S. Digastric muscle mass and intensity in older patients with sarcopenic dysphagia by ultrasonography. *Geriatr Gerontol Int*. 21:14-19, 2021.
 28. Ogura T, Azuma K, Sato J, Kinowaki K, Takayama KI, Takeiwa T, Kawabata H, Inoue S. OCT1 Is a Poor Prognostic Factor for Breast Cancer Patients and Promotes Cell Proliferation via Inducing NCAPH. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 25;22(21):11505. doi: 10.3390/ijms222111505.
 29. Ogura T, Azuma K, Takeiwa T, Sato J, Kinowaki K, Ikeda K, Kawabata H, Inoue S. TRIM39 is a poor prognostic factor for patients with estrogen receptor-positive breast cancer and promotes cell cycle progression. *Pathol Int*. 2022 Feb;72(2):96-106. doi: 10.1111/pin.13190.
 30. Okamoto S, Ishii M, Hibi S, Akishita M, Yamaguchi Y. Breathing irregularities before sleep onset on polysomnography in patients with heart diseases. *Sleep Breath*. 2022 Jun; 26(2):605-612. doi: 10.1007/s11325-021-02403-2.
 31. Sato J, Azuma K, Kinowaki K, Ikeda K, Ogura T, Takazawa Y, Kawabata H, Kitagawa M, Inoue S. Combined Use of Immunoreactivities of RIG-I with Efp/TRIM25 for Predicting Prognosis of Patients With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Oct; 21(5):399-407.e2. doi: 10.1016/j.clbc.2020.12.001.
 32. Sawada M, Kubota N, Sekine R, Yakabe M, Kojima K, Umeda-Kameyama Y, Akishita M, Ogawa S. Sex-related differences in the effects of nutritional status and body composition on functional disability in the elderly. *PLOS ONE*. 16:e0246276,2021.
 33. Shibasaki K, Asahi T, Kuribayashi M, Tajima Y, Marubayashi M, Iwama R, Akishita M, Ogawa S. Potential prescribing omissions of anti-osteoporosis drugs is associated with rehabilitation outcomes after fragility fracture: Retrospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 May;21(5):386-391. doi: 10.1111/ggi.14145.
 34. Shirobe M, Watanabe Y, Tanaka T, Hirano H, Kikutani T, Nakajo K, Sato T, Furuya J, Minakuchi S, Iijima K. Effect of an Oral Frailty Measures Program on Community-Dwelling Elderly People: A Cluster-Randomized Controlled Trial, *Gerontology*, 2022; 68(4):377-386. doi: 10.1159/000516968.
 35. Son BK, Akishita M, Yamanaka T, Toyoshima K, Tanaka T, Suthutvoravut U, Iijima K. Association between inflammatory potential of the diet and sarcopenia/its components in community-dwelling older Japanese men. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;97:104481. doi:

- 10.1016/j.archger.2021.104481.
36. Son BK, Imoto T, Inoue T, Nishimura T, Tanaka T, Iijima K. Social detachment influenced muscle mass and strength during the COVID-19 pandemic in Japanese community-dwelling older women. *J Frailty Aging*. 2022;11(2):231-235. doi: 10.14283/jfa.2022.4.
37. Takamatsu K, Tanaka J, Katada R, Azuma K, Takakura I, Aota K, Kamatani T, Shiota T, Inoue S, Mishima K. Aging-associated stem/progenitor cell dysfunction in the salivary glands of mice. *Exp Cell Res*. 2021 Dec 1;409(1):112889. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112889.
38. Tamiya H, Yasunaga H, Hosoi T, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Akishita M, Ogawa S. Association between protein intake and mortality in older patients receiving parenteral nutrition: a retrospective observational study. *Am J Clin Nutr*. 2021 Sep 28:nqab292. doi: 10.1093/ajcn/nqab292.
39. Tanaka T, Hirano H, Ohara Y, Nishimoto M, Iijima K. Oral Frailty Index-8 in the risk assessment of new-onset oral frailty and functional disability among community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. May-Jun 2021; 94: 104340. doi: 10.1016/j.archger.2021.104340.
40. Tanaka T, Son BK, Iijima K. Poor health behaviors among housebound Japanese community-dwelling older adults due to prolonged self-restraint during the first COVID-19 pandemic: A cross-sectional survey. *J Frailty Aging* 2022 Mar 17: 1–5. doi: 10.14283/jfa.2022.20.
41. Tanaka T, Son BK, Lyu W, Iijima K. Impact of social engagement on the development of sarcopenia among community-dwelling older adults: A Kashiwa cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. First published: 23 March 2022 <https://doi.org/10.1111/ggi.14372>
42. Wakabayashi H, Kishima M, Itoda M, Fujishima I, Kunieda K, Ohno T, Shigematsu T, Oshima F, Mori T, Ogawa N, Nishioka S, Momosaki R, Yamada M, Ogawa S. Prevalence of hoarseness and its association with severity of dysphagia in patients with sarcopenic dysphagia. *J. Nutr Health Aging*. 26:266-271,2022.
43. Yakabe M, Shibasaki K, Hosoi T, Matsumoto S, Hoshi K, Akishita M, Ogawa S. Effectiveness of the Questionnaire for Medical Checkup of Old-Old (QMCOO) to diagnose frailty in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2022 Feb;22(2): 127-131. doi: 10.1111/ggi.14328.
44. Yamada Y, Kojima T, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S, Eto M, Akishita M. Outcomes of anticoagulant prescribing for older patients with atrial fibrillation depends on disability level provided by long-term care insurance. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;96:104434.
45. Yamamoto H, Sazuka M, Ishibashi M, Nogimori C, Takada K, Hamaya H, Yamada H, Awata. DASC-21: a novel geriatric assessment for discriminating best supportive care in older patients with inoperable advanced non-small cell lung cancer. *S.Jpn J Clin Oncol*. 2021 Nov 1; 51(11):1628-1635.
46. Yamamoto K, Akasaka H, Yasunobe Y, Shimizu A, Nomoto K, Nagai K, Umegaki H, Akasaki Y, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Ohishi M, Akishita M, Takami Y, Rakugi H; Cherry Study Group. Clinical characteristics of older adults with hypertension and unrecognized cognitive impairment. *Hypertens Res*. 2022;45:612-619. doi: 10.1038/s41440-022-00861-z.
47. Yamasaki T, Ikawa F, Hidaka T, Kuwabara M, Matsuda S, Ozono I, Chiku M, Kitamura N, Hamano T, Akishita M, Yamaguchi S, Tomimoto H, Suzuki M. Prevalence and risk

-
- factors for brain white matter changes in young and middle-aged participants with Brain Dock (brain screening): a registry database study and literature review. *Aging (Albany NY)*. 2021;13:9496-9509. doi: 10.18632/aging.202933.
48. Yoshizawa Y, Tanaka T, Takahashi K, Mahiro Fujisaki-Sueda-Sakai M, Son BK, Iijima K. Impact of Health Literacy on the Progression of Frailty after Four Years among Community-dwelling Older Adults. *Int J Env Res Pub Health*. 2022;19(1): 394. doi: 10.3390/ijerph19010394.

呼吸器外科学

教授

中島 淳

准教授

佐藤 雅昭（臓器移植医療センター）

助教

北野 健太郎、此枝 千尋、長野 匡晃、中尾 啓太、大利 亮太

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。

抗結核薬の出現のために肺結核の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、第二次大戦後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、胸部外科学講座は1995年から臓器病態外科学講座の心臓外科学分野と呼吸器外科学分野に改組された。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6名（中島・佐藤・北野・此枝・長野・中尾）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、2020年の死因統計では、死亡総数137万人のうち悪性新生物による死亡は約39万人であるが、気管・気管支及び肺の悪性新生物によって7.6万人が死亡している。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である。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。2021年1月からはDa Vinciを用いたロボット支援手術を用いてさらに精細な内視鏡手術を開始した。

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2020年末までに658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、2021年度末までに113例の肺移植治療(脳死肺移植89名、生体肺移植24名)を行った。

教育

6名の教員および3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（2021）

英文論文

著書

1. Konoeda C, Sato M, Nagayama K, Nakajima J. Simultaneous single lobar lung transplantation and contralateral lung volume reduction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021; 59(6):1342-1344
2. Shiono S, Matsutani N, Hashimoto H, Yamauchi Y, Matsuguma H, Mun M, Kuroda H, Funai K, Nakajima J, Kawamura M; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Prospective study of recurrence at the surgical margin after wedge resection of pulmonary metastases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 69(6):950-959
3. Hirata T, Koga K, Taniguchi F, Takazawa N, Honda R, Tanaka T, Kurihara M, Nakajima J, Yoshimura K, Kitade M, Narahara H, Kitawaki J, Harada T, Katabuchi H, Horie S, Osuga Y. National survey of bladder endometriosis cases in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021; 47(4):1451-1461
4. Yanagie H, Fujino T, Yanagawa M, Terao T, Imagawa T, Fujihara M, Morishita Y, Mizumachi R, Murata Y, Dewi N, Ono Y, Ikushima I, Seguchi K, Nagata M, Nonaka Y, Furuya Y, Hisa T, Nagasaki T, Arimori K, Nakashima T, Sugihara T, Kakimi K, Ono M, Nakajima J, Eriguchi M, Higashi S, Takahashi H. Tumor Growth Suppression With Novel Intra-arterial Chemotherapy Using Epirubicin-entrapped Water-in-oil-in-water Emulsion In Vivo 2021; 35(1):239-248
5. Yoshiyasu N, Sato M, Konoeda C, Nakajima J. Management of partial anomalous pulmonary venous return in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112(2):e95-e97
6. Iida T, Sato M, Nakajima J. Resection of

- clustered arteriovenous malformations to avoid lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112(4):e253-e256
7. Shiiya H, Nakajima J, Date H, Chen-Yoshikawa TF, Tanizawa K, Handa T, Oto T, Otani S, Shiotani T, Okada Y, Matsuda Y, Shiraishi T, Moroga T, Minami M, Funaki S, Chida M, Yoshino I, Hatachi G, Uemura Y, Sato M. Outcomes of lung transplantation for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Surg Today.* 2021; 51(8):1276-1284.
 8. Yoshiyasu N, Sato M, Urushiyama H, Aoyama A, Date H, Nakajima J. Familial interstitial pneumonia revealed after living-donor lobar lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112(5):e365-e368
 9. Nobori Y, Sato M, Morota M, Shinohara Y, Yoshida D, Karasaki T, Kitano K, Nakajima J. Lung autotransplantation for bronchial necrosis after radiotherapy: a case report. *Surg Case Rep.* 2021; 7(1):79
 10. Yoshiyasu N, Sato M, Konoeda C, Nakajima J. Pediatric living-donor lobar lung transplantation in postpneumonectomy-like anatomy caused by pulmonary hypoplasia with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Transplant.* 2021; 21(10):3461-3464
 11. Nobori Y, Sato M, Hirata Y, Yamauchi H, Konoeda C, Kitano K, Nakajima J. Intrabronchial migration of hemostatic agent through a bronchial fistula after lung transplantation: a case report. *Surg Case Rep.* 2021; 7(1):116.
 12. Yoshiyasu N, Sato M, Nakajima D, Tomioka Y, Watanabe Y, Shiraishi T, Funaki S, Maeda S, Tomoshige K, Nakajima T, Tsuchiya T, Sugimoto S, Yoshino I, Nagayasu T, Chida M, Minami M, Okada Y, Toyooka S, Date H, Nakajima J. Current status of inhaled nitric oxide therapy for lung transplantation in Japan: a nationwide survey. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 69(10):1421-1431
 13. Nagayama K, Kitano K, Yoshiyasu N, Nakajima J. Lobectomy for lung cancer in a patient with Fontan circulation: A case report. *JTCVS Tech.* 2021; 6:163-165
 14. Yoshiyasu N, Sato M, Anraku M, Ichiba S, Nakajima J. Lung transplant after long-term veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2021; 16(1):246.
 15. Yanagie H, Yanagawa M, Morishita Y, Shinohara A, Dewi N, Nonaka Y, Furuya Y, Mizumachi R, Murata Y, Nakamura H, Suzuki M, Sakurai Y, Tanaka H, Masunaga S, Ono K, Sugihara T, Nashimoto M, Yamauchi H, Ono M, Nakajima J, Takahashi H. Suppression of Tumor Growth in a Rabbit Hepatic Cancer Model by Boron Neutron Capture Therapy With Liposomal Boron Delivery Systems. *In Vivo.* 2021; 35(6):3125-3135
 16. Sun C, Nagaoka K, Kobayashi Y, Nakagawa H, Kakimi K, Nakajima J. Neoantigen Dendritic Cell Vaccination Combined with Anti-CD38 and CpG Elicits Anti-Tumor Immunity against the Immune Checkpoint Therapy-Resistant Murine Lung Cancer Cell Line LLC1. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21):5508
 17. Sun C, Anraku M, Nakajima J. ASO Author Reflections: An Evolving Skeletal Muscle Profiling-Towards Precise Host Phenotype and Prognostic Stratification in Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(3):1825-182
 18. Maeda Y, Wada H, Sugiyama D, Saito T, Irie T, Itahashi K, Minoura K, Suzuki S, Kojima T, Kakimi K, Nakajima J, Funakoshi T, Iida S, Oka M, Shimamura T, Doi T, Doki Y, Nakayama E, Ueda R,

- Nishikawa H. Depletion of central memory CD8⁺ T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. *Nat Commun.* 2021; 12(1):7280
19. Saito T, Kurose K, Kojima T, Funakoshi T, Sato E, Nishikawa H, Nakajima J, Seto Y, Kakimi K, Iida S, Doki Y, Oka M, Ueda R, Wada H. Phase Ib study on the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in advanced solid tumors. *Nagoya J Med Sci.* 2021; 83(4):827-840
20. Nagano M, Kohsaka S, Hayashi T, Ueno T, Kojima S, Shinozaki-Ushiku A, Morita S, Tsuda M, Tanaka S, Shinohara T, Omori Y, Sugaya F, Kato H, Narita Y, Nakajima J, Suzuki K, Takamochi K, Mano H. Comprehensive molecular profiling of pulmonary pleomorphic carcinoma. *NPJ Precis Oncol.* 2021
20. Nagano M, Kohsaka S, Hayashi T, Ueno T, Kojima S, Shinozaki-Ushiku A, Morita S, Tsuda M, Tanaka S, Shinohara T, Omori Y, Sugaya F, Kato H, Narita Y, Nakajima J, Suzuki K, Takamochi K, Mano H. Comprehensive molecular profiling of pulmonary pleomorphic carcinoma. *NPJ Precis Oncol.* 2021
21. Tian D, Shiiya H, Sato M, Nakajima J. Tumor Maximum Area May Determine the Survival Outcomes of Patients with Thymic Epithelial Tumors. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(4):2078-2085
22. Tian D, Yan HJ, Nakajima J. ASO Author Reflections: Tumor Maximum Area is Better for Representing Tumor Size in Thymic Epithelial Tumors. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(4):2086-2087
23. Tian D, Nakajima J. Reply to "Euclidean Geometry Versus Metabolic Biochemistry in the Prognostic Evaluation of the Thymic Epithelial Tumours". *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(7):4060-4061
24. Konoeda C, Sato M, Hirata Y, Nakajima J. Native Lung Pulmonary Artery Banding After Single-Lung Transplant for Obliterative Bronchiolitis. *Ann Thorac Surg.* 2021;111(4):e253-e255.
25. Yanagiya M, Kitano K, Yotsumoto T, Asahina H, Nagayama K, Nakajima J. Transplantation of Bioengineered Lungs Created From Recipient-Derived Cells Into a Large Animal Model. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 33(1):263-271

和文論文

1. 此枝千尋、北野健太郎、中島淳。分子標的治療薬中の非小細胞肺癌に対する外科手術の意義。 *癌の臨床* 2021; 65(5): 477-481
2. 此枝千尋、中島淳。肺移植と臨床検査。 *臨床検査* 2011; 65(12): 1276-1281
3. 天尾 理恵, 安樂 真樹, 佐藤 雅昭, 波多野 将, 牧 尚孝, 根本 真理子, 遠藤 美代子, 中島 淳, 篠田 裕介, 芳賀 信彦。肺高血圧患者の肺移植前後の現状と課題。 *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2012; 30(1): 65-70

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

嶋田正吾、安藤政彦

助 教

井戸田佳史、小前兵衛、柴田深雪、星野康弘、堯天孝之、八鍬一貴

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月に動脈管開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。手術は月曜日から金曜日まで毎日行われ、2例並列で手術を行うことが多い。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。

2021年度の主要心臓大血管手術数は、新型コロナウイルス感染症の影響で約380例と例年に比べて減少傾向にある。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は安定しており、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10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200例以上実施した。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2022年3月までに小児15例を含む心臓移植176例（国内第1位）を成功裏に施行した。これと並行して、重症心不全の治療に欠かせない人工心臓治療を2022年3月までに398例（うち、植込み型262例：国内第2位）に行い、国内トップクラス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内容的な内容としている。

卒後初期臨床研修では外科研修を担当しており、基本的な外科手技・術後管理に加えて、成人心疾患、胸部大動脈疾患、先天性心疾患各グループで疾患の基本から、手術手技、呼吸・循環管理にいたるまで学ぶことができるプログラムを組んでいる。

新専門医制度が導入されたが、心臓血管外科専門研修を目指す場合は原則的にはまず卒後 3～5 年目に東京大学医学部附属病院外科系研修プログラム参加関連病院で一般外科を中心に豊富な幅広い経験を蓄積して 6 年目に外科専門医の資格を取得する。6 年目に心臓血管外科専門プログラムを専攻し、卒後 9～10 年を目途に心臓血管外科専門医を取得できるようにトレーニングプログラムを作成している。学位の取得を目指す場合には、外科専門医取得後に大学院生として臨床におけるニーズを視野においた研究を行う。

研 究

心臓、大血管に関する基礎的ならびに臨床的研究を行っている。基礎研究は、日常の臨床業務の中で生じた疑問を解決するために着想されることが多く、臨床的応用を常に視野に入れて進められている。日本の心臓外科の歴史を作ってきた当教室には数多くの臨床データがあり、また、現在は心臓移植、補助人工心臓装着、同種心臓弁・血管移植術、大動脈弁温存基部置換術、経カテーテル弁置換術、ステントグラフト治療などの高度医療を積極的に推進している。これらのデータ解析に

基づく臨床研究・学会発表も枚挙に暇がない。研究成果の発表は、国内学会にとどまらず、主要な国際学会でも数多く行われている。また、発表論文も多数あり、そのうちの一部を最後に挙げてある。毎月 1 回リサーチミーティングが持たれ、研究の進行状況の報告や研究内容についての活発な議論が行われている。

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および機械的循環補助の研究、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. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Ishida J, Ishii S, Narita K, Endo M, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Association between infectious event and de novo malignancy after heart transplantation. *Heart Vessels*. 2021 Apr; 36 (4): 499-508. PMID: 33140148.
2. Kohno H, Matsumiya G, Sawa Y, Fukushima N, Saiki Y, Shiose A, Ono M. Can the intermittent low-speed function of left ventricular assist device prevent aortic insufficiency? *J Artif Organs*. 2021 Jun; 24(2): 191-198. PMID: 33420874.
3. Tsuji M, Amiya E, Bujo C, Hara T, Saito A, Minatsuki S, Maki H, Ishida J, Hosoya Y, Hatano M, Imai H, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Carbon Monoxide Diffusing Capacity Predicts Cardiac Readmission in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device

- Implantation in Japan. *ASAIO J.* 2021 Oct 1;67(10):1111-1118. PMID: 33470633.
4. Goto H, Komae H, Sekine H, Homma J, Lee S, Yokota T, Matsuura K, Someya T, Ono M, Shimizu T. Continuous measurement of surface electrical potentials from transplanted cardio-myocyte tissue derived from human-induced pluripotent stem cells under physiological conditions in vivo. *Heart Vessels.* 2021 Jun;36(6):899-909. PMID: 33683408.
 5. Yanagie H, Yanagawa M, Morishita Y, Shinohara A, Dewi N, Nonaka Y, Furuya Y, Mizumachi R, Murata Y, Nakamura H, Suzuki M, Sakurai Y, Tanaka H, Masunaga S, Ono K, Sugihara T, Nashimoto M, Yamauchi H, Ono M, Nakajima J, Takahashi H. Suppression of Tumor Growth in a Rabbit Hepatic Cancer Model by Boron Neutron Capture Therapy With Liposomal Boron Delivery Systems. *In Vivo.* 2021 Nov-Dec; 35(6): 3125-3135. PMID: 34697143
 6. Chang D, Fan T, Gao S, Jin Y, Zhang M, Ono M. Application of mesenchymal stem cell sheet to treatment of ischemic heart disease. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Jul 7;12(1):384. PMID: 34233729
 7. Shimamura J, Nishinaka T, Mizuno T, Tsukiya T, Inatomi A, Kobayashi F, Katagiri N, Takewa Y, Nishimura T, Ono M, Tatsumi E. Assessment of ocular blood flow in continuous-flow ventricular assist device by laser speckle flowgraphy. *J Artif Organs.* 2021 Dec;24(4):419-424. PMID: 33825101.
 8. Takeda N, Inuzuka R, Yagi H, Morita H, Ando M, Yamauchi H, Taniguchi Y, Porto KJ, Kanaya T, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Toda T, Ono M, Komuro I. Clinical Impact of Copy Number Variation on the Genetic Diagnosis of Syndromic Aortopathies. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Aug; 14(4): e003458. PMID: 34325513.
 9. Yakuwa K, Miyaji K, Kitamura T, Miyamoto T, Ono M, Kaneko Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic factor of prolonged pleural effusion after pediatric cardiac surgery. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2021 Apr 19; 10: 20480040211009438. doi: 10.1177/20480040211009438. PMID: 34262699
 10. Kinugawa K, Sakata Y, Ono M, Nunoda S, Toda K, Fukushima N, Shiose A, Oishi S, Yumino D, Imamura T, Endo M, Hori Y, Kashiwa K, Aita K, Kojin H, Tejima Y, Sawa Y. Consensus Report on Destination Therapy in Japan - From the DT Committee of the Council for Clinical Use of Ventricular Assist Device Related Academic Societies. *Circ J.* 2021 Sep 24; 85(10): 1906-1917. PMID: 34433758.
 11. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Ishida J, Tsuji M, Kakuda N, Narita K, Saito A, Yagi H, Ando M, Shimada S, Kimura M, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Long-Term renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: A single center study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021 Nov 1;37, PMID: 34765720
 12. Ikeda N, Yamamoto H, Taketomi A, Hibi T, Ono M, Niikura N, Sugitani I, Isozumi U, Miyata H, Nagano H, Unno M, Kitagawa Y, Mori M. The impact of COVID-19 on surgical procedures in Japan: analysis of data from the National Clinical Database. *Surg Today.* 2022 Jan; 52(1): 22-35. PMID: 34783905.
 13. Aoyama G, Zhao L, Zhao S, Xue X, Zhong Y, Yamauchi H, Tsukihara H, Maeda E, Ino K, Tomii N, Takagi S, Sakuma I, Ono M, Sakaguchi T. Automatic Aortic Valve Cusps Segmentation from CT Images Based on

- the Cascading Multiple Deep Neural Networks. *J Imaging*. 2022 Jan 14;8(1):11. doi: 10.3390/jimaging8010011. PMID: 35049852.
14. Terakawa K, Yamauchi H, Lee Y, Ono M. A Novel Knitted Polytetrafluoroethylene Patch for Cardiovascular Surgery. *Int Heart J*. 2022;63(1):122-130. PMID: 35095061.
 15. Ando M, Yamauchi H, Gyoten T, Komae H, Hoshino Y, Itoda Y, Shimada S, Kimura M, Kinoshita O, Ono M. Association between left ventricular ejection fraction and mortality after Bentall procedure. *Heart Vessels*. 2022 Feb 5. doi: 10.1007/s00380-022-02028-9. Epub ahead of print. PMID: 35124729.
 16. Tsuji M, Kakuda N, Bujo C, Ishida J, Amiya E, Hatano M, Shimada A, Imai H, Shimada S, Kinoshita O, Yamauchi H, Ono M, Komuro I. Sarcopenia and risk of infection in adult heart transplant recipients in Japan. *ESC Heart Fail*. 2022 Apr; 9(2): 1413-1423. PMID: 35146960.
 17. Myers PO, Dayan V, Szeto WY, Thourani VH, Malaisrie SC, Moon MR, Prager RL, Ono M, Okita Y, Freemantle N, Milojevic M. Joint surgical associations (EACTS, LACES, ASCVTS, AATS, and STS) position statement regarding the VARC-3 definitions for aortic valve clinical research. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 May; 163(5): 1792-1794. PMID: 35307218.
 18. Kida K, Kanaki T, Gao S, Hatanaka D, Iwakami M, Liu S, Horikawa M, Ono M, Chang D. A Novel 3D Culture System Using a Chitin-Based Polysaccharide Material Produces High-Quality Allogeneic Human UCMSCs with Dispersed Sphere Morphology. *Cells*. 2022 Mar 15;11(6):995. PMID: 35326446.
 19. Ono M. Updating guidelines: When is the best timing of upgrading recommendation for an emerging technology? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021 May;29(4): 250-253. PMID: 34053247.
 20. Kitaoka H, Tsutsui H, Kubo T, Ide T, Chikamori T, Fukuda K, Fujino N, Higo T, Isobe M, Kamiya C, Kato S, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, Kogaki S, Komuro I, Hagiwara N, Ono M, Maekawa Y, Makita S, Matsui Y, Matsushima S, Sakata Y, Sawa Y, Shimizu W, Teraoka K, Tsuchihashi-Makaya M, Ishibashi-Ueda H, Watanabe M, Yoshimura M, Fukusima A, Hida S, Hikoso S, Imamura T, Ishida H, Kawai M, Kitagawa T, Kohno T, Kurisu S, Nagata Y, Nakamura M, Morita H, Takano H, Shiga T, Takei Y, Yuasa S, Yamamoto T, Watanabe T, Akasaka T, Doi Y, Kimura T, Kitakaze M, Kosuge M, Takayama M, Tomoike H; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. *Circ J*. 2021 Jul 22. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0910. Epub ahead of print. PMID: 34305070.
 21. Chang D, Fan T, Gao S, Jin Y, Zhang M, Ono M. Application of mesenchymal stem cell sheet to treatment of ischemic heart disease. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Jul 7; 12(1):384. PMID: 34233729.
 22. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, Makaya M, Murohara T, Node K, Saito Y, Sakata Y, Shimizu W, Yamamoto K, Bando Y, Iwasaki YK, Kinugawa Y, Mizote I, Nakagawa H, Oishi S, Okada A, Tanaka A, Akasaka T, Ono M, Kimura T, Kosaka S, Kosuge M, Momomura SI. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart

- Failure. *J Card Fail.* 2021 Dec;27(12):1404-1444. PMID: 34600838.
23. Ono M. Durable Ventricular Assist Device for Bridge to Transplantation. In: Fukushima N, editor. *Heart Transplantation.* London: IntechOpen; 2022 [cited 2022 Feb 05]. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/80317> doi: 10.5772/intechopen.102467
24. Nakamura M, Yaku H, Ako J, Arai H, Asai T, Chikamori T, Daida H, Doi K, Fukui T, Ito T, Kadota K, Kobayashi J, Komiya T, Kozuma K, Nakagawa Y, Nakao K, Niinami H, Ohno T, Ozaki Y, Sata M, Takanashi S, Takemura H, Ueno T, Yasuda S, Yokoyama H, Fujita T, Kasai T, Kohsaka S, Kubo T, Manabe S, Matsumoto N, Miyagawa S, Mizuno T, Motomura N, Numata S, Nakajima H, Oda H, Otake H, Otsuka F, Sasaki KI, Shimada K, Shimokawa T, Shinke T, Suzuki T, Takahashi M, Tanaka N, Tsuneyoshi H, Tojo T, Une D, Wakasa S, Yamaguchi K, Akasaka T, Hirayama A, Kimura K, Kimura T, Matsui Y, Miyazaki S, Okamura Y, Ono M, Shiomi H, Tanemoto K; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCVS 2018 Guideline on Revascularization of Stable Coronary Artery Disease. *Circ J.* 2022 Feb 25;86(3):477-588. PMID: 35095031.
25. Koizumi J, Iwase T, Tsuji S, Goto T, Oyama K, Kin H. Intrapulmonary artery septation for unilateral absence of the pulmonary artery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2022 May;30(4):477-479. PMID: 33926269.
26. Tsuji S, Ikai A, Oyama K, Kin H, Koizumi J. Outcomes of primary sternal closure for postoperative mediastinitis in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 May 8;59(5):951-957. PMID: 33576375.
27. Hirata Y, Hirahara N, Murakami A, Motomura N, Miyata H, Takamoto S. Status of cardiovascular surgery in Japan: A report based on the Japan Cardiovascular Surgery Database 2017-2018. 1. Congenital heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021 May; 29(4):289-293. PMID: 33375819.
28. Ide Y, Tachimori H, Hirata Y, Hirahara N, Ota N, Sakamoto K, Ikeda T, Minatoya K. Risk analysis for patients with a functionally univentricular heart after systemic-to-pulmonary shunt placement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 Jul 30;60(2):377-383. PMID: 33712829.
29. Hörer J, Hirata Y, Tachimori H, Ono M, Vida V, Herbst C, Kansy A, Jacobs JP, Tobota Z, Sakamoto K, Ebels T, Maruszewski B. Pediatric Cardiac Surgical Patterns of Practice and Outcomes in Japan and Europe. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2021 May; 12(3):312-319. PMID: 33942682.
30. Ota N, Tachimori H, Hirata Y, Miyata H, Suzuki T, Uchita S, Takamoto S, Izutani H. Contemporary patterns of the management of truncus arteriosus (primary versus staged repair): outcomes from the Japanese National Cardiovascular Database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022 Mar 24;61(4):787-794. PMID: 34329388.
31. Matsui H, Hirata Y, Inuzuka R, Hayashi T, Nagamine H, Ueda T, Nakayama T. Initial national investigation of the prenatal diagnosis of congenital heart malformations in Japan-Regional Detection Rate and Emergency Transfer from 2013 to 2017. *J Cardiol.* 2021 Dec;78(6):480-486. PMID: 34454809.
32. Taniguchi Y, Takeda N, Inuzuka R, Matsubayashi Y, Kato S, Doi T, Yagi H, Yamauchi H, Ando M, Oshima Y, Tanaka S.

Impact of pathogenic *FBN1* variant types on the development of severe scoliosis in patients with Marfan syndrome. J Med Genet. 2021 Dec 16: jmedgenet-2021-108186. PMID: 34916231.

消化管外科学

教授

瀬戸泰之

准教授

野村幸世、愛甲丞（医科学研究所）

講師

八木浩一

助教

分田貴子、奥村康弘、谷島翔、李基成、浦辺雅之、吉村俊太郎

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

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2名、講師1名、助教6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名で構成された。

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」と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+ $\gamma\delta$ T細胞療法)をこれまで行ってきた。生体物理医学専攻/医用生体工学講座と連携し、蛍光プローブを用いて癌を光らせる手法は食道癌において成功し、臨床応用に向けた段階に入っている。アイソトープを用いて微小転移をとらえる研究は放射線部門との共同研究で行っている。このように当教室では学内外の研究機関と連携し最先端の基礎的研究からトランスレーショナルリサーチまで積極的に行っている。

炎症、癌の研究のみならず、社会的な問題となっている肥満・骨格筋減少(サルコペニア)とい

った代謝栄養関連の疾患に対しての基礎研究、臨床研究を通して、その機序の解明や新たな治療法・デバイスの開発に関する研究を行うため、社会連携講座肥満メタボリックケアにおいて臨床および研究活動がなされた。

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）下手術を積極的に行い、2021 年 1 月からはロボット支援下胃切除術も導入し患者の QOL 向上を目指した治療を行なっている。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 30 分に、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 80 例、食道癌が約 70 例、ほか良性疾患であるヘルニアなどに対しても積極的に手術を行い、年間合計手術症例数は約 400 例となる。教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. Mori K, Sugawara K, Aikou S, Yamashita H, Yamashita K, Ogura M, et al. Esophageal cancer patients' survival after complete response to definitive chemoradiotherapy: a retrospective analysis. *Esophagus* 2021 Jul;18(3):629-637.
2. Ogane K, Uenomachi M, Shimazoe K, Takahashi M, Takahashi H, Seto Y, et al. Simultaneous measurements of single gamma ray of (^{131}I) and annihilation radiation of (^{18}F) with Compton PET hybrid camera. *Appl Radiat Isot* 2021 Oct; 176:109864.
3. Sato Y, Mori K, Hirano K, Yagi K, Kobayashi Y, Nagaoka K, et al. Adoptive $\gamma\delta\text{T}$ -cell transfer alone or combined with chemotherapy for the treatment of advanced esophageal cancer. *Cytotherapy* 2021 May;23(5):423-432.
4. Seto Y. Sarcopenia, muscle quality, and gastric cancer surgery. *Ann Gastroenterol Surg* 2021 Jul 12;5(4):402-403.
5. Seto Y, Mori K, Yamagata Y, Aikou S, Yagi K, Nishida M, et al. I . Robot-Assisted Transmediastinal Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2021 Sep;48(9):1110-1114.
6. Shiomi S, Toriumi T, Yagi K, Asaoka R, Okumura Y, Wakamatsu K, et al. Trunk fat volume can be a predictor of postoperative complications after gastrectomy: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2021 Apr 23;21(1):207-021-01221-3.
7. Sugawara K, Iwai M, Ito H, Tanaka M, Seto Y, Todo T. Oncolytic herpes virus G47 Δ works synergistically with CTLA-4 inhibition via dynamic intratumoral immune modulation. *Mol Ther Oncolytics* 2021 May 19;22:129-142.

8. Sugawara K, Kawaguchi Y, Seto Y, Vauthey JN. Multidisciplinary treatment strategy for locally advanced gastric cancer: A systematic review. *Surg Oncol* 2021 Sep; 38:101599.
9. Sugawara K, Yamashita H, Urabe M, Okumura Y, Yagi K, Aikou S, et al. Geriatric Nutrition Index Influences Survival Outcomes in Gastric Carcinoma Patients Undergoing Radical Surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021 Jul; 45(5):1042-1051.
10. Sugawara K, Yamashita H, Urabe M, Okumura Y, Yagi K, Aikou S, et al. The different survival impacts of body mass index in elderly and non-elderly patients with gastric carcinoma. *Surg Oncol* 2021 Jun;37:101549.
11. Sugawara K, Yamashita H, Yajima S, Oshima Y, Mitsumori N, Fujisaki M, et al. Prognosis of hemodialysis patients undergoing surgery for gastric cancer: Results of a multicenter retrospective study. *Surgery* 2021 Jul;170(1):249-256.
12. Yagi K, Toriumi T, Aikou S, Yamashita H, Seto Y. Salvage treatment after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Gastroenterol Surg* 2021 Mar 10;5(4):436-445.
13. Yajima S, Sugawara K, Iwai M, Tanaka M, Seto Y, Todo T. Efficacy and safety of a third-generation oncolytic herpes virus G47Δ in models of human esophageal carcinoma. *Mol Ther Oncolytics* 2021 Oct 30;23:402-411.
14. Yamashita S, Abe H, Kunita A, Yamashita H, Seto Y, Ushiku T. Programmed cell death protein 1/programmed death ligand 1 but not HER2 is a potential therapeutic target in gastric neuroendocrine carcinoma. *Histopathology* 2021 Feb;78(3):381-391.
15. Yasukawa Y, Hattori N, Iida N, Takeshima H, Maeda M, Kiyono T, et al. SAA1 is upregulated in gastric cancer-associated fibroblasts possibly by its enhancer activation. *Carcinogenesis* 2021 Feb 25; 42(2):180-189.
16. Yoshimura S, Mori K, Ri M, Aikou S, Yagi K, Yamagata Y, et al. Comparison of short-term outcomes between transthoracic and robot-assisted transmediastinal radical surgery for esophageal cancer: a prospective study. *BMC Cancer* 2021 Mar 31;21(1):338-021-08075-1.

肝胆膵外科学／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

赤松 延久、金子 順一、河口 義邦

ホームページ <http://www.u-tokyo-hbp-transplant-surgery.jp/>

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(肝不全)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、胆嚢摘出術などが挙げられる。また、腹腔鏡下肝切除、膵切除の症例数は増加しており、ロボット支援下手術も導入された。同時に、悪性腫瘍に対して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。肝不全に対する生体および脳死肝移植の国内有数の施設でもあり、徹底した術前・術後管理により手術死亡率を低く抑え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の臨床総合講義を担当している。M3学生へのベッドサイド教育はClinical Clerkshipとして実践的な形態で行っており、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、膵癌の周術期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きた。また、ICG(インドシアニングリーン)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の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、人工血管や人工知能(AI)の導入等独創性の高い研究で世界をリードしている。

出版物等 (2021-2022)

1. Kiritani S, Kaneko J, Arita J, Ishizawa T, Akamatsu N, Hasegawa K. Radical antegrade modular pancreateosplenectomy for left-sided pancreatic ductal adenocarcinoma may reduce the local recurrence rate. *Dig Surg*. 2022 May 9. Online ahead of print.
2. Bae SK, Arita J, Akamatsu N, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, Miyata A, Kokudo T, Nagata R, Mihara Y, Ichida A, Inagaki Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Tamura S, Tanaka Y, Moriya K, Hasegawa K. The impact of the covalently closed circular DNA level on recurrence of hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy: an analysis of patients with resolved hepatitis B virus infection. *HPB (Oxford)*. 2022 Jul 1. Online ahead of print. PMID: 35863998
3. Matsumura M, Hasegawa K, Oba M, Yamaguchi K, Uetake H, Yoshino T, Morita S, Takahashi K, Unno M, Shimada Y, Muro K, Matsushashi N, Mori M, Baba H, Shimada M, Mise Y, Kawaguchi Y, Kagimura T, Ishigure K, Saiura A, Sugihara K, Kokudo N. A randomized controlled trial of surgery and postoperative modified FOLFOX6 versus surgery and perioperative modified FOLFOX6 plus cetuximab in patients with KRAS wild-type resectable colorectal liver metastases: EXPERT study. *Langenbecks Arch Surg*. 2022 Feb 25.. Online ahead of print. PMID: 35211831
4. Watanabe G, Mise Y, Oba M, Saiura A, Inoue Y, Takahashi Y, Kishi Y, Suyama K, Takayama T, Noie T, Nishioka Y, Akamatsu N, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. A multicenter phase II trial evaluating the efficacy of bevacizumab plus mFOLFOX6 for R0 surgical resection in advanced colorectal liver metastases harboring mutant-type KRAS: NEXTO-mt trial. *HPB (Oxford)*. 2022 Aug;24(8):1245-1251.
5. Takahashi R, Akamatsu N, Nakazawa A, Nagata R, Ichida A, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Effect of the response to preoperative treatment for hepatorenal syndrome on the outcome of

- recipients of living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Jul;29(7):798-809.
6. Arita J, Ichida A, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K. Conversion surgery after preoperative therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapy and immune checkpoint inhibitors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Jul; 29(7):732-740.
 7. Komoto I, Kokudo N, Aoki T, Morizane C, Ito T, Hashimoto T, Kimura W, Inoue N, Hasegawa K, Kondo S, Ueno H, Igarashi H, Oono T, Makuuchi M, Takamoto T, Hirai I, Takeshita A, Imamura M. Phase I/II study of streptozocin monotherapy in Japanese patients with unresectable or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2022 Jul 8;52(7): 708-716.
 8. Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer. *"Biosci Trends.* 2022 Jul 20;16(3):178-188.
 9. Kazami Y, Kaneko J, Keshwani D, Takahashi R, Kawaguchi Y, Ichida A, Ishizawa T, Akamatsu N, Arita J, Hasegawa K. Artificial intelligence enhances the accuracy of portal and hepatic vein extraction in computed tomography for virtual hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Mar;29(3):359-368.
 10. Mochida S, Nakayama N, Terai S, Yoshiji H, Shimizu M, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Takami T, Kato N, Abe M, Abe R, Inui A, Ohira H, Kasahara M, Chayama K, Hasegawa K, Tanaka A. Diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure and related disease conditions in Japan. *Hepatol Res.* 2022 May;52(5):417-421.
 11. Abe H, Yasunaga Y, Yamazawa S, Nakai Y, Gonoi W, Nishioka Y, Murono K, Sasaki K, Arita J, Kawai K, Nozawa H, Hasegawa K, Ishihara S, Ushiku T. Histological growth patterns of colorectal cancer liver metastases: a strong prognostic marker associated with invasive patterns of the primary tumor and p53 alteration. *Hum Pathol.* 2022 May;123:74-83.
 12. Watanabe G, Kawaguchi Y, Ichida A, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Understanding conditional cumulative incidence of complications following liver resection to optimize hospital stay. *HPB (Oxford).* 2022 Feb; 24(2):226-233.
 13. Ichida A, Akamatsu N, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Bae SK, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Efficacy and Safety of Lenvatinib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation: A Report of Two Cases. *Anticancer Res.* 2022 Feb;42(2):1161-1167.
 14. Okada Y, Kawaguchi Y, Matsumura M, Matsubara S, Nakai Y, Ichida A, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Koike K, Hasegawa K. A safe sequential treatment approach for patients who have acute cholecystitis with severe inflammation: Transmural gallbladder drainage followed by laparoscopic cholecystectomy under the guidance of fluorescence imaging. *Asian J Endosc Surg.* 2022 Jan;15(1):230-234.
 15. Komagome M, Maki A, Nagata R, Masuda W, Kogure R, Mitsui T, Ninomiya R, Akamatsu N, Hasegawa K, Beck Y. Refractory Acute Antibody Mediated Rejection in Liver Transplant After Desensitization of Preformed Donor Specific Antibody-Validity of Bortezomib and Everolimus: A Case Report. *Transplant Proc.* 2022 Jan-Feb;54(1):147-152.

16. Kawaguchi Y, Fuks D, Vauthey JN, Kokudo N, Gayet B, Hasegawa K. A novel simple three-level liver resection classification without compromising the performance to predict surgical and postoperative outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Jan;48(1):305-306.
17. Omichi K, Hasegawa K, Kumamaru H, Miyata H, Konno H, Seto Y, Mori M, Kokudo N. Association between age and short-term outcomes of gastroenterological surgeries in older patients: an analysis using the National Clinical Database in Japan. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 Dec;406(8):2827-2836.
18. Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, Hamada T, Kogure H, Hirano K, Akamatsu N, Hasegawa K, Isayama H, Koike K. Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis According to Age of Onset. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Dec; 28(12):1115-1120.
19. Iwano T, Yoshimura K, Watanabe G, Saito R, Kiritani S, Kawaida H, Moriguchi T, Murata T, Ogata K, Ichikawa D, Arita J, Hasegawa K, Takeda S. High-performance Collective Biomarker from Liquid Biopsy for Diagnosis of Pancreatic Cancer Based on Mass Spectrometry and Machine Learning. *J Cancer.* 2021 Nov 4; 12(24): 7477-7487.
20. Kokudo T, Hasegawa K. Evaluating the liver function of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2021 Nov; 51(11):1095-1096.
21. Yamaguchi T, Hasegawa K, Sauvain MO, Passoni S, Kazami Y, Kokudo T, Cristaudi A, Melloul E, Uldry E, Kobayashi K, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, Demartines N, Kokudo N, Halkic N. An aberrant right hepatic artery arising from the gastroduodenal artery: a pitfall encountered during pancreaticoduodenectomy. *Surg Today.* 2021 Oct;51(10):1577-1582.
22. Yasudo H, Ando T, Maehara A, Ando T, Izawa K, Tanabe A, Kaitani A, Nomura S, Seki M, Yoshida K, Oda H, Okamoto Y, Wang H, Kamei A, Kojima M, Kimura M, Uchida K, Nakano N, Kaneko J, Ebihara N, Hasegawa K, Shimizu T, Takita J, Ogawa H, Okumura K, Ogawa S, Tamura N, Kitaura J. A Possible Association Between a Nucleotide-Binding Domain LRR-Containing Protein Family PYD-Containing Protein 1 Mutation and an Autoinflammatory Disease Involving Liver Cirrhosis. *Hepatology.* 2021 Oct;74(4):2296-2299.

泌尿器外科学

教授

久米春喜

講師

山田大介、佐藤悠佑、山田雄太、秋山佳之

助教

依田憲治、宮川仁平、吉田香苗、藤井陽一、徳永まゆ子、白川昇英、
竹村光太郎、牧克樹、新見文沙子、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。

待機手術は平日は毎日(月曜日から金曜日まで)施行されている。2021年の手術件数は1,812例であった。2021年における主な手術症例数は、副腎摘除術10件、腎摘出術28件、腎部分切除術55件、腎尿管摘出術19件、膀胱全摘術14件、前立腺全摘術121件、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)260件、経尿道的前立腺切除術(TUR-P)15件、ロボット支援下手術188件(前立腺全摘術121件、腎部分切除術49件、膀胱全摘術14件、腎盂形成術4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。

2021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21,456人であった。

教育

教授、講師によりそれぞれの専門分野に関する9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. Watanabe D, Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Sato Y, Nakamura M, Kawai T, Yamada D, Suzuki M, Igawa Y, Kume H, Homma Y. Clinical characterization of

- interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women based on the presence or absence of Hunner lesions and glomerulations. *Low Urin Tract Symptoms*, 13(1),139-143 2021.
2. Kamei J, Aizawa N, Nakagawa T, Kaneko S, Fujimura T, Homma Y, Kume H, Igawa Y. Lacking transient receptor potential melastatin 2 attenuates lipopolysaccharide-induced bladder inflammation and its associated hypersensitivity in mice. *Int J Urol*, 28(1),107-114,2021.
3. Yoshida S, Matsushima H, Fujii Y. Classification of oligometastatic prostate cancer with additional consideration for hormone sensitivity. *World J Urol*, Online ahead of print,2021.
4. Takemura K, Kawai T, Sato Y, Miyakawa J, Satoru Taguchi S, Akiyama Y, Yamada Y, Nakamura M, Yamada D, Suzuki M, Nakagawa T, Kume H. Impact of Initial Computed Tomography Findings on Management of Atypical Urinary Cytology of the Upper Urinary Tract. *Urol Int*, 105(7-8), 619-623,2021.
5. Takeshima Y, Suzuki M, Miyakawa J, Tsuru I, Yamada Y, Nakamura M, Sato Y, Kawai T, Yamada D, Morikawa T, Kume H. Latent prostate cancer among Japanese males: a bibliometric study of autopsy reports from 1980-2016. *Jpn J Clin Oncol*, 51(1),156-159,2021.
6. Takeuchi T, Maki K, Okuno Y, Hattori-Kato M, Mikami K. Selection of AVP-shortage patients as candidates for low-dose oral desmopressin administration. *Res Rep Urol*, 13,25-30,2021.
7. Taguchi S, Nakagawa T, Uemura Y, Akamatsu N, Gonoi W, Naito A, Kawai T, Kume H, Fukuhara H. Comparison of major definitions of sarcopenia based on the skeletal muscle index in patients with

- urothelial carcinoma. *Future Oncology*, 17, 197-203, 2021.1.
8. Inoue T, Okada S, Hamamoto S, Miura H, Matsuzaki J, Tambo M, Fukuhara H, Fujisawa M, Matsuda T, Nutahara K. Evaluation of flexible ureteroscope with an omni-directional bending tip, using a JOYSTICK unit (URF-Y0016); an ex-vivo study. *World Journal of Urology*, 39, 209-215, 2021.1.
 9. Akiyama Y, Zaitzu M, Watanabe D, Yoshimura I, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Sato Y, Nakamura M, Kawai T, Yamada D, Suzuki M, Kume H, Homma Y. Relationship between the frequency of electrocautery of Hunner lesions and changes in bladder capacity in patients with Hunner type interstitial cystitis. *Scientific Reports*, 11(1), 105, 2021.1.
 10. Akiyama Y, Yao JR, Kreder KJ, O'Donnell MA, Lutgendorf SK, Lyu D, Maeda D, Kume H, Homma Y, and Luo Y. Autoimmunity to urothelial antigen causes bladder inflammation, pelvic pain and voiding dysfunction: a novel animal model for Hunner type interstitial cystitis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 320(2), 174-182, 2021.2.
 11. Shimizu T, Sugihara T, Kamei J, Takeshima S, Kinoshita Y, Kubo T, Shinzato T, Fujimura T, Yagisawa T. Predictive factors and management of urinary tract infections after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Clin exp nephrol*, 25(2), 200-206, 2021.2.
 12. Matsumura S, Nakamori M, Tsuji T, Kato T, Nakamura M, Ojima T, Fukuhara H, Ino Y, Todo T, Yamaue H. Oncolytic virotherapy with SOCS3 enhances viral replicative potency and oncolysis for gastric cancer. *Oncotarget*, 12(4), 344-354, 2021.2.
 13. Negishi T, Furubayashi N, Nakagawa T, Nishiyama N, Kitamura H, Hori Y, Kuroiwa K, Son Y, Seki N, Tomoda T, Okajima E, Nakamura M. Site-specific response to nivolumab in renal cell carcinoma. *Anticancer Res*, 41(3), 1539-1545, 2021.3.
 14. Suzuki M, Kodaira M, Suyama K, Murata T, Kume H. Continence Status and Presence of Pressure Skin Injury Among Special Elderly Nursing Home Residents in Japan: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Geriatrics(Basel)*, 6(2), 34, 2021.3.
 15. Tsuru I, Niimi F, Honda S, Azuma T. Safety of same-day administration of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy for urothelial carcinoma. *Mol Clin Oncol*, 14(3), 57, 2021.3.
 16. Uemura H, Matsushima H, Kobayashi K, Mizusawa H, Nishimatsu H, Fizazi K, Smith M, Shore N, Tammela T, Tabata K I, Matsubara N, Iinuma M, Uemura H, Oya M, Momma T, Kawakita M, Fukasawa S, Kobayashi T, Kuss I, Le Berre M. A, Snapir A, Sarapohja T, Suzuki K. Efficacy and safety of darolutamide in Japanese patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a sub-group analysis of the phase III ARAMIS trial. *Int J Clin Oncol*, 26(3), 578-590, 2021.3.
 17. Taguchi S, Tambo M, Watanabe M, Machida H, Kariyasu T, Fukushima K, Shimizu Y, Okegawa T, Yokoyama K, Fukuhara H. Prospective Validation of Vesical Imaging-Reporting and Data System Using a Next-Generation Magnetic Resonance Imaging Scanner-Is Denoising Deep Learning Reconstruction Useful?. *Int J Urol*, 205(3), 205(3), 686-692, 2021.3.
 18. Takeshima Y, Suzuki M, Ikegaya H, Idota N, Kawai T, Sato Y, Kume H. A cross-sectional cadaveric study of the

- correlation between genital organ measurements, serum testosterone, and serum prostate-specific antigen levels in Japanese male subjects. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 13(2), 36-42, 2021.4.
19. Kakutani S, Takeshima Y, Yamada Y, Fujimura T, Nagamoto S, Enomoto Y, Hakozaiki Y, Kimura N, Teshima T, Akiyama Y, Sato Y, Kawai T, Yamada D, Kume H. Clinical significance and risk factors of urethrovesical anastomotic urinary leakage following robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *BMC Urol*, 21(1), 75, 2021.5.
 20. Azuma T, Takeuchi T, Matayoshi Y, Namiki S, Obara T, Imamura K, Takamori M. Serum Alanine Aminotransferase as an Early Marker of Outcomes in Patients Receiving Anti-Pd-1 or Anti-Ctla-4 Antibody. *Scientific Reports*, 11(1), 10264, 2021.5.
 21. Blas L, Onozawa M, Shiota M, Hinotsu S, Sakamoto S, Kitagawa Y, Kawai K, Eto M, Kume H, Akaza H, Japan Study Group of Prostate Cancer (J-CaP). Long-term outcomes of androgen deprivation therapy in prostate cancer among Japanese men over 80 years old. *Cancer Sci*, Online ahead of print, 2021.5.
 22. Takahashi S, Takei M, Asakura H, Gotoh M, Ishizuka O, Kato K, Koyama M, Takeyama M, Tomoe H, Yamanishi T, Yokoyama O, Yoshida M, Yoshimura Y, Yoshizawa T. Clinical Guidelines for Female Lower Urinary Tract Symptoms (second edition). *Int J Urol*, 28(5), 474-492, 2021.5.
 23. Takeshima Y, Yamada Y, Teshima T, Fujimura T, Kakutani S, Hakozaiki Y, Kimura N, Akiyama Y, Sato Y, Kawai T, Yamada D, Kume H. Clinical significance and risk factors of International Society of Urological Pathology (ISUP) grade upgrading in prostate cancer patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *BMC Cancer*, 21, 105, 2021.5.
 24. Kinjo M, Nakamura Y, Taguchi S, Yamaguchi T, Tambo M, Okegawa T, Fukuhara H. Sex Differences in Prevalence and Patient Behavior Regarding Lower Urinary Tract Symptoms Among Japanese Medical Checkup Examinees. *Urology*, 151, 24-30, 2021.5.
 25. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, 76(6), 748-758, 2021.6.
 26. Kitamura T, Suzuki M, Shigehara K, Fukuda K. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus Infection among Japanese Female People: A Nationwide Epidemiological Survey by Self-Sampling. *Asian Pac J Cancer Prev*, 22(6), 1843-1849, 2021.6.
 27. Manaka K, Sato J, Takeuchi M, Watanabe K, Kage H, Kawai T, Sato Y, Miyagawa T, Yamada D, Kume H, Sato S, Nagase T, Iiri T, Nangaku M and Makita N. Immune checkpoint inhibitor combination therapies very frequently induce secondary adrenal insufficiency. *Scientific Reports*, Open Access, 2021.6.
 28. Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, Kakiuchi N, Yoshizato T, Lenis A, Maekawa S, Yokoyama A, Takeuchi Y, Inoue Y, Ochi Y, Shiozawa S, Aoki K, Yoshida K, Kataoka K, Nakagawa M, Nannya Y, Makishima H, Miyakawa M, Kawai T, Morikawa T, Shiraishi K, Chiba K, Tanaka H, Nagae G, Sanada M, Sugihara E, Sato T, Nakagawa T, Fukayama M, Ushiku T, Aburatani H, Miyano S, Coleman J, Homma Y, Solit D,

- Kume H, Ogawa S. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell*, 39(6), 793-809, 2021.6.
29. Nakamura M, Ambe Y, Teshima T, Shirakawa N, Inatsu H, Amakawa R, Inoue Y, Yoshimatsu T, Imai S, Kusakabe M, Morikawa T, Kameyama S, Shiga Y. Assessment of surgical outcomes of off-clamp open partial nephrectomy without renorrhaphy for $\geq T1b$ renal tumours. *Int J Clin Oncol*, Online ahead of print, 2021.6.
30. Dannno T, Iwata S, Niimi F, Honda S, Okada H, Azuma T. Nivolumab and Ipilimumab Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Collecting Duct Carcinoma. Nivolumab and Ipilimumab Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Collecting Duct Carcinoma, Open Access, 2021.6.
31. Takayama Ki, Kosaka T, Suzuki T, Hongo H, Oya M, Fujimura T, Suzuki Y, Inoue S. Subtype-specific collaborative transcription factor networks are promoted by OCT4 in the progression of prostate cancer. *Nature Communications*, 12, 3766, 2021.6.
32. Tohi Y, Kato T, Yokomizo A, Mitsuzuka K, Tomida R, Inokuchi J, Matsumoto R, Saito T, Sasaki H, Inoue K, Kinoshita H, Fukuhara H, Maruyama S, Sakamoto S, Tanikawa T, Egawa S, Ichikura H, Abe T, Nakamura M, Kakehi Y, Sugimoto M. Impact of health-related quality of life on repeat protocol biopsy compliance on active surveillance for favorable prostate cancer: results from a prospective cohort in the PRIAS-JAPAN study. *Urol Oncol*, Online ahead of print, 2021.6.
33. Kinno K, Sekido N, Takeuchi Y, Sawada Y, Watanabe S, Yoshimura Y. Association between overactive bladder and pelvic organ mobility as evaluated by dynamic magnetic resonance imaging. *Sci. Rep*, 11, 18148, 2021.7.
34. Uchihashi T, Nakahara H, Fukuhara H, Iwai M, Ito H, Sugauchi A, Tanaka M, Kogo M, Todo T. Oncolytic herpes virus G47 Δ injected into tongue cancer swiftly traffics in lymphatics and suppresses metastasis. *Mol Ther Oncolytics*, 22, 388-398, 2021.7.
35. Kato T, Hirama H, Mitsuzuka K, Maruyama S, Sasaki H, Saito T, Matsumoto R, Sakamoto S, Sakai Y, Fukuhara H, Naya Y, Tsukino H, Hara I, Ogawa O, Hashine K, Fumimasa F, Yokomizo A, Tohi Y, Kakehi Y, Sugimoto M. Reclassification prediction of first-year protocol biopsy on active surveillance of prostate cancer by p2PSA-related parameters: from PRIAS-JAPAN. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, Online ahead of print, 2021.7.
36. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, Online ahead of print, 2021.8.
37. Wada K, Yokoyama T, Uno S, Araki M, Sadahira T, Maruyama Y, Acosta H, Nakajima H, Hiyama Y, Kunishima Y, Togo Y, Nukaya T, Yamada H, Shigemura K, Ito S, Tanimura M, Kobayashi K, Kitano H, Teishima J, Yasuda M, Watanabe T, Nakagawa T, Hayami H, Miyazaki J, Takahashi S, Masumori N, Ishikawa K, Kiyota H, Fujisawa M, Arakawa S, Nasu Y, Yamamoto S. Nationwide surveillance of bacterial pathogens isolated from patients with acute uncomplicated cystitis in 2018: conducted by the Japanese Research Group for Urinary Tract Infections (JRGU). *J Infect Chemother*, 27(8), 1169-1180, 2021.8.

38. Taguchi S, Kawai T, Nakagawa T, Nakamura Y, Kamei J, Obinata D, Yamaguchi K, Kaneko T, Kakutani S, Tokunaga M, Uemura Y, Sato Y, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Nishimatsu H, Takahashi S, Kume H. Prognostic significance of the albumin-to-globulin ratio for advanced urothelial carcinoma treated with pembrolizumab: A multicenter retrospective study. *Scientific Reports*, 11(1), 15623, 2021.8.
39. Imai S, Nakamura M, Chujo S, Ooki R, Inoue Y, Horiuchi H, Morikawa T, Uchino K, Igarashi A, Shiga Y. Immune-related dermatitis during combined treatment with pembrolizumab and axitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma with stasis dermatitis: A case report. *IJU Case Rep*, Open Access, 2021.8.
40. Yamada D, Kawai T, Sato Y, Yamada Y, Akiyama Y, Miyakawa J, Takahashi S, Kume H. Trends in prostate cancer diagnosis during the COVID-19 crisis: A report from one high-volume Japanese center. *GHM Open*, 1(1), 28-30, 2021.8.
41. Uemura H, Matsushima H, Yokomizo A, Kobayashi K, Arai G, Satoh T, Grillo V, Chen Y, Singh S, Athene Ledesma D. Unmet needs in non-metastatic castration-resistant prostate cancer from the Japanese patient perspective: a discrete choice experiment. *BMJ Open*, 11(8), 2021.8.
42. Fukuhara H, Takeshima Y, Todo T. Triple-mutated oncolytic herpes virus for treating both fast- and slow-growing tumors. *Cancer Sci*, 112(8), 3293-3301, 2021.8.
43. Oshina T, Taguchi S, Miyakawa J, Akiyama Y, Sato Y, Kawai T, Fukuhara H, Nakagawa T, Kume H. Clinicopathological features and oncological outcomes of urothelial carcinoma involving the ureterovesical junction. *Jpn J Clin Oncol*, Online ahead of print, 2021.9.
44. Hagiwara K, Sakamoto A, Sasaki K, Kanatani A, Kimura M, Kaneko T, Takahashi S, Yamada Y, Nakagawa T. Higher serum alkaline phosphatase value indicates the need for bone mineral density testing in non-metastatic prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. *Jpn J Clin Oncol*, Online ahead of print, 2021.9.
45. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *Br J Surg*, 108(9), 1056-1063, 2021.9.
46. Takayama T, Fujita A, Sugihara T, Fujisaki A, Yamazaki M, Kameda T, Kamei J, Ando S, Kurokawa S, Fujimura T. Natural history of asymptomatic renal artery pseudoaneurysm after robot-assisted partial nephrectomy. *Transl Androl Urol*, 10(9), 3555-3565, 2021.9.
47. Kinjo M, Tanba M, Masuda K, Nakamura Y, Tanbo M, Fukuhara H. Comparison of effectiveness between modified transvaginal mesh surgery and vaginal pessary treatment in patients with symptomatic pelvic organ prolapse. *Low Urin Tract Symptoms*, Online ahead of print, 2021.9.
48. Kitamura J, Taguchi S, Okegawa T, Honda K, Kii T, Tomida Y, Matsumoto R, Ninomiya N, Masuda K, Nakamura Y, Yamaguchi T, Kinjo M, Tambo M, Isomura A, Hayashi A, Kamma H, Higashihara E, Shibahara J, Fukuhara H. Genomic analysis of circulating tumor cells in adenocarcinoma of the prostate: a case report. *BMC Med Genomics*, 14(1), 217, 2021.9.

49. Shigemori K, Higashihara E, Itoh M, Yoshida H, Yamamoto K, Nutahara K, Shiokawa Y, Kaname S, Tambo M, Yamaguchi T, Taguchi S, Yoshioka T, Yokoyama K, Fukuhara H. PKD1-Associated Arachnoid Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 30(9), 105943, 2021.9.
50. Sakaguchi K, Hayashida M, Tanaka N, Oka S, Urakami S. A model for detecting clinically significant prostate cancer based on bi-parametric magnetic resonance imaging in a Japanese cohort. *Scientific Reports*, 11(1), 18829, 2021.9.
51. Kinoshita Y, Katano S, Nishida S, Shimizu T, Fujimura T, Kume H, Iwami D. Creatinine reduction ratio on postoperative day 2 predicts long-term outcomes after living donor kidney transplantation. *Int J Urol*, Online ahead of print, 2021.10.
52. Jimba M, Matsuzawa Y, Suzuki M, Kitamura T, Carandang R, Sieber N. Risk of increasing the sudden diagnosis of AIDS in Japan during and after COVID-19 outbreak. *JMA Journal*, Online ahead of print, 2021.10.
53. Akiyama Y, Niimi A, Igawa Y, Nomiya A, Yamada Y, Sato Y, Kawai T, Yamada D, Kume H, Homma Y. Cystectomy for patients with Hunner type interstitial cystitis at a tertiary referral center in Japan. *Low Urin Tract Symptoms. Low Urinary Tract Symptoms*, Online ahead of print, 2021.10.
54. Yamada Y, Nakagawa T, Miyakawa J, Kawai T, Tabata M, Kaneko T, Taguchi S, Naito A, Hikatsu M, Sato Y, Murata T, Matsumoto A, Miyazaki H, Suzuki M, Enomoto Y, Nishimatsu H, Kondo Y, Takeuchi T, Tanaka Y, Kume H. Smaller decline of renal function after nephroureterectomy predicts poorer prognosis of upper tract urothelial carcinoma: a multicentre retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*, 51(10), 1577-1586, 2021.10.
55. Kamei J, Fujisaki A, Saito K, Sugihara T, Ando S, Miyagawa T, Takayama T, Fujimura T. Less invasive and equivalent short-term outcomes with simultaneous en bloc robot-assisted radical cystectomy and laparoscopic nephroureterectomy: Comparison with conventional open radical cystectomy and nephroureterectomy. *Asian J Endosc Surg*, Online ahead of print, 2021.10.
56. Tohi Y, Kato T, Nakamura M, Matsumoto R, Sasaki H, Mitsuzuka K, Inokuchi J, Hashine K, Yokomizo A, Naito H, Hara I, Kawamura N, Inoue M, Fukuhara H, Maruyama S, Sakamoto S, Saito T, Egawa S, Kakehi Y, Sugimoto M. Deferred radical prostatectomy in patients who initially elected for active surveillance: a multi-institutional, prospective, observational cohort of the PRIAS-JAPAN study. *Int J Clin Oncol*, Online ahead of print, 2021.10.
57. Ando S, Kamei J, Yamazaki M, Sugihara T, Kameda T, Fujisaki A, Kurokawa S, Takayama T, Fujimura T. Longer preserved urethral length in robot-assisted radical prostatectomy significantly contributes to post-operative urinary continence recovery. *BJUI Compass*, Online ahead of print, 2021.11.
58. COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, 6(11), 1545-1464, 2021.11.
59. Nomura Y, Okada Y, Hiramatsu A, Matsubara E, Kato K, Yoshimura Y. A

-
- new method of adjusting mesh tension using cystoscopy during laparoscopic sacrocolpopexy. *Int Urogynecology Journal*, 32(11), 3089-3093, 2021.11.
60. Akiyama Y, Miyakawa J, O'Donnell MA, Kreder KJ, Luo Yi, Maeda D, Ushiku T, Kume H, Homma Y. Overexpression of HIF1 α in Hunner Lesions of Interstitial Cystitis: Pathophysiological Implications. *J Urol*, Online ahead of print, 2021.11.
61. Yokomizo A, Yonese J, Egawa S, Fukuhara H, Uemura H, Nishimura K, Nagata M, Saito A, Lee T, Yamaguchi S, Nonomura N. Real-world use of enzalutamide in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*, Online ahead of print, 2021.11.
62. Fujisaki A, Takayama T, Teratani T, Kubo T, Kamei J, Sugihara T, Ando S, Morita T, Fujimura T. Histological and radiological evaluation of thermal denaturation depth using soft coagulation during partial nephrectomy in living pigs. *Int J Urol*, 28(12), 1274-1280, 2021.12.
63. Higashihara E, Nutahara K, Itoh M, Okegawa T, Tambo M, Yamaguchi T, Nakamura Y, Taguchi S, Kaname S, Yokoyama K, Yoshioka T, Fukuhara H. Long-term outcomes of longitudinal efficacy study with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International Reports*, 7(2), 270-281, 2021.12.

腫瘍外科学

教授

石原聡一郎

准教授

野澤宏彰、川合一茂

講師

佐々木和人

助教

江本成伸、室野浩司、小澤毅士、横山雄一郎、阿部真也、永井雄三、安西紘幸、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2、講師1、非常勤講師7、助教9、医員5、大学院生15、研修医4です（令和3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索しています。

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。2021年の腫瘍外科の手術件数は、555件でした。毎週、月、水、金曜日午前に、術

前、術後のカンファレンスがあり、毎週水曜日に教授回診が行われています。手術日は、月、火、木曜日です。月曜日に教室全体の研究カンファレンス、金曜日に英文論文の抄読会が開かれているほか、各グループでの臨床検討会が週一度の割合で行われています。また、週三回、年間約1200例の大腸内視鏡検査を施行しています。大腸癌の診断、治療に最新の技術を導入しているほか、炎症性腸疾患の診断、長期にわたるサーベイランスを数多く実施しています。

教育

卒前教育は他の外科教室と分担でM2の系統講義、M3 M4の臨床統合講義を担当しています。系統講義では、腫瘍学、外科免疫、大腸肛門病学、急性腹症、ヘルニアなどを担当し講義を行っています。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、エレクトティブ・クラークシップ）では、各学生は各チームに配属され、実際の診療

の流れを体験できるような診療参加型の実習を行っています。このような実習を通じて、基礎となる医学知識のみならず、医師としての態度（マナー）、疾患について自ら勉強する姿勢について習得してもらうことを主眼にしています。また医学部進学に興味をもつ教養学部 of 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
- 27) 手術ナビゲーション
- 28) 人工知能による内視鏡診断
- 29) 人工知能による病理診断
- 30) 大腸癌と腸内細菌

出版物等

1. Arakawa T, Ishihara S. Omental Endometriosis. The New England journal of medicine. 2021;384(7):e21.
2. Emoto S, Hata K, Nozawa H, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, et al. Risk factors for non-reaching of ileal pouch to the anus in laparoscopic restorative proctocolectomy with handsewn anastomosis for ulcerative

- colitis. *Intest Res*. 2021.
3. Fukui R, Nozawa H, Hirata Y, Kawai K, Hata K, Tanaka T, et al. Low preoperative maximum squeezing pressure evaluated by anorectal manometry is a risk factor for non-reversal of diverting stoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(1):131-9.
 4. Fukui R, Sasaki K, Kawai K, Taira T, Nozawa H, Kaneko M, et al. Establishing a novel method for assessing elasticity of internal anal sphincter using ultrasonic real-time tissue elastography. *ANZ journal of surgery*. 2021;91(6):E360-e6.
 5. Harada Y, Kazama S, Morikawa T, Sonoda H, Ishi H, Emoto S, et al. Clinical significance of CD8(+) and FoxP3(+) tumor-infiltrating lymphocytes and MFG-E8 expression in lower rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy. *Molecular and clinical oncology*. 2021;14(5):87.
 6. Hojo D, Kawai K, Murono K, Nozawa H, Hata K, Tanaka T, et al. Establishment of deformable three-dimensional printed models for laparoscopic right hemicolectomy in transverse colon cancer. *ANZ journal of surgery*. 2021;91(7-8):E493-e9.
 7. Hojo D, Murono K, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, et al. Improvement in Surgical Outcomes Using 3D Printed Models for Lateral Pelvic Lymph Node Dissection in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2021.
 8. Iida T, Murono K, Shiratori H, Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, et al. Impact of Inferior Mesenteric Artery Occlusion on the Calibre of Collateral Arteries of the Colon. *Anticancer research*. 2021;41(10):5189-93.
 9. Inagaki Y, Kawai K, Nishikawa T, Ishii H, Emoto S, Murono K, et al. Analysis of the Positional Relationship Among the Operator, Camera, and Monitor: Overcoming the Difficulties of Mirror-image Conditions During Laparoscopic Surgery. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2021.
 10. Inoue H, Sasaki K, Nozawa H, Kawai K, Murono K, Emoto S, et al. Therapeutic significance of D3 dissection for low rectal cancer: a comparison of dissections between the lateral pelvic lymph nodes and the lymph nodes along the root of the inferior mesenteric artery in a multicenter retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(6):1263-70.
 11. Ishimaru K, Kawai K, Nozawa H, Sasaki K, Murono K, Emoto S, et al. Hazard function analysis of metastatic recurrence after colorectal cancer surgery-A nationwide retrospective study. *Journal of surgical oncology*. 2021;123(4):1015-22.
 12. Kamada Y, Hida K, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Ghabra S, Ishihara S, et al. The Characteristics of 206 Long-Term Survivors with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer Treated with Curative Intent Surgery: A Multi-Center Cohort from PSOGI. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12).
 13. Kaneko M, Nozawa H, Rokutan H, Murono K, Ushiku T, Ishihara S. Ectopic decidua of the appendix: a case report. *Surgical case reports*. 2021;7(1):117.
 14. Kawai K, Nozawa H, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, et al. Classification of the colonic splenic flexure based on three-dimensional CT analysis. *BJS open*. 2021;5(1).
 15. Kawai K, Nozawa H, Sasaki K, Murono K, Ishihara S. Hazard function analysis for development of second primary colorectal cancer after surgery for primary colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2021.
 16. Kawai K, Shiratori H, Hata K, Nozawa H, Tanaka T, Nishikawa T, et al. Optimal Size

- Criteria for Lateral Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2021; 64(3):274-83.
17. Kitamura C, Sonoda H, Anzai H, Nagai Y, Abe S, Yokoyama Y, et al. Expression of Lysophosphatidylinositol Signaling-relevant Molecules in Colorectal Cancer. *Anticancer research*. 2021;41(5):2349-55.
 18. Kobayashi T, Ikeda M, Ohama Y, Muro K, Ikeuchi K, Kitaura S, et al. First human case of catheter-related blood stream infection caused by *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans*: a case report and literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20(1):68.
 19. Kokudo T, Saiura A, Takayama T, Miyagawa S, Yamamoto J, Ijichi M, et al. Adjuvant chemotherapy can prolong recurrence-free survival but did not influence the type of recurrence or subsequent treatment in patients with colorectal liver metastases. *Surgery*. 2021.
 20. Miyake H, Kawai K, Nozawa H, Sasaki K, Kaneko M, Muro K, et al. Less intensive surveillance after radical surgery for stage I-III colorectal cancer by focusing on the doubling time of recurrence. *Surg Today*. 2021;51(4):550-60.
 21. Murai S, Kawai K, Sonoda H, Nozawa H, Sasaki K, Muro K, et al. Computed tomographic colonography versus double-contrast barium enema for the preoperative evaluation of rectal cancer. *Surg Today*. 2021.
 22. Muro K, Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, Emoto S, Kishikawa J, et al. Vascular anatomy of the splenic flexure: a review of the literature. *Surg Today*. 2021.
 23. Nozawa H, Emoto S, Sonoda H, Kawai K, Sasaki K, Kaneko M, et al. Liver Injury Among Japanese Patients Treated Using Prophylactic Enoxaparin After Colorectal Surgery. *Dig Dis Sci*. 2021;66(8):2805-15.
 24. Nozawa H, Ishizawa T, Yasunaga H, Ishii H, Sonoda H, Emoto S, et al. Open and/or laparoscopic one-stage resections of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases: An observational study. *Medicine*. 2021;100(11):e25205.
 25. Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, Muro K, Emoto S, Yokoyama Y, et al. Women are predisposed to early dose-limiting toxicities during adjuvant CAPOX for colorectal cancer. *Int J Clin Pract*. 2021:e14863.
 26. Ochiai K, Kawai K, Nozawa H, Sasaki K, Kaneko M, Muro K, et al. Prognostic Impact and Clinicopathological Features of Multiple Colorectal Cancers and Extracolorectal Malignancies: A Nationwide Retrospective Study. *Digestion*. 2021:1-10.
 27. Ochiai K, Kobayashi E, Tsukihara H, Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, et al. Stereotactic Navigation System for Laparoscopic Lateral Pelvic Lymph Node Dissection. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(6): e372-e7.
 28. Okada M, Kawai K, Sonoda H, Shiratori H, Kishikawa J, Nagata H, et al. Epithelial-mesenchymal transition and metastatic ability of CD133(+) colorectal cancer stem-like cells under hypoxia. *Oncology letters*. 2021;21(1):19.
 29. Okada S, Hata K, Shinagawa T, Noguchi T, Tanaka T, Kawai K, et al. A Polymorphism in Interleukin-18 Gene Is Associated with the Development of Pouchitis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. *Digestion*. 2021;102(3):489-98.
 30. Okamoto K, Emoto S, Sasaki K, Nozawa H, Kawai K, Muro K, et al. Extended Left Colectomy with Coloanal Anastomosis by Indocyanine Green-guided Delayers

- Procedure: A Case Report. *J Anus Rectum Colon*. 2021;5(2):202-6.
31. Okamoto K, Nozawa H, Hongo K, Iida Y, Kawai K, Sasaki K, et al. Risk factors of mFOLFOX6-induced hyperammonemia in patients with colorectal cancer: an observational study. *International journal of clinical oncology*. 2021;26(8):1477-84.
32. Ozaki K, Kawai K, Nozawa H, Sasaki K, Murono K, Emoto S, et al. Therapeutic effects and limitations of chemoradiotherapy in advanced lower rectal cancer focusing on T4b. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(7):1525-34.
33. Ozaki K, Kawai K, Nozawa H, Sasaki K, Murono K, Ishihara S. Development of a novel apoptosis-based tumor regression grade to assess the efficacy of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a retrospective single-center study. *International journal of clinical oncology*. 2021; 26(9):1679-88.
34. Ozawa T, Hashiguchi Y, Ishihara S, Hayama T, Tsuchiya T, Nozawa K, et al. Proposal for a post-operative surveillance strategy for stage I colorectal cancer patients based on a novel recurrence risk stratification: a multicenter retrospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(1): 67-74.
35. Ozawa T, Matsuda K, Ishihara S, Fukushima Y, Shimada R, Hayama T, et al. The robust performance of carcinoembryonic antigen levels after adjuvant chemotherapy for the recurrence risk stratification in patients with colorectal cancer. *Journal of surgical oncology*. 2021; 124(1):97-105.
36. Saito H, Tanimoto T, Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Shichijo S, et al. Automatic anatomical classification of colonoscopic images using deep convolutional neural networks. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021; 9(3):226-33.
37. Sakamoto A, Nozawa H, Sonoda H, Hinata M, Ishii H, Emoto S, et al. Rectal neuroendocrine tumor with extracapsular lymph node metastasis: a case report. *Clinical journal of gastroenterology*. 2021.
38. Sasaki K, Nozawa H, Kawai K, Murono K, Emoto S, Kishikawa J, et al. Risk of extracolonic malignancies and metachronous rectal cancer after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Asian journal of surgery / Asian Surgical Association*. 2021.
39. Sasaki K, Yoshimi F, Kawasaki H, Hayashi H, Hiyoshi M, Nagai H, et al. Usefulness of the gracilis muscle flap for reconstruction of large perineal defects following total pelvic exenteration with sacrectomy. *ANZ journal of surgery*. 2021;91(9):1932-4.
40. Tachikawa Y, Nozawa H, Hata K, Abe H, Ushiku T, Ishihara S. Metachronous ileal cancer after surgery for ascending colon cancer in a patient with Lynch syndrome: A case report. *International journal of surgery case reports*. 2021;81:105714.
41. Tachikawa Y, Nozawa H, Otani K, Emoto S, Sonoda H, Mori K, et al. Definition and characterization of the descending branch of the left colic artery. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(7):2993-3001.

血管外科学

准教授・チーフ

保科克行

講師

高山利夫

助教

谷口良輔、望月康晃、須原正光、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7、(令和4年4月現在)です。外来は外来棟3階、固有病床は入院棟Aの8階南、医局と研究室は管理研究棟1階にあります。

高齢化社会の到来に伴い動脈硬化性疾患は増加の一途をたどっており、今後もますます手術治療を要する症例は増えるものと予測されます。また、下肢静脈瘤や深部静脈血栓症などの静脈系疾患も年々増加しており、血管疾患に対するさらにきめの細かい教育、診療、研究が求められるものと考えています。

診療

外来診療として月～金曜日の毎日、専門外来を開いています。水、金曜日にはDSAを中心とした血管撮影検査を行い、血管超音波検査や近赤外線分光法・皮膚灌流圧などの無侵襲検査は2007年より活動を開始したVascular Boardと連

携して行っています。Vascular Boardは中央検査部、放射線部及び脈管疾患を扱う診療科が協力して病院に設置した脈管疾患評価組織で、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ランスが行われています。月曜日午前に腫瘍外科と合同で主に大学院生による研究カンファランス、火曜日午後に血管疾患症例検討会が行われており、金曜日午前には英文論文抄読会が開かれています。

教育

外科の基本は手術手技です。2017年よりOff the Job Training (Off JT) が心臓血管外科専門医受験のクレジットとなり、各施設でのOff JTの施行がほぼ義務化されました。それに一早く呼応して当科ではOff JTシステムを作り、そのトレーニングに若手医師・医学生らをリクルートするスタディを始めました(倫理委員会承認: 11567)。日本血管外科学会のhome pageでも動

画が紹介されており、また施術者の評判もよく実際の手技に直結する成果がでています。縫合の時間やできばえを評価していますが、learning curve が有意に示されています。今後の外科医師の手技をボトムアップする有効な教育方法の一つと位置づけています。卒前教育は他の外科教室と分担で M2 の系統講義・臨床導入実習、M3 M4 の臨床統合講義を担当しています。血管外科の対象疾患は、腹部大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、下肢静脈瘤、深部静脈血栓症、リンパ浮腫など血管疾患の多岐にわたっていますが、学生に対しては各々の疾患について十分な基礎的知識が得られるよう教育を行っています。M2、M3 の臨床実習では、学生が血管チームの一員として配属され、実際の診療の流れを体験できるような診療参加型実習を行っています。このような実習を通じて、基礎となる医学知識のみならず、医師としての態度（マナー）、疾患について自ら勉強する姿勢について習得してもらうことを主眼にしています。卒後臨床研修では、三外科に胸部外科を含めた各科で、常時 5～7 名の研修医を受け入れ外科の基礎的トレーニングを行っています。また月一回臨床研修医を含めた外科系医師を対象として開催される教育セミナー（外科 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举します。

- 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. Okata S, Hoshina K, Miyahara K, Matsukura M, Akai T, Isaji T, Takayama T. Highaneurysm wall enhancement values are associated with late sac shrinkage afterendovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Medicine (Baltimore)* 2021 Jan15;100:e24133.
2. Hoshina K, Kato M, Ishimaru S, Michihata N, Yasunaga H, Komori K; Japanese Committee for Stentgraft Management (JACSM). Impact of the urgency and the landingzone on rates of in-hospital death, stroke, and paraplegia following thoracic endovascularaortic repair in Japan. *J Vasc Surg* 2021; S0741-5214(21)00142-7.
3. Matsuura S, Takayama T, Yuhn C, Oshima M, Shirasu T, Akai T, Isaji T, Hoshina K. Carotid Stump Pressure and Contralateral Internal Carotid Stenosis Ratio During Carotid Endarterectomies: 1D-0D Hemodynamic Simulation of Cerebral Perfusion. *Ann Vasc Dis* 2021;14:39-45.
4. Hoshina K, Komori K, Kumamaru H, Shimizu H. The Outcomes of Endovascular Aneurysm Repair in Japan in 2017: A Report from the Japanese Committee for StentgraftManagement. 2021;25;14:92-98.
5. Sugawara M, Hoshina K, Chigira M, Suzuki H, Daimon M, TakayamaT, Ono Y, Yatomi Y. Usefulness of duplex ultrasonography to detect collagen sponge misplacementinto the arterial lumen during the use of Angio-Seal: A case report. *SAGE Open Med CaseRep* 2021;9:2050313X211004818
6. Matsuura S, Takayama T, Oyama TG, Oyama K, Taguchi M, Endo T, Akai T, IsajiT, Hoshina K. A Radiation-Crosslinked Gelatin Hydrogel That Promotes Tissue Incorporation of an Expanded Polytetrafluoroethylene Vascular Graft in Rats.*Biomolecules* 2021;11:1105.
7. Iida T, Murono K, Shiratori H, Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, Emoto S, KishikawaJ, Ishii H, Yokoyama Y, Abe S, Nagai Y, Anzai H, Sonoda H, Takayama T, Hoshina K, Ishihara S. Impact of Inferior Mesenteric Artery Occlusion on the Calibre of Collateral Arteries of the Colon. *Anticancer Res* 2021;41:5189-5193.
8. Hoshina K, Komori K, Kumamaru H, Shimizu H. Theoutcomes of thoracic-endovascular aortic repair in Japanin 2017: A report from the Japanese Committee forStentgraft Management. *Ann Vasc Dis* 2021;14:281-288.111.
9. Mo M, Hirokawa M, Satokawa H, Yasugi T, Yamaki T, Ito T, Onozawa S, Kobata T, Shirasugi N, Shokoku S, Sugano N, Sugiyama S, Hoshina K, on behalf of GuidelineCommittee Japanese Society of Phlebology, Ogawa T, on behalf of Guideline Committeeof Endovenous Treatment for Varicose Veins. Supplement of clinical practice guidelinesfor endovenous thermal ablation for varicose veins: Overuse for the inappropriateindication. *Ann Vasc Dis* 2021: 14:323-327.

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 佐藤綾花 笹原麻子 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4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教室を同じくする消化管外科学教室と同様である。

教育活動

当教室では、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、手術症例を担当し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。また、外来診療にも同席し、周術期全身薬物療法、転移再発癌治療、終末期医療を含んだ包括的な患者ケアの実践を体験する。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、充実した実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主に乳癌、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）、遺伝性腫瘍診療、がん遺伝子パネル検査などに力を入れ、関連各科と合同カンファレンスを行っている。研修医と学部学生に対する当教室の教育制度は、専門臓器を越えた外科学教育の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。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。2021年における症例は、乳腺外科としては乳癌が164例であり、内分泌外科としては甲状腺・副甲状腺疾患52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前症例、初診症例、治療方針相談症例の検討を火曜午後に行っている。他科との連携として、病理・放射線科との合同カンファレンスを各々月1回、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連携良好で、チーム医療を実践している。

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
- 9) トリプルネガティブ乳癌で BRCAness を呈する病理組織像の特徴
- 10) DPC などのビッグデータを用いて臨床の疑問に対する根拠ある説明

出版物等

1. Sato A, Tanabe M, Tsuboi Y, Niwa T, Shinozaki-Ushiku A, Seto Y, Murakami Y. Circulating Tumor DNA Harboring the BRAFV600E Mutation May Predict Poor Outcomes of Primary Papillary Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2021 Dec;31(12):1822-1828.
2. Konishi T, Goto T, Fujiogi M, Michihata N, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. New machine learning scoring system for predicting postoperative mortality in gastroduodenal ulcer perforation: A study using a Japanese nationwide inpatient database. *Surgery*. 2022 Apr;171(4):1036-1042.
3. Otsuji K, Sasaki T, Tanabe M, Seto Y. Quantitative assessment of HER2 gene amplification of breast cancer using droplet digital PCR. *Pathol Int*. 2021 Aug;71(8):538-547.
4. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparisons of postoperative outcomes after breast cancer surgery in

- patients with and without renal replacement therapy: a matched-pair cohort study using a Japanese nationwide inpatient database. *Breast Cancer*. 2021 Sep;28(5):1112-1119.
5. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Outcomes of Nonoperative Treatment for Gastroduodenal Ulcer Perforation: a Nationwide Study of 14,918 Inpatients in Japan. *J Gastrointest Surg*. 2021 Nov;25(11):2770-2777.
 6. Morizono A, Tanabe M, Ikemura M, Sasaki T, Ushiku T, Seto Y. Loss of BRCA1 expression and morphological features associated with BRCA1 promoter methylation status in triple-negative breast cancer. *J Hum Genet*. 2021 Aug;66(8):785-793.
 7. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparison of short-term surgical outcomes between men and women with breast cancer: a retrospective study using nationwide inpatient data in Japan. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Apr;186(3):731-739.
 8. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparing outcomes of nonoperative treatment for adhesive small bowel obstruction with and without antibiotics. *J Infect Chemother*. 2021 May;27(5):690-695.
 9. Murayama T, Takeuchi Y, Yamawaki K, Natsume T, Li M, Marcela RN, Nishimura T, Kogure Y, Nakata A, Tominaga K, Sasahara A, Yano M, Ishikawa S, Ohta T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S, Seki M, Suzuki Y, Sugano S, Enomoto T, Tanabe M, Tada KI, Kanemaki MT, Okamoto K, Tojo A, Gotoh N. MCM10 compensates for Myc-induced DNA replication stress in breast cancer stem-like cells. *Cancer Sci*. 2021 Mar;112(3):1209-1224.

皮膚科学

教授

佐藤伸一

准教授

浅野善英、柴田彩

講師

吉崎歩、住田隼一、宮川卓也、山下尚志

特任講師

三宅知美

助教

宮寄美幾、坊木ひかり、江畑慧、深澤毅倫、久住藍、遠山聡、永井幸司郎

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

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 2、講師 4、特任講師 1、助教 7 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・レーザー外来がある。専門的治療として皮膚疾患に対し各種紫外線（UVA, narrow band UVB など）による治療や生物学的製剤の治療を行っている。また生検・小手術も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 や全身性強皮症など内臓疾患を伴う膠原病、悪性黒色腫や有棘細胞癌など皮膚外科手技を要する疾患、壊死性筋膜炎や真菌症などの感染症など広範な領域にわたっており常時 30 名以上の入院患者がいる。皮膚症状は、それを理解できる『眼』ができていない場合に意味をもつものであるので病理組織検査や臨床検査と相俟って『皮疹を正確に把握できる眼』をもつ皮膚科医を育てるべく力を注いでいる。

教育

卒前教育では、皮膚科学の総論・各論について系統的な講義を行う一方、診断学の中で皮膚症状の見方についての教育を行っている。また、学内外の講師による皮膚疾患についての系統立った臨床的な講義を行い、皮膚科学の研究と臨床がどのように結びついているかの理解を助けるようにしている。学生実習では、様々な患者の診察を通じて、皮膚科の診療の仕方について理解してもらえるよ

うに配慮している。卒後教育では、医療全般についての訓練を充分に行うとともに皮膚科医としての診療の仕方についてのトレーニングを行っている。更に、日本皮膚科学会その他の学会で数多くの発表の機会がもてるように配慮している。

研究

当教室においては、専門外来を中心として臨床研究及び基礎的研究を行っている。研究室としての枠組みはとっていないが、大きく 1)免疫・アレルギー、2)膠原病、3)悪性腫瘍、4)リンパ腫のグループができています。大学院生は、講師レベル以上で留学経験のある指導者と共に研究を始めるようになっている。以下に主な研究内容を挙げる。

- (1) アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患についての臨床的・基礎的研究
- (2) 乾癬についての臨床的・基礎的研究
- (3) 膠原病（強皮症、SLE、皮膚節炎）の臨床的研究
- (4) 皮膚悪性腫瘍に関する臨床的・基礎的研究
- (5) 樹状細胞の研究
- (6) 細胞接着分子・ケモカインによる炎症制御機構に関する研究
- (7) 線維芽細胞からのコラーゲン産生制御に関する分子生物学的検討
- (8) 皮膚リンパ腫の臨床的・基礎的研究

出版物等

1. Miura S, Watanabe Y, Saigusa R, Yamashita T, Nakamura K, Hirabayashi M, Miyagawa T, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S, Asano Y. Fli1 deficiency suppresses RALDH1 activity of dermal dendritic cells and related induction of regulatory T cells: a possible role in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):137.
2. Awaji K, Miyagawa T, Omatsu J, Numajiri H, Kawai T, Funamizu K, Saigusa R, Yamada D, Asano Y, Sato S. The prognostic relevance of pretreatment peripheral neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary cutaneous angiosarcoma. *Acta Dermato Venereol.* 2021;101(8):adv00527.
3. Minami Sakamoto, Tomomitsu Miyagaki, Hiroaki Kamijo, Tomonori Oka, Hikari Boki, Naomi Takahashi-Shishido, Hiraku Suga, Makoto Sugaya, Shinichi Sato. CD147-cyclophilin A interactions promote proliferation and survival of cutaneous T-cell lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(15):7889.
4. Hayakazu Sumida, Kiyoshi Migita, Hiroaki Ida, Yoshihide Asano, Jun Shimizu, Shinji Kagami, Makoto Sugaya, Takafumi Kadono, Shinichi Sato. Dermatomyositis-like eruptions and fasciitis with novel compound heterozygous MEFV mutations: newly recognized features of a variant of familial Mediterranean fever. *The Journal of Dermatology.* 2021;48(9):1453-1456.
5. Shibata Sayaka. Chromatin dynamics and epigenetics in skin stress adaptation. *The Journal of Dermatological Science.* 2021; 103(2):66-72.
6. Hikari Boki, Takayuki Kimura, Tomomitsu Miyagaki, Hiraku Suga, Andrew Blauvelt, Hitoshi Okochi, Makoto Sugaya, Shinichi Sato. Lymphatic dysfunction exacerbates cutaneous tumorigenesis and psoriasis-like skin inflammation through accumulation of inflammatory cytokines. *Journal of Investigative Dermatology.* 2022;142(6): 1692-1702.
7. Hiroko Numajiri, Ai Kuzumi, Takemichi Fukasawa, Satoshi Ebata, Asako Yoshizaki-Ogawa, Yoshihide Asano, Yutaka Kazoe, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori, Ayumi Yoshizaki, and Shinichi Sato. B cell depletion inhibits

- fibrosis via suppressing pro-fibrotic macrophage differentiation in a mouse model of systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(11):2086-2095.
8. Ai Kuzumi, Ayumi Yoshizaki, Kazuki M Matsuda, Hirohito Kotani, Yuta Norimatsu, Maiko Fukayama, Satoshi Ebata, Takemichi Fukasawa, Asako Yoshizaki-Ogawa, Yoshihide Asano, Kyojiro Morikawa, Yutaka Kazoe, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori, Shinichi Sato. Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis. *Nature Communications*. 2021;12(1):5947.
 9. Ikawa T, Ichimura Y, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. The contribution of LIGHT to the development of systemic sclerosis by modulating IL-6 and Th1 chemokine expression in dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2022;142(6):1541-1551.
 10. Satoshi Ebata, Ayumi Yoshizaki, Takemichi Fukasawa, Asako Yoshizaki-Ogawa, Yoshihide Asano, Kosuke Kashiwabara, Koji Oba, Shinichi Sato. The Percentage of Residual B-Cells after 2 Weeks of Rituximab Treatment Predicts the Improvement of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease. *The Journal of Dermatology*. 2022; 49(1):179-183.
 11. Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. Endothelial CCR6 expression due to FLI1 deficiency contributes to vasculopathy associated with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):283
 12. Ai Kuzumi, Ayumi Yoshizaki, Kazue Chiba, Shunki Mitsuo, Kazuki M Matsuda, Yuta Norimatsu, Kojiro Nagai, Jun Omatsu, Tomomi Miyake, Shinichi Sato. Genital necrosis with cutaneous thrombosis after COVID-19 mRNA vaccination. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(3):e185-e186.
 13. Takemichi Fukasawa, Ayumi Yoshizaki, Satoshi Ebata, Asako Yoshizaki-Ogawa, Yoshihide Asano, Atsushi Enomoto, Kiyoshi Miyagawa, Yutaka Kazoe, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori, Shinichi Sato. Single cell level protein analysis revealing the roles of autoantigen-reactive B lymphocytes in autoimmune disease and the murine model. *eLife*. 2021;10:e67209.
 14. Yuki Kawana, Hiraku Suga, Hiroaki Kamijo, Tomomitsu Miyagaki, Makoto Sugaya, Shinichi Sato. Roles of OX40 and OX40 ligand in cutaneous T-cell lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(22):12576.
 15. Mariko Urano-Takaoka, Hayakazu Sumida, Takuya Miyagawa, Kentaro Awaji, Kojiro Nagai, Jun Omatsu, Tomomi Miyake, Shinichi Sato. Serum Cytokeratin 18 as a Metastatic and Therapeutic Marker for Extramammary Paget's Disease. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00636.
 16. Kazuki Mitsuru Matsuda, Ayumi Yoshizaki, Kei Yamaguchi, Eriko Fukuda, Taishi Okumura, Koji Ogawa, Chihiro Ono, Yuta Norimatsu, Hirohito Kotani, Teruyoshi Hisamoto, Ruriko Kawanabe, Ai Kuzumi, Takemichi Fukasawa, Satoshi Ebata, Takuya Miyagawa, Asako Yoshizaki-Ogawa, Naoki Goshima, Shinichi Sato. Autoantibody landscape revealed by wet protein array: sum of autoantibody levels reflects disease status. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:893086.
 17. Satoshi Ebata, Ayumi Yoshizaki, Koji Oba, Kosuke Kashiwabara, Keiko Ueda, Yukari Uemura, Takeyuki Watadani, Takemichi

- Fukasawa, Shunsuke Miura, Asako Yoshizaki-Ogawa, Naoko Okiyama, Masanari Kodera, Minoru Hasegawa, Shinichi Sato. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatology*. 2021;3(7):e489-e497.
18. Ruriko Kawanabe, Ayumi Yoshizaki, Kazuki M. Matsuda, Hirohito Kotani, Teruyoshi Hisamoto, Yuta Norimatsu, Ai Kuzumi, Takemichi Fukasawa, Satoshi Ebata, Asako Yoshizaki-Ogawa and Shinichi Sato. Serum C-X-C chemokine ligand 1 levels in patients with systemic sclerosis: relationship of clinical and laboratory observations to anti-CD20 monoclonal antibody administration. *Life*. 2022;12(5):646.
19. Ayumi Yoshizaki, Shinichi Sato. Predictors of Rituximab Effect on Modified Rodnan Skin Score in Systemic Sclerosis: a machine learning analysis of the DESIREs trial. *Rheumatology*. in press.
20. Kenta Oka, Takuya Miyagawa, Hiraku Suga, Tomomitsu Miyagaki, Yuka Mizuno, Hiroaki Kamijo, Teruyoshi Hisamoto, Issei Omori, Hikari Boki, Tomonori Oka, Naomi Takahashi-Shishido, Makoto Sugaya, and Shinichi Sato. Increased Expression of Squamous Cell Carcinoma Antigen 1 and 2 in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *European Journal of Dermatology*. in press.

形成外科学

教授

岡崎 睦

准教授

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、藤澤 興、渡邊 美佳、松谷 瞳

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

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、特任講師 2 名、助教 5 名、特任臨床医（医員）と専門研修医合わせて、全体で 20 名である。

教室員の多くは関連病院に出張しているが、現有教室員の総数は約 100 名である。外来は外来診療棟 3 階にあり、病棟は新病棟 10 階南に、研究室は東研究棟に、教授室、講師室、医員室、医局およびカンファランス室は CRC-A 棟にある。

以下に当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

診療

月曜日から金曜日までの午前中、外来診療を行っている。顔面神経麻痺、乳房再建、耳介変形、再建外科、リンパ浮腫、血管腫、難治性潰瘍、ケロイド・肥厚性瘢痕、腹壁ヘルニア、美容皮膚、美容外科の各専門外来がある。

現在利用病床数は 16 床で、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 2022 年 8 月

現在、大学院生5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挙げる。

- 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(2021)

1. Hidaka T, Ogawa K, Tomioka Y, Yoshii K, Okazaki M. The Impact of Brow-Lift on Eyelid Closure in Patients with Facial Paralysis. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2021 Dec 3. doi: 10.1089/fpsam.2021.0120.
2. Tanaka K, Sugawara T, Asakage T, Okazaki M. A Concept of "Boundary Determination" by the Combination of a Local Flap and Free Tissue Transfer Useful for the Prevention of Postoperative Complications After Complex and Widespread Skull Base Reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2021 Nov-Dec 01;32(8):e820-e822.
3. Yamashita S, Nakazato M, Hirata T. Size Analysis of Small Metal Nanoparticles Using Single Particle ICP Mass Spectrometry. *Anal Sci*. 2021 Nov 10;37(11):1637-1640.
4. Fujisawa K, Miyamoto S, Saito Y, Fukuoka O, Okazaki M. Total Maxillectomy and Free Flap Reconstruction in Hemodialysis Patients: Report of Two Cases. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Nov 4;9(11):e3922.
5. Hidaka T, Miyamoto S, Ogawa K, Tomioka Y, Okazaki M. Factors Associated With Late Admission to Facial Plastic Surgery Among Patients With Long-Standing Facial Paralysis. *Ann Plast Surg*. 2021 Nov 1;87(5):547-551.
6. Kanayama K, Oba J, Yoshii K, Tomioka Y, Kurita M, Miyamoto S, Okazaki M. Potentially serious incidental findings on medical imaging in plastic surgery patients: A single-institution retrospective cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021 Oct;74(10):2776-2820.
7. Kato M, Kurita M, Mito D, Nakamura R, Li K, Yamashita S, Okazaki M. Establishing a Lymphatic Venous Anastomotic Training Model in Pig Trotters. *J Reconstr Microsurg*. 2021 Oct;37(8):682-686.
8. Kanayama K, Kato H, Mori M, Sakae Y, Okazaki M. Robotically Assisted Recipient Site Preparation in Hair Restoration Surgery: Surgical Safety and Clinical Outcomes in 31 Consecutive Patients. *Dermatol Surg*. 2021 Oct 1;47(10):1365-1370.
9. Kagaya Y, Arikawa M, Akazawa S, Miyamoto S. A Quantitative Evaluation of the Flow-Increasing Effect of Flow-Through Arterial Anastomosis in the Vascular Pedicle of Free Flaps: A Prospective Clinical Before-and-After Study. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Oct 1;148(4):871-881.
10. Ogawa K, Okazaki M, Tanaka K, Uemura N, Homma T. Chimeric Latissimus Dorsi Flap in One-Stage Reconstruction of Depressor Muscle Dysfunction and

- Depression Deformity in the Perimandibular Area. *J Craniofac Surg.* 2021 Oct 1;32(7):2512-2515.
11. Yoshida S, Koshima I, Imai H, Uchiki T, Sasaki A, Fujioka Y, Nagamatsu S, Yokota K, Yamashita S. Modified intraoperative distal compression method for lymphaticovenous anastomosis with high success and a low venous reflux rates. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021 Sep; 74(9):2050-2058.
 12. Moriwaki Y, Kurita M, Hongo H, Okazaki M. In Vitro Comparative Cytotoxicity Assessment of Sclerosants Used for Venous Malformations. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021 Sep 17;9(9):e3814.
 13. Kagaya Y, Arikawa M, Sekiyama T, Mitsuwa H, Takanashi R, Taga M, Akazawa S, Miyamoto S. The concept of "whole perforator system" in the lateral thoracic region for latissimus dorsi muscle-preserving large flaps: An anatomical study and case series. *PLoS One.* 2021 Sep 2;16(9):e0256962.
 14. Iida T, Isozaki Y, Numahata T, Okazaki M. Sacral defect reconstruction using a sensate superior gluteal artery perforator flap based on the superior cluneal nerves: A report of two cases. *Microsurgery.* 2021 Jul; 41(5):468-472.
 15. Miyamoto S, Arikawa M, Kagaya Y. Response to letter commenting on "The use of lower abdominal perforator flaps in soft-tissue reconstruction after sarcoma resection". *Microsurgery.* 2021 May;41(4): 396-397.
 16. Hidaka T, Yamashita S, Okazaki M. A Possible Distal End for Perforasome of the Superficial Circumflex Iliac Artery Perforator Flap. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021 May 28;9(5):e3602.
 17. Ogawa K, Okazaki M, Tanaka K, Uemura N, Homma T. One-Stage Simultaneous Augmentation of 2 Regions of 3 Facial Reanimations After Mid Skull Base Surgery by Using a Neurovascular Latissimus Dorsi Chimeric Flap. *J Craniofac Surg.* 2021 Mar-Apr 01;32(2): 730-733.
 18. Roh S, Miyamoto S, Kitamura Y, Mito D, Okazaki M. Secondary Vulvar Reconstruction Using Bilateral Gluteal Fold Flaps after Radical Vulvectomy with Direct Closure. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021 Apr 20;9(4):e3550.
 19. Hattori Y, Kurita M, Yokoyama T, Yamashita S, Okazaki M. Arteriovenous Malformation of the Head and Neck in a Hemodialysis Patient. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021 Mar 24;9(3):e3485.
 20. Mashiko T, Kanayama K, Saito N, Shirado T, Asahi R, Mori M, Yoshimura K. Selective Proliferation of Highly Functional Adipose-Derived Stem Cells in Microgravity Culture with Stirred Microspheres. *Cells.* 2021 Mar 4;10(3):560.
 21. Miyamoto S, Kageyama D, Arikawa M, Kagaya Y, Fukunaga Y. Combined use of ipsilateral latissimus dorsi flap and anterolateral thigh flap to reconstruct extensive trunk defects. *Microsurgery.* 2021 Feb;41(2):175-180.
 22. Fujisawa K, Ito T, Aoyama S, Kiuchi T, Araki J, Nakao J, Nakagawa M. Thorax anthropometric position index: a simple evaluation of the inframammary fold position in the thorax. *J Plast Surg Hand Surg.* 2021 Feb;55(1):21-24.
 23. Matsumoto M, Nakagami G, Kitamura A, Kurita M, Suga H, Miyake T, Kawamoto A, Sanada H. Ultrasound assessment of deep tissue on the wound bed and periwound skin: A classification system using

- ultrasound images. *J Tissue Viability*. 2021 Feb;30(1):28-35.
24. Fujisawa K, Kitatsuji M, Yamamoto Y. Open Abdomen Negative Pressure Device Applied for Two-stage Closure of Enterocutaneous Fistula. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 1;9(2):e3369.
25. Kagaya Y, Arikawa M, Higashino T, Miyamoto S. Letter of response to comments on publication: "Autologous abdominal wall reconstruction using anterolateral thigh and iliotibial tract flap after extensive tumor resection: A case series study of 50 consecutive cases". *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021 Jan; 74(1):223-243.
26. Matsutani Hitomi, Kamochi Hideaki, Ishikawa Yohei. Use of Surgical Tape Strips to Eliminate Hair Fragments from Split-thickness Skin Grafts from the Scalp: A Simple and Quick Technique. *International Journal of Surgical Wound Care*, 2(1) 32-35, 2021.
27. 宮本 慎平, 岡崎 睦. 【頭頸部の再建をマスターする!】皮弁の採取法と術後管理 前外側大腿皮弁. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 93:1070-1074, 2021.
28. 宮本 慎平, 岡崎 睦. 【マイクロサージャリーの基礎をマスターする】血管のマイクロサージャリー. *PEPARS* 179:14-22, 2021.
29. 飯田拓也 他. 形成外科診療ガイドライン2021 年版 pp222-247 第5編顔面外傷診療ガイドライン 3章 頬骨骨折 金原出版 2021.
30. 渡邊 美佳, 栗田 昌和, 横山 貴之, 御任 大輔, 磯崎 祐希, 岡崎 睦. 臀部巨大褥瘡の治療経験. *創傷 (1884-880X)* 12 巻 2 号 Page84-88(2021.04).

口腔顎顔面外科学

教授

星 和人

准教授

西條英人、椎葉正史（10 月から）

講師

小笠原徹、大久保和美、末永英之、阿部雅修、

助教

岡安麻里、内野夏子、谷口明紗子、成田理香、小松紀子（6 月まで）、内田洋子、熊谷賢一、石橋牧子、柏木美樹（7 月から）

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/%7Eoralsurg/>

沿革と組織の概要

口腔外科学教室は、本邦における最初の歯科学講座として、明治 35 年に創設され、これまで日本の口腔外科の進歩に大きな役割を果たしてきました。現在、講座名は東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座（口腔外科学）、病院の診療科名は口腔顎顔面外科・矯正歯科と称しています。口腔顎顔面外科・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星 和人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。口腔外科学教室はティッシュ・エンジニアリング部を有しており、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おります。

また月曜日午後には、口腔外科医、矯正歯科医による顎変形症専門外来および臨床カンファレンスを行っています。また、口腔がん患者の方を対象にした口腔がん外来、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（クリニカルクラークシップ）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. 口唇口蓋裂に伴う顔面変形および不正咬合に対する治療
2. 頭蓋顎顔面先天異常における顔面成長の研究
3. カスタムメイド人口骨（CT Bone）移植による顎顔面再建
4. 口唇口蓋裂に伴う重度鼻変形修正に対するインプラント型再生軟骨移植
5. 周術期がん患者に対する口腔ケア体制確立のためのQOL研究
6. イートロスの克服・口腔内疾患と全身疾患との関わり
7. 口腔内疾患と全身疾患との関わり
8. 人工知能、コンピュータビジョン、拡張現実を用いた手術支援システムの開発

9. 自己脂肪由来間葉系幹細胞を用いた顎関節症治療に関する研究

Tokyo (Secondary Publication)

基礎研究

1. 組織工学的手法を用いた骨・軟骨再生
2. 軟骨の組織修復に関する分子生物学と再生医療への応用
3. 軟骨・骨再生における新規足場素材の開発
4. 生体内における軟骨・骨再生組織の評価
5. 間葉系細胞分化制御機構に関する研究
6. 口腔がんおよび前がん病変におけるエピジェネティックな以上の解明
7. 歯髄由来幹細胞における microRNA の機能解析
8. 動物モデルを用いた口唇裂、顎骨壊死研究
9. 脂肪幹細胞、マクロファージによる組織修復メカニズムの解明
10. 骨代謝細胞ネットワーク再構築系を用いた骨調節機構の解析

出版物等

「著書・分担執筆」

1. 西條英人：臨床コンパス（Ⅱ．コラーゲン製品の使い方） 歯科創傷治癒研究会
2. 椎葉正史：口内フローラと口腔感染症 微生物学・感染看護学 第2版 岡田 忍・小池和子・白澤 浩 編，医歯薬出版，東京，2021
3. Nakamura K, Komatsu N*, Narita R, Kubota K, Saijo H, Hoshi K : A case of forced discontinuation of pembrolizumab due to severe oral mucositis. Oral Science in Japan 2021, p19-22, Japanese Stomatological Society, Tokyo (Secondary publication)
4. Miyamoto Y, Kubota K, Nakamura K, Komatsu N, Abe T, Hoshi K : A case of the Erdeheim-Chester disease related tumor of the maxilla . Oral Science in Japan 2021, p 23-30, Japanese Stomatological Society,

「原著・症例報告」

原著英文（症例報告含む）

1. Mori T, Kumagai K, Nasu K, Yoshizawa T, Kuwano K, Hamada Y, Kanazawa H, Suzuki R. Clonal Expansion of Tumor-Infiltrating T Cells and Analysis of the Tumor Microenvironment within Esophageal Squamous Cell Carcinoma Relapsed after Definitive Chemoradiation Therapy. Int J Mol Sci. 2021 Jan 22; 22(3):1098. doi: 10.3390/ijms22031098. 【査読有】
2. Koseki J, Abe T, Miyamoto Y, Kashiwagi M, Ishibashi M, Taniguchi A, Suenaga H, Abe H, Abe M, Hoshi K. Use of application of navigation system to odontogenic benign tumors with maxilla. Biomed Res, 2021; 32(2): 37-41, Accepted Feb 9, 2021 (Online)
3. 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. 2021 Jan; 27(1-2):1-9. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0185. Epub 2020 Feb 19. PMID: 31724485. 【査読有】
4. Nakamura M, Hakozaiki Y, Iwata S, Sato Y, Makino K, Kawai T, Yamada Y, Yamada D, Suzuki M, Omatsu J, Abe M, Hoshi K, Kume H, Igawa Y. Novel operative technique of advancement urethral meatoplasty utilizing buccal mucosa for Vulvar Paget's disease with urethral invasion, Case reports. Journal of Medical Case Reports. 2021 Mar 28; 15(1):136, doi: 10.1186/s13256-021-02729-1, PMID: 33773597, PMCID: PMC8005229, Free PMC Article. 【査読有】
5. Abe M, Mitani A, Yao A, Zhang C, Hoshi K, Yanagimoto S. Awareness of

- Teeth-Alignment Disorder is Closely Associated with Gum Bleeding and Pollinosis in Late Adolescence. *Healthcare*. 9(4):370, 2021. Published 26 March, 2021 【査読有】
6. Kanata Tonosaki, Kazumichi Yonenaga, Tetsuhiko Mikami, Takashi Mizuno, Shigeto Oyama. Acute Cholecystitis, Sepsis, and Disseminated Intravascular Coagulation Caused by *Edwardsiella tarda* in an Elderly Woman. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine* 46(1) 51-53 2021.4.20. PMID: 34859417. 【査読有】
 7. Kanata Tonosaki, Kazumichi Yonenaga, Sachiko Ono, Shunsuke Itai, Shigeto Oyama, Takashi Mizuno, Rinji Watanabe, Kazuto Hoshi. Swallowing evaluation by the Kuchikara Taberu Balance Chart and videoendoscopic examination reveals that respiratory conditions, chewing, and position are strongly related to dysphagia. *Odontology* 109(2) 448-452 2021.Apr. Epub 2020 Oct 27. doi: 10.1007/s10266-020-00561-5. PMID: 33108554. 【査読有】
 8. Kanazawa S, Okada H, Hojo H, Ohba S, Iwata J, Komura M, Hikita A, Hoshi K. Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties. *Sci Rep*. 2021 Aug 4;11(1):15811. doi: 10.1038/s41598-021-94186-5. PMID: 34349154 【査読有】
 9. Ning F, N Zhang N, Wang J, Jin Y, Quan H, Pei J, Zhao Y, Zeng X, Abe M, Zhang C. Prognostic value of modified Lauren classification in gastric cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 13(9):1184-1195, 2021 Sep 15. 【査読有】
 10. Miyamoto Y, Kubota K, Asawa Y, Hikita A, Hoshi K. M1-like macrophage contributes to chondrogenesis in vitro. *Sci Rep*, 2021 Oct 29, 11:21307 (Online), doi.org/10.1038/s41598-021-7 【査読有】
 11. Pei J, Zhang R, Zhang N, Zeng Y, Sun Z, Ma S, Zhou J, Li X, Fan J, Zhu J, Abe M, Mei Z, Shi G, Zhang C. Screening and Validation of a Novel T Stage-Lymph Node Ratio Classification for Operable Colon Cancer. *Annals of Translational Medicine*. 9(20): 1513, 2021.Oct. 【査読有】
 12. Ono S, Abe T, Abe M, Kubota K, Hoshi K. Squamous cell carcinoma at the oral commissure in a patient with Behçet's disease. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*, 2021 Nov;33(6):610-613. 【査読有】
 13. Kanata Tonosaki, Kazumichi Yonenaga, Shunsuke Itai, Takashi Mizuno, Shigeto Oyama. Familial Mediterranean fever with psychiatric disorder which have not been diagnosed over 30 years: A case report. *The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine* 46(4) 180-183 2021.12. PMID: 34859417. 【査読有】

「総説・その他」

総説・単行本 (英文)

総説英文

1. Abe M, Mitani A, Zong L., Hoshi K, Yanagimoto S. The Challenge of Early Prevention of Periodontal Diseases in Japan. *Journal of Advanced Oral Research*, online, doi: 10.1177/23202068211022586, 2021 June. 【査読有】
2. Abe M, Mitani A, Zong L, Zhang C, Hoshi K, Yanagimoto S. High Frequency and Long Duration of Toothbrushing Can Potentially Reduce the Risk of Common Systemic Diseases in Late Adolescence. *Special Care in Dentistry* 42(3):317-318, 2022 May, Epub 2021 Oct 22 doi: 10.1111/scd.12670. 【査読有】
3. Hoshi K, Ikebe T, Ota Y, Kishimoto H, Kurata T, Kurita H, Sakamaki K, Takenobu T, Harada S, Ogasawara T, Tei K, Kirita T. Guide for Surgical Procedures in

Oral And Maxillofacial Areas during
Coronavirus Disease 2019 Pandemic. J
Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2021 Oct
28. doi: 10.1016/j.ajoms.2021.10.007. Epub
ahead of print. PMID: 34729347; PMCID:
PMC8552586. 【査読有】

特許

1. 馬青川、末永英之、小林英津子、正宗賢:発明
の名称「自動手術計画システムおよび手術計
画方法並びにプログラム」 (特許出願番号
2021-556188)
2. 末永英之、馬青川、小林英津子、正宗賢:発明
の名称「医用情報処理システム、プログラム
及び情報処理方法」 (特許出願番号
2022-009759)

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

松本 卓巳、小林 寛、松林嘉孝

助教

岡田 慶太、河野 賢一、加藤 壯、石倉 久年、永田 向生、村上 亮、
内尾 明博、浅井 真、佐々木 克幸、水原 寛康、三宅 崇文、木幡 一博、
神永 尚人、岡嶋 晃一

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、脊柱靱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3年9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5名、専攻研修医12名、学外非常勤講師11名である。

教 育

卒前教育としては医学部医学科学生、同保健学科学生に対し、卒後教育としては医学系大学院学生、初期臨床研修医（スーパーローテーター）、後期臨床研修医、学会認定医資格取得前の医師、同取得後の医師、および他院の理学療法士の教育を行った。

医学科学生の教育は、学部2年生に対して、系統講義、診断学実習、症候学講義、チュートリア

ルを行った。系統講義は 12 コマの講義で、基礎研究、小児疾患、リウマチ性疾患、代謝性骨疾患、骨軟部腫瘍、外傷、各関節における疾患が含まれている。診断学実習は、四肢の疾患、脊椎疾患の診断手技、画像診断の実習を行った。学部 3 年生に対しては、学生が 3 週間に渡って各診療グループの一員として活動する参加型の臨床実習を導入した。整形外科実習の手引を作成配布し、学生のためのカンファランスを行って重要な疾患の診断学、治療学の習得を促している。学部 4 年生に対するエレクトティブクリニカルクラークシップでは学生を病棟のチームに配属し、手術を含めた入院患者診療、救急外傷医療に参加させ、より実践的な実習体制とした。また、学部 4 年生に対して形成外科、リハビリテーション科と合同で臨床統合講義を行った。大学院学生は、講座内、学内の寄付講座や関連講座、学外に国内外留学生がおり、研究に従事している。

令和 3 年度は 5 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

令和 3 年度の外来患者は延 35,018 人、初診患者 2,100 人であった。

専門外来は脊椎、膝・スポーツ、股関節、リウマチ外科、骨軟部腫瘍、手の外科、足外科、小児、外傷、骨粗鬆症、肩関節、末梢神経、側弯症、脚延長・骨変形矯正、骨系統疾患を設けている。

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。令和 3 年度の入院手術件数はコロナ禍ではあったが、1,388 件で、脊椎手術 349 件（うち内視鏡などの低侵襲手術 98 件）、膝関節手術 281 件（うちナビゲーション使用前十字靱帯再建 21 件、ナビゲーション使用人工関節手術 174 件）、手の外科 233 件、外傷 111 件、股関節手術 127 件（うち人工股関節全置換術 116 件）、骨・軟部腫瘍 134 件、関節リウマチ手術 57 件（うち人工関節 26 件）、足外科 43 件、小児 33 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、膝十字靱帯損傷の 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4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）は分子生物学や再生医療学などを、ロコモ予防学講座（22世紀医療センター）は観察疫学とヒトゲノム疫学を、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しての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。また最近ではシングルセル解析技術を活用した骨、関節、腱靱帯の統合的研究も行っており、運動器の恒常性維持機構および運動器変性疾患の分子病態の解明に取り組んでいる。骨軟骨再生医療講座では多くの企業とともに脂肪幹細胞を用いた変形性関節症治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. Suzuki H, Murai A, Ikegami Y, Uchiyama E, Yamamoto K, Yamada A, Mizutani Y, Kawaguchi K, Taketomi S, Nakamura Y: Muscle Activity Estimation at Drop Vertical Jump Landing Using Passive Muscle Mechanical Model. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* Nov:2021
2. Tanaka T, Moro T, Asai S, Hashikura K, Ishikura H, Tanaka S: Comparison between cup implantations during total hip arthroplasty with or without a history of rotational acetabular osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg* Epub ahead of print 2021
3. Nakamoto H, Katanosaka Y, Chijimatsu R, Mori D, Xuan F, Yano F, Omata Y, Maenohara Y, Murahashi Y, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Taniguchi Y, Kanagawa M, Naruse K, Tanaka S, Saito T: Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2 in the Induction of Lubricin and Suppression of Ectopic Endochondral Ossification in Mouse Articular Cartilage. *Arthritis Rheumatol* 73(8):2021
4. Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S: Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 20(9):2021
5. Tanaka T, Moro T, Asai S, Hashikura K, Ishikura H, Tanaka S: Comparison between cup implantations during total hip arthroplasty with or without a history of rotational acetabular osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg* Epub ahead of print 2021
6. Tahara K, Yamagami R, Taketomi S, Inui H, Tanaka S: High initial graft tension increases external tibial rotation on the axial plane after anatomical anterior

-
- cruciate ligament reconstruction. Arch Orthop Trauma SurgEpub ahead of print2021
7. Nakamoto H, Katanosaka Y, Chijimatsu R, Mori D, Xuan F, Yano F, Omata Y, Maenohara Y, Murahashi Y, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Taniguchi Y, Kanagawa M, Naruse K, Tanaka S, Saito TTRPV2 is involved in induction of lubricin and suppression of ectopic endochondral ossification in articular joints.Arthritis Rheumatol 73(8): 2021
 8. Mae T, Shimomura K, Ohori T, Hirose T, Taketomi S, Suzuki T, Nakata K: Suture Slippage During Anterior Cruciate Ligament Graft Passage Is Significantly Lower Using a Krackow Suture.Arthrosc Sports Med Rehabil3(5):2021
 9. Taketomi S: Editorial Commentary: Tunnel Widening After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction May Increase Laxity and Complicate Revision. Arthroscopy 37(8): 2021
 10. Yamada K, Yamaguchi S, Ito YM, Ohe T: Factors associated with mobility decrease leading to disability: a cross-sectional nationwide study in Japan, with results from 8681 adults aged 20-89 years. BMC Geriatr104(1):2021
 11. Doi T, Watanabe K, Doi T, Inoue H, Sugawara R, Arai Y, Shirado O, Yamazaki K, Uno K, Yanagida H, Kato S, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Oshima Y, Tanaka S, Takeshita K: Associations between curve severity and revised Scoliosis Research Society-22 and scoliosis Japanese Questionnaire-27 scores in female patients with adolescent idiopathic scoliosis: a multicenter, cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord 22(1):2021
 12. Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Uehara K, Tanaka S: Influence of surgical factors on patient satisfaction after bi-cruciate stabilized total knee arthroplasty: retrospective examination using multiple regression analysis. BMC Musculoskelet Disord 22(1):2021
 13. Ishikura H, Nakamura M, Matsuda K, Tanaka T, Kawano H, Tanaka S: Severe osteolysis and periprosthetic femoral fracture 45 years after acrylic hemiarthroplasty of the hip: a case report. BMC Musculoskelet Disord 22(1):2021
 14. Kage T, Inui H, Tomita T, Yamazaki T, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Sameshima S, Tanaka S: Weight-bearing knee flexion angle better correlates with patient-reported outcome measures than non-weight-bearing condition in total knee arthroplasty: a three-dimensional analysis study. BMC Musculoskelet Disord22 (1):2021
 15. Kawaguchi K, Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Sameshima S, Kage T, Tanaka S: Intraoperative rotational kinematics and its influence on postoperative clinical outcomes differ according to age in Unicompartmental knee Arthroplasty. BMC Musculoskelet Disord 22(1):2021
 16. Murakami R, Sanada T, Inagawa M, Yoshitomi H, Honda E, Fukai A, Iwaso H: Can low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) accelerate bone healing after intramedullary screw fixation for proximal fifth metatarsal stress fractures? A retrospective study. BMC Musculoskelet Disord23:2021
 17. Ohtomo N, Nakamoto H, Miyahara J, Yoshida Y, Nakarai H, Tozawa K, Fukushima M, Kato S, Doi T, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Higashikawa A, Takeshita Y, Kawamura N, Inanami H, Tanaka S,

- Oshima Y: Comparison between micro-endoscopic laminectomy and open posterior decompression surgery for single-level lumbar spinal stenosis: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 22(1):2021
18. Takagi K, Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Sameshima S, Kage T, Tanaka S: Both intraoperative medial and lateral soft tissue balances influence intraoperative rotational knee kinematics in bi-cruciate stabilized total knee arthroplasty: A retrospective investigation. *BMC Musculoskelet Disord* 22(1):2021
 19. Tanaka S, Uehara K, Sugimura R, Miura T, Ohe T, Tanaka S, Morizaki Y: Evaluation of the first annular pulley stretch effect under isometric contraction of the flexor tendon in healthy volunteers and trigger finger patients using ultrasonography. *BMC Musculoskelet Disord* 22(1):2021
 20. Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kato S, Oguchi F, Nohara A, Doi T, Oshima Y, Tanaka S: Tracheal stenosis due to cervicothoracic hyperlordosis in patients with cerebral palsy treated with posterior spinal fusion: a report of the first two cases. *BMC Musculoskelet Disord* 22(1):2021
 21. Fujiwara T, Grimer RJ, Evans S, Medellin Rincon MR, Tsuda Y, Le Nail LR, Abudu S: Impact of NICE guidelines on the survival of patients with soft-tissue sarcomas. *Bone Joint J* 103-B(3):2021
 22. Fujiwara T, Evans S, Stevenson J, Tsuda Y, Gregory J, Grimer RJ, Abudu S: Regional variation in the survival of patients with a soft-tissue sarcoma of the extremity and trunk wall under a centralized care system: what has been the impact of national policies in the UK? *Bone Joint J* 103-B(9): 2021
 23. Fujiwara T, Medellin Rincon MR, Sambri A, Tsuda Y, Clark R, Stevenson J, Parry MC, Grimer RJ, Jeys L: Limb-salvage reconstruction following resection of pelvic bone sarcomas involving the acetabulum. *Bone Joint J* 103-B(4):2021
 24. Ishikawa Y, Kato S, Ganau M, Hirai S, Oshima Y, Tanaka S: Natural History, Neuroradiological Workup, and Management Options of Chronic Atlantoaxial Rotatory Fixation Caused by Drug-Induced Cervical Dystonia. *Case Rep Orthop* 29: 2021
 25. Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Ishibashi Y, Ikegami M, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S: Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with EWSR1-CREB1 Fusion in an Adult Patient. *Case Rep Orthop* 30:2021
 26. Maenohara Y, Takeda R, Chang SH, Omata Y, Tanaka S, Matsumoto T: Symptomatic Medial Bone Excrescence in the Distal Phalanx of the Hallux after the First Metatarsophalangeal Joint Arthrodesis: A Case Report and Radiographic Reviews. *Case Rep Orthop* 17:2021
 27. Sato S, Chang SH, Kasai T, Maenohara Y, Yamazawa S, Tanaka S, Matsumoto T: Juvenile Dysplasia Epiphysealis Hemimelica with Multiple Ankle Free Body. *Case Rep Orthop* 9:2021
 28. Tsuda Y, Kobayashi H, Makise N, Zhang L, Shinoda Y, Ushiku T, Tanaka S: Hemangioma of the Rib Mimicking Chondrosarcoma: A Report of Two Cases and Literature Review. *Case Rep Orthop* 28:2021
 29. Osada T, Ogawa A, Suda A, Nakajima K, Tanaka M, Oka S, Kamagata K, Aoki S, Oshima Y, Tanaka S, Hattori N, Konishi S: Parallel cognitive processing streams in human prefrontal cortex: Parsing areal-

- level brain network for response inhibition. *Cell Rep*36(12):2021
30. Takeda N, Inuzuka R, Yagi H, Morita H, Ando M, Yamauchi H, Taniguchi Y, Porto KJ, Kanaya T, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Toda T, Ono M, Komuro I: Clinical Impact of Copy Number Variation on the Genetic Diagnosis of Syndromic Aortopathies. *Circ Genom Precis Med*14(4):2021
 31. Ito K, Hirai T, Yujiro N, Okuma T: Novel approach involving stereotactic body radiotherapy followed by intramedullary nail placement for long bone metastases: a case report. *Clin Exp Metastasis* 38(4):2021
 32. Takei S, Torii S, Taketomi S, Iwanuma S, Tojima M, Otomo M, Iizuka S, Tanaka S: Is Increased Kicking Leg Iliopsoas Muscle Tightness a Predictive Factor for Developing Spondylolysis in Adolescent Male Soccer Players? *Clin J Sport Med* 32(2):2021
 33. Uchio A, Matsumoto T, Maenohara Y, Omata Y, Takahashi H, Iwasawa M, Juji T, Nakamura I, Tanaka S: Systemic inflammatory responses after orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Clin Rheumatol* 40(12):2021
 34. Uchio A, Matsumoto T, Maenohara Y, Omata Y, Takahashi H, Iwasawa M, Juji T, Nakamura I, Tanaka S: Correction to: Systemic inflammatory responses after orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Clin Rheumatol*40(12):2021
 35. Nakajima K, Nakamoto H, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Yoshida Y, Kawamura N, Nakarai H, Higashikawa A, Tozawa K, Takeshita Y, Fukushima M, Iizuka M, Ono T, Shirokoshi T, Azuma S, Tanaka S, Oshima Y: A Multicenter Observational Study on the Postoperative Outcomes of C3 Laminectomy in Cervical Double-door Laminoplasty. *Clin Spine Surg* 34(4):2021
 36. Ikegami M, Kohsaka S, Hirose T, Ueno T, Inoue S, Kanomata N, Yamauchi H, Mori T, Sekine S, Inamoto Y, Yatabe Y, Kobayashi H, Tanaka S, Mano H: MicroSEC filters sequence errors for formalin-fixed and paraffin-embedded samples. *Commun Biol* 4(1):2021
 37. Fujiwara T, Evans S, Stevenson J, Tsuda Y, Gregory J, Grimer R, Abudu A: Impact of the national sarcoma guidelines on the prevalence and outcome of inadvertent excisions of soft tissue sarcomas: An observational study from a UK tertiary referral centre. *Eur J Surg Oncol* 48(3): 2021
 38. Fujiwara T, Sumathi V, Parry M, Stevenson J, Tsuda Y, Kaneuchi Y, Jeys L: The role of surgical margin quality in myxofibrosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 47(7):2021
 39. Nagata K, Nakamoto H, Kato S, Takeshita Y, Kawamura N, Ono T, Higashikawa A, Fukushima M, Azuma S, Hara N, Oka H, Matsudaira K, Tanaka S, Oshima Y: Minimum clinically important change for outcome scores among patients aged 75 or over undergoing lumbar spine surgery. *Eur Spine J*30(5):2021
 40. Nakajima K, Nakamoto H, Nakarai H, Nagata K, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Kawamura N, Higashikawa A, Takeshita Y, Fukushima M, Ono T, Hara N, Azuma S, Tanaka S, Oshima Y: Risk factors for worsening sexual function after lumbar spine surgery and characteristics of non-responders to the questionnaire of sex life. *Eur Spine J*30(9):2021
 41. Ogihara S, Yamazaki T, Shiibashi M,

- Chikuda H, Maruyama T, Miyoshi K, Inanami H, Oshima Y, Azuma S, Kawamura N, Yamakawa K, Hara N, Morii J, Okazaki R, Takeshita Y, Tanaka S, Saita K: Risk factors for deep surgical site infection following posterior instrumented fusion for degenerative diseases in the thoracic and/or lumbar spine: a multicenter, observational cohort study of 2913 consecutive cases. *Eur Spine* J30(6):2021
42. Matsumoto T, Takeda R, Maenohara Y, Chang SH, Omata Y, Takuo J, Tanaka S: Comparison between suture and staple fixations as internal fixation techniques for Akin osteotomy. *Foot Ankle Surg*28(1):2022
43. Tsuda Y, Suurmeijer AJH, Sung YS, Zhang L, Healey JH, Antonescu CR: Epithelioid hemangioma of bone harboring FOS and FOSB gene rearrangements: A clinico-pathologic and molecular study. *Genes Chromosomes Cancer*17:25:2021
44. Doi T, Ohtomo N, Oguchi F, Tozawa K, Nakarai H, Nakajima K, Sakamoto R, Okamoto N, Nakamoto H, Kato S, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Oka H, Matsudaira K, Tanaka S, Oshima Y: Association Between Deep Posterior Cervical Paraspinal Muscle Morphology and Clinical Features in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *Global Spine J*Epub ahead of print2021
45. Kato S, Dear T, Lewis SJ: Factors Affecting Length of Stay Following 3-Column Spinal Osteotomies in Pediatric Patients. *Global Spine J*11(2):2021
46. Fujiwara T, Stevenson J, Parry M, Le Nail LR, Tsuda Y, Grimer R, Jeys L: Pelvic reconstruction using an ice-cream cone prosthesis: correlation between the inserted length of the coned stem and surgical outcome. *Int J Clin Oncol*26(6):2021
47. Fukano M, Tsukahara Y, Takei S, Nose-Ogura S, Fujii T, Torii S: Recovery of Abdominal Muscle Thickness and Contractile Function in Women after Childbirth. *Int J Environ Res Public Health*18(4):2021
48. Matsumoto T, Maenohara Y, Chang SH, Ono K, Omata Y, Hirose J, Tanaka S: Outcomes of Scarf and Akin Osteotomy with Intra-Articular Stepwise Lateral Soft Tissue Release for Correcting Hallux Valgus Deformity in Rheumatoid Arthritis. *Int J Environ Res Public Health*18(20):2021
49. Inui H, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Taketomi S, Tanaka S: Prosthetic Alignment and Clinical Outcomes of Navigation-Assisted Unicompartmental Knee Arthroplasty by an Experienced Surgeon Compared With Inexperienced Surgeons. *J Arthroplasty*36(7):2021
50. Takeda R, Nakajima K, Anzai E, Tanaka S, Ohta Y, Matsumoto T: A 'Giving way' captured during walking by gyroscopes and plantar force sensors. *J Biomech* 129:2021
51. Kaneko T, Horiuchi K, Chijimatsu R, Mori D, Nagata K, Omata Y, Yano F, Inui H, Moro T, Tanaka S, Saito T: Regulation of osteoarthritis development by ADAM17/Tace in articular cartilage. *J Bone Miner Metab*40(2):2021
52. Tanaka S, Mizutani H, Tsuruya E, Fukuda R, Kuge K, Okubo N: Long-term safety and effectiveness of denosumab in Japanese patients with osteoporosis: 3-year post-marketing surveillance study. *J Bone Miner Metab*39(3):2021
53. Tanaka S, Nakashima T: Physiologic and Pathologic role of RANKL: beyond the skeletal system. *J Bone Miner Metab*39(1): 2021
54. Tanaka S, Tanaka Y: Correction to: RANKL as a therapeutic target of rheumatoid

- arthritis. *J Bone Miner Metab*39(1):2021
55. Maenohara Y, Chijimatsu R, Tachibana N, Uehara K, Xuan F, Mori D, Murahashi Y, Nakamoto H, Oichi T, Chang SH, Matsumoto T, Omata Y, Yano F, Tanaka S, Saito T: Lubricin Contributes to Homeostasis of Articular Cartilage by Modulating Differentiation of Superficial Zone Cells. *J Bone Miner Res*36(4):2021
 56. Otomo N, Lu HF, Koido M, Kou I, Takeda K, Momozawa Y, Kubo M, Kamatani Y, Ogura Y, Takahashi Y, Nakajima M, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Sato T, Watanabe K, Kaito T, Yanagida H, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Kono K, Nakamura M, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, Nishida K, Kakutani K, Tsuji T, Sudo H, Iwata A, Kaneko K, Inami S, Kochi Y, Chang WC, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S, Terao C: Polygenic Risk Score of Adolescent Idiopathic Scoliosis for Potential Clinical Use. *J Bone Miner Res*36(8):2021
 57. Fujiwara T, Tsuda Y, Stevenson J, Parry M, Jeys L: Extra-articular resection of the hip joint for pelvic sarcomas: Are there any oncological and functional risks compared with intra-articular resection? *J Bone Oncol*31:2021
 58. Kato H, Koga M, Kinoshita Y, Taniguchi Y, Kobayashi H, Fukumoto S, Nangaku M, Makita N, Ito N: Incidence of Complications in 25 Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*106(9):2021
 59. Kato S, Lewis SJ: Recognition of posterior thoracolumbar instrumentations used in spinal deformity surgery and techniques for implant removal. *J Clin Neurosci*86:2021
 60. Matsumoto T, Takeda R, Kasai T, Chang SH, Izawa N, Hirose J, Takuo J, Tanaka S: Clinical Outcomes After First Metatarsophalangeal Joint Arthrodesis by Flat Cut Joint Preparation With Individual Adjustment for Sagittal Alignment. *J Foot Ankle Surg*61(1):2022
 61. Nishimura K, Uehara K, Miura T, Ohe T, Tanaka S, Morizaki Y: Factors Associated With Surgical Intervention for Osteoarthritis of the Thumb Carpometacarpal Joint. *J Hand Surg Am*46(9):2021
 62. Nishimura K, Morizaki Y, Uehara K, Tabira Y, Tanaka S: Wrist Contracture Caused by Adhesion of the Extensor Carpi Radialis Tendon after Distal Radius Fracture: A Case Report. *J Hand Surg Asian Pac Vol*26(1):2021
 63. Asada R, Abe H, Hamada H, Fujimoto Y, Choe H, Takahashi D, Ueda S, Kuroda Y, Miyagawa T, Yamada K, Tanaka T, Ito J, Morita S, Takagi M, Tetsunaga T, Kaneuji A, Inaba Y, Tanaka S, Matsuda S, Sugano N, Akiyama H: Femoral head collapse rate among Japanese patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *J Int Med Res*49(6):2021
 64. Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Nakazato K, Takagi K, Kage T, Tanaka S: Appropriate Timing for Evaluation of the Short-Term Effectiveness of Unicompartamental Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*34(8):2021
 65. Kage T, Inui H, Tomita T, Yamazaki T, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Takagi K, Sameshima S, Tanaka S: The Association between In Vivo Knee Kinematics and Patient-Reported Outcomes during Squatting in Bicruciate-Stabilized Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*Epub ahead of print2021
 66. Kawaguchi K, Taketomi S, Inui H, Yamagami R, Nakazato K, Takagi K, Kage

- T, Kawata M, Tanaka S: Chronological Changes in Anterior Knee Stability after Anatomical Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Bone-Patellar Tendon-Bone and Hamstring Grafts. *J Knee Surg*34(6):2021
67. Kono K, Inui H, Tomita T, Yamazaki T, Taketomi S, Tanaka S: In Vivo Kinematics of Bicruciate-Retaining Total Knee Arthroplasty with Anatomical Articular Surface under High-Flexion Conditions. *J Knee Surg*34(4):2021
 68. Taniguchi Y, Takeda N, Inuzuka R, Matsubayashi Y, Kato S, Doi T, Yagi H, Yamauchi H, Ando M, Oshima Y, Tanaka S: Impact of pathogenic FBN1 variant types on the development of severe scoliosis in patients with Marfan syndrome. *J Med Genet*Epub ahead of print2021
 69. Ganau M, Iqbal M, Ligarotti GKI, Kato S: Letter to the Editor. Randomized controlled trials on anterior versus posterior surgical decompression for degenerative cervical myelopathy. *J Neurosurg Spine*5:2021
 70. Sakai D, Tanaka M, Takahashi J, Taniguchi Y, Schol J, Hiyama A, Misawa H, Kuraishi S, Oba H, Matsubayashi Y, Kato S, Sugawara R, Sato M, Watanabe M, Takeshita K: Cobalt-chromium versus titanium alloy rods for correction of adolescent idiopathic scoliosis based on 1-year follow-up: a multicenter randomized controlled clinical trial. *J Neurosurg Spine* 19:2021
 71. Kono K, Dorte EW, Tomita T, Tanaka S, Angibaud L, D'Lima DD: Intraoperative knee kinematics measured by computer-assisted navigation and intraoperative ligament balance have the potential to predict postoperative knee kinematics. *J Orthop Res*Epub ahead of print2021
 72. Hagiwara Y, Iwata S, Ogura K, Kawai A, Susa M, Morioka H, Hiruma T, Tsuda Y, Kawano H, Yonemoto T, Ishii T, Okazaki K: Clinical analysis of multimodal treatment for localized synovial sarcoma: A multi-center retrospective study. *J Orthop Sci*27:2021
 73. Ishikura H, Nakamura M, Oka H, Yonezawa K, Hidaka R, Tanaka T, Kawano H, Tanaka S: A new classification system for evaluating fatty infiltration of the gluteus minimus in hip osteoarthritis using plain computed tomography. *J Orthop Sci* 23:2021
 74. Nagata K, Shinozaki T, Yamada K, Ogura S, Yamamoto S, Ohnishi Y, Hosaka Y, Ando T, Kanai H, Mikami Y, Tanaka S: Necrotizing fasciitis of the extremities in high and low Charlson Comorbidity Index: A multi-center retrospective cohort study. *J Orthop Sci*26:2021
 75. Sawada R, Yamana H, Shinoda Y, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N: Predictive factors of the 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database. *J Orthop Sci*26(4):2021
 76. Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Tanaka S: Preoperative and intraoperative factors contributing to patient satisfaction after bi-cruciate stabilized total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*29(3):2021
 77. Tanaka T, Moro T, Ishikura H, Hashikura K, Kaneko T, Tanaka S: Characteristics of three-dimensional acetabular morphology of patients with excellent outcome after rotational acetabular osteotomy over 20 years. *J Orthop Surg Res*16(1):2021
 78. Tanaka Y, Takeuchi T, Soen S, Yamanaka H, Yoneda T, Tanaka S, Nitta T, Okubo N, Genant HK, van der Heijde D: Effects of

- Denosumab in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Conventional Antirheumatic Drugs: 36-month Extension of a Phase III Study. *J Rheumatol*48(11):2021
79. Taketomi S, Kawaguchi K, Mizutani Y, Yamagami R, Sameshima S, Takei S, Kono K, Inui H, Tanaka S, Haga N: Anthropometric and musculoskeletal gender differences in young soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*61(9):2021
 80. Kobayashi M, Chijimatsu R, Hart DA, Hamamoto S, Jacob G, Yano F, Saito T, Shimomura K, Ando W, Chung UI, Tanaka S, Yoshikawa H, Nakamura N: Evidence that TD-198946 enhances the chondrogenic potential of human synovium-derived stem cells through the NOTCH3 signaling pathway. *J Tissue Eng Regen Med*15(2): 2021
 81. Chikuda H, Koyama Y, Matsubayashi Y, Ogata T, Ohtsu H, Sugita S, Sumitani M, Kadono Y, Miura T, Tanaka S, Akiyama T, Ando K, Anno M, Azuma S, Endo K, Endo T, Fujiyoshi T, Furuya T, Hayashi H, Higashikawa A, Hiyama A, Horii C, Imoto S, Iizuka Y, Ikuma H, Imagama S, Inokuchi K, Inoue H, Inoue T, Ishii K, Ishii M, Ito T, Itoi A, Iwamoto K, Iwasaki M, Kaito T, Kato T, Katoh H, Kawaguchi Y, Kawano O, Kimura A, Kobayashi K, Koda M, Komatsu M, Kumagai G, Maeda T, Makino T, Mannoji C, Masuda K, Masuda K, Matsumoto K, Matsumoto M, Matsunaga S, Matsuyama Y, Mieda T, Miyoshi K, Mochida J, Moridaira H, Motegi H, Nakagawa Y, Nohara Y, Oae K, Ogawa S, Okazaki R, Okuda A, Onishi E, Ono A, Oshima M, Oshita Y, Saita K, Sasao Y, Sato K, Sawakami K, Seichi A, Seki S, Shigematsu H, Suda K, Takagi Y, Takahashi M, Takahashi R, Takasawa E, Takenaka S, Takeshita K, Takeshita Y, Tokioka T, Tokuhashi Y, Tonosu J, Uei H, Wada K, Watanabe M, Yahata T, Yamada K, Yasuda T, Yasui K, Yoshii T: Effect of Early vs Delayed Surgical Treatment on Motor Recovery in Incomplete Cervical Spinal Cord Injury With Preexisting Cervical Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*4(11):2021
 82. Takeda R, Yasui T, Kasai T, Matsumoto T, Matsubara T, Tanaka S: Surgical Treatment of Pathological Tibial Shaft Fracture in Adult Patient With Gnathodiaphyseal Dysplasia: A Case Report. *JBJS Case Connect*11(2):2021
 83. Kobayashi H, Zhang L, Hirai T, Tsuda Y, Ikegami M, Tanaka S: Comparison of clinical features and outcomes of patients with leiomyosarcoma of bone and soft tissue: a population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*52(2):2021
 84. Okajima K, Kobayashi H, Okuma T, Arai S, Zhang L, Hirai T, Ishibashi Y, Ikegami M, Shinoda Y, Akiyama T, Goto T, Tanaka S: Prognosis and surgical outcome of soft tissue sarcoma with malignant fungating wounds. *Jpn J Clin Oncol*51(1):2021
 85. Tsuda Y, Fujiwara T, Stevenson JD, Abudu A: Surgical outcomes of bone sarcoma of the foot. *Jpn J Clin Oncol*51(10):2021
 86. Zhang L, Akiyama T, Fukushima T, Iwata S, Tsuda Y, Takeshita K, Kawai A, Tanaka S, Kobayashi H: Prognostic factors and impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma at diagnosis: A population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*51(6): 2021
 87. Inui H, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Sameshima S, Kage T, Tanaka T, Taketomi S, Tanaka S: Comparison of the joint laxity of total knee arthroplasty evaluated by the distraction force and the varus-valgus force.

- Knee34:2021
88. Kage T, Inui H, Tomita T, Yamazaki T, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Kawaguchi K, Sameshima S, Tanaka S: In vivo kinematics of a newly updated posterior-stabilised mobile-bearing total knee arthroplasty in weight-bearing and non-weight-bearing high-flexion activities. *Knee*29:2021
89. Kawaguchi K, Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Takagi K, Kage T, Sameshima S, Tanaka S: Rotational kinematics differ between mild and severe valgus knees in total knee arthroplasty. *Knee*28:2021
90. Kono K, Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kawaguchi K, Sameshima S, Kage T, Tanaka S: Intraoperative kinematics of bicruciate-stabilized total knee arthroplasty during high-flexion motion of the knee. *Knee*29:2021
91. Kawaguchi K, Inui H, Yamagami R, Kenichi K, Sameshima S, Kage T, Taketomi S, Tanaka S: A new technique for determining the rotational alignment of the tibial component during total knee arthroplasty. *Knee*29:2021
92. Kawaguchi K, Inui H, Taketomi S, Yamagami R, Kono K, Sameshima S, Kage T, Tanaka S: Preoperative tibiofemoral rotational alignment is a risk factor for component rotational mismatch in total knee arthroplasty. *Knee*29:2021
93. Kono K, Tomita T, Yamazaki T, Iwamoto K, Tamaki M, D'Lima DD: Patellar resurfacing has minimal impact on in vitro tibiofemoral kinematics during deep knee flexion in total knee arthroplasty. *Knee*30:2021
94. Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Kono K, Kawaguchi K, Tanaka S: Navigation-based analysis of associations between intra-operative joint gap and mediolateral laxity in total knee arthroplasty. *Knee*30:2021
95. Kono K, Inui H, Tomita T, Yamazaki T, Taketomi S, Yamagami R, Kawaguchi K, Tanaka S: The higher patient-reported outcome measure group had smaller external rotation of the femur in bicruciate-stabilized total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*30(4):2021
96. Nakazato K, Taketomi S, Inui H, Yamagami R, Kawaguchi K, Tanaka S: Lateral posterior tibial slope and length of the tendon within the tibial tunnel are independent factors to predict tibial tunnel widening following anatomic anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*29(11):2021
97. Fukushima M, Ohtomo N, Noma M, Kumanomido Y, Nakarai H, Tozawa K, Yoshida Y, Sakamoto R, Miyahara J, Anno M, Kawamura N, Higashikawa A, Takeshita Y, Inanami H, Tanaka S, Oshima Y: Microendoscope-Assisted Versus Open Posterior Lumbar Interbody Fusion for Lumbar Degenerative Disease: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*57(2):2021
98. Inanami H, Iwai H, Kato S, Takano Y, Yuzawa Y, Yanagisawa K, Kaneko T, Segawa T, Matsudaira K, Oka H, Oshima M, Fukusima M, Saiki F, Oshima Y: Partial Resection of Spinous Process for the Elderly Patients with Thoraco-Lumbar Kyphosis: Technical Report. *Medicina (Kaunas)*57(2):2021
99. Saiki F, Tanaka T, Tachibana N, Oshima H, Kaneko T, Horii C, Nakamoto H, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Tanaka S, Oshima Y: Effect of Spinal Alignment Changes on Lower Back Pain in Patients Treated with Total Hip

- Arthroplasty for Hip Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*57(11):2021
100. Kasai T, Tsuji M, Takeda R, Chang SH, Anzai E, Nakajima K, Tanaka S, Ohta Y, Matsumoto T: Effect of gait protocols and postoperative shoes on off-loading of forefoot in preoperative patients for forefoot disorders. *Mod Rheumatol*24:2021
 101. Nagase Y, Nagashima M, Shimane K, Nishikawa T, Naito M, Tanaka S: Effect of TNF inhibitors with bisphosphonates vs bisphosphonates alone on bone mineral density and bone and cartilage biomarkers at 1 year in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Mod Rheumatol*32(3):2021
 102. Tanaka S, Kobayashi M, Saito K, Takita A: Impact of denosumab discontinuation on changes in bone mineral density and bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*32(2):2021
 103. Tanaka S, Kobayashi M, Saito K, Takita A: Corrigendum to: Impact of denosumab discontinuation on changes in bone mineral density and bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*32(2):2021
 104. Ono K, Matsumine A, Noguchi M, Asano K, Yasuda M, Takedani H: Surgical treatment of hemophilic pseudotumor with severe bone destruction: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep*2:2021
 105. Tamai K, Watanabe H, Kodama R, Tarui T, Tanaka S: Results 25 Years After Hemiarthroplasty for Chondrolysis of the Shoulder. A Report of Two Cases. *Mod Rheumatol Case Rep*Epub ahead of print 2021
 106. Otsuka Y, Iidaka T, Horii C, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Izumo T, Rogi T, Shibata H, Tanaka S, Yoshimura N: Dietary Intake of Vitamin E and Fats Associated with Sarcopenia in Community-Dwelling Older Japanese People: A Cross-Sectional Study from the Fifth Survey of the ROAD Study. *Nutrients*13(5):2021
 107. Kawaguchi K, Taketomi S, Mizutani Y, Inui H, Yamagami R, Kono K, Takagi K, Kage T, Sameshima S, Tanaka S, Haga N: Hip Abductor Muscle Strength Deficit as a Risk Factor for Inversion Ankle Sprain in Male College Soccer Players: A Prospective Cohort Study. *Orthop J Sports Med*9(7) 2021
 108. Kawaguchi K, Taketomi S, Mizutani Y, Uchiyama E, Ikegami Y, Tanaka S, Haga N, Nakamura Y: Sex-Based Differences in the Drop Vertical Jump as Revealed by Video Motion Capture Analysis Using Artificial Intelligence. *Orthop J Sports Med*9(11) 2021
 109. Teraguchi M, Hashizume H, Oka H, Cheung JPY, Samartzis D, Tamai H, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H: Detailed Subphenotyping of Lumbar Modic Changes and Their Association with Low Back Pain in a Large Population-Based Study: The Wakayama Spine Study. *Pain Ther*11(1): 2021
 110. Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T, Hamada H, Abe H, Ito-Ihara T, Asada R, Fujimoto Y, Takahashi D, Tetsunaga T, Kaneuji A, Takagi M, Inaba Y, Morita S, Sugano N, Tanaka S, Matsuda S, Akiyama H; TRION trial collaborators: Recombinant human FGF-2 for the treatment of early-stage osteonecrosis of the femoral head: TRION, a single-arm, multicenter, Phase II trial. *Regen Med*16(6):2021
 111. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Kawakami A, Song YW, Chen YH, Rokuda M, Izutsu H, Ushijima S, Kaneko Y: Safety and Effectiveness of Peficitinib (ASP015K)

- in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Results (32 Months of Mean Peficitinib Treatment) From a Long-Term, Open-Label Extension Study in Japan, Korea, and Taiwan. *Rheumatol Ther*8(1):2021
112. Hira K, Nagata K, Hashizume H, Asai Y, Oka H, Tsutsui S, Takami M, Iwasaki H, Muraki S, Akune T, Iidaka T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M, Tanaka S, Yoshimura N, Yamada H: Relationship of sagittal spinal alignment with low back pain and physical performance in the general population. *Sci Rep*11(1):2021
113. Kanda K, Asawa Y, Inaki R, Fujihara Y, Hoshi K, Hikita A: Requirement of direct contact between chondrocytes and macrophages for the maturation of regenerative cartilage. *Sci Rep*11(1):2021
114. Kanazawa S, Okada H, Hojo H, Ohba S, Iwata J, Komura M, Hikita A, Hoshi K: Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties. *Sci Rep*11(1):2021
115. Kono K, Inui H, Tomita T, D'Lima DD, Yamazaki T, Konda S, Taketomi S, Yamagami R, Kawaguchi K, Sameshima S, Kage T, Tanaka S: Cruciate ligament force of knees following mobile-bearing unicompartmental knee arthroplasty is larger than the preoperative value. *Sci Rep*11(1):2021
116. Kono K, Inui H, Tomita T, Yamazaki T, Konda S, Taketomi S, Tanaka S, D'Lima DD: In vivo kinematics and cruciate ligament forces in bicruciate-retaining total knee arthroplasty. *Sci Rep*11(1):2021
117. Miyamoto Y, Kubota K, Asawa Y, Hoshi K, Hikita A: M1-like macrophage contributes to chondrogenesis in vitro. *Sci Rep*11(1):2021
118. Nagata K, Nakamoto H, Sumitani M, Kato S, Yoshida Y, Kawamura N, Tozawa K, Takeshita Y, Nakarai H, Higashikawa A, Iizuka M, Ono T, Fukushima M, Sasaki K, Okazaki R, Ito Y, Hara N, Doi T, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S, Oshima Y: Diabetes is associated with greater leg pain and worse patient-reported outcomes at 1 year after lumbar spine surgery. *Sci Rep*11(1):2021
119. Ogihara S, Yamazaki T, Shiibashi M, Chikuda H, Maruyama T, Miyoshi K, Inanami H, Oshima Y, Azuma S, Kawamura N, Yamakawa K, Hara N, Morii J, Okazaki R, Takeshita Y, Nishimoto J, Tanaka S, Saita K: Risk factors for deep surgical site infection after posterior cervical spine surgery in adults: a multicentre observational cohort study. *Sci Rep*11(1):2021
120. Taniguchi Y, Ohara T, Suzuki S, Watanabe K, Suzuki T, Uno K, Yamaguchi T, Yanagida H, Nakayama K, Kotani T, Watanabe K, Hirano T, Yamamoto T, Kawamura I, Sugawara R, Takeshita K, Demura S, Oku N, Sato T, Fujiwara K, Akazawa T, Murakami H, Kakutani K, Matsubayashi Y, Kawakami N: Incidence and Risk Factors for Unplanned Return to the Operating Room Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study with Minimum 2-year Follow-Up. *Spine (Phila Pa 1976)*46(8):2021
121. Taniguchi T, Harada T, Iidaka T, Hashizume H, Taniguchi W, Oka H, Asai Y, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshida M, Tanaka S, Yamada H, Yoshimura N: Prevalence and associated factors of pistol grip deformity in Japanese local residents. *Sci Rep*11(1):2021
122. Tonosu J, Oka H, Watanabe K, Abe H, Higashikawa A, Kawai T, Yamada K,

- Nakarai H, Tanaka S, Matsudaira K: Characteristics of the spinopelvic parameters of patients with sacroiliac joint pain. *Sci Rep*11(1):2021
- 123.Nakarai H, Yamada K, Tonosu J, Abe H, Watanabe K, Yoshida Y, Ohya J, Sato Y, Hara N, Okazaki R, Azuma S, Nakamoto H, Kato S, Oshima Y, Tanaka S, Higashikawa A: The Impact of Cefazolin Shortage on Surgical Site Infection Following Spine Surgery in Japan. *Spine (Phila Pa 1976)* 46(14):2021
- 124.Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kato S, Doi T, Takeda N, Yagi H, Inuzuka R, Oshima Y, Tanaka S: Predictive Physical Manifestations for Progression of Scoliosis in Marfan Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 46(15):2021
- 125.Watanabe K, Yamaguchi T, Suzuki S, Suzuki T, Nakayama K, Demura S, Taniguchi Y, Yamamoto T, Sugawara R, Sato T, Fujiwara K, Murakami H, Akazawa T, Kakutani K, Hirano T, Yanagida H, Watanabe K, Matsumoto M, Uno K, Kotani T, Takeshita K, Ohara T, Kawakami N; Japan Spinal Deformity Institute Study Group: Surgical Site Infection Following Primary Definitive Fusion for Pediatric Spinal Deformity: A Multicenter Study of Rates, Risk Factors, and Pathogens. *Spine (Phila Pa 1976)*46(16):2021
- 126.Yoshida Y, Ohya J, Yasukawa T, Onishi Y, Kunogi J, Kawamura N: Paravertebral Muscle Mass and Improvement in Sagittal Imbalance After Decompression Surgery of Lumbar Spinal Stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*47(6):2021
- 127.Kato S, Lewis SJ, Keshen S, Quraishi N: Lumbosacral osteotomy to correct PI-LL mismatch in the presence of abnormally high pelvic incidence. *Spine Deform*9(2): 2021
- 128.Rocos B, Kato S, Lebel D, Lewis S: A bony Chance fracture through L1 following posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis: a case report. *Spine Deform*9(3):2021
- 129.Nakarai H, Kato S, Kawamura N, Higashikawa A, Takeshita Y, Fukushima M, Ono T, Hara N, Azuma S, Tanaka S, Oshima Y: Minimal clinically important difference in patients who underwent decompression alone for lumbar degenerative disease. *Spine J*22(4):2021
- 130.Chijimatsu R, Miwa S, Okamura G, Miyahara J, Tachibana N, Ishikura H, Higuchi J, Maenohara Y, Tsuji S, Sameshima S, Takagi K, Nakazato K, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Tanaka S, Saito T: Correction to: Divergence in chondrogenic potential between in vitro and in vivo of adipose- and synovial-stem cells from mouse and human. *Stem Cell Res Ther*12(1):2021
- 131.Chijimatsu R, Miwa S, Okamura G, Miyahara J, Tachibana N, Ishikura H, Higuchi J, Maenohara Y, Tsuji S, Sameshima S, Takagi K, Nakazato K, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Tanaka S, Saito T: Divergence in chondrogenic potential between in vitro and in vivo of adipose- and synovial-stem cells from mouse and human. *Stem Cell Res Ther*12(1):2021
- 132.Uzeliene I, Bagdonas E, Hoshi K, Sakamoto T, Hikita A, Tachtamisevaite Z, Rakauskiene G, Kvederas G, Mobasher A, Bernotiene E: Different phenotypes and chondrogenic responses of human menstrual blood and bone marrow mesenchymal stem cells to activin A and TGF- β 3. *Stem Cell Res Ther*12(1):2021
- 133.Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Kono K, Kawaguchi K, Takagi K, Kage T,

-
- Sameshima S, Tanaka S: Implant alignment and patient factors affecting the short-term patient-reported clinical outcomes after Oxford unicompartmental knee arthroplasty. *The Journal of Knee Surgery*34(13):2021
134. Kawakami H, Nishizawa S, Hikita A, Hoshi K: Histochemical and Morphometrical Analyses of Scarless Wound Healing in Mouse Fetal Model. *Tokai J Exp Clin Med*46(1):2021
135. Ishikura H, Fukui N, Iwasawa M, Ohashi S, Tanaka T, Tanaka S: Fracture of ossified Achilles tendons: A review of cases. *World J Orthop*12(4):2021
136. Okamoto N, Kato S, Doi T, Nakamoto H, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Inanami H, Higashikawa A, Kawamura N, Hara N, Azuma S, Takeshita Y, Ono T, Fukushima M, Tanaka S, Oshima Y: Influence of Perioperative Antithrombic Agent Discontinuation in Elective Posterior Spinal Surgery: A Propensity-Score-Matched Analysis. *World Neurosurg*4:2021

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、齋藤 瞳

助教

坂田 礼、田中理恵、上田高志、藤代貴志、戸塚清人、東 恵子、豊野哲也、
荒木章之、外山 琢、上田浩平、杉本宏一郎、竹溪友佳子、北本昂大

ホームページ <https://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、三島済一、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5、助教13、特任臨床医7、専攻医7、大学院生22、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、小児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3年の新来患者数は2856名、再来患者数延べ46001名であった。

病床数は27床で令和3年の入院患者数は延べ8610名、（中央・外来合わせて）手術室における手術件数は3979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のみならず、臨時手術

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یف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、高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、講師は主にスタッフが担当している。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（zoomなどのオンライン講義を含む）、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ズスを実施している。

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）は令和3年度は4回主催（オンライン）し、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, Kubota N, Minami T, Shirakawa R, Sakurai Y, Hayashi T, Iwamoto M, Takamoto I, Kubota T, Suzuki R, Usami S, Jinnouchi H, Aihara M, Yamauchi T, Sakata T, Kadowaki T. Association between tear and blood glucose concentrations: Random intercept model

- adjusted with confounders in tear samples negative for occult blood. *J Diabetes Investig.* 2021 Feb;12(2):266-276.
2. Azuma K, Okubo A, Suzuki T, Igarashi N, Nomura Y, Soga H, Murata H, Fujino R, Ogawa A, Matsui H, Nagamatsu T, Iriyama T, Asaoka R, Inoue T, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K, Obata R. Assessment of the choroidal structure in pregnant women in the first trimester. *Sci Rep.* 2021 Feb 25; 11(1):4629.
 3. Igarashi N, Honjo M, Asaoka R, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Miyata K, Kaburaki T, Aihara M. Aqueous autotaxin and TGF- β s are promising diagnostic biomarkers for distinguishing open-angle glaucoma subtypes. *Sci Rep.* 2021 Jan 14; 11(1):1408.
 4. Obata R, Yoshinaga A, Yamamoto M, Komatsu K, Aoki N, Yamanari M, Sugiyama S, Minami T, Azuma K, Inoue T, Aihara M, Kato S. Obata R, Yoshinaga A, Yamamoto M, Komatsu K, Aoki N, Yamanari M, Sugiyama S, Minami T, Azuma K, Inoue T, Aihara M, Kato S. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Jan;65(1):30-41.
 5. Omoto T, Sugiura A, Fujishiro T, Asano-Shimizu K, Sugimoto K, Sakata R, Murata H, Asaoka R, Honjo M, Aihara M. Twelve-month surgical outcome and prognostic factors of stand-alone ab interno trabeculotomy in Japanese patients with open-angle glaucoma. *PLoS One.* 2021 Jan 7;16(1):e0245015.
 6. Honjo M, Yamagishi R, Igarashi N, Ku CY, Kurano M, Yatomi Y, Igarashi K, Aihara M. Effect of postoperative corticosteroids on surgical outcome and aqueous autotaxin following combined cataract and microhook ab interno trabeculotomy. *Sci Rep.* 2021 Jan 12;11(1):747.
 7. Hashimoto Y, Michihata N, Yamana H, Shigemi D, Morita K, Matsui H, Yasunaga H, Aihara M. Intraocular pressure-lowering medications during pregnancy and risk of neonatal adverse outcomes: a propensity score analysis using a large database. *Br J Ophthalmol.* 2021 Oct; 105(10):1390-1394.
 8. Nakamura N, Honjo M, Yamagishi R, Kurano M, Yatomi Y, Watanabe S, Aihara M. Neuroprotective role of sphingolipid rheostat in excitotoxic retinal ganglion cell death. *Exp Eye Res.* 2021 Jul;208:108623.
 9. Fujita A, Amari T, Ueda K, Azuma K, Inoue T, Komatsu K, Yamamoto M, Aoki N, Yamanari M, Sugiyama S, Aihara M, Kato S, Obata R. Three-Dimensional Distribution Of Fundus Depolarization and Associating Factors Measured Using Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Feb 5;10(2):30.
 10. Kitano M, Fujita A, Asaoka R, Inoue T, Amari T, Komatsu K, Yamamoto M, Ogawa A, Aoki N, Yamanari M, Sugiyama S, Aihara M, Kato S, Azuma K, Maruyama-Inoue M, Kadonosono K, Obata R. Assessment of macular function in patients with non-vascularized pigment epithelial detachment. *Sci Rep.* 2021 Aug 16;11(1):16577.
 11. Shirahama S, Soga H, Tanaka R, Fukunaga H, Izawa H, Komae K, Nakahara H, Kawashima H, Aihara M, Kaburaki T. Clinical features of uveitis in elderly patients in central Tokyo (2013-2018). *Int Ophthalmol.* 2021 May;41(5): 1671-1679.
 12. Sakata R, Fujishiro T, Saito H, Honjo M, Shirato S, Aihara M. The Additive Effect of ROCK Inhibitor on Prostaglandin-Treated Japanese Patients with Glaucoma

- Indicating 15 mmHg and Under: ROCK U-15. *Adv Ther.* 2021 Jul;38(7):3760-3770.
13. Nakamura N, Honjo M, Yamagishi R, Igarashi N, Sakata R, Aihara M. Effects of selective EP2 receptor agonist, omidenepag, on trabecular meshwork cells, Schlemm's canal endothelial cells and ciliary muscle contraction. *Sci Rep.* 2021 Aug 10;11(1):16257.
 14. Zhou HP, Ishikawa H, Yasumoto R, Sakurai K, Sawamura H. Leber hereditary optic neuropathy harboring a rare m.12811 T>C mitochondrial DNA mutation. *Canadian Journal of Ophthalmology.* 2021; 56: 82-84.
 15. Terao R, Matsuda A, Ogawa A, Shimizu K, Azuma K, Inoue T, Obata R. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY STUDY OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION ASSOCIATED WITH EARLY-ONSET DRUSEN. *Retin Cases Brief Rep.* 2021 Sep 1;15(5):581-587.
 16. M, Ueta T. Fovea-Sparing as Opposed to Total Peeling of Internal Limiting Membrane for Myopic Foveoschisis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmol Retina.* 2021; 5: 670-679.
 17. Ono T, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Miyai T, Miyata K. Corneal endothelial cell density and morphology in ophthalmologically healthy young individuals in Japan: An observational study of 16842 eyes. *Sci Rep.* 2021; 11: 18224.
 18. Tanaka R, Kaburaki T, Taoka K, Karakawa A, Tsuji H, Nishikawa M, Yatomi Y, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Araki F. More Accurate Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma Using a Combination of Diagnostic Test Results: A Prospective Observational Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 1-7.
 19. Takao-Okuma H, Terao R, Nagahara M, Azuma K, Inoue T, Uemura Y, Obata R. Distribution of recurrence time intervals after anti-vascular endothelial growth factor therapy for myopic choroidal neovascularization. *Can J Ophthalmol.* 2021 Apr; 56(2): 137-138.
 20. Agata C, Kitamoto K, Ueda K, Azuma K, Inoue T, Obata R. Rapidly Changing Serous Detachment During BRAF and MEK Inhibitor Therapy. *Cureus.* 2021 Dec 17;13(12):e20491.
 21. Kanda S, Fujishiro T, Omoto T, Fujino R, Ishii K, Aihara M. The effects of antithrombotic therapy in ab interno trabeculotomy with a spatula-shaped microhook. *PLoS One.* 2022 Jan 13; 17(1): e0262548.
 22. Soga H, Asaoka R, Kadonosono K, Maruyama-Inoue M, Igarashi N, Kitano M, Kitamoto K, Azuma K, Obata R, Inoue T. Association of Near-Infrared and Short-Wavelength Autofluorescence With the Retinal Sensitivity in Eyes With Resolved Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Mar 1;62(3):36.

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、檜尾明憲、上羽瑠美（摂食嚥下センター）

講師

菊田周、齊藤祐毅、藤本千里、松本有

助教

西脇大宣、福岡修、木下淳、山内彰人、後藤多嘉緒、小林謙也、佐藤拓、
浦田真次、吉原晋太郎、浦中司、小山一、鴨頭輝（保健センター）

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 3、講師 3、助教 12、特任臨床医 6、病院診療医 4、専攻研修医 4、大学院生 7 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、喉頭疾患、嚥下障害、音声障害、気管・食道などの手術症例が大部分を占めるが、悪性腫瘍の放射線・化学療法や急性の難聴・めまいの保存的治療例も含まれる。当領域の患者の特色は、生命的予後と機能的予後の両面の配慮を要することであり、診療に当たっては特にヒューマンなコミュニケーションを重視している。人工内耳手術は成人よりも小児が圧倒的に多い。

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が行われている。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。新型コロナウイルス感染の影響で対面実習が困難な時期があり、そのときにはGoogle classroomを用いて、手術動画や画像を用いた試問を多数構築して、オンデマンドの併用した実習を行った。

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、ゲノム解析等の研究グループがあり、さらに学内、国内外の複数の研究機関と協力して各種基礎的研究、臨床研究を行っている。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) 老人性難聴、音響外傷、メニエール病などの難聴モデル動物を用いた発症機序の解明と治療・予防法の開発
- 2) 内耳有毛細胞の再生誘導
- 3) 外リンパ liquid biosy
- 4) 機械学習を用いた慢性中耳炎術後成績の予測
- 5) 先天性難聴児・人工内耳児の聴覚言語発達
- 6) 画像・内視鏡を用いた中耳・内耳の外科解剖解析
- 7) 各種前庭機能検査を用いた平衡障害の解析
- 8) 平衡障害の新規検査法の開発
- 9) 前庭電気刺激による平衡障害の新規治療法の開発
- 10) 機械学習を用いた前庭障害の予測と病態解明
- 11) 前庭性片頭痛の病態解明
- 12) 持続性知覚性姿勢誘発めまいの新規治療法の開発
- 13) 数理モデルを用いた前庭障害患者の姿勢制御メカニズム解明
- 14) 前庭疾患モデル動物の確立と治療法の開発
- 15) 顔面神経麻痺の電気生理学的予後研究
- 16) 嗅上皮の発生、再生、老化に関する研究
- 17) 嗅覚受容の生理と病態の解析
- 18) 嗅覚障害の発症機序と治療
- 19) 鼻内気流のモデル解析による手術法の開発
- 20) 新型コロナウイルスによる鼻粘膜障害と中枢神経系への影響
- 21) 鼻粘液の匂い物質代謝能に関する研究
- 22) 好酸球性副鼻腔炎のモデル動物作成と病態生理解明に関する研究
- 23) 嚥下機能から見た誤嚥防止手術に関する研究
- 24) 造影剤による肺障害に関する研究
- 25) VR システムを用いた嚥下機能解析

- 26) 神経筋疾患と食道運動に関する研究
- 27) 咽頭食道高解像度マノメトリーを用いた嚥下病態解析
- 28) 声帯麻痺・炎症モデルを用いた病態解析と予防・再生
- 29) 喉頭乳頭腫の遺伝子発現解析と新規治療法の開発
- 30) 音声障害の解析と治療法の開発
- 31) 頭頸部癌発癌因子の関与と予後解析
- 32) アルコール摂取やウイルス感染と咽頭癌の発癌の関係
- 33) 癌のゲノム解析と新規治療法の開発

出版物等

1. Asakura S, Kamogashira T. Sudden bilateral hearing loss after vestibular-evoked myogenic potentials. Clin Case Rep. 9(11):e05025. 2021
2. Baba S, Kondo K, Yoshitomi A, Kanemaru A, Nakaya M, Yamasoba T. Efficacy of Mirror Biofeedback Rehabilitation on Synkinesis in Acute Stage Facial Palsy in Children. Otol Neurotol. 42(7):e936-e41. 2021
3. Eguchi K, Kobayashi K, Takano T, Ito A, Sakai A, Ikeda A, Matsumoto Y, Omura G, Matsumoto F, Yoshimoto S. Carotid artery ligation via sternotomy as a palliative surgery: Case report of advanced intramediastinal malignant soft tissue tumor. Clin Case Rep. 9(8). 2021
4. Fujimoto C, Kawahara T, Kinoshita M, Ichijo K, Oka M, Kamogashira T, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S. Minimally important differences for subjective improvement in postural stability in patients with bilateral vestibulopathy. Neurosci Lett. 747. 135706, 2021
5. Fujimoto C, Kinoshita M, Ichijo K, Oka M, Kamogashira T, Sugawara K, Kawahara T, Yamasoba T, Iwasaki S. Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials That Are Absent at 500 Hz But Present at 1000 Hz Are Characteristic of Endolymphatic Hydrops-Related Disease. Ear Hearing. 42(5):1306-12. 2021
6. Fujisawa K, Miyamoto S, Saito Y, Fukuoka O, Okazaki M. Total Maxillectomy and Free Flap Reconstruction in Hemodialysis Patients: Report of Two Cases. Prs-Glob Open. 9(11). 2021
7. Fukusumi T, Guo TW, Ren SL, Haft S, Liu C, Sakai A, Ando M, Saito Y, Sadat S, Califano JA. Reciprocal activation of HEY1 and NOTCH4 under SOX2 control promotes EMT in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Oncol. 58(2):226-37. 2021
8. Igarashi K, Cabral H, Hong TH, Anraku Y, Mpekris F, Stylianopoulos T, Khan T, Matsumoto A, Kataoka K, Matsumoto Y, Yamasoba T. Vascular Bursts Act as a Versatile Tumor Vessel Permeation Route for Blood-Borne Particles and Cells. Small. 17(42). 2021
9. Ijichi C, Wakabayashi H, Sugiyama S, Hayashi K, Ihara Y, Nishijima H, Touhara K, Kondo K. Odorant metabolism of the olfactory cleft mucus in idiopathic olfactory impairment patients and healthy volunteers. Int Forum Allergy Rhinol. 10.1002/alr.22897, 2021
10. Imoto Y, Sakashita M, Hayama M, Nakamaru Y, Suzuki M, Miyabe Y, Yamada T, Saito H, Yonekura S, Kondo K, Higaki T, Kawashima K, Urashima M, Fujieda S. The clinical features of intractable allergic rhinitis based on a questionnaire administered to clinicians. Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology. 70(3):373-5. 2021

11. Inoue Y, Matsumoto Y, Toh K, Miyano K, Cabral H, Igarashi K, Iwasaki S, Kataoka K, Yamasoba T. Manipulating dynamic tumor vessel permeability to enhance polymeric micelle accumulation. *J Control Release*. 329:63-75. 2021
12. Iritani O, Okuno T, Miwa T, Makizako H, Okutani F, Kashibayashi T, Suzuki K, Hara H, Mori E, Omoto S, Suzuki H, Shibata M, Adachi H, Kondo K, Umeda-Kameyama Y, Kodera K, Morimoto S. Olfactory-cognitive index distinguishes involvement of frontal lobe shrinkage, as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas, and global brain, as in Kihon Checklist frailty/dependence, in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 21(3):291-8. 2021
13. Ito A, Kobayashi K, Shiotsuka M, Sato T, Omura G, Matsumoto Y, Ikeda A, Sakai A, Eguchi K, Takano T, Matsumoto F, Kobayashi O, Iwata S, Yoshimoto S. Uniform infection screening allowed safe head and neck surgery during the coronavirus disease 2019 pandemic in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 51(3):400-7. 2021
14. Ito Y, Nishijima H, Kishimoto S. A Case of Huge Cutaneous Verrucous Carcinoma of the Neck. *Cureus*. 13(5). 2021
15. Iwaki H, Kamiya M, Kawatani M, Kojima R, Yamasoba T, Urano Y. Fluorescence Probes for Imaging Basic Carboxypeptidase Activity in Living Cells with High Intracellular Retention. *Anal Chem*. 93(7): 3470-6. 2021
16. Kagoya R, Kondo K, Kishimoto-Urata M, Shimizu Y, Kikuta S, Yamasoba T. A murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis using the topical application of a vitamin D3 analog. *Allergy*. 76(5):1432-42. 2021
17. Kashiwara T, Nakamura S, Murakami N, Ito K, Matsumoto Y, Kobayashi K, Omura G, Mori T, Honma Y, Kubo Y, Okamoto H, Takahashi K, Inaba K, Okuma K, Igaki H, Nakayama Y, Kato K, Matsumoto F, Yoshimoto S, Itami J. Initial Experience of Intentional Internal High-Dose Policy Volumetric Modulated Arc Therapy of Neck Lymph Node Metastases ≥ 2 cm in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 11. 2021
18. Kashio A, Takahashi H, Nishizaki K, Hara A, Yamasoba T, Moriyama H. Cochlear implants in Japan: Results of cochlear implant reporting system over more than 30 years. *Auris Nasus Larynx*. 48(4):622-9. 2021
19. Katano A, Takenaka R, Yamashita H, Ando M, Yoshida M, Saito Y, Asakage T, Abe O, Nakagawa K. A retrospective analysis of radiotherapy in the treatment of external auditory canal carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 14(3). 2021
20. Kataoka T, Yoshida S, Ueha R. Clicking Sensation on Swallowing. *Jama Otolaryngol*. 147(8):762-3. 2021
21. Kikuta S, Kuboki A, Yamasoba T. Protective Effect of Insulin in Mouse Nasal Mucus Against Olfactory Epithelium Injury. *Front Neural Circuits*. 15:803769. 2021
22. Kobayashi K, Yoshimoto S, Ando M, Matsumoto F, Murakami N, Omura G, Honma Y, Matsumoto Y, Ikeda A, Sakai A, Eguchi K, Ito A, Ryo E, Yatabe Y, Mori T. Full-coverage TP53 deep sequencing of recurrent head and neck squamous cell carcinoma facilitates prognostic assessment after recurrence. *Oral Oncol*. 113. 2021
23. Kobayashi K, Miyakita Y, Matsumoto F, Omura G, Matsumura S, Ikeda A, Eguchi K, Ito A, Narita Y, Akazawa S, Yoshimoto S. Olfactory Preservation in Craniofacial

- Resection of Tumor Invading Hemianterior Skull Base: Operative Video. *J Neurol Surg B Skull Base*. doi: 10.1055/s-0041-1727123. 2021
24. Kobayashi T, Iwamoto S, Shiraishi K, Mori A, Koyama H, Fujita T, Osaki Y, Doi K. Evaluation of Vestibular Disorder Risk Associated with Middle Ear Surgery Clinics in Surgery. 1:3063. 2021
 25. Koizumi M, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T, Yasunaga H. Factors associated with the occurrence of stomal stenosis after tracheostomy in adults. *Auris Nasus Larynx*. 48(5):973-7. 2021
 26. Koyama H, Kashio A, Fujimoto C, Uranaka T, Matsumoto Y, Kamogashira T, Kinoshita M, Iwasaki S, Yamasoba T. Alteration of Vestibular Function in Pediatric Cochlear Implant Recipients. *Front Neurol*. 12: 661302. 2021
 27. Koyama H, Mori A, Nagatomi D, Fujita T, Saito K, Osaki Y, Yamasoba T, Doi K. Machine Learning Technique Reveals Prognostic Factors of Vibrant Soundbridge for Conductive or Mixed Hearing Loss Patients. *Otol Neurotol*. 42(9):e1286-e92. 2021
 28. Koyama S, Kondo K, Ueha R, Kashiwadani H, Heinbockel T. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *International journal of molecular sciences*. 22(16). 2021
 29. Koyama S, Ueha R, Kondo K. Loss of Smell and Taste in Patients With Suspected COVID-19: Analyses of Patients' Reports on Social Media. *J Med Internet Res*. 23(4). 2021
 30. Kuboki A, Kikuta S, Otori N, Kojima H, Matsumoto I, Reisert J, Yamasoba T. Insulin-Dependent Maturation of Newly Generated Olfactory Sensory Neurons after Injury. *eNeuro*. 8(3):0618-21. 2021
 31. Lin N, Urata S, Cook R, Makishima T. Sex differences in the auditory functions of rodents. *Hearing research*.108271. 2021
 32. Masuda H, Ueha R, Sato T, Goto T, Koyama M, Yamauchi A, Kaneoka A, Suzuki S, Yamasoba T. Risk Factors for Aspiration Pneumonia After Receiving Liquid-Thickening Recommendations. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. doi: 10.1177/01945998211049114. 2021
 33. Matsumoto F, Miyakita Y, Sakai A, Akamatsu M, Matsumoto Y, Matsumura S, Omura G, Kobayashi K, Narita Y, Yoshimoto S. Resection of carcinoma of the external auditory canal in a patient with a high jugular bulb using temporal craniotomy. *Auris Nasus Larynx*. 48(3):535-8. 2021
 34. Meng X, Matsumoto F, Mori T, Miura N, Ino Y, Onidani K, Kobayashi K, Matsuzaki Y, Yoshimoto S, Ikeda K, Honda K. BP180 Is a Prognostic Factor in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 41(2):1089-99. 2021
 35. Mori A, Takeda H, Kobayashi M, Misawa T, Watanabe R, Abe S, Kumakawa K, Nishio S, Usami S, Yamasoba T. Successful cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome during long-term follow-up. *Auris Nasus Larynx* doi: 10.1016/j.anl.2020.09.008. 2020
 36. Mori E, Ueha R, Kondo K, Funada S, Shimmura H, Kanemoto K, Tanaka H, Nishijima H, Otori N, Yamasoba T, Kojima H. Squamous and Respiratory Metaplasia After Olfactory Mucosal Resection. *Front Neurosci*. 15:695653. 2021

37. Namba S, Ueno T, Kojima S, Kobayashi K, Kawase K, Tanaka Y, Inoue S, Kishigami F, Kawashima S, Maeda N, Ogawa T, Hazama S, Togashi Y, Ando M, Shiraishi Y, Mano H, Kawazu M. Transcript-targeted analysis reveals isoform alterations and double-hop fusions in breast cancer. *Commun Biol.* 4(1):1320. 2021
38. Nativ-Zeltzer N, Ueha R, Nachalon Y, Ma B, Pastenkos G, Swackhamer C, Bornhorst GM, Lefton-Greif MA, Anderson JD, Belafsky PC. Inflammatory Effects of Thickened Water on the Lungs in a Murine Model of Recurrent Aspiration. *Laryngoscope.* 131(6):1223-8. 2021
39. Ogawa K, Asano K, Yotsumoto S, Yamane T, Arita M, Hayashi Y, Harada H, Makino-Okamura C, Fukuyama H, Kondo K, Yamasoba T, Tanaka M. Frontline Science: Conversion of neutrophils into atypical Ly6G(+)SiglecF(+)immune cells with neurosupportive potential in olfactory neuroepithelium. *J Leukocyte Biol.* 109(3):481-96. 2021
40. Okano M, Kondo K, Takeuchi M, Taguchi Y, Fujita H. Health-related quality of life and drug treatment satisfaction were low and correlated negatively with symptoms in patients having severe refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergology International.* 70(3):370-2. 2021
41. Okano S, Homma A, Kiyota N, Tahara M, Hanai N, Asakage T, Matsuura K, Ogawa T, Saito Y, Sano D, Kodaira T, Motegi A, Yasuda K, Takahashi S, Tanaka K, Onoe T, Yokota T, Imamura Y, Ariizumi Y, Akimoto T, Hayashi R. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol.* 51(2):173-9. 2021
42. Omura K, Han B, Nishijima H, Aoki S, Ebihara T, Kondo K, Otori N, Kojima H, Yamasoba T, Kikuta S. Heterogeneous distribution of mature olfactory sensory neurons in human olfactory epithelium. *Int Forum Allergy Rhinol.* 10.1002/alr.22885, 2021
43. Sano N, Kikuta S, Kondo K, Yamasoba T. High CT values relative to the brainstem differentiate inverted papillomas from nasal polyps. *Auris Nasus Larynx.* 48(5):905-13. 2021
44. Sato D, Hasegawa H, Shin M, Kondo K, Saito N. Combined endoscopic endonasal transtubaricular and transclival approaches for large neurenteric cyst in posterior cranial fossa: A case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 12:554. 2021
45. Sato T, Ueha R, Goto T, Yamauchi A, Kondo K, Yamasoba T. Expression of ACE2 and TMPRSS2 Proteins in the Upper and Lower Aerodigestive Tracts of Rats: Implications on COVID 19 Infections. *Laryngoscope.* 131(3):E932-E9. 2021
46. Sekiguchi Koyama M, Ueha R, Goto T, Sato T, Tachibana A, Mizumoto Y, Nito T, Yamasoba T. Aspiration Prevention Surgery under Local Anesthesia for Palliative Care in Patients with Head and Neck Cancer: A Report of Two Cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 83(1):52-8. 2021
47. Shibasaki H, Kinoh H, Cabral H, Quader S, Mochida Y, Liu X, Toh K, Miyano K, Matsumoto Y, Yamasoba T, Kataoka K. Efficacy of pH-Sensitive Nanomedicines in Tumors with Different c-MYC Expression Depends on the Intratumoral Activation Profile. *ACS nano.* 15(3):5545-59. 2021
48. Shinya Y, Hasegawa H, Shin M, Sugiyama T, Kawashima M, Katano A, Kashio A, Kondo K, Saito N. Long-Term Outcomes of Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal, Facial, and Jugular Foramen Schwannoma

- in Comparison with Vestibular Schwannoma. *Cancers*. 13(5). 2021
49. Sugaya T, Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Yamasoba T. Safety of surgical tracheostomy under continued antithrombotic therapy: A retrospective cohort study. *Clinical otolaryngology*. doi: 10.1111/coa.13861. 2021
 50. Suzuki T, Maruyama J, Cook R, Urata S, Paessler S, Makishima T. Auditory function analysis in immunodeficient STAT1 knock-out mice: Considerations for viral infection models. *Neurosci Lett*. 740:135427. 2021
 51. Takabayashi T, Asaka D, Okamoto Y, Himi T, Haruna S, Yoshida N, Kondo K, Yoshikawa M, Sakuma Y, Shibata K, Suzuki M, Kobayashi M, Kawata R, Tsuzuki K, Okano M, Higaki T, Takeno S, Kodama S, Yonekura S, Saito H, Nozaki A, Otori N, Fujieda S. A Phase II, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Benralizumab, a Humanized Anti-IL-5R Alpha Monoclonal Antibody, in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 35(6):861-70. 2021
 52. Takamizawa S, Honma Y, Murakami N, Mori T, Oka H, Yamamoto S, Kashihara T, Ito K, Kubo Y, Ikeda A, Matsumoto F, Omura G, Kobayashi K, Itami J, Kato K, Yoshimoto S. Short-term outcomes of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (TPF) in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Invest New Drugs*. 39(2):564-70. 2021
 53. Ueha R, Kondo K, Kagoya R, Shichino S, Shichino S, Yamasoba T. ACE2, TMPRSS2, and Furin expression in the nose and olfactory bulb in mice and humans. *Rhinology*. 59(1):105-9. 2021
 54. Ueha R, Sato T, Goto T, Koyama M, Yamauchi A, Mizukami A, Yamasoba T. Effects of Aspiration Prevention Surgery on the Dynamics of the Pharynx and Upper Esophageal Sphincter. *OTO Open*. 5(4): 2473974X211048505. 2021
 55. Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Nativ-Zeltzer N, Mitsui J, Belafsky PC, Yamasoba T. Esophageal Dysmotility is Common in Patients With Multiple System Atrophy. *Laryngoscope*. 131(4):832-8. 2021
 56. Uranaka T, Kashio A, Ueha R, Sato T, Bing H, Ying G, Kinoshita M, Kondo K, Yamasoba T. Expression of ACE2, TMPRSS2, and Furin in Mouse Ear Tissue, and the Implications for SARS-CoV-2 Infection. *Laryngoscope*. 131(6):E2013-E7. 2021
 57. Uranaka T, Matsumoto Y, Hoshi Y, Iwasaki S, Kakigi A, Yamasoba T. Classification of the Chorda Tympani: An Endoscopic Study. *Otol Neurotol*. 42(3):e355-e62. 2021
 58. Urata S, Maruyama J, Kishimoto-Urata M, Sattler RA, Cook R, Lin N, Yamasoba T, Makishima T, Paessler S. Regeneration Profiles of Olfactory Epithelium after SARS-CoV-2 Infection in Golden Syrian Hamsters. *ACS Chem Neurosci*. 12(4):589-95. 2021
 59. Yamauchi A, Imagawa H, Yokonishi H, Sakakibara KI, Tayama N. Multivariate Analysis of Vocal Fold Vibrations on Various Voice Disorders Using High-Speed Digital Imaging. *Appl Sci* 11, 2021. <https://doi.org/10.3390/app11146284>
 60. Yamauchi A, Imagawa H, Yokonishi H, Sakakibara KI, Tayama N. Multivariate analysis of vocal fold vibration in normal speakers using high-speed digital imaging. *J Voice*. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.08.002. 2021
 61. Yamakawa K, Kondo K, Unaki A, Saigusa H, Horikiri K, Yamasoba T. Gustatory

-
- rhinitis in multiple system atrophy. *Acta Oto-Laryngol Ca.* 6(1):67-70. 2021
62. Yamagishi J, Kagoya R, Saito M, Fujimoto C, Kikuchi H, Ito K. Acute pharyngitis with the abrupt manifestation of neurological disorders, leading to a diagnosis of Neuro-Behcet's disease. *Acta Otolaryngol Case Rep* 6:71-74. 2021
63. Yazaki S, Yoshida T, Kojima Y, Yagishita S, Nakahama H, Okinaka K, Matsushita H, Shiotsuka M, Kobayashi O, Iwata S, Narita Y, Ohba A, Takahashi M, Iwasa S, Kobayashi K, Ohe Y, Yoshida T, Hamada A, Doi T, Yamamoto N. Difference in SARS-CoV-2 Antibody Status Between Patients With Cancer and Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic in Japan. *Jama Oncol.* 7(8):1141-8. 2021

リハビリテーション医学

教授

緒方 徹

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、2020 年までに 20 名が入学し、15 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、研究室も整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、医学部附属病院内で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15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) 転移性骨腫瘍患者の予後に関する研究
- 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. 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 establishing targets for the physician-based clinical scale for foot and ankle surgery in patients with long-standing rheumatoid arthritis based on patient-reported outcomes: Results from a multicenter prospective observational cohort study to evaluate the efficacy of joint surgery in the treat-to-target era. *Mod Rheumatol*, Online ahead of print
2. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Body knowledge in children with congenital upper limb deficiency. *Brain Nerve* 72(4): 445-451, 2020
3. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Effect of prostheses on children with congenital lower limb deficiencies. *Pediatr Int* 62: 1039-1043, 2020
4. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N: Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological nation survey in Japan. *J Orthop Sci*, Online ahead of print
5. Matsuoka M, Tsukamoto S, Orihara Y, Kawamura R, Kuratani M, Haga N, Ikebuchi K, Katagiri T: Design of primers for direct sequencing of nine coding exons in the human ACVR1 gene. *Bone* 138: 115469, 2020
6. Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H: Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metabol* 38(1): 109-116, 2020
7. Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS: Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone* 134: 115274, 2020
8. Sawada R, Yamana H, Shinoda Y*, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N: Predictive factors of 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database. *J Orthop Sci* S0949-2658(20)30208-6, 2020, Online ahead of print
9. Shinoda Y, Sawada R, Ishibashi Y, Akiyama T, Zhang L, Hirai T, Oka H, Ohki T, Ikegami M, Okajima K, Okuma T, Kobayashi H, Goto T, Haga N, Tanaka S: Prediction of pathological fracture in patients with lower limb bone metastasis using computed tomography imaging. *Clin Exp Metastasis* 37(5): 607-616, 2020
10. Takeda J, Nanatsue K, Yamagishi R, Ito M, Haga N, Hirata H, Ogi T, Ohno K: InMeRF:

Prediction of pathogenicity of missense variants by individual modeling for each amino acid substitution. *NAR Genom Bioinform* 2(2):lqaa038,2020

11. Taya M, 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)* 99(34): e21794, 2020
12. Umezaki S, Shinoda Y, Mukasa A, Tanaka S, Takayanagi S, Oka H, Tagawa H, Haga N, Yoshino M: Factors associated with health-related quality of life in patients with malignant glioma: Impact of symptoms and implications for rehabilitation. *Jap J Clin Oncol* 50(9): 990-998, 2020
13. Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y: Fibrodysplasia ossificans progressiva: review and research activities in Japan. *Pediatr Int* 62: 3-13, 2020

麻酔科学

教授

内田寛治

准教授

住谷昌彦（緩和ケア診療部）

特任准教授

長谷川麻衣子（疼痛・緩和病態医科学講座）

講師

伊藤伸子、坊垣昌彦（総合周産期母子医療センター兼務）、森芳映、
河村岳、假屋太郎、朝元雅明

助教

今井洋介、栞島謙、玉井悠歩、平井絢子、牛尾倫子、星野陽子、水枝谷一仁、
荒木裕子、加藤敦子、平岩卓真、井上玲央、岩切正樹、森主絵美、鄭仁熙、
成田隼人、上田雄司、永谷雅子、堤香苗、中村友昭、須藤佳華、道井亮輔、
近江賢人、塚本絢子、土田陸平

ホームページ <https://www.ut-anes.org/>

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。2022 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（緩和ケア診療部）、特任准教授長谷川麻衣子（疼痛・緩和病態医科学講座）、講師伊藤伸子、坊垣昌彦（総合周産期母子医療センター兼担）、森芳映、河村岳、假屋太郎、朝元雅明、助教 24 名、専攻医 14 名、特任臨床医 4 名、大学院生 6 名である。外来は外来診療棟 2 階および中央診療棟 2 の 3 階、病棟は A 棟 9 階南、医局と研究室は臨床研究棟東、中央棟南、臨床研究棟（CRC）A 棟 4 階にある。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

当教室は附属病院の臨床においては手術治療を受ける患者に対する麻酔・周術期全身管理業務、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。

附属病院の手術件数は、平成 19 年 1 月に新中央診療棟 2 が稼働開始し手術室数が 23 と倍増した結果増加し、令和元年度の年間手術件数は 11323 件（麻酔科管理件数 8831）に達した。令和 2 年度は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行の影響で件数が減少したものの、令和 3 年度は手術件数 11047 件、うち麻酔科管理件数 8289 件と、COVID-19 流行前の水準に戻りつつある。合併症を多く持つ患者や高齢患者の手術数は年々増加し、加えて、脳死ドナーからの心臓移植、肝臓移植、肺移植も行われている。附属病院では外

科的・内科的問わず重症かつ複雑な病態の患者が多く治療を受けるため、レシピエントとなる末期臓器不全患者を代表として、多数の術前併存疾患を有する患者への手術治療に際しての麻酔が日常的である。我々は、これら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。

術前患者に対しては、重症例の術前評価と対応をよりの確に行うため、術前コンサルト外来を毎日行い、令和3年度は1736人の詳細な術前評価を行った。また周術期管理センターに参画し、周術期管理をより効率的かつ適切に行うシステム設計と実践を行っている。術後については、集中治療を必要とする術後患者が入室する第二ICUでの診療を救急科と協力して担当しており、術後の安全な管理と回復に寄与している。令和3年度の麻酔科が担当した術後集中治療患者は1202名(前年度1110名)であった。

また、産科麻酔チーム体制を構築して周産期医療の安全性・快適性の向上を目指している。妊婦の麻酔リスク評価のために産科麻酔外来を週1～2回実施し、令和3年度の受診者数は311名(前年度308名)であった。無痛分娩に関しては令和3年度は363件(前年度365件)であった。

外来診療として痛みセンター(ペインクリニック)外来を平日毎日行っている。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。令和3年度ペインクリニック外来患者数は5112人で、うち初診患者は296人であった。実働病床数は1床で、入院患者

は年間15人であった。他科入院患者のコンサルテーションは125件の依頼があった。

さらに、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、全身麻酔総論・吸入麻酔・静脈麻酔・局所麻酔と区域麻酔・麻酔法と術前評価・麻酔と循環管理・術中モニタリング・麻酔と気道管理・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、術前評価・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治療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・末梢神経ブロック・術後ICU管理・ペインクリニックの7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。
COVID-19の流行状況に応じた医学部の方針に従い、令和3年1～3月期のクリニカルワークショップはオンラインで行ったが、以後は十分な感染対策のもと、対面で実施している。

卒後教育では、卒後1、2年次の総合研修センター初期研修医をローテーターとして、令和3年度は計104名（各人1～2か月）受け入れた。初期研修では、麻酔管理を含む、術前・術中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の習得を目標としている。卒後3年次以降の麻酔科専攻医14名に対しては、日々の臨床麻酔や術後ICU、産科麻酔、ペインクリニックでの指導を通じて、麻酔科専門医の取得を一つの目標としつつ、日本麻酔科学会学術集会等での発表を指導し、論文発表も指導している。さらに、抄読会やケーススタディを行い、プロフェッショナルとしての姿勢を涵養し、独立した医師として治療や研究を完遂できる実力の養成を意図している。

研 究

当研究室では呼吸、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。主なテーマは以下のとおりである。

- 1) 急性肺障害におけるサイトカインシグナルの役割
- 2) 全身麻酔における経肺圧に関する臨床研究
- 3) 間質性肺炎合併患者の急性増悪リスク因子の検討
- 4) 麻酔薬による免疫機能の修飾
- 5) 敗血症及び虚血 再灌流傷害における細胞障害機構
- 6) 痛覚過敏病態形成における脂質シグナル分子の解明
- 7) 神経障害性疼痛の成立における脊髄グリア細胞の役割
- 8) 認知行動療法による慢性疼痛の治療およびメ

カニズムの解明

- 9) 麻酔中の脳波解析
- 10) 術後せん妄と血液脳関門の機能障害に関する研究
- 11) 左心補助装置装着術や心臓移植術の周術期管理の研究
- 12) 動物モデルを用いた循環生理と心不全シグナルの研究
- 13) 周術期の脂肪酸代謝産物の検討
- 14) 新規医療機器・技術の開発と実用化
- 15) 大規模データベースを用いた臨床麻酔の疫学・予後調査

出版物等

1. Aoyama H, Uchida K. Respiratory characteristics and related intraoperative ventilatory management for patients with COVID-19 pneumonia. *J Anesth.* 2021;35:356-360.
2. Ikeda T, Orii R, Iwakiri M, Uchida K, Yamada Y. Unexpected deposits in the anesthetic circuit: A possible cause of PEEP/Pmax valve malfunction. *J Clin Monit Comput.* 2021;35:943-948.
3. Inoue R, Abe H, Konishi M, Tsuchida R, Edamura T, Sumitani M. Capecitabine induced hand foot syndrome does not emerge in the complex regional pain syndrome affected limb: a case report. *Mol Clin Oncol.* 2021;15.
4. Kasahara S, Niwa SI, Matsudaira K, Sato N, Oka H, Fujii T, Konno SI, Kikuchi SI, Yamada Y. High attention-deficit/hyperactivity disorder scale scores among patients with persistent chronic nonspecific low back pain. *Pain Physician.* 2021;24:e299-e307.
5. Kasahara S, Takahashi N, Matsudaira K, Oka H, Takatsuki K, Yabuki S. Psychometric properties of the

- multidimensional pain inventory: Japanese language version (MPI-J). *Pain Physician*. 2021;25:E105-E112.
6. Kasahara S, Matsudaira K, Sato N, Niwa S-I. Pain and attention-deficit/hyperactivity disorder: The case of Margaret Mitchell. *Psychosom Med*. 2021;83:492-493.
 7. Mietani K, Hasegawa-Moriyama M, Inoue R, Ogata T, Shimojo N, Kurano M, Sumitani M, Uchida K. Elevated neuron-specific enolase level is associated with postoperative delirium and detection of phosphorylated neurofilament heavy subunit: a prospective observational study. *PLoS ONE*. 2021;16:e0259217.
 8. Morita Y, Kariya T, El-Bashir J, Galusca D, Guruswamy J, Tanaka K. TEE image quality improvement with our devised probe cover. *Echocardiography*. 2021;38:1496-1502.
 9. Saita K, Sumitani M, Nikaido T, Sekiguchi M, Inoue R, Abe H, Konno S, Uchida K. Exponential correlations among neuropathic components, pain intensity, and catastrophic thoughts in patients with musculoskeletal pain disorder. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:1341-1348.
 10. Tsuchida R, Tanabe Y, Nishizawa D, Ikeda K, Abe H, Inoue R, Kurano M, Yatomi Y, Tamura K, Takano T, Shimizu C, Uchida K, Sumitani M. Genetic polymorphisms of lysophosphatidic acid receptor 1 are associated with the onset of taxane-induced peripheral neuropathy. *Br J Anaesth*. 2021;127:e43-e46.
 11. Uranbileg B, Ito N, Kurano M, Kano K, Uchida K, Sumitani M, Aoki J, Yatomi Y. Inhibition of autotaxin activity ameliorates neuropathic pain derived from lumbar spinal canal stenosis. *Sci Rep*. 2021;11, 3984.
 12. Yoshimoto T, Fujii T, Oka H, Kasahara S, Kawamata K, Matsudaira K. Pain status and its association with physical activity, psychological stress, and telework among Japanese workers with pain during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5595.

救急科学

教授

土井研人

講師

松原全宏

特任講師

上田吉宏、山本幸

助教

田上俊輔、佐藤拓也、中村仁美、権頭嵩、徳田充宏、佐藤悠子、堯天桂子、
大城陽平、倉繁智明

特任助教

栗本美緒

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。

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12床、救命ICU8床）が設置されている。

(2) 集中治療

集中治療としては、ARDS等の重症呼吸不全・敗血症・多臓器不全・ショック等の重症患者、高侵襲の術後患者、救急外来から搬入された三次救急患者の管理・治療などを主な業務とし、内科・循環器科・整形外科・外科・脳外科・麻酔科などそれぞれの専門性を有するスタッフが治療にあたるSemi-closed ICUの形をとる。また最新のエビデンスに立脚した治療を重視している。平成28年度の集中治療部入室患者数は約2,300名であった。

(3) 病床管理

東大病院には重症度に応じて第1ICU・第2ICU・一般病棟の3段階の病棟がある。急性期病院としての機能を最大限活用するためには、院外からの患者受け入れ、重傷度に応じた入院床の決定、急性期離脱後の速やかな転床・転院を推進する必要がある。これを可能にするために、第2ICUが中心となって病院全体の病床管理を行なっている。

(4) 危機管理

危機管理は大きく院内と院外に分けられる。院内危機管理としては、院内で急変が起きた時に発令されるコードブルーへの対応を始めとして、24時間365日院内で起きる患者状態変化に対応している。

院外危機管理として災害派遣医療チーム（DMAT）を擁し、災害訓練に積極的に参加している。また、東大病院は災害拠点病であり、災害時には多数傷病者を積極的に受け入れることとなるため、救急外来の廊下には酸素および吸引設備があらかじめ設置されている。

教 育

M2 の系統講義では、救急医学総論、救急初期診療の基本、心肺停蘇生法、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を開催している。

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。

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. Hirayama I, Asada T, Yamamoto M, Hayase N, Hiruma T, Doi K. Changes in carbon dioxide production and oxygen uptake evaluated using indirect calorimetry in mechanically ventilated patients with sepsis. *Crit Care*. 2021 Dec 4;25(1):416.
2. Horie R, Endo Y, Doi K. Estimated glomerular filtration rate may be an independent predictor for clinical outcomes regardless of acute kidney injury complication in the emergency department. *PLoS One*. 2021 Oct 14;16(10):e0258665.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Joost Wiersinga W, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Yataco AC, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign:

- International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021 Nov 1;49(11):1974-1982.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247.
 5. Yamamoto M, Hiruma T, Ueda Y, Doi K. Bilateral mandibular head fractures associated with convulsion. *BMJ Case Rep.* 2021 Sep 20;14(9):e245713.
 6. Ghannoum M, Berling I, Lavergne V, Roberts DM, Galvao T, Hoffman RS, Nolin TD, Lewington A, Doi K, Gosselin S; EXTRIP workgroup. Recommendations from the EXTRIP workgroup on extracorporeal treatment for baclofen poisoning. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):720-736.
 7. Matsuura R, Yamashita T, Hayase N, Hamasaki Y, Noiri E, Numata G, Takimoto E, Nangaku M, Doi K. Preexisting heart failure with reduced ejection fraction attenuates renal fibrosis after ischemia reperfusion via sympathetic activation. *Sci Rep.* 2021 Jul 23;11(1):15091.
 8. Hirayama I, Doi K, Yamamoto M, Toida C, Morimura N. Evaluation of Autonomous Actions on Bystander-Initiated Cardiopulmonary Resuscitation and Public Access Defibrillation in Tokyo. *Int Heart J.* 2021 Jul 30;62(4):879-884.
 9. Nakamura H, Hirayama I, Hiruma T, Doi K. Subcutaneous injection of organophosphate (Fenitrothion)-Management of preventing the appearance of toxic symptoms: A case report. *Clin Case Rep.* 2021 Jul ;9(7):e04424.
 10. Hirayama I, Inokuchi R, Fukue M, Doi K. Giant hepatic cyst causing lower extremity edema and scoliosis. *Clin Case Rep.* 2021 Feb 22;9(4):2483-2484.
 11. Fukushima K, Inokuchi R, Hirayama I, Hiruma T, Doi K. Early diagnosis and antibiotic treatment for fulminant *Clostridium difficile* infection. *Clin Case Rep.* 2020 Dec 7;9(2):729-731.

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

帯包エリカ

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、大学院生11（博士課程5、修士課程6）、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、毎週水曜夕方、教室所属の大学院生と研究生が参加して、研究計画に関する発表と議論、文献紹介、学外講師による講義を行っている。

研究

当分野では、心の健康問題とストレスの研究を国際的視野から推進している。WHO 国際共同研究の一環である世界精神保健日本調査は、わが国最大規模の地域住民を対象とした精神疾患の疫学調査である。労働者を対象とした職業性ストレスの健康影響およびこれへの対策の効果評価研究も当分野の中心的な研究活動の1つである。最近では、職場のメンタルヘルスに関する新しいトピックス（インターネット認知行動療法など）に関しても積極的に取り組んでいる。当分野の研究テーマとしてはさらに、周産期メンタルヘルス、トラウマティックストレスとレジリエンス、精神障がいを持つ人々の社会復帰とリカバリーの推進、自殺予防、災害精神保健、国際精神保健などがある。これらの研究の多くは国内外の機関や大学の研究者たちとの共同研究で行われている。

出版物等（代表的なもの）

1. Iida, M, Watanabe, K, Imamura, K, Sakuraya, A, Asaoka, H, Sato, N, Nozawa, K, & Kawakami, N. Development and validation of the Japanese version of the team job crafting scale for nurses. *Research in Nursing & Health* 44.2, 2021: 329-343.
2. Iida, M, Sasaki, N, Kuroda, R, Tsuno, K, & Kawakami, N. Increased COVID-19-related workplace bullying during its outbreak: a 2-month prospective cohort study of full-time employees in Japan. *Environmental and Occupational Health Practice*, 2021.
3. Asaoka H, Sasaki N, Kuroda R, Tsuno K, Kawakami N. Workplace Bullying and Patient Aggression Related to COVID-19 and its Association with Psychological Distress among Health Care Professionals during the COVID-19 Pandemic in Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2021;255(4):283-289..
4. Asaoka H, Sasaki N, Imamura K, Kuroda R, Tsuno K, Kawakami N. Changes in COVID-19 measures in the workplace: 8-month follow-up in a cohort study of full-time employees in Japan. *J Occup Health*. 2021 Jan;63(1):e12273.
5. Imamura K, Tran TTT, Nguyen HT, Sasaki N, Kuribayashi K, Sakuraya A, Bui TM, Nguyen AQ, Nguyen QT, Nguyen NT, Nguyen KT, Nguyen GTH, Tran XTN, Truong TQ, Zhang MW, Minas H, Sekiya Y, Watanabe K, Tsutsumi A, Kawakami N. Effect of smartphone-based stress management programs on depression and anxiety of hospital nurses in Vietnam: a three-arm randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021 May 31;11(1):11353.
6. Yang CC, Watanabe K, Kawakami N. The Associations between Job Strain, Workplace PERMA Profiler, and Work

- Engagement. *J Occup Environ Med*. 2021 Dec 6.
7. Watanabe K, Kawakami N. Association between sitting time at work and the onset of major depressive episode: a 1-year prospective cohort study using the Bayesian regression. *BMC Public Health*. 2021 Oct 29;21(1):1960.
 8. Kawakami N, Imamura K, Watanabe K, Sekiya Y, Sasaki N, Sato N; SMART-CBT Project Team. Effectiveness of an Internet-Based Machine-Guided Stress Management Program Based on Cognitive Behavioral Therapy for Improving Depression Among Workers: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2021 Sep 29;10(9):e30305.
 9. Sato N, Watanabe K, Kawakami N. Mediating Effects of Work Eudemonic Well-being for the Association Between Psychosocial Work Environment and Overall Eudemonic Well-being Among Japanese Workers: A Cross-sectional Study. *J Occup Environ Med*. 2021 Aug 1;63(8):e542-e548.
 10. Sato N, Watanabe K, Nishi D, Kawakami N. Associations Between Personal Values and Work Engagement: A Cross-Sectional Study Using A Representative Community Sample. *J Occup Environ Med*. 2021 Jun 1;63(6):e335-e340.
 11. de Vries YA, Harris MG, Vigo D, Chiu WT, Sampson NA, Al-Hamzawi A, Alonso J, Andrade LH, Benjet C, Bruffaerts R, Bunting B, Caldas de Almeida JM, de Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hu C, Karam EG, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Lee S, Moskalewicz J, Navarro-Mateu F, Ojagbemi A, Posada-Villa J, Scott K, Torres Y, Zarkov Z, Nierenberg A, Kessler RC, de Jonge P; WHO World Mental Health Survey collaborators. Perceived helpfulness of treatment for specific phobia: Findings from the World Mental Health Surveys. *J Affect Disord*. 2021 Jun 1;288:199-209.
 12. Yang CC, Lee KW, Watanabe K, Kawakami N. The association between shift work and possible obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2021 Nov; 94(8):1763-1772.
 13. Kawakami N, Sasaki N, Kuroda R, Tsuno K, Imamura K. The Effects of Downloading a Government-Issued COVID-19 Contact Tracing App on Psychological Distress During the Pandemic Among Employed Adults: Prospective Study. *JMIR Ment Health*. 2021 Jan 12;8(1):e23699.
 14. Sasaki N, Yasuma N, Obikane E, Narita Z, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Imamura K, Watanabe K, Kawakami N, Nishi D. Psycho-educational interventions focused on maternal or infant sleep for pregnant women to prevent the onset of antenatal and postnatal depression: A systematic review. *Neuropsychopharmacol Rep*. 41(1):2-13, 2021
 15. Wu Y, Levis B, Ioannidis JPA, Benedetti A, Thombs BD; DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration (Nishi D, 156/232). Probability of Major Depression Classification Based on the SCID, CIDI, and MINI Diagnostic Interviews: A Synthesis of Three Individual Participant Data Meta-Analyses. *Psychother Psychosom*. 90(1):28-40, 2021
 16. Yasuma N, Imamura K, Watanabe K, Nishi D, Kawakami N, Takano A. Association between energy drink consumption and substance use in adolescence: A systematic review of prospective cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 219:108470, 2021

17. Sasaki N, Imamura K, Nishi D, Watanabe K, Sekiya Y, Tsuno K, Kobayashi Y, Kawakami N. Internet-based acceptance and commitment therapy programme 'Happiness Mom' for well-being: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 26;11(2): e042167, 2021
18. Yasuma, N, Yamaguchi, S, Ogawa, M, Shiozawa T, Abe M, Igarashi M, Kwaguchi T, Sato S, Nishi D, Kawakami N, Fujii C. Care difficulties and burden during COVID - 19 pandemic lockdowns among caregivers of people with schizophrenia: A cross-sectional study. *Neuropsychopharmacol Rep*. 41(2):242-247, 2021
19. Kataoka M, Nishi D. Association between Work-Related Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Symptoms among Child Welfare Workers in Japan: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18(7):3541, 2021
20. Bhandari PM, Levis B, Neupane D, Patten SB, Shriner I, Thombs BD, Benedetti A, and the DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) EPDS Group (Nishi D, 57/82). Data-driven methods distort optimal cutoffs and accuracy estimates of depression screening tools: a simulation study using individual participant data. *Journal of Clinical Epidemiology*. 137: 137-147, 2021
21. Obikane E, Baba T, Shinozaki T, Obata S, Nakanishi S, Murata C, Ushio E, Suzuki Y, Shirakawa N, Honda M, Sasaki N, Nishi D, O'Mahen H, Kawakami N. Internet-based behavioural activation to improve depressive symptoms and prevent child abuse in postnatal women (SmartMama): a protocol for a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 21:314, 2021
22. Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Egi M, Sasaki J, Sakamoto T, Hasegawa Y, Ogura T, Chiba S, Node K, Suzuki R, Yamaguchi Y, Murashima A, Ikeda N, Morishita E, Yuzawa K, Moriuchi H, Hayakawa S, Nishi D, Irisawa A, Miyamoto T, Suzuki H, Sone H, Fujino Y. The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version. *JMA J*. 15;4(2):148-162, 2021
23. Nakao T, Murayama K, Takahashi S, Kayama M, Nishi D, Horinouchi T, Oya N, Kuga H. Mental Health Difficulties and Countermeasures during the Coronavirus Disease Pandemic in Japan: A Nationwide Questionnaire Survey of Mental Health and Psychiatric Institutions. *Int J Environ Res Public Health*. 8;18(14):7318, 2021
24. Stein DJ, Kazdin AE, Ruscio AM, Chiu WT, Sampson NA, Ziobrowski HN, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Altwajri Y, Bruffaerts R, Bunting B, de Girolamo G, de Jonge P, Degenhardt L, Gureje O, Haro JM, Harris MG, Karam A, Karam EG, Kovess-Masfety V, Lee S, Medina-Mora ME, Moskalewicz J, Navarro-Mateu F, Nishi D, Posada-Villa J, Scott KM, Viana MC, Vigo DV, Xavier M, Zarkov Z, Kessler RC; WHO World Mental Health Survey collaborators. Perceived helpfulness of treatment for generalized anxiety disorder: a World Mental Health Surveys report. *BMC Psychiatry*. 21(1):392, 2021
25. Sasaki N, Carrozzino D, Nishi D. Sensitivity and concurrent validity of the Japanese version of the Euthymia scale: a clinimetric analysis. *BMC Psychiatry*. 4;21(1):482, 2021.
26. Sasaki N, Obikane E, Vedanthan R, Imamura K, Cuijpers P, Shimazu T, Kamada M, Kawakami N, Nishi D.

- Development and Validation of Implementation Outcome Scales for Digital Mental Health (iOSDMH). *JMIR Formative Research* 23;5(11):e24332, 2021
27. Roest AM, de Vries YA, Al-Hamzawi A, Alonso J, Ayinde O, Bruffaerts R, Bunting B, Caldas-de-Almeida, JM, de Girolamo G, Degenhardt L, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hu CY, Karam EG, Kiejna A, Kovess-Masfety V, Lee S, McGrath JJ, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Nishi D, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Stagnaro JC, Stein DJ, Torres Y, Viana MC, Zarkov Z, Kessler RC, de Jonge P, on behalf of the WHO World Mental Health Survey collaborators. Previous disorders and current impairment and suicidality in individuals with 12-month major depressive disorder in the World Mental Health surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 11;30:e70, 2021
 28. Asaoka H, Koido Y, Kawashima Y, Ikeda M, Miyamoto Y, Nishi D. Longitudinal change in depressive symptoms among healthcare professionals with and without COVID-19 vaccine hesitancy from October 2020 to June 2021 in Japan. *Industrial Health* (Epub ahead of print)
 29. Sasaki N, Akiyama H, Kawakami N, Nishi D. Preconception menstrual cycle disorder and antenatal depression: A cross-sectional study with pre-recorded information. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* (Epub ahead of print)
 30. Asaoka H, Koido Y, Kawashima Y, Ikeda M, Miyamoto Y, Nishi D. Longitudinal Change of Psychological Distress among Healthcare Professionals with and without Psychological First Aid Training Experience during the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 18(23):12474, 2021
 31. Mascayano F, van der Ven E, Moro MF, Schilling S, Alarcón S, Barathie JA, Alnasser L, Asaoka H, Ayinde O, Balalian AA, Basagoitia A, Brittain K, Dohrenwend B, Durand-Arias S, Eskin M, Fernández-Jiménez E, Freytes M, Giménez L, Gisle L, Hoek HW, Jaldo R, Lindert J, Maldonado H, Martínez -Alés G, Martínez -Viciano C, Mediavilla R, McCormack C, Myer L, Narvaez J, Nishi D, Ouali U, Puac-Polanco V, Ramírez J, Restrepo-Henao A, Rivera -Segarra E, Rodríguez AM, Saab D, Seblova D, Tenorio A, Valeri L, Alvarado R, Susser E, On behalf of the HEROES group. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of healthcare workers: study protocol for the COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* (in press)
 32. Hidaka Y, Imamura K, Watanabe K, Tsutsumi A, Shimazu A, Inoue A, Hiro H, Odagiri Y, Asai Y, Yoshikawa T, Yoshikawa E. Associations between work-related stressors and QALY in a general working population in Japan: a cross-sectional study. *International Archives of Occupational and Environmental Health.* 2021 May 30:1-9.
 33. Hidaka Y, Sasaki N, Imamura K, Tsuno K, Kuroda R, Kawakami N. Changes in fears and worries related to COVID-19 during the pandemic among current employees in Japan: a 5-month longitudinal study. *Public health.* 2021 Sep 1;198:69-74.
 34. Hidaka Y, Watanabe K, Imamura K, Tatha O, Kawakami N. Reliability and validity of the Chinese version of the New Brief Job Stress Questionnaire (New BJSQ) among workers in China. *Industrial health.* 2021 Nov 1.

-
35. Komase Y, Watanabe K, Hori D, Nozawa K, Hidaka Y, Iida M, Imamura K, Kawakami N. Effects of gratitude intervention on mental health and well-being among workers: A systematic review. *Journal of Occupational Health*, 2021;63:e12290.
 36. Yasuma, N., Nishi, D., Watanabe, K., Ishikawa, H., Tachimori, H., Takeshima, T., . . . Kawakami, N. (2021). Association between Urban Upbringing and Compulsive Internet Use in Japan: A Cross-Sectional, Multilevel Study with Retrospective Recall. *Int J Environ Res Public Health*, 18(18), 9890.
 37. Komase Y, Watanabe K, Natsu S, Kawakami N. The effect of perceived gratitude from others on work engagement: a cross-sectional study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2021;63:e592-e595.
 38. Yasuma N, Yamaguchi S, Ogawa M, et al. Care difficulties and burden during COVID - 19 pandemic lockdowns among caregivers of people with schizophrenia: A cross - sectional study. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021; 00: 1– 7.
 39. Komase Y, Watanabe K & Kawakami N. Effects of a gratitude intervention program on work engagement among Japanese workers: a protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Psychol* 9, 35 (2021).
 40. Yasuma N, Watanabe K, Nishi D, Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Umeda M and Kawakami N (2021) Psychotic Experiences and Hikikomori in a Nationally Representative Sample of Adult Community Residents in Japan: A Cross-Sectional Study. *Front. Psychiatry* 11:602678.

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

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4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1(萩原康博)、大学院生5、学術専門職員1、研究生0、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」を担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修必修として「臨床・疫学研究の実例」で臨床試験・栄養疫学・環境疫学を含む疫学方法論を、「医学データの統計解析・同実習」で統計解析理論と統計解析ソフト SAS の実行方法を体系立てて指導している。より専門性のある内容について学習意欲の

ある学生には「応用数理」で線形代数・数理統計の基礎を、「理論疫学」で疫学方法論の基本的枠組みを習得してもらう。

公共健康医学専攻（専門職学位課程）では、医学研究実践を想定した講義を開講している。「医学データの統計解析」では統計的推測の基礎とともに、医学研究で常用される解析手法について実例を中心に講義し、「医学統計学演習」で主要な解析手法について実例を用いて統計解析ソフト JMP による演習を行う。「医学研究のデザイン」では、講義と事例研究に基づいて主要雑誌に掲載されるレベルの研究デザインについて理解するための基礎知識習得を目指している。他に、医学系研究科全体に対する共通講義として「医学統計学入門」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3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4名、2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係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、令和3年度からはその後継事業である「生物統計家育成推進事業」に参画している（代表：松山裕教授）。両事業合わせて、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）課程および卒後1年間の教育・研修プログラムの作成と実践を行っている。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. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T,

- Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M, Sato S. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis: a double-blind, parallel-group comparison, investigators initiated confirmatory clinical trial (DESIREs). *Lancet Rheumatol*. 2021;3: E489–E497.
2. Kuwabara M, Oba K, Takano N, Nagamine N, Maruyama Y, Ito N, Watanabe I, Ikeda C, Sakamoto J. An exploratory questionnaire survey about overwork on mental health of Japanese elementary and junior high school teachers. *J Ment Health Train Educ Pract* 2021;16:181–186.
3. Ota K, Oba K, Fukui K, Ito Y, Hamada E, Mori N, Oka M, Ota K, Shibata Y, Takasu A. Sites of blood collection and topical antiseptics associated with contaminated cultures: prospective observational study. *Sci Rep*. 2021;11:6211.
4. Takeuchi Y, Kumamaru H, Hagiwara Y, Matsui H, Yasunaga H, Miyata H, Matsuyama Y. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of urinary tract infection among diabetic patients in Japan: Target trial emulation using a nationwide administrative claims database. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23: 1379–1388.
5. Yamada G, Hagiwara Y, Kimura T, Takeuchi Y, Oba K, Masuda K, Matsuyama Y. Impact of body weight gain on the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Japanese individuals. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:733–740.
6. Sasaki S, Nagasaki T, Oba K, Akiyoshi T, Mukai T, Yamaguchi T, Fukunaga Y, Fujimoto Y. Risk factors for outlet obstruction after laparoscopic surgery and diverting ileostomy for rectal cancer. *Surg Today*. 2021;51:366–373.
7. Hagiwara Y, Shinozaki T, Mukai H, Matsuyama Y. Sensitivity analysis for subsequent treatments in confirmatory oncology clinical trials: a two-stage stochastic dynamic treatment regime approach. *Biometrics*. 2021;77:702–714.
8. Kozuma K, Kozuma K, Shinozaki T, Kashiwabara K, Oba K; Xience P. M. S. Group; PROMUS Element/Element Plus P. M. S. Group, Matsuyama Y. Multivariable Prediction Model to Estimate the Probability of Restenosis at Proximal Edge After 2nd-generation Drug-Eluting-Stent Implantation: Development and Internal Validation Using a Quantitative Coronary Angiography From the Post-Marketing Surveillance Studies of Everolimus-Eluting Stent in Japan. *Cardiovasc Interv Ther*. 2021;36:190–197.
9. Fuyama K, Hagiwara Y, Matsuyama Y. A simulation study of regression approaches for estimating risk ratios in the presence of multiple confounders. *Emerg Themes Epidemiol*. 2021;18:18.
10. Ito C, Hashimoto A, Uemura K, Oba K. Misleading Reporting (Spin) in Noninferiority Randomized Clinical Trials in Oncology With Statistically Not Significant Results: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2135765.
11. Ota K, Oba K, Ito Y, Cheng J, Ota K, Takasu A. Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST) training for first-year resident physicians at a university hospital in Japan: A longitudinal, observational study. *SAGE Open Medicine*. 2021;9:20503121211044367.
12. Takeuchi Y, Ogawa M, Hagiwara Y, Matsuyama Y. Non-parametric approach for frequentist multiple imputation in survival analysis with missing covariates. *Stat Methods Med Res*. 2021;30:1691–1707.

-
13. Hagiwara Y, Sawaki M, Uemura Y, Kawahara T, Shimosuma K, Ohashi Y, Takahashi M, Saito T, Baba S, Kobayashi K, Mukai H, Taira N. Impact of chemotherapy on cognitive functioning in older patients with HER2-positive breast cancer: a sub-study in the RESPECT trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188:675–683.
 14. Chamseddine AN, Oba K, Buyse M, Boku N, Bouché O, Satar T, Auperin A, Paoletti X. Impact of follow-up on generalized pairwise comparisons for estimating the irinotecan benefit in advanced/metastatic gastric cancer. *Contemp Clin Trials.* 2021;105:106400.
 15. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, Tateishi R, Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giulianti F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Kudo M, Kokudo N. Effect of diameter and number of hepatocellular carcinomas on survival after resection, trans-arterial chemoembolization, and ablation. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1698–1708.

(主要なものに限る)

医療倫理学／健康増進科学

教授

赤林 朗

准教授

瀧本 禎之

講師

中澤 栄輔

助教

宇田川 誠

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授として担当し、1998年に保健経済学分野の教授として小林康毅博士が着任した。小林教授は主に日本の医療政策に関する研究を行った。

2001年に、小林教授は同大学大学院医学系研究科公衆衛生学の主任教授として異動した。

2002年からは、現在の主任教授である赤林朗博士が小林教授の後任として着任し、保健経済学分野は医療倫理学分野となった。健康増進科学分野は、川久保清助教授の転任に伴い、2007年より李廷秀准教授が、その後、2017年より、瀧本禎之准教授が担当（医療倫理学分野と兼担）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3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1人である。その他、特任研究員2人、客員研究員7人、大学院非常勤講師7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3人である。

教育

学部教育：医療倫理学分野が令和3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) M3 臨床統合講義 (M3)
- (3) M4 臨床統合講義 (医療倫理) (M4)
- (4) M4 臨床統合講義 (医療倫理・老年病科) (M4)
- (5) 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、帝京大学 (医療倫理学、公衆衛生倫理学)、東邦大学 (医療倫理、全人的医療人教育 II 「倫理」)、神田外語大学 (自然科学概論 I、II)、玉川大学 (研究者倫理)、静岡社会医学大学院大学 (社会健康医学概論)、東京医科歯科大学 (主題別人文社会科学セミナー) 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.cbel.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. Ino H, Nakazawa E, Akabayashi A. Drug repurposing for COVID-19: Ethical

- considerations and roadmaps. *Camb Q Healthc Ethics*. 2021;30:51-58. doi:10.1017/S0963180120000481.
2. Kubota S, Nakazawa E. Concept and implications of sexual consent for education: A systematic review of empirical studies. *Sex Relation Ther*. Published online first on February 15, 2022. doi:10.1080/14681994.2022.2039617.
 3. Kurisu K, Yamanaka Y, Yamazaki T, Yoneda R, Otani M, Takimoto Y, Yoshiuchi K. A clinical course of a patient with anorexia nervosa receiving surgery for superior mesenteric artery syndrome. *J Eat Disord*. 2021 Jun 30;9(1):79. doi:10.1186/s40337-021-00436-2.
 4. Nakazawa E, Akabayashi A. Citizen and patient participation in precision medicine: Epilepsy treatment using brain organoids derived from iPS cells. *AJOB Neurosci* 2022; 13(2):138-140. doi:10.1080/21507740.2022.2048737.
 5. Nakazawa E, Akabayashi A. Covid-19, global ethics, and Jihi: A voice from East Asian philosophy. *Indian J Med Ethics*. 2021;6(2): 138-139. doi:10.20529/IJME.2020.126.
 6. Nakazawa E, Akabayashi A. Unauthorized Immigrants in Japan Facing the COVID-19 Pandemic. *Journal of Seizon and Life Sciences*. 2021;32(1):75-88.
 7. Nakazawa E, Yamamoto K, London AJ, Akabayashi A. Solitary death and new lifestyles during and after COVID-19: wearable devices and public health ethics. *BMC Med Ethics*. 2021;22:89. doi:10.1186/s12910-021-00657-9.
 8. Ohsawa M, Makino T, Takimoto Y, Inui A. Application of Kampo medicines for the palliation of cancer cachexia. *Neuropeptides*. 2021 Dec;90:102188. doi: 10.1016/j.npep.2021.102188.
 9. Takimoto Y. Should suicide be prevented among cancer patients? *Palliat Support Care*. 2021 Mar 10;1-2. doi:10.1017/S1478951521000249.
 10. 宇田川誠. 個別最適化学習 (1) 個別最適化学習と教育の目的. 文部科学教育通信. 2021, 521, p.24-25.
 11. 宇田川誠. 個別最適化学習 (2) デジタル教科書とスタディ・ログ. 文部科学教育通信. 2021, 522, p.30-31.
 12. 中澤栄輔. ゆっくり急ぐために—新型コロナウイルスワクチン開発の倫理. 文部科学教育通信. 2021, 501, p.22-23.
 13. 中澤栄輔. 格差の病を癒やす知恵—新型コロナウイルス感染症ワクチンの配分. 文部科学教育通信. 2021, 502, p.16-17.
 14. 中澤栄輔. 投資の倫理—ワクチンパスポートと「経済を回す」こと. 文部科学教育通信. 2021, 513, p.24-25.
 15. 中澤栄輔. ブロックチェーンの医療の倫理. 文部科学教育通信. 2021, 514, p.24-25.
 16. 中澤栄輔. ニューロモデュレーションの医療倫理. *精神医学*. 2021, 63(12), p.1767-1774.
 17. ローレンス・J・シュナイダーマン, ナンシー・S・ジェッカー著, 林令奈, 赤林朗 監訳. 間違った医療. 勁草書房, 2021 年

看護管理学／看護体系・機能学

准教授

武村雪絵

助教

市川奈央子

木田亮平

磯部環

特任助教

長井聡子（2021.9～）

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

2021（令和3）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

2021（令和3）年度大学院教育では、看護管理学特論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）を開講した。

看護管理学特論Ⅰ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、第一線で活躍する研究者による講義と、事例を用いたケースワークを通じて、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ことを目的とした授業を展開した。

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った。

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や看護職の職場環境の改善を組織的に取り組む医療施設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や看護職の well-being につながる組織管理手法を探索する研究、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、看護組織におけるダイバーシティ風土、職場異動を経験した看護職の個人・環境適合な

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、看護職の労働市場、看護職の離職が組織に与える影響に着目した研究を実施している。

出版物等

1. Ishii K, Takemura Y, & Ichikawa, N. Relationships between the components of nurse managers' transformational leadership and organizational learning subprocesses in a hospital ward: A cross-sectional study. *Journal of Nursing Management*. 2021; 29(4); 672-680.
2. Inoue M, Kunie K, Takemura Y, Ichikawa N, & Kida R. The influence of learning circumstances and on-the-job opportunities for professional growth on perceived person-environment fit among hospital nurses: A longitudinal study. *Journal of Nursing Management*. 2021; 29(4); 776-784
3. Saiki M, Kunie K, & Takemura Y. Nursing assistants' desired roles, perceptions of nurses' expectations, and effect on team participation: A cross-sectional study. *Journal of Nursing Management*. 2021; 29(5); 1046-1053.
4. 木田亮平, 武村雪絵. 看護職員の勤務環境改善に向けた各医療施設の取り組み: 複数事例研究. *日本看護管理学会誌*. 2021; 25(1); 20-33.
5. 駒形万里絵, 武村雪絵, 市川奈央子, 竹原君江, 國江慶子. 日本語版職務特性尺度の開発: 看護職における信頼性・妥当性の検証. *日本看護管理学会誌*. 2021; 25(1); 12-19
6. Piao X, Tsugawa S, Takemura Y, Ichikawa N, Kida R, Kunie K, Managi S. Disability Weights Measurement for 17 Diseases in Japan: A Survey Based on Medical Professionals. *Economic Analysis and Policy*. 2021; 70; 238-248
7. Takahashi Y, Kunie K, & Takemura Y. The lasting impacts of work-attendance decisions of health care employees under uncertainty: Japanese hospital nurses' experiences outside the evacuation zone after the nuclear accident. *Journal of Organization and Discourse*. 2021; 2(1); 9-19.
8. Tanaka S, Kunie K, Takemura Y, Ichikawa N, & Kida R. Exploring nurses' clinical reasons for bed transfers in acute care wards: An observational study. *Journal of Nursing Management*, 2021; 29(7); 2297-2306.
9. Kawaguchi S, Takemura Y, Takehara K, Kunie K, Ichikawa N, Komagata K, Kobayashi K, Soma M, & Komiyama C. Relationship between teams' Leader-Member Exchange characteristics and psychological outcomes for nurses and nurse managers: A cross-sectional study in Japan. *Sage Open Nursing*, 2021; 7: 1-11.
10. 高橋好江, 武村雪絵, 市川奈央子. 仕事におけるエンゲージメントの概念整理と今後の方向性: 組織で働く看護職の特性を踏まえて. *日本医療・病院管理学会誌*. 2021; 58(4); 96-104.
11. Tanaka S, Kunie K, Takemura Y, Ichikawa N, & Kida R. The patterns and reasons for changing bed placement in multi-bed rooms in acute care settings. *Journal of Society of Nursing Practice* 2021; 33(3): 11-23.
12. 木田亮平, 國江慶子, 佐々木美奈子, 堀込由紀, 米倉佑貴, 武村雪絵. 病床規模別の看護師採用状況および採用活動の実態: 全国調査.

- 日本医療・病院管理学会誌. 2021; 58(4): 119-130.
13. Ishii K, Takemura Y, Ichikawa N, Kunie K, Kida R. The relationship between nursing groups' organizational socialization and nurses' perception of organizational learning subprocesses: a cross-sectional study in hospital wards. *Team Performance Management: An International Journal*. 2021 Aug 16.
14. 佐々木菜々代, 井部俊子, 笠松由佳, 倉岡有美子, 澤邊綾子, 武村雪絵, 吉田千文, 手島恵. コンピテンシーを基盤とした看護管理者研修プログラムの評価(第二報)—受講者のコンピテンシー発揮の様相—. *日本看護管理学会誌*. 2021; 25(1): 225-235.
15. 井上真帆, 國江慶子, 武村雪絵, 市川奈央子, 木田亮平. 「知覚された多側面の個人—環境適合」を測定する日本語版適合感尺度の開発: 看護職における妥当性と信頼性の検証. *日本看護科学学会誌*. 2021;41:692-700.
16. 佐伯昌俊, 武村雪絵, 國江慶子. 看護職者と看護補助者が共に看護補助者役割の認識を共有する介入プログラムの開発と評価. *日本看護科学学会誌*, 2021;41:638-46.
17. 武村雪絵, 井上真帆, 市川奈央子, 木田亮平, 小柳礼恵, 池崎澄江, 池田真理. 「新型コロナウイルス感染症に対応する看護職員の確保及び最適なマネジメント検討に向けた実態調査研究」より. *看護*, 2021; 73 (13): 64-68.
18. 井上真帆, 武村雪絵. EAFONS 2021 への参加とオーラル発表. *看護研究*, 2021; 54(5): 424-430.
19. 武村雪絵. 看護管理者の職場環境と支援. *看護管理*, 2021; 31 (8); 646-649.
20. 磯部環. 人と組織を動かす活力となる部署でのビジョン共有に向けて—病棟看護師長のビジョンを明らかにする質的研究—. *看護管理*, 2021; 31 (1); 12-17.
21. 武村雪絵. 「ミッション・ビジョン・バリュー」を組織の動力源とするために. *看護管理*, 2021; 31 (1); 18-22.
22. 武村雪絵, 國江慶子, 磯部環, 高橋好江. 【座談会】個人や組織が潜在的に持つ力を解明する質的研究—研究成果の臨床マネジメントへの活かし方を考える—. *看護管理*, 2021; 31 (1); 24-31.

家族看護学

教授

池田真理

講師

佐藤伊織

助教

森崎真由美

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3年度の構成員は、教授1、非常勤講師6、講師1、助教1、大学院博士後期課程1、事務職員1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) 家族形成期のメンタルヘルスと育児支援に関する研究
- 2) アタッチメント・スタイルに着目した看護ケアの開発と普及
- 3) がん患者と家族のQOLに関する研究
- 4) 慢性疾患をもつ子どもと養育者のためのQOL尺度開発
- 5) 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
- 6) 慢性疾患をもつ子どもの成人移行支援
- 7) 産後うつ重症化予防および児童虐待予防に関する研究
- 8) 家族との死別に関する支援

「アタッチメント・スタイルに着目した看護ケアの開発と普及」については、イギリスのビフィルク教授が開発したアタッチメント・スタイル・インタビュー（Attachment Style Interview；ASI）の日本語版（ASI-J）の普及を行っている。また、令和1～3年にかけて、子ども用ASI-Jの翻訳版を完成させ、信頼性・妥当性の確認を行っている。現在、研究者や臨床実践者、大学院生を対象に、ASI-Jのオンライントレーニングを実施している。

「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、「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、「マイヘルスパポート」を作成することの有効性を無作為化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、東大家族看護学研究会を定期的に開催し、近隣の看護系大学や医療機関、教職員との連携をもとに家族看護の実践・研究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. Nakahachi T, Ishii R, Canuet L, Sato I, Kamibeppu K, Ueda M, Ueno K, Iwase M.

Influence of mood states on the correlation between changes in oxygenated hemoglobin concentration and behavioral performance during Tetris gameplay in the frontal cortex. *Cognition & Rehabilitation*. 2021; 2(1): 128-30.

2. Kita S, Sato I, Sakka M, Soejima T, Kamibeppu K. Does the use of childcare services reduce the impact of intimate partner violence on the quality of life of children?: Multiple-group structural equation modeling. *Applied Research in Quality of Life*. 2021; 16: 1825-45.
3. Morisaki-Nakamura M, Suzuki S, Kobayashi A, Kita S, Sato I, Iwasaki M, Hirata Y, Sato A, Oka A, Kamibeppu K. Development and validation of a Japanese version of the Transition-Q. *Pediatrics International*. 2021; 63, 270-8.
4. Sakka M, Kita S, Sato I, Soejima T, Eguchi H, Tokita M, Yamamoto-Mitani N, Shimazu A, Kamibeppu K. Reliability and validity of the Japanese version of the Caregiving Interface Work Scale in employed Japanese family caregivers. *Geriatrics & Gerontology International*. 2021; 21: 254-61.
5. Sakai S, Nagae H, Miyashita M, Harasawa N, Iwasaki T, Katayama Y, Takenouchi S, Ikeda M, Ito M, Tamura K. Developing an instrument to assess the readiness for advance care planning. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2021; 63(3): 374-386

地域看護学／行政看護学

教授（兼担）

山本則子

講師（～令和3年5月）

成瀬昂

助教

岩崎りほ

本田千可子

角川由香

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

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. Yoshioka-Maeda K, Honda C, Iwasaki-Motegi R. Development of a Family-

- Friendly System for Japanese Parents Infected With COVID-19. *Asia-Pacific journal of public health*. 2021, 33(1) 145 - 146. doi: 10.1177/1010539520984361
2. Matsumoto H, Kageyama M, Yamamoto-Mitani N, Nagata S. The Use of a Public Space in a Public Housing Complex by Senior Citizens: A Qualitative Study. *Journal of Aging and Environment* 2021, 35(2), p.107-124.
3. Sumikawa Y, Yamamoto-Mitani N. Transitional care during COVID-19 pandemic in Japan: Calls for new strategies to integrate traditional approaches with information and communication technologies *Bio Science Trends*. 2021, 15(1), p.55-57. doi: 10.5582/bst.2021.01056.
4. Honda C, Naruse T, Yamana H, Yamamoto-Mitani N. Infant Injury Prevention Education for Pregnant Women Attending Antenatal Class: A Quasi-Experimental Study. *International Journal of Environmental Reserch and Public Health*. 2021, 18(18), 9393. doi.org/10.3390/ijerph18179393
5. Honda C, Sumikawa Y, Yoshioka - Maeda K, Iwasaki - Motegi R, Yamamoto - Mitani N. Confusions and responses of managerial public health nurses during the COVID-19 pandemic in Japan. *Public health nursing*. 2021,39,161-169. doi.org/10.1111/phn.13011
6. Sumikawa Y, Honda C, Yoshioka-Maeda K, Yamamoto-Mitani N. Characteristics of COVID-19-related free telephone consultations by public health nurses in Japan: A retrospective study. *Healthcare*. 2021, 9 (1022). doi.org/10.3390/healthcare9081022
7. Yoshioka-Maeda K, Sumikawa Y, Tanaka N, Honda C, Iwasaki-Motegi R, Yamamoto-Mitani N. Content Analysis of the Free COVID-19 Telephone Consultations Available during the First Wave of the

-
- Pandemic in Japan. *Healthcare*. 2021. 9(11), 1593. doi.org/10.3390/healthcare9111593
8. Naruse T, Yamamoto-Mitani N. Service Use Objectives among Older Adult Day Care Clients with Disability in Japan. *Nursing reports*. 2021, 11(3), 608-614. doi.org/10.3390/nursrep11030058.
 9. Yamamoto-Takiguchi N, Naruse T, Fujisaki-Sueda-Sakai M, Yamamoto-Mitani N. Characteristics of Patient Safety Incident Occurrences Reported by Japanese Homecare Nurses: A Prospective Observational Study. *Nurs Rep*. 2021;11(4): 997-1005. doi: 10.3390/nursrep11040090.
 10. Matsumoto H, Maeda A, Igarashi A, Weller C, Yamamoto-Mitani N. Dementia education and training for the general public: a scoping review. *Gerontology & Geriatrics Education*. 2021. Nov (18), 1–31. doi.org/10.1080/02701960.2021.1999938.
 11. Matsumoto H, Kawagoe M, Hotta S. Older Adults Used Fewer Home Care Services During The COVID-19 Pandemic: Findings From A Secondary Analysis Of An Urgent Survey In Japan. *Annals of Geriatric Medicine and Research*. 2021. 25(4), 286–93. doi.org/10.4235/agmr.21.0108.
 12. Igarashi A, Matsumoto H, Takaoka M, Kugai H, Suzuki M, Murata S, Miyahara M, Yamamoto-Mitani N. Building Relationships Between Community Care Professionals and Convenience Stores in Japan: Community-Based Participatory Research. *Progress in Community Health Partnerships: Research, Education, and Action*. 2021 (in printing).
 13. 角野香織, 岩崎りほ, 成瀬昂, 山本則子. 農村部における中年期国民健康保険被保険者の健康診査・診断受診の状況・背景: 質的研究. *日本健康学会誌*. 2021, 87(4), 161-172. doi.org/10.3861/kenko.87.4_161

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

准教授

五十嵐歩

助教

目麻里子

福井千絵

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. Giannetta N, Dionisi S, Stievano A, Eltaybani S, Abdelgawad ME, Katigri MR, Azadboni TT, López Soto PJ, Morales-Cané I, Ali I, Urban J, Shrestha S, Christensen M, Voutilainen A, Vaajoki A, Hamdan K, Rubicini G, Rivera Pizarro JY, Liquori G, Cassar M, Trapani J, Rocco G, Orsi GB, Di Simone E, Di Muzio M. Comparison across 12 countries on knowledge, attitude, and behavior scores about medication errors in Intensive Care Units: an international study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(23):7223-7230.
2. Eltaybani S, Abdelhalim GE, Abdelgawad ME. Nursing students' and educators' experience with elearning during a pandemic: An online survey. *Nurs Forum.* 2021;56(4): 878-888.
3. Eltaybani S, Ahmed FR. Family satisfaction in Egyptian adult intensive care units: A mixed-method study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2021;66:103060.
4. Lepore M, Edvardsson D, Meyer J, Igarashi A. How long-term care quality assurance measures address dementia in Australia, England, Japan, and the United States. *Aging and Health Research.* 2021; 1(2): 100013.
5. Yamamoto-Takiguchi N, Naruse T, Fujisaki-Sueda-Sakai M, Yamamoto-Mitani N. Characteristics of Patient Safety Incident Occurrences Reported by Japanese Homecare Nurses: A Prospective Observational Study. *Nurs Rep.* 2021 Dec 14;11(4): 997-1005.
6. Bowers BJ, Chu CH, Wu B, Thompson RA, Lepore MJ, Leung AYM, Brunkert T, Sharew NT, Yamamoto-Mitani N, Mateos JT, McGilton KS. What COVID-19 Innovations Can Teach Us About Improving Quality of Life in Long-Term Care. *J Am Med Dir Assoc.* 2021 May;22(5):929-932.
7. Li CC, Yamamoto-Mitani N. Ward-level nurse turnover and related workplace factors in long-term care hospitals: A cross-sectional survey. *J Nurs Manag.* 2021 Sep; 29(6):1587-1595.
8. Sumikawa Y, Yamamoto-Mitani N. Transitional care during COVID-19 pandemic in Japan: Calls for new strategies to integrate traditional approaches with information

- and communication technologies. *Biosci Trends*. 2021 Mar 15;15(1):55-57.
9. Eltaybani S, Yamamoto-Mitani N, Ninomiya A, Igarashi A. The association between nurses' burnout and objective care quality indicators: a cross-sectional survey in long-term care wards. *BMC Nurs*. 2021 Feb 23;20(1):34.
 10. Fukui C, Igarashi A, Noguchi-Watanabe M, Sakka M, Naruse T, Kitamura S, Inagaki A, Takaoka M, Kobayashi H, Yasaka T, Yamamoto-Mitani N. Development of quality indicators for evaluating the quality of long-term care. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Apr;21(4):370-371.
 11. Eltaybani S, Yasaka T, Fukui C, Inagaki A, Takaoka M, Suzuki H, Maruyama M, Yamamoto-Mitani N. Family-oriented interventions in long-term care residential settings: a scoping review protocol. *JBIEvid Synth*. 2021 Feb 9.
 12. Sari DW, Noguchi-Watanabe M, Sasaki S, Sahar J, Yamamoto-Mitani N. Estimation of sodium and potassium intakes assessed by two 24-hour urine collections in a city of Indonesia. *Br J Nutr*. 2021 Nov 28;126(10):1537-1548.
 13. Sakka M, Kita S, Sato I, Soejima T, Eguchi H, Tokita M, Yamamoto-Mitani N, Shimazu A, Kamibeppu K. Reliability and validity of the Japanese version of the Caregiving Interface Work Scale in employed Japanese family caregivers. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Feb;21(2):254-261.
 14. Eltaybani S, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N. Palliative and end-of-life care education in prelicensure nursing curricula: A nationwide survey in an Arab country. *Nurse Educ Today*. 2021 Jan;96:104644.
 15. Kawakami A, Kwong EW, Lai CK, Song MS, Boo S, Yamamoto-Mitani N. Advance care planning and advance directive awareness among East Asian older adults: Japan, Hong Kong and South Korea. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Jan;21(1):71-76.
 16. Noguchi-Watanabe M, Yamamoto-Mitani N, Nagami Y, Eltaybani S, Inagaki A, Taniguchi Y. Homecare nurses' length of conversation and intention to remain at the workplace: A multilevel analysis. *J Nurs Manag*. 2021 May;29(4):721-730.
 17. 野口麻衣子, 山本則子, 稲垣安沙, 沼田華子, 山田享介. 訪問看護事業所における看護実践に焦点を当てたケースカンファレンスの試行と効果. *日本在宅看護学会誌*. 2021; 10 (1) : 95-102.
 18. 矢坂泰介, 五十嵐歩, 二宮彩子, 高岡茉奈美, 姉崎沙緒里, 山本則子. 医療療養病棟入院患者の特性の類型化の試み: 医療区分根拠項目を用いたクラスター分析. *日本医療病管理学会誌*. 2021;58 (4) : 131-139.
 19. 北村智美, 五十嵐歩, 吉江悟, 森田光治良, 城大祐, 飯島勝矢, 山本則子. 高齢慢性閉塞性肺疾患患者の呼吸リハビリテーションの利用実態: 医療介護レセプトデータ分析. *日本老年医学会雑誌*. 2021;58(1):111-118.

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

助教

臼井由利子

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

沿革と組織の概要

母性看護学・助産学分野は、平成 14 年に設置された。令和 3 年度の構成員は、教授 1 名、助教 3 名、大学院生 23 名（修士課程 12 名、博士課程 11 名）、客員研究員 10 名であった。

教 育

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 単位を担当している。

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) 健康的なライフスタイル：適切な栄養・体重管理・運動・身体活動・睡眠・メンタルヘルス
適切な保健指導のエビデンスを得るため、Japan Pregnancy, Eating, Activity, Cohort Study (J-PEACH study)を実施している。低出生体重児をはじめとする周産期リスクを予防するために、母体体重、糖・脂質代謝バイオマーカー、栄養素摂取量、および身体活動量を調査している。

2. 安心できる出産の支援体系構築

1) ポジティブな出産体験のための助産ケア、院内助産・助産師外来ケアの評価

ポジティブな出産体験のための助産ケア構築を目指し、院内助産・助産師外来での継続ケアの評価と影響について調べている。

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を測定する尺度(Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire: W-DEQ)の日本語短縮版の開発と検証

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ことを目指している。

3) 経会陰超音波による分娩技術の評価

経会陰超音波を使って産道の評価し、分娩方法との関連を明らかにし、分娩のメカニズムやケアの構築を目指している。

4) 中米エルサルバドルにおける安全な出産・出生のためのプログラム開発

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。

5) Virtual Reality の助産教育に及ぼす学習効果の評価

オーストラリア University of the Sunshine Coast、ニュージーランド Waikato Institute of Technology と共同し、VR 技術を活用した助産師教育コンテンツの作成と評価を行っている。また、360° カメラを使って教材を作成し、助産師教育における効果を検証している。

6) マインドフルネスプログラムの介入効果検証

妊婦を対象とし、米国で開発された出産と育児のためのマインドフルネスプログラム（Mindfulness-based Childbirth and Parenting: MBCP）をもとに、日本女性の社会的・文化的背景を考慮して、4週間のオンラインプログラムを作成し、その効果を検証している。

3. 産後のボディ・マネジメント支援体系構築

1) 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. 女性の健康への支援

1) 働く母親・女性の健康支援

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。また就労妊婦のワーク・エンゲージメントに関連する要因を調べている。

2) 母乳育児支援

母乳育児を推進するために、新生児の哺乳行動を適切に評価する尺度である乳児哺乳行動アセスメントツール（Infant Breastfeeding Assessment Tool: IBFAT）の日本語版開発と妥当性・信頼性の検証を行い、哺乳行動に関連する要因を調べている。

5. 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. International Committee of the Japan Society of Midwifery Education (2017～2018): Tharara-Sasagawa E, Ota Y, Matsuzaki M, Shimpuku Y, Oishi T. Visualization of midwifery education in 109 countries on a world map: Secondary analysis of the data from the International Confederation of Midwives(ICM). Journal of

- Japan Academy of Midwifery. 2021;35(1): 48-56.
2. Kelleher, MM, Cro S, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Skjerven HO, Reh binder EM, Lowe AJ, Dissanayake E, Shimojo N, Yonezawa K, Ohya Y, Yamamoto-Hanada K, Morita K, Axon E, Surber C, Cork M, Cooke A, Tran L, Van Vogt E, Schmitt J, Weidinger S, McClanahan D, Simpson E, Duley L, Askie LM, Chalmers JR, Williams HC, Boyle RJ. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;Issue 2. Art. No.: CD013534. DOI: 10.1002/14651858.CD013534.pub2.
 3. Kelleher MM, Cro S, Van Vogt E, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Ove Skjerven H, Reh binder EM, Lowe A, Dissanayake E, Shimojo N, Yonezawa K, Ohya Y, Yamamoto-Hanada K, Morita K, Cork M, Cooke A, Simpson EL, McClanahan D, Weidinger S, Schmitt J, Axon E, Tran L, Surber C, Askie LM, Duley L, Chalmers JR, Williams HC, Boyle RJ. Skincare interventions in infants for preventing eczema and food allergy: A cochrane systematic review and individual participant data meta-analysis. Clin Exp Allergy. 2021 doi: 10.1111/cea.13847.
 4. Shimizu S, Yonezawa K, Haruna M, Sasagawa E, Hikita N, Minematsu T, Sanada H. Relationship between the skin barrier function of 2-week old infants after bathing and facial skin problems during the first 6 weeks of life: A prospective observational cohort study. Japan Journal of Nursing Science. 2021;28:e12408. doi: 10.1111/jjns.12408.
 5. Sugawara C, Yamana H, Sasagawa E, Yonezawa K, Hikita N, Morita K, Matsui H, Yasunaga H, Haruna M. Factors Associated with Surgical Treatment in Postpartum Women with Mastitis or Breast Abscess: A Retrospective Cohort Study. Breastfeeding Medicine. 2021;Dec 21.
 6. Murakami M, Yonezawa K, Shimizu S, Haruna M, Sasagawa E, Usui Y. Newborn-oriented and environmental factors for newborns' skin barrier functions. Japan Journal of Nursing Science. 2021:e12457.
 7. Shiraishi M, Matsuzaki M, Tsunematsu R, Watanabe S, Kobayashi R, Haruna M. Effects of Individual Dietary Intervention on Nutrient Intake in Postpartum Japanese Women: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2021;13(9):3272.
 8. 春名めぐみ, 田中萌子, 中野恵子, 西原菜帆, 笹川恵美, 米澤かおり, 臼井由利子, 疋田直子, 藤田愛 (2021). COVID-19 禍での妊娠期から産後のコホート調査: J-PEACH Study の取り組み. DOHaD 研究 第10巻 第1号
 9. 笹川恵美, 春名めぐみ, 三砂ちづる (2021). ラテンアメリカにおける出産のヒューマニゼーション: 助産ケアの法令化. 日本助産学会誌. 35(1), 57-65.
 10. 笹川恵美, 春名めぐみ, 三砂ちづる (2021). 「出産のヒューマニゼーション」概念のラテンアメリカ諸国の法令・政策への波及と包括. 国際保健医療, 36(2), 73-87.
 11. 横山萌莉, 大家知恵子, 春名めぐみ, 米澤かおり (2021) 乳児皮膚アセスメントツールの予測妥当性の検証 アトピー性皮膚炎の発症を予測できるか? 木村看護教育振興財団看護研究集録 28, 112-119.

精神看護学

教授

川上憲人（兼任）

准教授

宮本有紀

特任助教

澤田宇多子

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（博士課程8、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、身体疾患や依存と精神健康、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、スティグマ、ソーシャルインクルージョン、災害精神保健看護、トラウマインフォームドケア、共同創造などに取り組んでいる。

出版物等

1. Chiba R, Yamazaki Y, Miyamoto Y, Funakoshi A. Related changes in personal recovery, benefit finding, and sense of coherence among people with chronic mental illness: a two-wave study. *The Journal of Psychology*. 2021. DOI: 10.1080/00223980.2021.1880360.
2. Kato Y, Chiba R, Yamaguchi S, Goto K, Umeda M, Miyamoto Y. Association between Work Environments and Stigma towards People with Schizophrenia among Mental Health Professionals in Japan. *Healthcare*. 2021; 9(2):107. DOI: 10.3390/healthcare9020107.
3. Funakoshi A, Miyamoto Y. Relationships between medical incidents, clinical competency, and clinical experience in child and adolescent psychiatric inpatient nursing: A structural equation modeling approach. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2021. DOI: 10.1111/jcap.12333.
4. 徳重誠, 宮本有紀, 山本則子, 杉野弘明. 精神健康に困難を抱える人が農業を通じて体験していること：質的調査. *農村計画学会論文集*. 2021. 1(1): 68-76. DOI: 10.2750/jrps.1.1_68.
5. Iida, M, Watanabe, K, Imamura, K, Sakuraya, A, Asaoka, H, Sato, N, Nozawa, K, & Kawakami, N. Development and validation of the Japanese version of the team job crafting scale for nurses. *Research in Nursing & Health* 44.2, 2021: 329-343.
6. Iida, M, Sasaki, N, Kuroda, R, Tsuno, K, & Kawakami, N. Increased COVID-19-related workplace bullying during its outbreak: a 2-month prospective cohort study of full-time employees in Japan. *Environmental and Occupational Health Practice*, 2021.
7. Asaoka H, Sasaki N, Kuroda R, Tsuno K, Kawakami N. Workplace Bullying and Patient Aggression Related to COVID-19 and its Association with Psychological Distress among Health Care Professionals during the COVID-19 Pandemic in Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2021;255(4):283-289. DOI: 10.1620/tjem.255.283.
8. Asaoka H, Sasaki N, Imamura K, Kuroda R, Tsuno K, Kawakami N. Changes in COVID-19 measures in the workplace: 8-month follow-up in a cohort study of

- full-time employees in Japan. *J Occup Health*. 2021 Jan;63(1):e12273. DOI: 10.1002/1348-9585.12273.
9. Imamura K, Tran TTT, Nguyen HT, Sasaki N, Kuribayashi K, Sakuraya A, Bui TM, Nguyen AQ, Nguyen QT, Nguyen NT, Nguyen KT, Nguyen GTH, Tran XTN, Truong TQ, Zhang MW, Minas H, Sekiya Y, Watanabe K, Tsutsumi A, Kawakami N. Effect of smartphone-based stress management programs on depression and anxiety of hospital nurses in Vietnam: a three-arm randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021 May 31;11(1):11353.
10. Sawada U, Shimazu A, Kawakami N, Miyamoto Y, Spiegel L, Leiter MP. The Effects of the Civility, Respect, and Engagement in the Workplace (CREW) Program on Social Climate and Work Engagement in a Psychiatric Ward in Japan: A Pilot Study. *Nursing Reports*. 2021 Jun(2):320-30.
11. Watanabe K, Kawakami N. Association between sitting time at work and the onset of major depressive episode: a 1-year prospective cohort study using the Bayesian regression. *BMC Public Health*. 2021 Oct 29;21(1):1960..
12. Kawakami N, Imamura K, Watanabe K, Sekiya Y, Sasaki N, Sato N; SMART-CBT Project Team. Effectiveness of an Internet-Based Machine-Guided Stress Management Program Based on Cognitive Behavioral Therapy for Improving Depression Among Workers: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2021 Sep 29;10(9):e30305. DOI: 10.2196/30305.
13. Takano A, Fukasawa M, Watanabe K, Nishi D, Kawakami N. Adolescent Work Values and Drug Use in Adulthood: A Longitudinal Prospective Cohort Study. *Subst Use Misuse*. 2021;56(10):1483-1492. DOI: 10.1080/10826084.2021.1936055.
14. Sato N, Watanabe K, Kawakami N. Mediating Effects of Work Eudemonic Well-being for the Association Between Psychosocial Work Environment and Overall Eudemonic Well-being Among Japanese Workers: A Cross-sectional Study. *J Occup Environ Med*. 2021 Aug 1;63(8):e542-e548..
15. Sato N, Watanabe K, Nishi D, Kawakami N. Associations Between Personal Values and Work Engagement: A Cross-Sectional Study Using A Representative Community Sample. *J Occup Environ Med*. 2021 Jun 1;63(6):e335-e340..
16. Kawakami N, Sasaki N, Kuroda R, Tsuno K, Imamura K. The Effects of Downloading a Government-Issued COVID-19 Contact Tracing App on Psychological Distress During the Pandemic Among Employed Adults: Prospective Study. *JMIR Ment Health*. 2021 Jan 12;8(1):e23699. DOI: 10.2196/23699.
17. Sasaki N, Yasuma N, Obikane E, Narita Z, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Imamura K, Watanabe K, Kawakami N, Nishi D. Psycho-educational interventions focused on maternal or infant sleep for pregnant women to prevent the onset of antenatal and postnatal depression: A systematic review. *Neuropsychopharmacol Rep*. 41(1):2-13, 2021
18. Yasuma N, Imamura K, Watanabe K, Nishi D, Kawakami N, Takano A. Association between energy drink consumption and substance use in adolescence: A systematic review of prospective cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 219:108470, 2021
19. Sasaki N, Imamura K, Nishi D, Watanabe K, Sekiya Y, Tsuno K, Kobayashi Y, Kawakami

- N. Internet-based acceptance and commitment therapy programme 'Happiness Mom' for well-being: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 26;11(2): e042167, 2021
20. Sasaki N, Obikane E, Vedanthan R, Imamura K, Cuijpers P, Shimazu T, Kamada M, Kawakami N, Nishi D. Development and Validation of Implementation Outcome Scales for Digital Mental Health (iOSDMH). *JMIR Formative Research* 23;5(11):e24332, 2021
 21. Asaoka H, Koido Y, Kawashima Y, Ikeda M, Miyamoto Y, Nishi D. Longitudinal change in depressive symptoms among healthcare professionals with and without COVID-19 vaccine hesitancy from October 2020 to June 2021 in Japan. *Industrial Health* (Epub ahead of print)
 22. Sasaki N, Akiyama H, Kawakami N, Nishi D. Preconception menstrual cycle disorder and antenatal depression: A cross-sectional study with pre-recorded information. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. (Epub ahead of print)
 23. Asaoka H, Koido Y, Kawashima Y, Ikeda M, Miyamoto Y, Nishi D. Longitudinal Change of Psychological Distress among Healthcare Professionals with and without Psychological First Aid Training Experience during the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18(23):12474, 2021
 24. Hidaka Y, Sasaki N, Imamura K, Tsuno K, Kuroda R, Kawakami N. Changes in fears and worries related to COVID-19 during the pandemic among current employees in Japan: a 5-month longitudinal study. *Public health*. 2021 Sep 1;198:69-74.
 25. Hidaka Y, Watanabe K, Imamura K, Tatha O, Kawakami N. Reliability and validity of the Chinese version of the New Brief Job Stress Questionnaire (New BJSQ) among workers in China. *Industrial health*. 2021 Nov 1.
 26. Komase Y, Watanabe K, Hori D, Nozawa K, Hidaka Y, Iida M, Imamura K, Kawakami N. Effects of gratitude intervention on mental health and well-being among workers: A systematic review. *Journal of Occupational Health*, 2021;63:e12290..
 27. Komase Y, Watanabe K, Natsu S, Kawakami N. The effect of perceived gratitude from others on work engagement: a cross-sectional study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2021;63:e592-e595..
 28. Komase Y, Watanabe K & Kawakami N. Effects of a gratitude intervention program on work engagement among Japanese workers: a protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Psychol* 9, 35 (2021).

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（ミスパリ）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な学問を立ち上げてきた。これらの講座との連携研究によるイノベーションを、産官学協創の理念で、異分野融合を果たしながら社会に発信している。

平成24年12月に協力講座として設立した社会連携講座アドバンストナーシングテクノロジーは、病院の中に講座の母体を設けることで、診療科、看護部、大学院のより一層の連携強化を図り、臨床現場に立脚した看護技術開発システムを構築

している。また、学外の関連施設において疫学研究ならびに臨床研究を精力的に行っており、臨床との連携を強固にとりながら、実践に即した研究を遂行している。

このように、臨床研究を基とし、分子生物学的および工学的視点を看護学に融合させた看護理工学の根幹をなすトランスレーショナルリサーチ手法を用いながら、研究および研究者養成、学生教育を進めている。これらの研究教育活動を基盤とし、さらなる看護理工学の推進ならびに普及を目的に、平成29年4月に、教室主任がセンター長を務める東京大学大学院医学系研究科附属グローバルナーシングリサーチセンターが設立された。当センターは、少子・超高齢社会において重要となるケアイノベーション開発研究および看護システム開発研究を強力に推進することを目指しており、当教室の教員はケアイノベーション創生部門を兼任している。

当分野の令和3年度構成員は、教授1、准教授1、助教2、特任助教1、学術専門職員1、事務補佐員1、学部非常勤講師5、大学院非常勤講師7、大学院生12（修士6、博士後期6）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 3 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オンライン見学した。

2) 「疾病論」(3 年次 S1, 2 単位)

学習目標は、「将来、健康関連の実務および研究者・教育者として活躍することを目指す学生が、臨床医学を理解するために必要な基礎的知識および思考過程を学ぶ。また、看護実践に必要な薬剤学を理解する」である。令和 3 年度の主な内容は、外科的治療概論、放射線医学概論、手術麻酔、術前術後の管理、各診療科別疾患の病態・自然経過と治療、看護薬剤学であった。なお、本授業は本学医学部附属病院の教職員による協力の下に展開している。

3) 「解剖示説」(3 年次 A1, 1 単位)

学習目標は、『生』『健康』の対極にある『死』『疾患』を身近で体験することにより、生命・生活についての深い理解に役立てる。人体の構築について学習する」である。令和 3 年度の主な内容は、病理解剖学概論、症例提示、研究紹介、超音波診断装置でみる解剖、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 3 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)、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看護における超音波診断の活用、⑫高齢者の栄養管理、⑬高齢者との関わり コミュニケーション技術(演習)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 3 年度は、看護理工学の必要性和

意義、看護理工学研究法とその応用について講義および演習を行った。

6) 「老年看護学実習」(4年次 A1, 2単位)

実習目的は、「高齢者を全人的に理解し、高齢者に対する看護の視点と役割機能を学び、老年看護の課題と今後のあり方について考える」である。令和3年度はオンライン実習とし、主な内容は、シニアボランティアとのオンライン面談およびアクティビティの実施、ケースシナリオ演習、老年期の各療養場所(病院、介護老人保健施設、在宅)における多職種連携に関する講義、老年看護の実際の遠隔見学であった。

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3年度の内容(講義タイトル)は、①微量栄養素の生理活性と欠乏症—亜鉛を中心に—、合併症を有した褥瘡の栄養管理、②老年看護学：摂食嚥下障害、③高齢者看護における栄養管理、④糖尿病足潰瘍マネジメントの取り組み：グローバル化への試み、⑤研究と臨床そして教育の逢着—情けは患者の為ならず—、⑥高齢者の褥瘡再発予防、⑦肥満による皮膚への影響、⑧高齢者のエンドオブライフ・ケア—豊かな最晩年をつくる—、であった。

3) 「創傷看護学特論Ⅰ」(S2, 2単位)

創傷看護学研究の遂行に求められる基礎知識を

学び理解を深めると共に、新たな知識に広く興味を持ち、自ら学ぶ姿勢と方法論を身に着けることを目的とし、講義を展開した。令和3年度の主な内容として、①皮膚の構造と機能・創傷治癒、②予測・予防、③褥瘡の基礎と看護学の取り組み、④評価、⑤治療・ケア、⑥制度・政策、について、それぞれ研究紹介を含めながら講義とディスカッションを行った。

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付けることである。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3年度の実績は以下の通りである(3題)。

“An expert knowledge algorithm and model predicting wound healing trends for a decision support system for pressure injury management in home care nursing”

“Development of biomarkers in first-void urine samples for urinary tract infection assessment”

“Expression of NPPB, ITGB6, CPNE4, EML5, and ITSN1 in exudates of infected full-thickness wounds in rats and of critically colonized pressure injuries of patients”

6) 博士論文

令和3年度の実績は以下の通りである(3題)。

“Investigation of the role of dysbiotic wound microbiota on the establishment of critical colonization”

“Development of a method to distinctly

identify persistent and blanchable redness by skin blotting in mice”

“ナースコールログデータと電子カルテ記録の統合および統合データベースを用いた転倒リスクアセスメント手法の開発”

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、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、スキンテア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に参加している。

令和 3 年 7 月には、教室主任が第 30 回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会および The 9th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association Conference (APETNA) (同時開催) の大会長を務めた。アジア太平洋地域の創傷・オストミー・失禁管理領域の学問の発展と臨床実践の質向上を目指し、テーマを「次世代 WOC マネジメントを体感する：サイエンスとアートの融合・Integrating Science and Art for Next-Generation WOC Management」としてオンライン開催およびオンデマンド配信を行った。参加者は合計 2,600 名を超え、国内外より非常に反響の大きい学術集会であった。

令和 3 年 9 月には、グローバルナースングリサーチセンター主催第 9 回看護理工学入門セミナーをオンライン開催した。本セミナーは、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 (ナース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スング」の研究方法論を、看護学研究者や臨床看護師に教授する目的で 2013 年より毎年開催している。令和 3 年度は 4 日間開催し、参加者数延べ 1,983 名であった。

教室主任である真田弘美教授は令和 3 年度末に退任を迎え、令和 4 年 3 月 17 日には東京大学安田講堂にて最終講義「ナースングケアイノベーション」をハイブリッド形式で開催した。現地参加者数は会場 280 名、オンライン 850 名を超えた。長年の功績とそこから得られた示唆を次世代に伝えるとともに、これまでの教育研究活動において繋がった多くの方々へ謝意を伝える機会となった。また、これまでの長年の創傷治癒領域への貢献が高く評価され、世界各国の創傷治癒関連の学会による連合組織である World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) より、WUWHS Lifetime Achievement Award が授与された。

国際的な活動として、国際共同研究としては、現在 University of California, Los Angeles (CA), Florida University (FL), Curtin University (Australia), Nottingham Trent University (UK), Universitas Muhammadiyah Pontianak 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 3 年度現在、引き続き世界創傷治癒連合会議 (WUWHS) の Continental Board、国際リンパ浮腫フレームワーク (ILF) International Board of Directors を務めている。

以下、当教室で令和 3 年度に実施された主な具体的な研究テーマを挙げる。

1. 動物実験・基礎的研究

- ・細菌および宿主遺伝子発現に着目した新たな創傷感染症コントロール手法の開発
- ・創傷滲出液を用いた新たな創評価法の検討
- ・スキンプロッティング法による皮膚の生理機能推定方法の確立

- ・バイオフィルム検出方法の開発
 - ・糖尿病モデル動物の創傷治癒に関する研究
 - ・スカルプケアサイエンスに関する研究
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
 - ・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
 - ・XR 技術を用いた新人訪問看護師の教育システムの開発
 - ・末梢静脈留置カテーテルによる合併症予防のための新しい末梢静脈用カテーテルの開発
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
 - ・スキントア発生予測方法の開発
 - ・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
 - ・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
 - ・特定行為研修修了者の行為実践によるアウトカム評価
 - ・遠隔看護システムの開発と有効性の臨床評価
- これらの研究活動に関連した令和3年度の受賞を以下に記載する。
- ・2021年度日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術論文優秀賞（2021年7月）
Kunimitsu M, Nakagami G, Kitamura A, Minematsu T, Ogai K, Sugama J, Takada C, Sanada H. Temporal changes in the diversity and composition of the bed microbiota of patients with pressure ulcers.
 - ・第10回国際リンパ浮腫フレームワーク・ジャパン研究協議会優秀論文賞（2021年9月）
Dai M, Shogenji M, Matsui K, Kimori K, Sato A, Maeba H, Okuwa M, Konya C, Sugama J, Sanada H. Validity of pocket ultrasound device to measure thickness of subcutaneous tissue for improving upper limb lymphoedema assessment.
 - ・IEEE EMBS East and Central Japan Chapter/West Japan Chapter Young Researcher Award（2021年11月）
Noyori S, Nakagami G, Noguchi H, Mori T, Sanada H. A Small 8-Electrode Electrical Impedance Measurement Device for Urine Volume Estimation in the Bladder. EMBC, 2021
 - ・第51回日本創傷治癒学会研究奨励賞（2021年11月）
Koudounas S, Minematsu T, Mugita Y, Nakagami G, Sanada H. Development of a rat model for incontinence-associated dermatitis in patients with urinary infection.
 - ・第20回日本看護科学学会学術論文賞優秀賞（2021年12月）
Yoshida M, Kagaya H, Kamakura Y, Miura Y, Saitoh E, Okawa Y, Sanada H. Safety and the effectiveness of a new education program for nurses to assess swallowing function using fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES).
 - ・第20回日本看護科学学会学術論文賞優秀賞（2021年12月）
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 analysis of fecal properties using ultrasound images in older adult patients.

- 第 20 回日本看護科学学会学術論文賞奨励賞 (2021 年 12 月)

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.

- WUWHS Lifetime Achievement Award (2022 年 3 月)

Sanada H

出版物等

1. Astrada A, Nakagami G, Minematsu T, Goto T, Kitamura A, Mugita Y, Sanada H. Concurrent validity of biofilm detection by wound blotting on chronic wounds. *J Wound Care*. 2021;30(Sup4):S4-S13.
2. Miura Y, Tamai N, Kitamura A, Yoshida M, Takahashi T, Mugita Y, Tobita I, Arita M, Urai T, Dai M, Noguchi H, Matsumoto M, Mukai K, Nakagami G, Ota E, Sugama J, Sanada H. Diagnostic accuracy of ultrasound examination in detecting aspiration and pharyngeal residue in patients with dysphagia: A systematic review and meta-analysis. *Jpn J Nurs Sci*. 2021;18:e12396.
3. Sari WD, Minematsu T, Yoshida M, Noguchi-Watanabe M, Tomida S, Kitamura A, Abe M, Sanada H. Validity of skin blot examination for albumin and nerve growth factor β to detect itching of the skin in Indonesian older adults. *J Tissue Viability*. 2021;30(1):42-50.
4. Tamai N, Minematsu T, Sanada H. Changes in scalp epidermal thickness using in vivo reflectance confocal microscopy in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a case series. *J Nurs Sci Eng*. 2021;8:143-50.
5. Shibata K, Ogai K, Ogura K, Urai T, Aoki M, Arisandi D, Takahashi N, Okamoto S, Sanada H, Sugama J. Skin physiology and its microbiome as factors associated with the recurrence of pressure injuries. *Biol Res Nurs*. 2021;23(1):75-81.
6. Nagata T, Noyori S, Noguchi H, Nakagami G, Kitamura A, Sanada H. Skin tear classification using machine learning from digital RGB image. *J Tissue Viability*. 2021;30(4):588-93.
7. Koudounas S, Mugita Y, Minematsu T, Nakagami G, Weller C, Sanada H. Does the presence of bacterial urinary infection contribute to the development of incontinence-associated dermatitis? A scoping review. *J Tissue Viability*. 2021;30(2):256-61.
8. Takahashi T, Shintani Y, Murayama R, Noguchi H, Abe-Doi M, Koudounas S, Nakagami G, Mori T, Sanada H. Ultrasonographic measurement of blood flow of peripheral vein in the upper limb of healthy participants: a pilot study. *J Jpn WOCM*. 2021;25(3).
9. Minematsu T, Dai M, Tamai N, Nakagami G, Urai T, Nakai A, Nitta S, Kataoka Y, Kuang W, Kunimitsu M, Tsukatani T, Oyama H, Yoshikawa T, Takada C, Kuwata M, Sanada H. Risk scoring tool for forearm skin tears in Japanese older adults: A prospective cohort study. *J Tissue Viability*. 2021;30(2):155-60.
10. Noguchi H, Miyahara M, Takahashi T, Sanada H, Mori T. Modeling for change of daily nurse calls after surgery in an orthopedics ward using bayesian statistics. *Comput Inform Nurs*. 2021; 39(7):375-83.

11. Murayama R, Abe-Doi M, Kogure T, Takahashi T, Kanno C, Ishigaki M, Sanada H. The influence of peripheral intravenous catheterization on the sleep quality of ophthalmic inpatients: An observational study. *J Nurs Sci Eng*. 2021;8:134-42.
12. Shimizu S, Yonezawa K, Haruna M, Sasagawa E, Hikita N, Sanada H, Minematsu T. Relationship between the skin barrier function of 2-week old infants after bathing and facial skin problems during the first 6 weeks of life: A prospective observational cohort study. *Jpn J Nurs Sci*. 2021:e12408.
13. Tsukatani T, Minematsu T, Dai M, Tamai N, Nakagami G, Sugama J, Takada C, Sanada H. Polymorphism analysis of candidate risk genes for pressure injuries in older Japanese patients: A cross-sectional study at a long-term care hospital. *Wound Repair Regen*. 2021;29(5):741-51.
14. Nakagami G, Yokota S, Kitamura A, Takahashi T, Morita K, Noguchi H, Ohe K, Sanada H. Supervised machine learning-based prediction for in-hospital pressure injury development using electronic health records: A retrospective observational cohort study in a university hospital in Japan. *Int J Nurs Stud*. 2021;119:103932.
15. Matsumoto M, Tamai N, Miura Y, Okawa Y, Yoshida M, Igawa Y, Nakagami G, Sanada H. Evaluation of a point-of-care ultrasound education program for nurse educators. *J Contin Educ Nurs*. 2021;52(8):375-81.
16. Qin Q, Oe M, Ohashi Y, Shimojima Y, Imafuku M, Dai M, Nakagami G, Yamauchi T, Yeo S, Sanada H. Factors associated with the local increase of skin temperature, 'hotspot,' of callus in diabetic foot: A cross-sectional study. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;19322968211011181.
17. Dai M, Minematsu T, Ogawa Y, Takanishi Y, Sugama J, Sanada H. Subjective thermal sensation effect of cool feeling compression stocking for patients with lower limb Lymphedema: A preliminary pre-post study. *J Jpn WOCM*. 2021;25(1):10-7.
18. Mugita Y, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Promoting effect of acylated homoserine lactone on the healing of tissue damage in incontinence-associated dermatitis model rats. *J Wound Care*. 2021;30(Sup9a):XIi-XIxi.
19. Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, Tateishi R, Sanada H. Effectiveness of ultrasonography for peripheral catheter insertion and catheter failure prevention in visible and palpable veins. *J Vasc Access*. 2021;11297298211022078.
20. Abe-Doi M, Murayama R, Kawamoto A, Komiyama C, Doorenbos A, Sanada H. Damage to subcutaneous tissue at the catheterization site during chemotherapy: A prospective observational study using ultrasonography. *Jpn J Nurs Sci*. 2021;18(4):e12436.
21. Kunimitsu M, Kataoka Y, Nakagami G, Weller DC, Sanada H. Factors related to the composition and diversity of wound microbiota investigated using culture-independent molecular methods: a scoping review. *Drug Discov Ther*. 2021;15(2):78-86.
22. Hsu WJ, Minematsu T, Nakagami G, Koudounas S, Tomida S, Nakai A, Kunimitsu M, Nitta S, Sanada H. Identification of microRNAs responsive to shear loading in rat skin. *Int Wound J*. 2021;19(2):351-61.
23. Dai M, Minemasu T, Ogawa Y, Nakagami G, Sanada H. Association of dermal hypoechogenicity and a history of cellulitis in lower extremity lymphedema patients: A cross-sectional observational study.

- Lymphat Res Biol. 2021. <https://doi.org/10.1089/lrb.2021.0004>
24. Kunimitsu M, Nakagami G, Kitamura A, Minematsu T, Mugita Y, Ogai K, Sugama J, Aoki M, Takada C, Sanada H. Dissemination of microbiota between wounds and the beds of patients with pressure injuries: A cross-sectional study. *Wound Pract Res.* 2021;29(2):70-6.
 25. Mugita Y, Koudounas S, Nakagami G, Weller C, Sanada H. Assessing absorbent products' effectiveness for the prevention and management of incontinence-associated dermatitis caused by urinary, faecal or double adult incontinence: a systematic review. *J Tissue Viability.* 2021;30(4):599-607.
 26. Yoshinaga N, Nakagami G, Fukahori H, Shimpuku Y, Sanada H, Sugama J. Initial impact of the covid-19 pandemic on time Japanese nursing faculty devote to research: cross-sectional survey. *Jpn J Nurs Sci.* 2021;19(1):e12454.
 27. Dai M, Nakagami G, Sato A, Koyanagi H, Kohta M, Moffatt C, Murray S, Franks P, Sanada H, Sugama J. Association between access to specialists and history of cellulitis among patients with lymphedema: secondary analysis using the National LIMPRINT Database. *Lymphat Res Biol* 2021;19(5):442-6.
 28. Matsumoto M, Karube M, Nakagami G, Kitamura A, Tamai N, Miura Y, Kawamoto A, Kurita M, Miyake T, Hayashi C, Kawasaki A, Sanada H. Development of an automatic ultrasound image classification system for pressure injury based on deep learning. *Appl Sci.* 2021; 11(17):7817.
 29. Haba D, Nakagami G, Minematsu T, Sanada H. Low-frequency vibration promotes AMPK-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Heliyon.* 2021;7(9):e07897.
 30. Koudounas S, Minematsu T, Mugita Y, Tomida S, Nakai A, Nakagami G, Sanada H. Inhibiting effect of synthetic urine on the growth and mobility of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* shifts to a promoting effect during culture. *J Nurs Sci Eng.* 2021;8:220-9.
 31. Hasegawa Y, Yoshida M, Sato A, Fujimoto Y, Minematsu T, Sugama J, Sanada H. A change in temporal muscle thickness is correlated with past energy adequacy in bedridden older adults: A prospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):182.
 32. Yamane T, Nakagami G, Sanada H, Oishi Y. Hydrocellular foam dressing regulates MMP1a, MMP9, MMP10, MMP12 and MMP13 gene expression in periwound skin. *Jpn J PU.* 2021;23(4):313-7.
 33. Takahashi T, Murayama R, Abe-Doi M, Miyahara M, Kanno C, Nakagami G, Sanada H. Catheter failure in the administration of hyperosmotic drugs through a peripheral vein and vascular selection: A retrospective cohort study. *Drug Discov Ther.* 2021;15(5):236-40.
 34. Maeda T, Tamai N, Minematsu T, Noguchi H, Yabunaka K, Nakagami G, Neya M, Sanada H. The relationship between pressure injuries and dynamic buttock pressure distributions during performance in wheelchair basketball athletes. *Wound Pract Res.* 2021;29(4): 211-8.
 35. Fujisawa C, Hamanoue M, Kawano Y, Murata D, Akishima-Fukasawa Y, Okaneya T, Minematsu T, Sanada H, Tsuburaya K, Isshiki T, Mikami T, Hanawa T, Akasaka Y. The role for miRNA146b-5p in the attenuation of fibrosis and angiogenesis by

- targeting PDGFR α in skin wounds. *J Invest Dermatol*. 2021;S0022-202X(21)02619-1.
36. Kitamura A, Nakagami G, Matsumoto M, Hayashi C, Kawasaki A, Sanada H. Effectiveness of a robotic mattress with automatic inner-air cell adjustment and continuous pressure mapping on prevention of pressure ulcer deterioration in a critically ill patient with a pressure ulcer in the sacrum. *J Jpn WOCM*. 2021;25(4):689-96.
37. Kitamura A, Nakagami G, Minematsu T, Kunimitsu M, Sanada H. Establishment of an infected wound model by bacterial inoculation on wound surface in rats. *J Nurs Sci Eng*. 2021;9:1-8.
38. Takizawa C, Kitamura A, Nakagami G, Matsumoto M, Hayashi C, Kawasaki A, Sanada H. The relationship between the temperature distribution detected by thermography and suspected deep tissue injuries. *Jpn J PU*. 2021;24(1):14-28.
39. Higashimura S, Tamai N, Nakagami G, Tobe H, Sanada H. A pilot epidemiological study on chronic dehydration of older adults in home care setting. *J Nurs Sci Eng*. 2022;9:123-35.
40. Matsumoto M, Misawa N, Tsuda M, Manabe N, Kessoku T, Tamai N, Kawamoto A, Sugama J, Tanaka H, Kato M, Haruma K, Sanada H, Nakajima A. Expert consensus document: diagnosis for chronic constipation with faecal retention in the rectum using ultrasonography. *Diagnostics*. 2022;12(2):300.
41. Takahashi T, Nakagami G, Murayama R, Abe-Doi M, Matsumoto M, Sanada H. Automatic vein measurement by ultrasonography to prevent peripheral intravenous catheter failure for clinical practice using artificial intelligence: development and evaluation study of an automatic detection method based on deep learning. *BMJ open*. 2022;25(3):576-84.
42. Nitta S, Maeda T, Koudounas S, Minematsu T, Weller C, Sanada H. Which objective itch-assessment tools are applicable to patients with cognitive impairments? A scoping review. *Int J Older People Nur*. 2022;e12458.
43. Tanabe H, Oosawa K, Miura M, Mizuno S, Yokota T, Ueda T, Zushi Y, Nagata M, Murayama R, Abe-Doi M, Sanada H. Effect of a thin-tipped short bevel needle for peripheral intravenous access on the compressive deformation and displacement of the vein: a preclinical study. *J Vasc Acces*. 2022;11297298221075169.
44. Shintani Y, Murayama R, Abe-Doi M, Sanada H. Incidence, causes, and timing of peripheral intravenous catheter failure related to insertion timing in the treatment cycle in patients with hematological malignancies: a prospective descriptive study. *Jpn J Nurs Sci*. 2022;e12484.
45. Noyori S, Nakagami G, Sanada H. Non-invasive urine volume estimation in the bladder by electrical impedance-based methods: A review. *Med Eng Phys*. 2021;101:103748.
46. 阿部麻里, 大江真琴, 池田真理, 村山陵子, 小見山智恵子, 真田弘美. 高齢糖尿病患者の血糖自己測定手技獲得時の困難さに影響する要因とその看護の実態. *看護理工学会誌*. 2021;8:122-33.
47. 三橋美野, 村山陵子, 間平珠美, 内田美保, 大江真琴, 真田弘美, 小見山智恵子. 逆流防止弁付き末梢静脈留置カテーテルによる血液への恐れの変化と看護師の留置技術に及ぼす影響. *看護理工学会誌*. 2021;8:77-85.
48. 北村言, 仲上豪二郎, 渡邊千登世, 青木和恵, 稲田浩美, 紺家千津子, 谷口珠実, 吉田美香子, 田中秀子, 真田弘美. 褥瘡を有する在宅療養者に対する皮膚・排泄ケア認定看護師による遠隔

-
- 支援の効率性の評価. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌. 2021;25(3):654-60.
49. 松本勝, 石橋昂大, 北村言, 玉井奈緒, 三浦由佳, 高橋聡明, 東村志保, 仲上豪二郎, 真田弘美. 訪問看護師が撮影した直腸エコー動画に対するAIによる便貯留評価手法の考案. 看護理工学会誌. 2021;9:34-46.

国際保健政策学

教授

橋爪 真弘

准教授

ウン・クリス・フック・シェン

特任助教

野村 周平

アラム・アシュラフル

チュア・ポール・レスター

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。2022年3月現在の構成員は、教授〔橋爪真弘〕、准教授〔クリス・フック・シェン・ウン〕、特任助教〔野村周平、アラム・アシュラフル、ポール・レスター・チュア〕、研究員2名、非常勤講師10名、博士課程学生12名、修士課程学生5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。

2021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。

- Introduction to demographic analysis
- Sustainable Development Goals: global policy and health agenda
- Overview of global burden of disease
- Global environmental change and health
- Global health governance
- Population aging and its implications to health systems
- Health system and innovation
- Innovations in maternal and child health
- Infectious disease surveillance system
- Economic evaluation and cost-effective analysis
- Cancer epidemiology and prevention
- Comparative risk assessment
- Air pollution and health
- Universal health coverage
- Planetary health
- Equity in health and social inclusion

国際保健政策学セミナー 毎週火曜 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、放射線被爆
- 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

助成を受けている研究

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、研究代表者

橋爪真弘、アジアにおける気候変動と人間の健康：現在の影響、将来リスク、および緩和政策の健康便益、科学技術振興機構、戦略的国際共同研究プログラム (SICORP) e-ASIA、研究代表者

橋爪真弘、新型コロナウイルス感染症等の感染症サーベイランス体制の抜本的拡充に向けた人材育成と感染症疫学的手法の開発研究、厚生労働科学研究、分担研究者

野村周平、with/post コロナ時代の保健医療課題への疾病負荷の活用と実証分析、科学研究費補助金基盤研究(B)一般、研究代表者

出版物等

1. Vicedo-Cabrera AM, Tobias A, Jaakkola JJK, Honda Y, Hashizume M, Guo Y, Schwartz J, Zanobetti A, Bell ML, Armstrong B, Katsouyanni K, Haines A, Ebi KL, Gasparrini A. Global mortality burden

- attributable to non-optimal temperatures. *Lancet*. 2022;399(10330):1113.
2. Chua PLC, Ng CFS, Tobias A, Seposo XT, Hashizume M. Associations between ambient temperature and enteric infections by pathogen: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2022;6(3):e202-e218.
 3. Chua PLC, Huber V, Ng CFS, Seposo XT, Madaniyazi L, Hales S, Woodward A, Hashizume M. Global projections of temperature-attributable mortality due to enteric infections: a modelling study. *Lancet Planet Health*. 2021;5(7):e436-e445.
 4. Chua PLC, Ng CFS, Madaniyazi L, Seposo X, Salazar MA, Huber V, Hashizume M. Projecting Temperature-Attributable Mortality and Hospital Admissions due to Enteric Infections in the Philippines. *Environ Health Perspect*. 2022;130(2):27011.
 5. Onozuka D, Tanoue Y, Nomura S, Kawashima T, Yoneoka D, Eguchi A, Ng CFS, Matsuura K, Shi S, Makiyama K, Uryu S, Kawamura Y, Takayanagi S, Gilmour S, Hayashi TI, Miyata H, Sera F, Sunagawa T, Takahashi T, Tsuchihashi Y, Kobayashi Y, Arima Y, Kanou K, Suzuki M, Hashizume M. Reduced mortality during the COVID-19 outbreak in Japan, 2020: a two-stage interrupted time-series design. *Int J Epidemiol*. 2022;51(1):75-84.
 6. Sera F, Armstrong B, Abbott S, Meakin S, O'Reilly K, von Borries R, Schneider R, Royé D, Hashizume M, Pascal M, Tobias A, Vicedo-Cabrera AM; MCC Collaborative Research Network; CMMID COVID-19 Working Group, Gasparrini A, Lowe R. A cross-sectional analysis of meteorological factors and SARS-CoV-2 transmission in 409 cities across 26 countries. *Nat Commun*. 2021;12(1):5968.
 7. Madaniyazi L, Armstrong B, Chung Y, Ng CFS, Seposo X, Kim Y, Tobias A, Guo Y, Sera F, Honda Y, Gasparrini A, Hashizume M; Multi-country Multi-city (MCC) Collaborative Research Network. Seasonal variation in mortality and the role of temperature: a multi-country multi-city study. *Int J Epidemiol*. 2021;51(1):122-133.
 8. Vicedo-Cabrera AM, Scovronick N, Sera F, Royé D, Schneider R, Tobias A, Astrom C, Guo Y, Honda Y, Hondula DM, Abrutzky R, Tong S, de Sousa Zanolli Stagliorio Coelho M, Saldiva PHN, Lavigne E, Correa PM, Ortega NV, Kan H, Osorio S, Kyselý J, Urban A, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Rytí N, Pascal M, Schneider A, Katsouyanni K, Samoli E, Mayvaneh F, Entezari A, Goodman P, Zeka A, Michelozzi P, de'Donato F, Hashizume M, Alahmad B, Diaz MH, De La Cruz Valencia C, Overcenco A, Houthuijs D, Ameling C, Rao S, Ruscio FD, Carrasco-Escobar G, Seposo X, Silva S, Madureira J, Holobaca IH, Fratianni S, Acquaotta F, Kim H, Lee W, Iniguez C, Forsberg B, Ragettli MS, Guo YLL, Chen BY, Li S, Armstrong B, Aleman A, Zanobetti A, Schwartz J, Dang TN, Dung DV, Gillett N, Haines A, Mengel M, Huber V, Gasparrini A. The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change. *Nat Clim Chang*. 2021;11(6):492-500.

国際地域保健学

教授

神馬征峰

講師

柴沼晃

助教

桐谷純子、オン ケン イン チェン

特任助教

ロジー ロイス カランダン、坂本ジェニファー理沙

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

沿革と組織の概要

国際地域保健学教室は大井玄教授（1993 年 4 月-1996 年 3 月）、ソムアツツ・ウオンコムトオン教授（1996 年 6 月-1999 年 3 月）、若井晋教授（1999 年 8 月-2006 年 3 月）、神馬征峰教授（2006 年 6 月-現在）によって運営されてきた。

本教室にとって国際保健学とは健康に焦点をあてつつ、「公正」と「社会正義」の実現を目指す「学」である。「社会正義」実現のための科学的根拠を探求し、その根拠を具体的な行動と政策へとつなげていくことがこの「学」の大きな課題である。

国際保健学が投げかける問いは、「国と国の間、また国内で、人々の健康状態、社会・経済状態に何故不公正が存在するのか？ 持てる者と持たざる者の格差がなぜこれほどまでに存在するのか？ それを取り除くにはどうしたらよいのか？」ということである。この問いは私たちがよって立つ学問的、政治的立場を問いかけている。

何のために、そして誰のために、私たちは学問としての「国際保健学」に携わり、「国際保健」活動に関わって行こうとしているのか？ 常にこの問いを念頭において本教室は教育と研究を続けて

きた。本教室の具体的な目的は、国際保健の質向上のための人材育成と研究を行い、かつ国際協力活動を実践することである。

本教室では、コミュニティレベルでの活動を活性化し、コミュニティからのボトムアップの動きをいかに国レベル、国際レベルの政策にリンクさせていくかに力を注いでいる。2022 年 3 月時点の構成員は、教授 1 名、講師 1 名、助教 2 名、特任助教 2 名、秘書 3 名、非常勤講師 12 名、博士課程 17 名、修士課程 18 名、客員研究員 43 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、ロシア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して、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前会長として、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。

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) 内発的發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・低中所得国の諸機関、国際機関、JICA、NGOなどと協力して研究を行っている。低中所得国における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. Health-seeking behaviours in a malaria endemic district in Lao People's Democratic Republic: a mixed methods study. Ong KIC, Khattignavong P, Keomalaphet S, Iwagami M, Brey P, Kano S, Jimba M. *BMJ Open*. 2021 Dec 13;11(12):e055350.
2. Obituaries: Susumu Wakai. Jimba M. *BMJ*. 2021; 375:n2701
3. Multilevel factors influencing contraceptive use and childbearing among adolescent girls in Bara district of Nepal: a qualitative study using the socioecological model. Sekine K, Khadka N, Carandang RR, Ong KIC, Tamang A, Jimba M. *BMJ Open*. 2021 Oct 19;11(10):e046156.
4. Positive deviance for promoting dual-method contraceptive use among women in Uganda: a cluster randomised controlled trial. Kosugi H, Shibamura A, Kiriya J, Ong KIC, Mucunguzi S, Muzooru C, Jimba M. *BMJ Open*. 2021 Aug 18;11(8):e046536.
5. Community-based model for the delivery of antiretroviral therapy in Cambodia: a quasi-experimental study protocol. Tuot S, Teo AKJ, Prem K, Chhoun P, Pall C, Ung M, Ly PS, Jimba M, Yi S. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 6;21(1):763.
6. 壁に耳あり、耳に壁あり(?) . 神馬 征峰. 国

-
- 際保健医療. 2021;36(2):91-94.
7. [追悼 若井 晋先生] 若井晋：次世代へのメッセージ. 神馬 征峰. 国際保健医療. 2021; 36(2):25-34.
 8. Roles of the Maternal and Child Health Handbook and Other Home-Based Records on Newborn and Child Health: A Systematic Review. Carandang RR, Sakamoto JL, Kunieda MK, Shibnuma A, Yarotskaya E, Basargina M, Jimba M. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 13;18(14):7463.
 9. Evaluation of a package of continuum of care interventions for improved maternal, newborn, and child health outcomes and service coverage in Ghana: A cluster-randomized trial. Shibnuma A, Ansah EK, Kikuchi K, Yeji F, Okawa S, Tawiah C, Nanishi K, Addei S, Williams J, Asante KP, Oduro A, Owusu-Agyei S, Gyapong M, Asare GQ, Yasuoka J, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. *PLoS Med*. 2021 Jun 25;18(6):e1003663.
 10. Evaluating Local Multilingual Health Care Information Environments on the Internet: A Pilot Study. Miller R, Doria-Anderson N, Shibnuma A, Sakamoto JL, Yumino A, Jimba M. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 25;18(13):6836.
 11. Difference in factors associated with continuum of care completion rate from pregnancy to postpartum period in rural Nepal: a community-based, cross-sectional study. Silwal RC, Shibnuma A, Poudyal AK, Ikeda S, Jimba M. *BMJ Open*. 2021 Jun 16; 11(6):e044928.
 12. Community Theater for Health Promotion in Japan. In *Arts and Health Promotion: Tools and Bridges for Practice, Research, and Social Transformation*. Sandhu H, Hirose N, Yui K, Jimba M. Springer: Cham, Switzerland; 2021. p. 103-119.
 13. DISASTERSHOCK How Schools Can Cope with the Emotional Stress of a Major Disaster: A Manual for Principals and Teachers. Gerrard B, Buchanan K, Buchanan T, De Young A, Giampaoli J, Giraudo S, Jimba M, Toren NK, Kenardy J, Korzeniowski C. Institute for School-Based Family Counseling: Oxford, United Kingdom; 2021.
 14. Factors associated with the length of stay at health facilities after childbirth among mothers and newborns in Dhading, Nepal: a cross-sectional study. Ikeda S, Shibnuma A, Silwal R, Jimba M. *BMJ Open*. 2021 May 4; 11(5):e042058.
 15. Understanding frailty among older people living in old age homes and the community in Nepal: A cross-sectional study. Shah R, Carandang RR, Shibnuma A, Ong KIC, Kiriya J, Jimba M. *PLoS One*. 2021 Apr 29; 16(4):e0251016.
 16. Identifying the causal effect of child marriage on unmet needs for modern contraception and unintended pregnancy in Nepal: a cross-sectional study using propensity score matching. Sekine K, Carandang RR, Ong KIC, Tamang A, Jimba M. *BMJ Open*. 2021 Apr 24;11(4):e043532.
 17. EMBRACE intervention to improve the continuum of care in maternal and newborn health in Ghana: The RE-AIM framework-based evaluation. Kikuchi K, Gyapong M, Shibnuma A, Asah E, Okawa S, Addei S, Nanishi K, Tawiah C, Yasuoka J, Yeji F, Oduro A, Owusu-Agyei S, Quansah-Asare G, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Team. *J Glob Health*. 2021 Mar 27;11:04017.
 18. Rapidly modifiable factors associated with full vaccination status among children in Niamey, Niger: A cross-sectional, random

- cluster household survey. Kondo Kunieda M, Manzo ML, Shibamura A, Jimba M. *PLoS One*. 2021 Mar 31;16(3):e0249026.
19. Satisfaction of Malaria Patients with Care by Community Health Workers Trained in Microscopy: A Mixed-Methods Study in Palawan, the Philippines. Akiko Matsumoto-Takahashi EL, Tongol-Rivera P, Villacorte EA, Angluben RU, Jimba M, Kano S. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Mar 22:tpmd190507. doi: 10.4269/ajtmh.19-0507.
20. Japanese health and safety information for overseas visitors: protocol for a randomized controlled trial. Nishikawa M, Yamanaka M, Shibamura A, Kiriya J, Jimba M. *BMC Public Health*. 2021 Mar 21;21(1):558.
21. Assessing depressive symptoms among people living with HIV in Yangon city, Myanmar: Does being a member of self-help group matter? Than MW, Zaw NT, Minn K, Saw YM, Kiriya J, Jimba M, Win HH, Shibamura A. *PLoS One*. 2021 Mar 18;16(3):e0248807.
22. Parent-adolescent communication on sexual and reproductive health and the utilization of adolescent-friendly health services in Kailali, Nepal. Bhatta BR, Kiriya J, Shibamura A, Jimba M. *PLoS One*. 2021 Feb 19;16(2):e0246917.
23. Impact of Haemophilus influenzae type b combination vaccination on asthma symptoms and pneumonia in 5-year-old children in rural Bangladesh: a longitudinal study and comparison with a previous cross-sectional study. Takeuchi H, Hasan SMT, Zaman K, Takanashi S, Hore SK, Yeasmin S, Ahmad SM, Alam MJ, Jimba M, Iwata T, Khan MA. *Respir Res*. 2021 Feb 3;22(1):35.
24. Parental migration and psychological well-being of left-behind adolescents in Western Nepal. Kharel M, Shibamura A, Kiriya J, Ong KIC, Jimba M. *PLoS One*. 2021 Jan 28;16(1):e0245873.
25. Factors associated with breast cancer screening intention in Kathmandu Valley, Nepal. Bhandari D, Shibamura A, Kiriya J, Hirachan S, Ong KIC, Jimba M. *PLoS One*. 2021 Jan 22;16(1):e0245856.
26. Nurse-Led Mobile Phone Voice Call Reminder and On-Time Antiretroviral Pills Pick-Up in Nepal: A Randomized Controlled Trial. Ayer R, Poudel KC, Kikuchi K, Ghimire M, Shibamura A, Jimba M. *AIDS Behav*. 2021 Jan 3;25(6):1923-1934.

人類遺伝学

教授

藤本明洋

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、大学院生5名、学部学生1名のほか、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. et al. Whole-genome sequencing with long reads reveals complex structure and origin of structural variation in human genetic variations and somatic mutations in cancer. **Genome Medicine** 13(1) 65-65 (2021).
2. Mizuno, K. et al. Clinical impact of detecting low-frequency variants in cell-free DNA on treatment of castration-resistant prostate cancer. **Clinical cancer research** (2021)

-
3. Mizuno, S. et al. Immunogenomic pan-cancer landscape reveals immune escape mechanisms and immunoediting histories **SCIENTIFIC REPORTS 11(1)** (2021).
 4. Ashouri, S. et al. Characterization of intermediate-sized insertions using whole-genome sequencing data and analysis of their functional impact on gene expression. **Human Genetics** (2021).

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

* 都合により、昨年度と同じ内容となっております。

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)を毎年にも開講している。さらに、大学院生・研究生を対象に毎週1回教室内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クス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、サボウイルス、ボカウイルスなど)、呼吸器感染症ウイルス(インフルエンザウイルス、RSウイルス、ライノウイルスなど)、発疹症ウイルス(風疹ウイルスなど)の分子疫学、HIVの遺伝子変異と薬剤耐性など

出版物等

1. Hoque SA, Khandoker N, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Okitsu S, et al. Distribution of rotavirus genotypes in Japan from 2015 to 2018: Diversity in genotypes before and after introduction of rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2020;38(23):3980-6.
2. Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, et al. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev*. 2020; 42(7):508-14.
3. Nguyen PHA, Yamada S, Shibamura M, Inagaki T, Fujii H, Harada S, et al. New Mechanism of Acyclovir Resistance in Herpes Simplex Virus 1, Which Has a UAG Stop Codon between the First and Second AUG Initiation Codons. *Jpn J Infect Dis*. 2020; 73(6):447-51.
4. Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, et al. Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh. *Infect Genet Evol*. 2020;77:104055.
5. Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, et al. Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein

- complexes. *Virology* 2020;17(1):120.
6. Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, et al. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2020; 414:116808.
 7. 巻和佳奈, 森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 葛西真梨子, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 佐久間啓, 水口雅: 多彩な高次機能障害をきたした重症マイコプラズマ脳炎. *日本小児科学会雑誌* 2020; 124(1):55-62.
 8. 水口雅. 急性脳症の研究-これまでの進歩、これから課題-. *Neuroinfection* 2020; 25(1): 7-14.
 9. 水口雅. mTOR 系神経伝達と知的機能の関連- 結節性硬化症の脳症状の分子病態と治療-. *認知神経科学* 2020; 22(1):49-56.
 10. 水口雅. [脳・神経疾患] 急性脳症. 五十嵐隆 (編)小児疾患の薬物治療基準ガイドライン総まとめ. *月刊薬事* 2020; 62(7): 1338-1342.
 11. 水口雅. 急性脳症:小児急性脳症ガイドライン 2016. 「小児科」編集委員会(編)小児診療 ガイドラインのガイドライン解説&プログレス. *小児科* 2020; 61(5): 546-553.
 12. 水口雅. 小児疾患の今昔その4-50年前は?-「小児科臨床」誌にみる神経疾患の変貌-. *小児科臨床* 2020; 73(11): 1509-1514.
 13. 水口雅, 市橋光, 崎山弘, 伊藤秀一(総編集) 今日の小児治療指針, 第 17 版. 医学書院, 東京, 2020

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日に渡辺知保教授が就任した。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、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。

2021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合連携研究機構

(EDITORIA) 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」「国際保健学」(必修)、「人口学」「医療人類学」「健康空間情報科学」(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」(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、空間情報科学を用いた解析を柔軟に組み合わせる研究を行う。

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. 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。収集したサンプルを対象にバイオインフォマティックスの手法をもちいた解析のほか、無菌動物の消化管に糞便を移植する実験などを実施した。

2. 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。

3. 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。2021年度の現地調査はかなわなかったが、これまでに収集したデータの分析と考察を深め、論文を執筆した。

現地調査とは別に、食行動の動機を探索する質問票についてのレビューを他大学の研究者と共同で進めている。

また、食行動に影響する因子の探索をマウスの行動実験で行った。これまでの結果では、高繊維食の先行摂取が、高炭水化物食と高脂肪食の嗜好性に有意に影響する可能性が示された。

4. 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

(Interdisciplinary Investigation of Technology, Environment, and Fertility, IITEF) を実施した。東京都内および茨城県内の泌尿器科を受診した男性198名を対象として、生活習慣ならびに性機能に関する質問票調査を実施するとともに、尿および精液検体を収集した。尿試料中の元素（カドミウム、セレン等）濃度およびフタル酸エステル類の濃度を測定するとともに、精液検体中の精子ミトコンドリアDNAコピー数を測定した。今後は尿検体中のイソフラボン類ならびにパラベン類濃度を測定する予定である。

IITEFプロジェクトのもう1つの調査として実施した、日本全国に居住する20歳から54歳の男性8000名を対象とした社会経済属性および性行動に関するオンライン質問票調査のデータを解析し、学会発表を実施した。

5. 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。近代化の程度の異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。酸化ストレスや慢性炎症

のバイオマーカーの測定、重金属曝露レベルの評価、腸内細菌叢の解析などを実施した。また、実際に現地の住民が摂取している野生植物を採取し、種の同定やファイトケミカルなどの成分分析の準備を進めている。

6. 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。胎児マイクロバイームに関するレビュー論文を投稿した。

7. 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。腸管に長期定着できる細菌群には系統学的な特徴が見られ、それらの細菌群は宿主との強い相互作用が示唆されている。

8. 農村／漁村民の慢性炎症評価と関連要因の探索

慢性炎症は非感染性疾患にかかわる基盤病態と考えられており、慢性炎症の抑制は高齢者の健康にとって重要な課題である。慢性炎症指標の個人差に関連する様々な要因が報告されているが、その全体像は不明である。そこで、高齢化割合の高

い日本の農村／漁村の住民を対象に、慢性炎症の評価とその個人差に影響する要因を評価する研究を実施した。長崎県小値賀町の住民を対象に、質問紙調査と生体試料の採取を行い、質問紙調査から栄養素摂取量を推定し、生体試料中を用いて慢性炎症マーカーの測定や重金属類曝露評価を行った。

出版物等

1. Kosaka S, Nakao R, Ohnishi M, Umezaki M. The proportion of older population in Nagasaki, Japan, is higher in areas with poor walkability and accessibility. *Jpn J Health Hum Ecol.* 2021;87:237-245.
2. Mizuno Y, Konishi S, Imai H, Fujimori E, Kojima N, Kajiwarra C, Yoshinaga J. Telomere length and urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and essential trace element concentrations in female Japanese university students. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2021;56(12):1328-1334.
3. Mizuno Y, Shimizu-Furusawa H, Konishi S, Inaoka T, Ahmad SA, Sekiyama M, Abdoellah OS, Gunawan B, Parajuli RP, Ikemoto Y, Lam TD, Watanabe C, Umezaki M. Associations between urinary heavy metal concentrations and blood pressure in residents of Asian countries. *Environ Health Prev Med.* 2021;26(1):101.
4. Mizuno Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Kounnavong NIS, Tomita S, Umezaki M. Impact of modernization on urinary concentrations of arsenic, cadmium, lead, and selenium in rural residents of Northern Laos. *Am J Hum Biol.* 2021;34(4): e23685.
5. Konishi S, Kariya F, Hamasaki K, Takayasu L, Ohtsuki H. Fecundability and sterility by age: Estimates using time to pregnancy data of Japanese couples trying to conceive their first child with and without fertility treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(10): 5486.
6. Mizuno Y, Hur K, and Umezaki M. Assessment of intra- and inter-assay variation in dried blood spot telomere length measurements by qPCR. *Anthropol Sci.* 2021;129(1):99-102.
7. Mizuno Y, Konishi S, Goto C, Yoshinaga J, Hidaka M, Imai H. Association between nutrient intake and telomere length in Japanese female university students. *Biomarkers* 2021;1-34.
8. Khasnobish A, Takayasu L, Watanabe KI, Nguyen TT, Arakawa K, Hotta O, Joh K, Nakano A, Hosomi S, Hattori M, Suda W. Dysbiosis in the salivary microbiome associated with IgA nephropathy: A Japanese cohort study. *Microbes Environ* 2021;36(2):ME21006.
9. Suda W, Ogata Y, Takayasu L, Shindo C, Watanabe K. Complete genome and plasmid sequences of three *fluviibacter* phosphoraccumulans polyphosphate-accumulating bacterioplankton strains isolated from surface river water. *Microbiol Resour Announc* 2021;10(9):e01474-20.

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)、ポスドク1、秘書1(是沢千鶴子)、テクニシャン3と大学院生(博士課程8、修士課程5)、客員研究員11、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。

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. Iwasaki, A., Ohtomo, K., Kurisawa, N., Shiota, I., Rahmawati, Y., Jeelani, G., Nozaki, T., Suenaga, K. Isolation, structure determination and total synthesis of Hoshinoamide C, an anti-parasitic lipopeptide from the marine cyanobacterium *Caldora penicillata*. *J Nat Prod.* 84:126-135, 2021. doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c01209.
2. Pramisanthi, A., Kurnia, K., Chrisnayanti, E., Bernawati, P., Dobashi, K., Mori, M., Mahsunah, A. H., Nonaka, K., Matsumoto, A., Kristiningrum, Hidayati, D. N., Dewi, D., Prabandari, E. E., Amalia, E., Nurkanto, A., Inaoka, D. K., Waluyo, D., Kita, K., Nozaki, T., Ōmura, S., Shiomi, K. Gentisyl alcohol and homogentisic acid: *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase inhibitors isolated from fungi. *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 67, 114-117, 2021. doi 10.2323/jgam.2020.08.004
3. Taku, I., Hirai, T., Makiuchi, T., Shinzawa, N., Iwanaga, S., Annoura, T., Nagamune, K., Nozaki, T., Saito-Nakano, Y. Rab5b-associated Arf1 GTPase regulates export of N-myristoylated adenylate kinase 2 from the endoplasmic reticulum in *Plasmodium falciparum*. *Front Cell Inf Microbiol* 10: 610200, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2020.610200..
4. Saito-Nakano, Y., Wahyuni, R., Nakada-Tsukui, K., Tomii, K., Mitra, B. N., Nozaki, T. Rab7D small GTPase is involved in phago-, trogocytosis and cytoskeletal reorganization in the enteric protozoan *Entamoeba histolytica*. *Cell. Microbiol.* 232, e13267, 2021. doi.org/10.1111/cmi.13267
5. Jeelani, G., Nozaki, T. Eukaryotic translation initiation factor 5A and its hypusination play an important role in proliferation and potentially in differentiation of the human enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *PLoS Pathog.*, 17(2):e1008909, 2021. doi: 10.1371/journal.ppat.1008909.
6. Nurkanto, A., Jeelani, G., Santos, H. J., Mori, M., Annoura, T., Tozawa, Y., Shiomi, K., Nozaki, T. Characterization of *Plasmodium falciparum* pantothenate kinase and identification of its inhibitors from microbial natural products. *Front Cell Inf Microbiol.* 11:639065, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.639065
7. Watanabe, N., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Diversity of phosphoinositide binding proteins in *Entamoeba histolytica*. *Parasitol Int (review)* 83:102367, 2021. doi: 10.1016/j.parint.2021.102367.
8. Das, K., Watanabe, N., and Nozaki, T. Two StAR-related lipid transfer proteins play specific roles in endocytosis, exocytosis, and motility in the parasitic protist *Entamoeba histolytica*. *PLoS Pathog.* 17(4):e1009551, 2021. doi: 10.1371/journal.ppat.1009551.
9. Das, K., Sardar, S., Ghosal, A., Saito-Nakano, Y., Dutta, S., Nozaki, T., Ganguly, S. Multilocus sequence typing (MLST) of *Entamoeba histolytica* identifies a genetic marker associated with disease outcomes. *Parasitol Int* 83:102370, 2021. doi: 10.1016/j.parint.2021.102370..
10. Santos, H. J. and Nozaki, T. Inter-organellar communication and membrane contact sites in protozoan parasites. *Parasitol Int (review)* 83:102372, 2021. doi: 10.1016/j.parint.2021.102372
11. Hartuti, E. D., Sakura, T., Tagod, M. S. O., Yoshida, E., Wang, X., Mochizuki, K., Acharjee, R., Matsuo, Y., Tokumasu, T., Mori, M., Waluyo, D., Shiomi, K., Nozaki, T., Hamano, S., Shiba, T., Kita, K., Inaoka, D., K. Identification of 3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido[1,2-c][1,3]benzothiazin-6-imine

- derivatives as novel selective inhibitors of *Plasmodium falciparum* dihydroorotate dehydrogenase. *Int J Mol Sci* 22:7236, 2021. doi: 10.3390/ijms22137236.
12. Takahashi, H., Iwasaki, A., Kurisawa, N., Suzuki, R., Jeelani, G., Matsubara, T., Sato, T., Nozaki, T., Suenaga, K. Motobamide, an antitrypanosomal cyclic peptide from the marine cyanobacterium *Leptolyngbya* sp. *J Nat Prod*. 84:1649-1655, 2021. doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c00234.
 13. Kurisawa, N., Otomo, K., Iwasaki, A., Jeelani, G., Nozaki, T., and Suenaga, K. Isolation and total synthesis of Kinenzoline, an antitrypanosomal linear depsipeptide isolated from a marine *Salileptolyngbya* sp. cyanobacterium. *J Org Chem*, 86(18): 12528-12536, 2021. doi: 10.1021/acs.joc.1c00817.
 14. Acharjee, R. Talaam, K. K., Hartuti, E. D., Matsuo, Y., Sakura, T., Gloria, B. M., Hidano, S., Kido, Y., Mori, M., Shiomi, K., Sekijima, M., Nozaki, T., Umeda, K., Nishikawa, Y., Hamano, S., Kita, K., Inaoka, D. K. Biochemical studies of mitochondrial malate: quinone oxidoreductase from *Toxoplasma gondii*. *Int J Mol Sci*. 22(15):7830, 2021. doi: 10.3390/ijms22157830
 15. Waluyo D, Prabandari EE, Pramisanidi A, Hidayati DN, Chrisnayanti E, Puspitasari DJ, Dewi D, Suryani, Kristiningrum, Oktaviani AN, Afrianti KR, Nonaka K, Matsumoto A, Tokiwa T, Adipratiwi N, Ariyani T, Hartuti ED, Putri TZ, Rahmawati Y, Inaoka DK, Miyazaki Y, Sakura T, Nurlaila N, Siska E, Kurnia K, Bernawati P, Melinda M, Mahsunah AH, Nugroho NB, Mori M, Dobashi K, Yamashita M, Nurkanto A, Watanabe A, Shiomi K, Wibowo AE, Nozaki T. Exploring natural microbial resources for the discovery of anti-malarial compounds. *Parasitol Int*. 85:102432. doi: 10.1016/j.parint.2021.102432.
 16. Ebihara, A., Iwasaki, A., Miura, Y., Jeelani, G., Nozaki, T., Suenaga, K. Isolation and total synthesis of Bromoiesol sulfates, antitrypanosomal arylethers from a *Salileptolyngbya* sp. marine cyanobacterium. *J. Org. Chem*. 86(17):11763-11770, 2021. doi: 10.1021/acs.joc.1c01214.
 17. Iwasaki, A., Teranuma, K., Kurisawa, N., Rahmawati, Y., Jeelani, G., Nozaki, T., Gerwick, W., Suenaga, K. First total synthesis and structure activity relationship of Iheyamide A, an antitrypanosomal linear peptide isolated from a *Dapis* sp. marine cyanobacterium. *J. Nat. Prod*. 84(9):2587-2593, 2021. doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c00792.
 18. Nakada-Tsukui, K. and Nozaki, T. Trophocytosis in unicellular eukaryotes. Special Issue: New phase of phagocytosis and a bite of trophocytosis. *Cells*. 10(11), 2975, 2021. doi.org/10.3390/cells10112975
 19. Bharadwaj, R., Tushar, Ahmad, A., Inampudi, K., Nozaki, T.*, Somlata*. An atypical EhGEF regulates phagocytosis in *Entamoeba histolytica* through EhRho1. *PLoS Pathog* 17(11):e1010030. (*double correspondence) doi: 10.1371/journal.ppat.1010030.
 20. Peng, R., Yoshinari, S., Kawano-Sugaya, T., Jeelani, G., Nozaki, T. tRNA splicing in the unicellular parasitic amoebozoan: identification and functional characterization of divergent 3'-phosphate tRNA ligase from *Entamoeba histolytica*. *Front Cell Inf Microbiol*, section Parasite and Host, 11: 746261, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.746261.

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. Sugimoto M, Murakami K, Asakura K, Masayasu S, Sasaki S. Diet-related greenhouse gas emissions and major food contributors among Japanese adults: comparison of different calculation methods. *Public Health Nutr* 2021; 24(5): 973-83.
2. Tajima R, Murakami K, Asakura K, Fujiwara A, Uechi K, Sugimoto M, Wang HC, Masayasu S, Sasaki S. Snacking in Japanese nursery-school children aged 3-6 years: its characteristics and contribution to overall dietary intake. *Public Health Nutr* 2021; 24(5): 1042-51.
3. Ohfuji S, Matsuura T, Tamori A, Kubo S, Sasaki S, Kondo K, Ito K, Fukushima W. Lifestyles Associated with Prognosis After Eradication of Hepatitis C Virus: A Prospective Cohort Study in Japan. *Dig Dis Sci* 2021; 66(6): 2118-28.
4. Shinozaki N, Yuan X, Murakami K, Sasaki S. Development, validation and utilisation of dish-based dietary assessment tools: a scoping review. *Public Health Nutr* 2021; 24(2): 223-42.
5. Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y. Association of Dietary Fatty Acid Intake With the Development of Ulcerative Colitis: A Multicenter Case-Control Study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 617-28.
6. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Tokinobu A, Arakawa M. Maternal metal intake during pregnancy and childhood behavioral problems in Japan: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Nutr Neurosci* 2021; : Online ahead of print.
7. Murakami K, Livingstone B, Masayasu S, Sasaki S. Eating patterns in a nationwide sample of Japanese aged 1-79 years from MINNADE study: eating frequency, clock time for eating, time spent on eating and variability of eating patterns *Public Health Nutr* 2021; 3(5): 1-13.
8. Okuda M, Fujiwara A, Sasaki S. Composition of Dietary Fatty Acids and Health Risks in Japanese Youths. *Nutrients* 2021; 13: 426.
9. Sari DW, Noguchi-Watanabe M, Sasaki S, Sahar J, Yamamoto-Mitani N. Estimation of sodium and potassium intakes assessed by two 24-hour urine collections in a city of Indonesia. *Br J Nutr* 2021; 126(10): 1537-48.
10. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Tokinobu A, Arakawa M. Maternal consumption of soy and isoflavones during pregnancy and risk of childhood behavioural problems: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Int J Food Sci Nutr* 2021; 72: 1118-27.
11. Okuda M, Sasaki S. Assessment of foods associated with sodium and potassium intake in Japanese youths using the brief-type self-administered diet history questionnaire. *Nutrients* 2021; 13(7): 2345.
12. Nishida Y, Nakamura H, Sasaki S, Shirahata T, Sato H, Yogi S, Yamada Y, Nakae S, Tanaka S, Katsukawa F. Evaluation of energy intake by brief-type self-administered diet history questionnaire among male patients with

-
- stable/at risk for chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res* 2021; 8(1): e000807.
13. Oono F, Matsuura N, Saito A, Fujiwara A, Takahashi O, Sasaki S, Iida K. Association of Hours of Paid Work with Dietary Intake and Quality in Japanese Married Women: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2021; 13(9): 3005.
14. Ishikawa-Takata K, Nakae S, Sasaki S, Katsukawa F, Tanaka S. Age-Related Decline in Physical Activity Level in the Healthy Older Japanese Population. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021; 67: 330-8.
15. Fukuoka S, Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Koh S, Shirakawa R, Suzuki T, Sasaki S, Morishige N. Relation of Dietary Fatty Acids and Vitamin D to the Prevalence of Meibomian Gland Dysfunction in Japanese Adults: The Hirado-Takushima Study. *J Clin Med* 2021; 10: 350.

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、研究デザインや誤差、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。

研 究

本分野が取り組む研究の領域はヘルスサービス研究の広い分野にまたがるものとなっている。

本分野では、日本独自の患者分類システム（Patient Classification System）として知られる Diagnosis Procedure Combination（DPC）を用いた大規模データベースを用いた臨床疫学・医療経済学・医療政策学への応用研究を展開している。DPCの標準様式を用いて収集された詳細かつ世界的に見てもユニークなプロセスデータによって、わが国の急性期病院における診療の内容につ

いて実証的な分析が可能となりつつある。また既存のデータ（たとえば患者調査）と DPC データを組み合わせた、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. Dexmedetomidine and mortality from sepsis requiring mechanical ventilation. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2021; 36(9):1036-1043
2. Chinen T, Sasabuchi Y, Matsui H, Yasunaga H. Association between third-generation fluoroquinolones and Achilles tendon rupture: a self-controlled case series analysis. *Annals of Family Medicine*. 2021;19(3):212-216.
3. Awano N, Jo T, Yasunaga H, Inomata M, Kuse N, Tone M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Izumo T. Body mass index and in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Research*. 2021;7(2):00037-2021.
4. Enomoto Y, Iwagami M, Tsuchiya A, Morita K, Abe T, Kido T, Uda K, Inokuchi R, Yasunaga H, Inoue Y, Tamiya N. Dexmedetomidine use and mortality in mechanically ventilated patients with severe burns: a cohort study using a national inpatient database in Japan. *Burns*. 2021;47(7):1502-1510.
5. Hamada S, Nakajima M, Kaszynski RH, Kumazawa R, Matui H, Fushimi K, Goto H, Yamaguchi Y, Yasunaga H. In-hospital mortality among patients with invasive non-group A β -hemolytic *Streptococcus* treated with clindamycin combination therapy: A nationwide cohort study. *Acute Medicine & Surgery*. 2021;8(1):e634.
6. Hasegawa S, Okada A, Aso S, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nangaku M. Association between diabetes and major bleeding complications of renal biopsy. *Kidney International Reports*. 2021;7(2):232-240.
7. Hashimoto Y, Michihata N, Yamana H, Shigemi D, Morita K, Matsui H, Yasunaga H, Aihara M. Intraocular pressure-lowering medications during pregnancy and risk of neonatal adverse outcomes: a propensity score analysis using a large database. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(10):1390-1394.
8. Hashimoto Y, Michihata N, Matsui H, Ishimaru M, Fushimi K, Yasunaga H, Aihara M, Takao M, Obata R. Recent trends in vitreoretinal surgery: a nationwide database study in Japan, 2010–2017. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2021;65(1):54-62
9. Hatachi T, Michihata N, Inata Y, Takeuchi M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Prognostic factors among children with acute encephalitis/encephalopathy associated with viral and other pathogens. *Clinical Infectious Disease*. 2021;73(1):76-82.
10. Hattori Y, Tahara S, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Morita A. Prophylactic steroid administration and complications after transsphenoidal pituitary surgery: a nationwide inpatient database study in Japan. *British Journal of Anaesthesia*. 2021;127(2):e41-e43.
11. Hirose N, Morita K, Nakamura M, Fushimi K, Yasunaga H. Association between the duration of physical restraint and pulmonary embolism in psychiatric patients: A nested case-control study using a Japanese nationwide database. *Archives of Psychiatric Nursing* 2021;35(5):534-540.
12. Hirose N, Morita M, Jo T, Hagiwara Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H.

- Differences in disease severity and in-hospital mortality in patients hospitalized for pneumonia with and without intellectual disability: A matched-pair retrospective cohort study using nationwide in-patient database. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*. 2021;47(1):65-73.
13. Honda A, Michihata N, Iizuka Y, Mieda T, Takasawa E, Ishiwata S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Chikuda H. Clinical features and post-treatment complications of isolated C2 odontoid fractures: a retrospective analysis using a national inpatient database in Japan. *European Spine Journal*. 2021;30(12):3631-3638.
 14. Hoshina K, Kato M, Ishimaru S, Michihata N, Yasunaga H, Komori K, Japanese Committee for Stentgraft Management. Effect of the urgency and landing zone on rates of in-hospital death, stroke, and paraplegia after thoracic endovascular aortic repair in Japan. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;74(2):556-568.e2.
 15. Ikawa F, Isobe N, Michihata N, Oya S, Ohata K, Saito K, Yoshida K, Fushimi K, Yasunaga H, Tominaga T, Kurisu K. Inhospital complications after surgery in elderly patients with asymptomatic or minor symptom meningioma: a nationwide registry study. *World Neurosurgery*. 2021;148:e459-e470.
 16. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in General Population: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *Circ J* 2021;85:914-920
 17. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Yotsumoto H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Reverse J-shaped relationship between body mass index and in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure in Japan. *Heart and Vessels*. 2021;36(3):383-392.
 18. Itoh H, Kaneko H, Fujiu K, Kiriyaama H, Morita K, Kamon T, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Risk Factors and Lifestyles in the Development of Atrial Fibrillation Among Individuals Aged 20-39 Years. *American Journal of Cardiology*. 2021;155:40-44.
 19. Iwagami M, Kumazawa R, Miyamoto Y, Ito Y, Ishimaru M, Morita K, Hamada S, Tamiya N, Yasunaga H. Risk of Cancer in Association with Ranitidine and Nizatidine vs Other H2 Blockers: Analysis of the Japan Medical Data Center Claims Database 2005-2018. *Drug Safety*. 2021;44(3):361-371.
 20. Jimba T, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Yotsumoto H, Seki H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Relation of the Metabolic Syndrome to Incident Colorectal Cancer in Young Adults Aged 20 to 49 Years. *American Journal of Cardiology* 2021;158:132-138.
 21. Jin X, Tamiya N, Uda K, Yasunaga H. The impact of additional payments on functional decline among long-term care health facility residents in Japan. *Age and Ageing*. 2021;50(6):2055-2062.
 22. Jo T, Michihata N, Yamana H, Morita K, Ishimaru M, Yamauchi Y, Hasegawa W, Urushiyama H, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: a nested case-control

- study. *Thorax*. 2021;76(12):1193-1199.
23. Kaneko H, Itoh H, Kamiya K, Morita K, Sugimoto T, Konishi M, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Acute-Phase Initiation of Cardiac Rehabilitation and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients for Acute Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2021;340:36-41.
 24. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Bakris G, Miura K, Muntner P, Viera AJ, Oparil S, Lloyd-Jones DM, Yasunaga H, Komuro K. Untreated Hypertension and Subsequent Incidence of Colorectal Cancer: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *Journal of American Heart Association*. 2021;10(22):e022479.
 25. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Node K, Carey RM, Lima JAC, Oparil S, Yasunaga H, Komuro I. Association of Blood Pressure Classification Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Risk of Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2021;143(23):2244-2253.
 26. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Impact of hospital volume on clinical outcomes of hospitalized heart failure patients: Analysis of a nationwide database including 447,818 patients with heart failure. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21:49
 27. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Possible association between eating behaviors and cardiovascular disease in the general population: Analysis of a nationwide epidemiological database. *Atherosclerosis* 2021;320:79-85.
 28. Kaneko H, Itoh H, Morita K, Sugimoto T, Konishi M, Kamiya K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Early Initiation of Feeding and In-hospital Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 2021;145:85-90.
 29. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Lipid Profile and Subsequent Cardiovascular Disease among Adults Aged < 50 Years. *American Journal of Cardiology* 2021;142:59-65.
 30. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Fasting plasma glucose and subsequent cardiovascular disease among young adults: Analysis of a nationwide epidemiological database. *Atherosclerosis* 2021;319:35-41.
 31. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Kashiwabara K, Michihata N, Jo T, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Cardiovascular Health Metrics of 87,160 Couples: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2021;28(5):535-543.
 32. Katsuki R, Jo T, Yasunaga H, Ishimaru M, Sakamoto T. Outcomes of Self-expandable Metal Stent as Bridge to Surgery versus Emergency Surgery for Left-sided Obstructing Colon Cancer: A Retrospective

- Cohort Study. *Am J Surg*. 2021;221(1):168-173.
33. Katsuki Y, Jo T, Yasunaga H, Kumazawa R, Uda K. Outcomes of Laparoscopic versus Open Pancreatoduodenectomy: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Surgery*. 2021;169(6):1427-1433.
34. Kawata M, Taketomi S, Inui H, Matsui H, Fushimi K, Yamagami H, **Yasunaga H**, Tanaka S. Type of bone graft and primary diagnosis were associated with nosocomial surgical site infection after high tibial osteotomy: analysis of a national database. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2021;29(2):429-436.
35. Kim HS, Cheng HS, Yamana H, Lee S, Yoon NH, Lin YC, Fushimi K, Yasunaga H. Variations in Hip Fracture Inpatient Care in Japan, Korea, and Taiwan: An Analysis of Health Administrative Data. *BMC Health Services Research*. 2021;21(1):694.
36. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Kamon T, Morita K, Jo T, Fujiu K, Daimon M, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Surgical Treatment for Infective Endocarditis in the Aging Society: a Nationwide Retrospective Study in Japan. *Open Heart*. 2021;8(1):e001627.
37. Kitamura T, Nakajima M, Kawamura I, Kaszynski RH, Ohbe H, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Fukamizu S, Yasunaga H. Safety and effectiveness of intracardiac echocardiography in ventricular tachycardia ablation: A nationwide observational study. *Heart and Vessels*. 2021;36(7):1009-1015.
38. Koizumi M, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T, Yasunaga H. Factors associated with the occurrence of stomal stenosis after tracheostomy in adults. *Auris Nasus Larynx*. 2021;48(5):973-977.
39. Kondo Y, Ohbe H, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Tanaka H, Yasunaga H. Efficacy of prophylactic antibiotics during extracorporeal membrane oxygenation: A nationwide cohort study. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(11):1861-1867.
40. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Outcomes of nonoperative treatment for gastroduodenal ulcer perforation: a nationwide study of 14,918 inpatients in Japan. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2021; 25(11):2770-2777
41. Konishi T, Fujiogi M, Michihata M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Association between body mass index and localization of breast cancer: results from a nationwide inpatient database in Japan. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;185(1):175-182.
42. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparison of short-term surgical outcomes between men and women with breast cancer: a retrospective study using nationwide inpatient data in Japan. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;186(3):731-739.
43. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparing outcomes of nonoperative treatment for adhesive small bowel obstruction with and without antibiotics. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(5):690-695.
44. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparisons of postoperative outcomes after breast cancer surgery in

- patients with and without renal replacement therapy: a matched-pair cohort study using a Japanese nationwide inpatient database. *Breast Cancer*. 2021;28(5):1112-1119.
45. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Niwa T, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Impact of body mass index on short-term outcomes after differentiated thyroid cancer surgery: a nationwide inpatient database study in Japan. *European Thyroid Journal*. 2021; 11(1):e210081.
 46. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Tanaka-Mizutani H, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Breast cancer surgery in patients with schizophrenia: short-term outcomes from a nationwide cohort. *British Journal of Surgery*. 2021;108:168–173.
 47. Kurakawa K, Okada A, Manaka K, Konishi T, Jo T, Ono S, Uda K, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yamaguchi S, Yamauchi T, Nangaku M, Yasunaga H, Kadowaki T. Clinical characteristics and incidences of benign and malignant insulinoma using a national inpatient database in Japan. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(12):3477-3486.
 48. Makito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Spinal epidural hematoma and abscess after neuraxial anesthesia: a historical cohort study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2021; 68(1):42-52.
 49. Matsuda K, Jo T, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in induction therapy for acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research*. 2021;202:173-175.
 50. Matsuda K, Ise M, Shimura A, Honda A, Masamoto Y, Jo T, Yasunaga H, Kurokawa M. Use of wide-spectrum antimicrobials with blood culture tests during chemotherapy as an accurate marker of febrile neutropenia in the DPC database: A validation study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(10):1541-1542.
 51. Matsuda K, Jo T, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kurokawa M. Risk factors for early in-hospital death in patients who developed coagulopathy during induction therapy for acute promyelocytic leukemia: a nation-wide analysis in Japan. *Annals of Hematology*. 2021;100(10):2613-2619.
 52. Matsuda K, Jo T, Miyauchi M, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kurokawa M. Difference of preventing effects of G-CSF according to age in patients with malignant lymphoma: a nation-wide analysis in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(8): 1151-1155.
 53. Matsuzaki S, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Fukui A, Morita M, Kiriya H, Kamon T, Fujiu K, Seki H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Association Between Blood Pressure Classification Using the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline and Retinal Atherosclerosis. *American Journal of Hypertension*. 2021;34(10):1049-1056.
 54. Miyamoto Y, Ohbe H, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of tranexamic acid in patients with colonic diverticular bleeding: a nationwide inpatient database study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021; 36(4):999-1005.
 55. Miyamoto Y, Ohbe H, Goto T, Yasunaga H.

- Association between intensive care unit admission of a patient and mental disorders in the spouse: a retrospective matched-pair cohort study. *Journal of Intensive Care*. 2021;9(1):69.
56. Miyano S, Michihata N, Sada K, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yasunaga H. Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in AAV patients: A nested case-control study. *Rheumatology*. 2021;60(4):1717-1723.
57. Mizuno S, Sachiko Ono 2, Hideo Yasunaga 3, Hirotaro Iwase 4. Factors associated with methamphetamine use in Japanese people who died of unnatural causes: Analysis using forensic autopsy reports. *Forensic Science International*. 2021;327:110946.
58. Mongkonchoo K, Yamana H, Aso S, Machidad M, Takasaki Y, Jo T, Yasunaga H, Chongsuvivatwong Y, Liabsuetrakul T. Prediction of outpatient visits and expenditure under the Universal Coverage Scheme in Bangkok using subscriber's attributes: a random forest analysis. *Public Health in Practice*. 2021;2:100190.
59. Morita K, Fukahori H, Ogawara H, Iwagami M, Matsui H, Okura T, Itoh S, Fushimi K, Yasunaga H. Outcomes of a financial incentive scheme for dementia care by dementia specialist teams in acute-care hospitals: a difference-in-differences analysis of a nationwide retrospective cohort study in Japan. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2021;36(9):1386-1397.
60. Nakamura K, Ohbe H, Ikeda K, Uda K, Furuya H, Furuta S, Nakajima M, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nakajima H. Intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a propensity-matched analysis using a nationwide inpatient database. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021;51(5):977-982.
61. Naruse K, Shigemi D, Hashiguchi M, Imamura M, Yasunaga H, Arai T. Placental abruption in each phenotype of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Hypertension Research*. 2021;44(2):232-238.
62. Nozawa H, Ishizawa T, Yasunaga H, Ishii H, Sonoda H, Emoto S, Murono K, Sasaki K, Kawai K, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K, Ishihara S. Open and/or laparoscopic one-stage resections of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases –an observational study. *Medicine*. 2021;100(11):e25205.
63. Oda K, Aso S, Hattori Y, Yamaguchi F, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Morita A. Snowfall reduces the risk of chronic subdural hematoma onset: Analysis of an administrative database in Japan. *Surgical Neurology International* 2021;12:69.
64. Ohbe H, Nakamura K, Uda K, Matsui H, Yasunaga H. Effect of early rehabilitation on physical function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a nationwide inpatient database study. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(4):618
65. Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Small-bore feeding tube versus large-bore sump tube for early enteral nutrition in mechanically ventilated patients: a nationwide inpatient database study. *Clinical Nutrition*. 2021;40(6):4113-4119.
66. Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Epidemiology of Chronic Critical Illness in Japan: A Nationwide Inpatient Database

- Study. Crit Care Med 2021;49(1):70-78
67. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Clinical trajectories of suicide attempts and self-harm in patients admitted to acute-care hospitals in Japan: a nationwide inpatient database study. Journal of Epidemiology. 2021;31(3):231-236.
 68. Ohbe H, Sasabuchi Y, Yamana H, Matsui H, Yasunaga H. Intensive care unit versus high-dependency care unit for mechanically ventilated patients with pneumonia: a nationwide comparative effectiveness study. The Lancet Regional Health - Western Pacific. 2021;13:100185.
 69. Ohbe H, Yasunaga H. Spouse's cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a matched-pair cohort study. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2021;14(8):e007649.
 70. Ohbe H, Iwagami M, Sasabuchi Y, Yasunaga H. Increased risk of infective endocarditis after traumatic skin wound. Heart. 2021;107(23):1868-1874
 71. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of Daikenchuto for mechanically ventilated patients with enteral feeding intolerance: a propensity score-matched analysis using a nationwide administrative inpatient database. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2021; 45(8):1703-1713
 72. Ohbe H, Matsui H, Yasunaga H. Intensive care unit versus high-dependency care unit for patients with acute heart failure: a nationwide propensity score-matched cohort study. J Intensive Care. 2021;9(1): 78.
 73. Ohbe H, Yamana H, Matsui H, Yasunaga H. Development and validation of a procedure-based organ failure assessment model for patients in the intensive care unit: an administrative database study. Acute Medicine & Surgery. 2021;8(1):e719.
 74. Okada A, Ono S, Yamaguchi S, Yamana H, Kurakawa K, Michihata N, Matsui H, Nangaku M, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T. Association between nutritional guidance or ophthalmological examination and discontinuation of physician visits in patients with newly diagnosed diabetes: a retrospective cohort study using a nationwide database. Journal of Diabetes Investigation. 2021; 12(9):1619-1631.
 75. Okada A, Yamana H, Morita K, Sato Y, Yamaguchi S, Kurakawa K, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T. Potassium concentration in initial fluid therapy and in-hospital mortality of patients with diabetic ketoacidosis. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(5):e2162-e2175.
 76. Okubo Y, Horimukai K, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between early antibiotic treatment and clinical outcomes in children hospitalized for an asthma exacerbation. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021:114-122.e14.
 77. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Yoshida K, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Effects of glucocorticoids on hospitalized children with anaphylaxis. Pediatric Emergency Care. 2021;37(5):255-259.
 78. Ono S, Ishimaru M, Ida Y, Yamana H, Ono Y, Hoshi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses and procedures in Japanese dental claims data. BMC Health Services Research. 2021;21(1):1116.
 79. Otaka S, Aso S, Matsui H, Fushimi K,

- Yasunaga H. Association between parenteral nutrition in the early phase and outcomes in patients with abdominal trauma undergoing emergency laparotomy: A retrospective nationwide study. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021;41:371-376
80. Otaka S, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Associations between early parenteral nutrition and in-hospital outcomes in underweight patients with gastrointestinal surgery. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021;43:464-470.
81. 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. *Annals of Surgery*. 2021;274(2):324-330.
82. Sakamoto Y, Yamauchi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Takeshima H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. In-hospital mortality associated with community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a matched-pair cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021;21(1):345.
83. Sako A, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yanai H, Gu Y, Ohmagari N. Hospitalization for Urinary Tract Infections in Japan, 2010–2015: A Retrospective Study Using a National Inpatient Database. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1048.
84. Sato D, Goto T, Uda K, Kumazawa R, Matsui H, Yasunaga H. Impact of national guidelines for antimicrobial stewardship to reduce antibiotic use in upper respiratory tract infection and gastroenteritis. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2021;42:280 – 286
85. Sato Y, Morita K, Okada A, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Factors affecting in-hospital mortality of diabetic ketoacidosis patients: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021;171:108588.
86. Sawada R, Yamana H, Shinoda Y, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N. Predictive factors of 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database. *Journal of Orthopaedic Science*. 2021;26(4):666-671.
87. Seki M, Kaneko H, Morita H, Itoh H, Morita K, Matsuoka S, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Yano Y, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Relation of Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in Young Adults Aged 20-49 Years. *American Journal of Cardiology* 2021;152:150-157.
88. Shigemi D, Isogai S, Uda K, Aso S, Matsui H, Fushimi K, **Yasunaga H**. Association between rehabilitation during hospitalization and perinatal outcomes among pregnant women with threatened preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(7):1028-1033
89. Shigemi D, Hashimoto Y, Michihata N, Yasunaga H. Effect of Japanese herbal Kampo medicines on live birth rate in women with recurrent pregnancy loss. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021;153(3):489-495.
90. Shigemi D, Hashimoto Y, Michihata N, Yasunaga H. Impact of maternal depression and anxiety-related disorders on live birth rate in women with recurrent pregnancy loss. *Human Fertility*. 2021;20: 1-8.
91. Shigemi D, Morishima T, Yamana H, Yasunaga H, Miyashiro I. Validity of initial

- cancer diagnoses in the Diagnosis Procedure Combination data in Japan. *Cancer Epidemiology*. 2021;74:102016.
92. Shinozaki N, Morita K, Matsui H, Jo T, Yasunaga H. Semisolid versus liquid nutrients and 30-day readmission in gastrostomy tube-fed patients: a propensity-matched analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021; 45(4):720-728.
 93. Shiozawa M, Kaneko H, Itoh H, Morita K, Okada A, Matsuoka S, Kiriyama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Association of Body Mass Index with Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Nutrients*. 2021;13(7):2343.
 94. Shirane S, Michihata N, Yoshiuchi K, Ariyoshi K, Iwase S, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Evaluation of quality indicators near death in older adult cancer decedents in Japan: A nationwide retrospective cohort study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2021;51(11) 1643–1648.
 95. Suzuki T, Michihata N, Aso S, Yoshikawa T, Saito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Sodium-containing versus sodium-trace preparations of IVIG for children with Kawasaki disease in the acute phase. *European Journal of Pediatrics*. 2021; 180(11):3279-3286.
 96. Takano A, Yamana H, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Outpatient treatment following alcohol screening at health checkups and change in drinking patterns among excessive drinkers with lifestyle-related diseases. *Preventive Medicine Reports*. 2021;24:101549.
 97. Takiguchi T, Ohbe H, Nakajima M, Sasabuchi Y, Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yokobori S, Yasunaga H. Intermittent versus continuous neuromuscular blockade during target temperature management after cardiac arrest: a nationwide observational study. *Journal of Critical Care* 2021;62:276-282.
 98. Takeuchi Y, Kumamaru H, Hagiwara Y, Matsui H, Yasunaga H, Miyata H, Matsuyama Y. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of urinary tract infection among diabetic patients in Japan: Target trial emulation using a nationwide administrative claims database. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(6):1379-1388.
 99. Tanaka G, Jo T, Tamiya H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Factors affecting in-hospital mortality of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Infectious Diseases* 2021;21:698.
 100. Taniguchi K, Ohbe H, Yamakawa K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Recombinant thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation associated with stage IV solid tumors: a nationwide observational study in Japan. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(1): 36-45.
 101. Tsuchiya A, Tsutsumi Y, Yasunaga H, Yasuda S, Yuzawa K, Kushimoto S. Long-term Functional Outcomes, Quality of Life, and Patient Trajectory in 1 Trauma Survivors: A Study Protocol. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2021;3(2):59–66.
 102. Ugata Y, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Impact of proton pump inhibitors on mortality and severe esophageal injury after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide retrospective study using propensity score matching. *Heart and Vessels*. 2021;36(11): 1730-1738.

103. Urushiyama H, Jo T, Hasegawa W, Ando T, Sakamoto Y, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Preoperative use of pirfenidone and reduced risk of postoperative severe respiratory complications in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: propensity score-matched analysis using a nationwide database in Japan. *Respirology*. 2021;26(6):590-596.
104. Yagi M, Morita K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Koyama T, Fujitani J, Yasunaga H. Outcomes after Intensive Rehabilitation for Mechanically-ventilated Patients: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2021;102(2):280-289.
105. Yamamoto N, Ohbe H, Tomita Y, Yorifuji T, Nakajima M, Sasabuchi Y, Miyamoto Y, Matsui H, Noda T, Yasunaga H. Associations between early surgery and postoperative outcomes in elderly patients with distal femur fracture: a retrospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5800.
106. Yamana H, Iba A, Tomio J, Ono S, Jo T, Yasunaga H. Treatment of latent tuberculosis infection in patients receiving biologic agents. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(2):243-249.
107. Yamana H, Ono S, Michihata N, Jo T, Yasunaga H. Association between maoto use and hospitalization for seasonal influenza in a nonelderly cohort in Japan. *Internal Medicine*. 2021;60(21):3401-3408.
108. Yamana H, Imai S, Yamasaki K, Horiguchi H, Ario K, Komatsu T, Sugimoto R, Katsushima S, Naganuma A, Mano Y, Yamashita T, Kamitsukasa H, Tsuruta S, Jo T, Yasunaga H, Fushimi K, Yatsuhashi H. Prognosis of patients with liver cirrhosis: a multi-center retrospective observational study. *Hepatology Research*. 2021;51(12):1196-1206.
109. Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *The Journal of ECT*. 2021;37(3):176-181.
110. Yasui H, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Iwase S, Yoshiuchi K, Sakata Y, Yasunaga H. Association between ambulance use and hospitalization costs among heart failure patients. *Heart and Vessels*. 2021;36(5):654-658.
111. Yokoyama A, Sakamoto Y, Jo T, Urushiyama H, Tamiya H, Tanaka G, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Pulmonary disease as a risk factor for transfusion-related acute lung injury. *ERJ Open Research*. 2021;7(3):00039-2021.
112. Yoshihara S, Yamana H, Akahane M, Kishimoto M, Nishioka Y, Noda T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kasahara K, Imamura T. Association between Prophylactic Antibiotic Use for Transarterial Chemoembolization and Occurrence of Liver Abscess: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27(10):1514.e5-1514.e10.
113. Yoshii E, Yamana H, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Association between allergic or autoimmune diseases and incidence of endometriosis: A nested case-control study using a health insurance claims database. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(5):e13486.

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：分析方法と実証研究
3. メディアコミュニケーションを理解する①：テレビ
4. メディアコミュニケーションを理解する②：新聞
5. メディアコミュニケーションを理解する③：インターネット
6. よりよい患者・医療者間コミュニケーションに向けて①：実証研究に基づくコミュニケーションの改善
7. よりよい患者・医療者間コミュニケーションに向けて②：賢い患者・市民を育てる取り組み
8. よりよい患者・医療者間コミュニケーションに向けて③：外国人患者とのコミュニケーション
9. ヘルスコミュニケーションのコンテンツを創る①：文書 行動変容を促すコミュニケーション

10. ヘルスコミュニケーションのコンテンツを創る②：映像 エンターテインメント・エデュケーション
11. ヘルスコミュニケーションのコンテンツを創る③：イラスト ビジュアル・コミュニケーション
12. 政策形成とアドボカシーのコミュニケーション：アドボカシーの概念と人材育成
13. 組織のコミュニケーション：コーチング・カウンセリング・メンターリング
14. まとめ：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
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. CDISC 標準による治験の電子申請
7. データ形式の標準化の実例 – SDTM

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。

(1) UMIN センターにおける研究

大学病院医療情報ネットワーク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。

■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。

■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。

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。具体的な研究内容は下記である。

■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。

■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。

(2)ヘルスコミュニケーションの研究

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。具体的な研究内容は下記である。

■医療消費者（患者など）の行動変容を支援するコミュニケーションに関する研究

患者・市民にとって理解しやすく、患者・市民のより適切な意思決定、行動変容を支援するコミュニケーションは、効果的な医療・公衆衛生の基盤である。医療消費者の行動変容を支援するメッセージの開発と評価を行っている。

■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、メディアの健康医療情報が医療消費者に与える影響を検討している。

■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。

■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。

出版物等

1. Okuhara T, Okada H, Goto E, Kiuchi T. Readability assessment of HPV vaccination and cervical cancer information: a systematic scoping review. *Healthcare*. 2021; 9(10):1246.
2. Okuhara T, Okada H, Goto E, Kiuchi T. Urgent need for writing education in schools of medicine and public health to address vaccine hesitancy. *International Journal of Medical Education*. 2021; 12:166-168.

-
3. Okuhara T, Okada H, Kiuchi T. Lessons Learned from a Writing to Learn Program for Public Health Students at the University of Tokyo. *Journal of Medical Education and Curricular Development*. 2021;8:23821205211032014.
 4. Iye R, Okuhara T, Okada H, Yokota R, Kiuchi T. A content analysis of video advertisements for dietary supplements in Japan. *Healthcare*. 2021;9(6):742.
 5. Okuhara T, Ishikawa H, Ueno H, Okada H, Kiuchi T. Readability assessment of vaccine information: a systematic review for addressing vaccine hesitancy. *Patient Education and Counseling*. 2021;105(2):331-338.
 6. Okada H, Morita T, Kiuchi T, Okuhara T, Kizawa Y. Health Care Providers' Knowledge, Confidence, Difficulties, and Practices after Completing a Communication Skills Training Program for Advance Care Planning Discussion in Japan. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(7):7225-7235.
 7. Shirabe R, Okuhara T, Yokota R, Okada H, Goto E, Kiuchib T. Changes in Anxiety and Stress Among Pregnant Women During the COVID-19 Pandemic: Content Analysis of a Japanese Social Question-and-Answer Website. *JMIR Pediatrics and Parenting* 2021;4(3):e27733.
 8. 奥原剛. 実践 行動変容のためのヘルスコミュニケーション. 大修館書店. 2021.

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）

講師

高木大資（保健社会行動学）

鎌田真光（健康教育・社会学）

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

2021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5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：健康や生活機会の格差・偏見差別、地域共生と福祉などに焦点を当て、内容を大幅に刷新した。健康の社会的格差や偏見・差別の発生メカニズム、高齢者・こどもの貧困、外国人居住者の診療問題、生活困窮者への福祉などについて外部講師を交えて、講義とディスカッションを提供した。IIでは、より実践的に地域診断、アドボカシー、民間事業との連携、社会実装とマーケティングなどのテーマについて講義と演習を採用した。
- 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。
- 4) アジア諸国における比較医療制度論：ソウル国立大学保健衛生大学院のKwon S教授と共同開催で、アジア諸国の医療制度の比較論を行うための基礎理論と各国の現状・特徴・課題について講義・ディスカッションを通じて理解を深めさせる。すべて英語のみで提供。

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を最重要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）について過去7回の追跡調査を国内10都市で実施し、高齢者の生活機会の格差・健康機能との関連を実証分析する素材を提供している。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2017年までに3回追跡調査を実施し、2020年12月にコロナ禍影響調査を急遽実施している。

千葉大学などと共同で、高齢者の大規模社会疫学調査であるJAGES（Japan Gerontological Evaluation Study）については、引き続きデータ共用などを申請し高齢者の社会参加と健康・機能の関係を中心に実証分析されている。

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、訪問インタビュー調査の実施が進んでいる。

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。

2020年度からは橋本が東京都との委託事業として児童相談所の情報システムの標準化に関する研究事業を立ち上げ、児童票情報の質的・量的

分析を通じて、情報の標準化・共有化を図るための実践的研究・提案を進めている。

社会活動・その他

2020 年度に引き続き新型コロナウイルスによる肺炎禍が広がるなか、都内足立区などの保健所の支援を実施した。今年度は主に感染者情報の効率的な情報収集と処理を支えるデータ基盤構築を中心に支援を行った。

出版物等

査読付き論文

1. Kamada M, Hayashi H, Shiba K, Taguri M, Kondo N, Lee IM, Kawachi I. Large-scale fandom-based gamification intervention to increase physical activity: a quasi-experimental study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 54(1):181-188, 2022. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002770
2. Bauman AE, Kamada M, Reis RS, Troiano RP, Ding D, Milton K, Murphy N, Hallal PC. An evidence-based assessment of the impact of the Olympic Games on population levels of physical activity. *Lancet*. 398(10298), 456-464, 2021. doi:10.1016/S0140-6736(21)01165-X.
3. Tobías A, Casals M, Saez M, Kamada M, Kim Y. Impacts of ambient temperature and seasonal changes on sports injuries in Madrid, Spain: a time-series regression analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 7(4): e001205, 2021. DOI: 10.1136/bmjsem-2021-001205.
4. Sasaki N, Obikane E, Vedanthan R, Imamura K, Cuijpers P, Shimazu T, Kamada M, Kawakami N, Nishi D. Implementation Outcome Scales for Digital Mental Health (iOSDMH): scale development and cross-sectional study. *JMIR Formative Research*. 5(11):e24332, 2021. doi:10.2196/24332
5. Abe T, Okuyama K, Hamano T, Kamada M, Isomura M, Nabika T, Miyazaki R. Association between hilliness and walking speed in community-dwelling older Japanese adults: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*. 97:104510, 2021. doi:10.1016/j.archger.2021.104510
6. Saito Y, Tanaka A, Tajima T, Ito T, Aihara Y, Nakano K, Kamada M, Inoue S, Miyachi M, Lee IM, Oguma Y. A community-wide intervention to promote physical activity: A five-year quasi-experimental study. *Prev Med*. 150:106708, 2021. doi:10.1016/j.ypmed.2021.106708
7. Shiba K, Torres JM, Daoud A, Inoue K, Kanamori S, Tsuji T, Kamada M, Kondo K, Kawachi I. Estimating the impact of sustained social participation on depressive symptoms in older adults. *Epidemiology*. 32(6):886-895, 2021. doi: 10.1097/EDE.0000000000001395
8. 天笠志保, 荒神裕之, 鎌田真光, 福岡豊, 井上茂. 医療・健康分野におけるスマートフォンおよびウェアラブルデバイスをを用いた身体活動の評価：現状と今後の展望. *日本公衆衛生雑誌*. 68(9):585-596, 2021.
9. Masuda R, Lanier P, Peisner-Feinberg E, Hashimoto H. A Quasi-Experimental Study of the Effects of Pre-Kindergarten Education on Pediatric Asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 5; 18(19):10461. doi: 10.3390/ijerph181910461.
10. Kim H, Jeon B, Doetter L, Tamiya N, Hashimoto H. (2021). Same same but different? Comparing institutional performance in the long - term care systems of Japan and South Korea. *Social Policy & Administration*. 10.1111/spol.12761.

11. Kanamori, M., Hanazato, M., Takagi, D., Kondo, K., Ojima, T., Amemiya, A., & Kondo, N. (2021). Differences in depressive symptoms by rurality in Japan: A cross-sectional multilevel study using different aggregation units of municipalities and neighborhoods (JAGES). *International Journal of Health Geographies*, 20:42.
12. Nishio, M., Takagi, D., Shinozaki, T., & Kondo, N. (2021). Community social networks, individual social participation and dietary behavior among older Japanese adults: Examining mediation using nonlinear structural equation models for three-wave longitudinal data. *Preventive Medicine*, 149:106613.
13. Sasaki, Y., Shobugawa, Y., Nozaki, I., Takagi, D., Nagamine, Y., Funato, M., Chihara, Y., Shirakura, Y., Lwin, K. T., Zin, P. E., Bo, T. Z., Sone, T., Win, H. H. (2021). Rural-urban differences in the factors affecting depressive symptoms among older adults of two regions in Myanmar. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18:2818.
14. Sasaki, Y., Shobugawa, Y., Nozaki, I., Takagi, D., Nagamine, Y., Funato, M., Chihara, Y., Shirakura, Y., Lwin, K. T., Zin, P. E., Bo, T. Z., Sone, T., Win, H. H. (2021). Association between depressive symptoms and objective/subjective socioeconomic status among older adults of two regions in Myanmar. *PloS ONE*, 16:e0245489.

書籍

1. 高木大資 (2021). 社会ネットワークと社会的伝染. 稲葉陽二 (編), ソーシャル・キャピタルからみた人間関係: 社会関係資本の光と影 (pp. 64-80). 日本評論社.

臨床情報工学

教授

小山 博史

助教

香山 綾子

特任助教

斎藤 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果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. Lem WG, Kohyama-Koganeya A, Saito T, Oyama H. Effect of a Contact-based Educational Intervention Using Virtual Reality on the Public Stigma of Depression: A Randomized Controlled Pilot Study. JMIR Form Res (forthcoming). doi:10.2196/28072
2. Lem WG, Kohyama-Koganeya A, Saito T, Oyama H. Virtual reality-based anti-stigma (VRAS) application for depression stigma education. JMVR Vol 18. No.1, 2021.
3. Nagayo, Y., Saito, T., & Oyama, H. (2021). A Novel Suture Training System for Open Surgery Replicating Procedures Performed by Experts Using Augmented Reality. Journal of Medical Systems, 45(5), 1-9.
4. Nomura, S., Kin, T., Kunimatsu, A., Shojima, M., Watanebe, Y., Suzuki, Y., ... ,Oyama, H. & Saito, N. (2021). Registration Method Between Phase-Contrast Magnetic Resonance Angiography and Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography—A Preliminary Study. Journal of Medical Imaging and Health Informatics, 11(1), 33-39.
5. Koike, T., Kin, T., Tanaka, S., Sato, K., Uchida, T., Takeda, Y., ... ,Oyama, H. & Saito, N. (2021). Development of a New Image-Guided Neuronavigation System: Mixed-Reality Projection Mapping Is Accurate and Feasible. Operative Neurosurgery.
6. Koike, T., Kin, T., Tanaka, S., Takeda, Y., Uchikawa, H., Shiode, T., ... Oyama, H. &

Saito, N. (2021). Development of Innovative
Neurosurgical Operation Support Method
Using Mixed-Reality Computer Graphics.
World neurosurgery: X, 11, 100102.

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。

ジャーナル・クラブ

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

国際環境保健学 R セミナー

隔週火曜日、11:00-12:30

大学院生は、環境疫学分野のテキストや研究論文を読み、そこから学んだ内容から基礎的知識及び R 言語スキル及び応用を報告する。基礎的な方法から応用方法について共有し、議論することは、学生のリサーチプロジェクトを向上させる能力の発展につながる。

本分野で担当するすべての大学院講座、学位論文指導、セミナーは英語で行われる。

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 26 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. フィンランド自殺—環境要因(天気や大気汚染)短期的影響の推定——全国大規模観察研究
4. 気候予測を活用したアフリカ南部地域のマラリア早期警報システムの構築

出版物

1. Tobías A, Casals M, Saez M, Kamada M, Kim Y. Impacts of ambient temperature and seasonal changes on sports injuries in Madrid, Spain: a time-series regression analysis. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine* 2021;7:e001205.
2. Kim Y, Park EH, Ng CFS, Chung Y, Hashimoto K, Tashiro K, Hasunuma H, Doi M, Tamura K, Moriuchi H, Nishiwaki Y, Kim H, Yi S-M, Kim H, Hashizume M. Respiratory function declines in children with asthma associated with chemical species of fine particulate matter (PM_{2.5}) in Nagasaki, Japan. *Environ Health* 2021;20:110.
3. Tobías A, Hashizume M, Honda Y, Sera F, Ng CFS, Kim Y, Roye D, Chung Y, Dang TN, Kim H, Lee W, Íñiguez C, Vicedo-Cabrera A, et al. Geographical Variations of the Minimum Mortality Temperature at a Global Scale: A Multicountry Study. *Environmental Epidemiology* 2021;5:e169.
4. Madaniyazi L, Chung Y, Kim Y, Tobias A, Ng CFS, Seposo X, Guo Y, Honda Y, Gasparrini A, Armstrong B, Hashizume M. Seasonality of mortality under a changing climate: a time-series analysis of mortality in Japan between 1972 and 2015. *Environ Health Prev Med*. 2021;3:26-69.
5. Lee W, Ebi KL, Kim Y, Hashizume M, Honda Y, Hashimoto H, Choi HM, Choi M, Kim H. Heat-mortality risk and the population concentration of metropolitan areas in Japan: a nationwide time-series study. *International Journal of Epidemiology* 2021;50:602–612.
6. Yu J, Park J, Choi T, Hashizume M, Kim Y, Honda Y, Chung Y. Nonparametric Bayesian functional meta-regression: applications in environmental epidemiology. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics* 2021;26: 45–70.

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

平林 真衣

特任助教

柴田 大作

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

AI技術が実用レベルに発展したことで、根本的な産業構造の転換が迫られています。また、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ます。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）技術とを基軸とする合理的、効率的な社会運営が必要不可欠と考えます。本講座は、2018年に東京大学医学部附属病院 企画情報運営部（医学系研究科医療情報学分野）を協力講座として開設され、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進めています。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ことを目指しております。

教育

学内外の学生を対象に、本領域の研究者を養成するための活動を進めてきました。令和3年度は、東京大学医学部4年次（M2）の医療情報学講義、大学院医学系研究科公共健康医学専攻（School of Public Health, SPH）専門職修士課程学生の講義、社会人を対象とする医療 RWD 人材育成事業（東京大学）の講義を担当し、医療情報学を基礎とする AI 関連技術の講義を行ってきました。また、医学系研究科社会医学専攻、生殖・発達・加齢医学専攻（発達発育学）の博士課程学生に個別に研究指導を行ってきました。

研究

1. 医療のための自然言語処理技術開発

患者さんに関する重要な情報である症状や臨床所見、また、これらと治療行為との関係は、検査値等とは異なりカルテに自由記載されます。このようなテキストの情報を構造化して分析可能とすることで、新しい臨床医学的な発見や医

療安全に貢献することが期待されます。テキスト情報を構造化する自然言語処理技術の開発には、対象テキストと興味のある情報（症状や所見など）に注釈をつけたアノテーション付きテキストコーパスが必要となります。本講座では、厚生労働省の指定難病の症例報告テキストを対象として、患者さんの臨床的な状態を示す表現や、行われた治療行為の表現などに、一貫性を持って網羅的にアノテートした症例報告コーパスの開発を進めております。アノテート情報を利用することで患者さんの病名や、どの部位にどのような症状があるか（ないか）、軽症であるか重症であるか、また、行われた治療行為との関係があるか、退院時の転帰はどうかなどの情報をテキストから抽出して分析ができるようになります。また、このアノテーション情報を精度良く再現する機械学習モデルの開発も並行して進めております。このように、カルテを始めとする臨床分野のテキストを詳細な構造化データとするための、自然言語処理技術の開発を行っております。

2. 腎臓病理診断の支援に向けた研究

ディープニューラルネットワークの発展により、医療画像を対象とする AI 開発研究は広く行われるようになりました。これまで、厚生労働科学研究費補助金を受け、多施設共同のもと、画像サイズの大きなデジタル病理スライド（Whole Slide Image）から微小な糸球体を検出する技術開発や、検出した糸球体の病理所見を分類する研究を行ってきました。2020 年度はこの研究を更に発展させ、開発した技術の複数施設間での相互適用性の評価や、糸球体の病変面積を定量化する技術開発を進めました。病変面積を精密に定量化することができれば、病理画像に基づいて腎機能の予後を予測することや、病理所見の新しい解釈に繋がる可能性があります。

社会活動

- 各種講演会で講演を行い、医療分野における ICT の課題や AI を活用するための課題を述べてきた。
- 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。
- がんゲノム医療中核拠点病院のワーキンググループ（RPWG）委員として、臨床情報の収集や情報システムの構築について議論を行ってきた。
- 標準病名マスタ作業班として、電子カルテに登録する病名の標準化を進めてきた。

出版物等

原著論文

1. Kawazoe Y, Shibata D, Shinohara E, Aramaki E, Ohe K. A clinical specific BERT developed using a huge Japanese clinical text corpus. PLoS One. 2021 Nov 9;16(11): e0259763.
2. Seki T, Kawazoe Y, Ohe K. Machine learning-based prediction of in-hospital mortality using admission laboratory data: A retrospective, single-site study using electronic health record data. PLoS ONE. 2021;16(2): e0246640.
3. Ma X, Imai T, Shinohara E, Kasai S, Kato K, Kagawa R, Ohe K. EHR2CCAS: A framework for mapping EHR to disease knowledge presenting causal chain of disorders – chronic kidney disease example. J Biomed Inform. 2021 Mar; 115:103692.
4. 柿本 大輔, 平林（宮部） 真衣, 荒牧 英治, 吉野 孝: RumorFinder: 情報真偽確認促進システムの一般公開とその利用評価, 情報処

理学会論文誌, Vol.62, No.1, pp.193-203 (2021).

5. 梅本 美月, 吉野 孝, 平林 (宮部) 真衣. Web ページに含まれる流言情報への気づきを与える提示方法の検討, 情報処理学会論文誌, Vol.62, No.1, pp.183-192 (2021).
6. 吉野 孝, 森田 真季, 平林 (宮部) 真衣. 「おいしさ」情報提示による飲食店検索システムの開発と評価, 情報処理学会論文誌, Vol.62, No.1, pp.160-170 (2021).

会議

1. Ishii, Futoshi, Reiko Hayashi, Emiko Shinohara, Motomi Beppu. Application of Network Analysis to Multiple Causes of Death Data in Japan. The 29th International Population Conference (IPC2021), International Union for the Scientific Study of Population (IUSSP), Dec. 9, 2021.
2. 篠原 恵美子, 別府 志海, 林 玲子, 石井 太. 死亡個票における「死亡の原因」欄の記載文字列の分析. 41 回医療情報学連合大会, 2021 年 11 月 20 日.
3. 柴田 大作, 河添 悦昌, 篠原 恵美子, 嶋本 公德. 詳細なアノテーション基準に基づく症例報告コーパスからの固有表現及び関係の抽出精度. 第 41 回医療情報学連合大会, 2021 年 11 月 19 日.
4. 河添 悦昌, 篠原 恵美子. 患者状態に関する網羅的なアノテーション基準と FHIR Condition リソースとのマッピングの検討. 第 41 回医療情報学連合大会, 2021 年 11 月 19 日.
5. 河添 悦昌, 篠原 恵美子. 希少・難治性疾患を対象とした症例報告テキストコーパスの構築. 第 41 回医療情報学連合大会, 2021 年 11 月 19 日.
6. 青木 美和, 横田 慎一郎, 遠藤 美代子, 篠原 恵美子, 大江 和彦. 植込型補助人工心臓装着患者のケア可視化のための外来看護記録の自然言語処理による分析. 第 22 回日本医療情報学会看護学術大会, 2021 年 7 月 31 日.

7. 篠原 恵美子, 河添 悦昌, 柴田 大作, 嶋本 公德, 関 倫久. 医療テキストに対する網羅的な所見アノテーションのためのアノテーション基準の構築. 第 25 回日本医療情報学春季学術大会, 2021 年 6 月 11 日.
8. 林 玲子, 別府 志海, 石井 太, 篠原 恵美子. 日本における複合死因の分析. 日本人口学会第 73 回大会, 2021 年 6 月 6 日.
9. 嶋本 公德, 中村 一成, 山口 亮平, 堂本 裕加子, 河添 悦昌, 塚本 達雄, 大江 和彦. 腎生検病理画像からの糸球体自動検出における 2 施設間の精度比較. 第 10 回日本医療情報学会「医用人工知能研究会」人工知能学会「医用人工知能研究会」(SIG-AIMED)合同研究会. 2021 年 5 月 7 日

解説・総説

1. 河添 悦昌. AI による腎生検病理画像の診断補助に向けた取り組み. 先進医療 N A V I G A T O R 医療と AI 最前線.
2. 河添 悦昌. 腎病理 WSI を対象とした Deep Neural Network による画像認識. 科学評論社 第 13 巻第 4 号.

講演

1. 河添 悦昌. 腎生検病理画像の診断補助を例とした医療画像に対する Deep Learning 技術の応用. AI 技術とリウマチ学の接点を醸成する医学教育事業 教育シンポジウム, 2021 年 6 月 13 日. (招待講演)
2. 河添 悦昌. 腎病理 WSI を対象とした Deep Neural Network による画像認識. 第 56 回日本小児腎臓病学会 教育講演, 2021 年 7 月 9 日. (招待講演)

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, 辻麻理子, 瀧上綾子

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。

教育

協力講座とともに、公開講座である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：計 18 回）を推進する。本プログラムは、医療経済学（医療介護の財政、薬事保険制度、病

院等の会計、費用対効果評価、ミクロ経済学など）とデータサイエンス（医療ビッグデータ、ベイズ統計・マルコフ連鎖モンテカルロ法、ソフトウェア解析、実習など）、研究倫理に関わる講義も含む構成となっている。

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) 疾病や財政の負担の研究として、慢性疼痛や健康行動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。

さらに、医療経済系のビッグデータ（The Tokyo University Health Economy Big Data: TheBD）と AI などを用いたデータサイエンスによる医療技術評価（HTA）や疾病予防の予測モデル事業も実施している。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している。

出版物等

1. Shohei Okazaki, Kei Shibuya, Yuhei Miyasaka, Hidemasa Kawamura, Tomoyuki Takura, Tatsuya Ohno. Cost-Effectiveness of Carbon-Ion Radiotherapy versus Stereotactic Body Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Science*. 2012; 113(2): 674-683. doi: 10.1111/cas.15216.
2. Tomoyuki Takura, Keiko Goto, Asao Honda. Development of a predictive model for integrated medical and long-term care resource consumption based on health behaviour: application of healthcare big data of patients with circulatory diseases. *BMC medicine*. 2021;19(1):15. doi: 10.1186/s12916-020-01874-6.
3. Tomoyuki Takura, Akira Yuasa, Naohiro Yonemot, Sven Demiya, Hiroyuki Matsuda, Nozomi Ebata, Koichi Fujii, Muneaki Ishijima. Cost-effectiveness analysis of the treatment strategies with or without opioid medications in surgery-eligible patients with osteoarthritis in Japan. *Pharmaco Economics - Open*. 2021;6(1):33-45. doi: 10.1007/s41669-021-00292-5.
4. Tomoyuki Takura, Study Group: Research on Appropriate Medical Treatment Prices for Foreigners Visiting Japan. Preliminary Examination of an Appropriate Price Calculation Method and Medical Treatment Costs for Foreign Visitors in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(11):5837. doi: 10.3390/ijerph18115837.
5. Tomoyuki Takura, Hiroyoshi Yokoi, Nobuhiro Tanaka, Naoya Matsumoto, Eri Yoshida, Tomoaki Nakata, J-CONCIOUS Investigators. Health economics-based verification of functional myocardial ischemia evaluation of stable coronary artery disease in Japan: A long-term longitudinal study using propensity score matching. *J Nucl Cardiol*. 2021. In press. doi: 10.1007/s12350-020-02502-9.
6. Kaname Ueda, Tomoyuki Takura, Shinji Fujikoshi, Juliana Meyers, Saurabh P Nagar, Hiroyuki Enomoto. Long-Term Pain Management and Health Care Resource Use Among an Employed Population in Japan with Knee Osteoarthritis Combined with Low Back Pain. *Pain Med*. 2021; 22(12):3041-3050. doi: 10.1093/pm/pnaa424.
7. Tomoyuki Takura. The Economic Aspects of Medical Big Data. *CANCER SCIENCE*. 2021;112(11):147-147.
8. Shiro Imagama, Hideki Murakami, Takashi Kaito, Yukihiro Matsuyama, Toshihiko Yamashita, Mamoru Kawakami, Kazuhisa Takahashi, Munehito Yoshida, 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, Kazuo Yonenobu, Tomoyuki Takura, Joji Mochida, Project Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research (JSSR). Impact of background factors on outcomes of pharmacological therapy for chronic low back pain: A nationwide multicenter prospective study. *J Orthop Sci*. 2021; 26(1):92-102. doi: 10.1016/j.jos.2020.02.003.
9. Gen Inoue, Takashi Kaito, Yukihiro Matsuyama, Toshihiko Yamashita, Mamoru Kawakami, Kazuhisa Takahashi, Munehito Yoshida, Shiro Imagama, Seiji Ohtori, Toshihiko Taguchi, Hirotaka Haro, Hiroshi Taneichi, Masashi Yamazaki,

- Kotaro Nishida, Hiroshi Yamada, Daijiro Kabata, Ayumi Shintani, Motoki Iwasaki, Manabu Ito, Naohisa Miyakoshi, Hideki Murakami, Kazuo Yonenobu, Tomoyuki Takura, Joji Mochida. Comparison of the Effectiveness of Pharmacological Treatments for Patients with Chronic Low Back Pain: A Nationwide, Multicenter Study in Japan. 2021;5(4):252-263. doi: 10.22603/ssrr.2020-0083.
10. 田倉智之. "インフォームド・コンセントと医療経済". 標準的医療説明ーインフォームド・コンセントの最前線 (蝶名林直彦編集). 東京. 医学書院; pp.22-25. 2021
 11. 田倉智之. "医療の価値と価格ー選択と決定の時代へ". 東京. 医学書院; pp.0-266. 2021
 12. 田倉智之, 横井宏佳, 中田智明. 医療経済学評価と各種画像診断について. 心臓核医学. Vol.24 No.1, pp.26-28. 2021
 13. 中田智明, 田倉智之, 横井宏佳. 慢性安定冠動脈疾患におけるPCIの予後からみた医療経済効果の検証: 我が国の EBM 構築を目指す J-CONIOUS. 心臓核医学. Vol.24 No.1, pp.29-31. 2021
 14. 田倉智之, 市丸直嗣. 腎臓移植医療におけるマージナルドナーの医療経済評価. 日本臨床腎移植学会誌. Vol.9 No.2, pp.159-162. 2021
 15. 深澤瑞也, 竜崎崇和, 亀井大悟, 川合 徹, 川西秀樹, 菅野義彦, 篠田俊雄, 土谷 健, 友利浩司, 長谷川 毅, 本間 崇, 矢内 充, 脇野 修, 村上 淳, 米川元樹, 田倉智之, 中元秀友. 血液透析用カテーテル挿入手技に係る実態調査. 日本透析医学会誌. Vol.54 No.2, pp.57-60. 2021
 16. 田倉智之. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2021 改訂版), 医療経済的評価. 日本循環器学会/日本心臓リハビリテーション学会合同ガイドライン. pp.122-123. 2021
 17. 田倉智之. 指定難病患者データベースと疫学. 腎と透析. Vol.91 No.1, pp.21-27. 2021
 18. 田倉智之. 医療のグローバル化とその課題_国際診療の社会経済. 整形・災害外科. Vol.64 No.3, pp.341-347. 2021

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

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、日本臓器製薬株式会社、あゆみ製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、中外製薬株式会社、SOMPOホールディングス株式会社、ニューベシブジャパン株式会社、一般社団法人医療データサイエンティスト医療AI機器開発機構、MS&ADインターリスク総研株式会社、株式会社イノテック、一般財団法人日本予防医学協会、株式会社ディー・エヌ・エー、合同会社イブキの12企業の寄付金により、22世紀医療センターにて運営する寄付講座で、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いる。現在、治療指針が確立されていない多くの運動器疼痛の診断・治療アルゴリズムの体系化を行い、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

講座概要

厚生労働省が公表している「国民生活基礎調査」や「業務上疾病発生状況等調査」では、長年に亘り運動器に関わる問題、特に腰痛や関節痛は国民の訴える愁訴および仕事を休む原因として上位に位置づけられており、腰痛や関節痛を主とする運動器疼痛は、有訴率が高く社会的損失も大きい問

題といえる。運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座は、有病率の高い運動器疼痛を熟知し、集学的臨床研究を主導する中核となるべく開講した。

目的の達成のため、当講座では整形外科・脊椎外科、リハビリテーション科と密に連携し、広範囲な疫学的調査をもとに、運動器疼痛の治療方針と予後決定に寄与する危険因子を同定する。また得られた危険因子を元に診断ツール/アルゴリズムと、それに連結した予防・治療プログラムを開発・提案する。上述した活動を通して臨床データの収集と分析を行ない、運動器疼痛を主とする慢性疼痛の診断/予防/治療を体系化する。

研究および今後の展望

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

- Okada S, Oka H, Iwasaki H, Tsutsui S, Yamada H. New diagnostic support tool for lumbosacral foraminal stenosis using radiographs of the lumbar spine. *J Clin Neurosci*. 2022 Feb;96:8-11. doi: 10.1016/j.jocn.2021.12.009. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34953440.
- Yamada K, Fujii T, Kubota Y, Wakaizumi K, Oka H, Matsudaira KO. Negative effect of anger on chronic pain intensity is modified by multiple mood states other than anger: A large population-based cross-sectional study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2021 Aug 12;roab035. doi: 10.1093/mr/roab035. Epub ahead of print. PMID: 34910207.
- Horii C, Iidaka T, Muraki S, Oka H, Asai Y, Tsutsui S, Hashizume H, Yamada H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Oshima Y, Tanaka S, Yoshimura N. The cumulative incidence of and risk factors for morphometric severe vertebral fractures in Japanese men and women: the ROAD study third and fourth surveys. *Osteoporos Int*. 2022 Apr;33(4):889-899. doi: 10.1007/s00198-021-06143-7. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797391.
- Teraguchi M, Hashizume H, Oka H, Cheung JPY, Samartzis D, Tamai H, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H. Detailed Subphenotyping of Lumbar Modic Changes and Their Association with Low Back Pain in a Large Population-Based Study: The Wakayama Spine Study. *Pain Ther*. 2022 Mar;11(1):57-71. doi: 10.1007/s40122-021-00337-x. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34782999; PMCID: PMC8861214.
- Hira K, Nagata K, Hashizume H, Asai Y, Oka H, Tsutsui S, Takami M, Iwasaki H, Muraki S, Akune T, Iidaka T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M, Tanaka S, Yoshimura N, Yamada H. Relationship of sagittal spinal alignment with low back pain and physical performance in the general population. *Sci Rep*. 2021 Oct 18;11(1):20604. doi: 10.1038/s41598-021-00116-w. PMID: 34663811; PMCID: PMC8523667.
- Anan T, Kajiki S, Oka H, Fujii T, Kawamata K, Mori K, Matsudaira K. Effects of an Artificial Intelligence-Assisted Health Program on Workers With Neck/Shoulder Pain/Stiffness and Low Back Pain: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021 Sep 24;9(9):e27535. doi: 10.2196/27535. PMID: 34559054; PMCID: PMC8501409.
- Nishizawa A; PO, Katsuhira J, Watanabe M, Oka H, Matsudaira K. A simple method for estimating the intervertebral disc compressive force based on the posture

- analysis of community-dwelling older adults. *J Phys Ther Sci*. 2021 May;33(5):423-428. doi: 10.1589/jpts.33.423. Epub 2021 May 15. PMID: 34083882; PMCID: PMC8165360.
8. Ishii K, Oka H, Honda Y, Oguro D, Konno Y, Kumeta K, Nishihara S, Matsuyama H, Kaneko I, Takeuchi Y, Watanabe Y, Kawano H, Ogata N. Accuracy and reliability of a smartphone application for measuring the knee joint angle. *J Phys Ther Sci*. 2021 May;33(5):417-422. doi: 10.1589/jpts.33.417. Epub 2021 May 15. PMID: 34083881; PMCID: PMC8165359.
9. Yoshimoto T, Fujii T, Oka H, Kasahara S, Kawamata K, Matsudaira K. Pain Status and Its Association with Physical Activity, Psychological Stress, and Telework among Japanese Workers with Pain during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 24;18(11):5595. doi: 10.3390/ijerph18115595. PMID: 34073863; PMCID: PMC8197253.
10. Otsuka Y, Iidaka T, Horii C, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Izumo T, Rogi T, Shibata H, Tanaka S, Yoshimura N. Dietary Intake of Vitamin E and Fats Associated with Sarcopenia in Community-Dwelling Older Japanese People: A Cross-Sectional Study from the Fifth Survey of the ROAD Study. *Nutrients*. 2021 May 20;13(5):1730. doi: 10.3390/nu13051730. PMID: 34065253; PMCID: PMC8161000.
11. Kasahara S, Niwa SI, Matsudaira K, Sato N, Oka H, Fujii T, Konno SI, Kikuchi SI, Yamada Y. High Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Scale Scores Among Patients with Persistent Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Pain Physician*. 2021 May;24(3):E299-E307. PMID: 33988951.
12. Nagata K, Nakamoto H, Kato S, Takeshita Y, Kawamura N, Ono T, Higashikawa A, Fukushima M, Azuma S, Hara N, Oka H, Matsudaira K, Tanaka S, Oshima Y. Minimum clinically important change for outcome scores among patients aged 75 or over undergoing lumbar spine surgery. *Eur Spine J*. 2021 May;30(5):1226-1234. doi: 10.1007/s00586-021-06815-2. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33743055.
13. Taniguchi T, Harada T, Iidaka T, Hashizume H, Taniguchi W, Oka H, Asai Y, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshida M, Tanaka S, Yamada H, Yoshimura N. Prevalence and associated factors of pistol grip deformity in Japanese local residents. *Sci Rep*. 2021 Mar 16;11(1):6025. doi: 10.1038/s41598-021-85521-x. PMID: 33727622; PMCID: PMC7966377.
14. Tonosu J, Oka H, Watanabe K, Abe H, Higashikawa A, Kawai T, Yamada K, Nakarai H, Tanaka S, Matsudaira K. Characteristics of the spinopelvic parameters of patients with sacroiliac joint pain. *Sci Rep*. 2021 Mar 4;11(1):5189. doi: 10.1038/s41598-021-84737-1. PMID: 33664386; PMCID: PMC7970840.
15. Doi T, Ohtomo N, Oguchi F, Tozawa K, Nakarai H, Nakajima K, Sakamoto R, Okamoto N, Nakamoto H, Kato S, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Oka H, Matsudaira K, Tanaka S, Oshima Y. Association Between Deep Posterior Cervical Paraspinal Muscle Morphology and Clinical Features in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *Global Spine J*. 2021 Jan 28;2192568221989655. doi: 10.1177/2192568221989655. Epub ahead of print. PMID: 33504203.

16. Inanami H, Iwai H, Kato S, Takano Y, Yuzawa Y, Yanagisawa K, Kaneko T, Segawa T, Matsudaira K, Oka H, Oshina M, Fukushima M, Saiki F, Oshima Y. Partial Resection of Spinous Process for the Elderly Patients with Thoraco-Lumbar Kyphosis: Technical Report. *Medicina* (Kaunas). 2021 Jan 21;57(2):87. doi: 10.3390/medicina57020087. PMID: 33494142; PMCID: PMC7909842.
17. Kozaki T, Hashizume H, Nishiyama D, Iwasaki H, Tsutsui S, Takami M, Yukawa Y, Minamide A, Taniguchi T, Nagata K, Fukui D, Tamai H, Taiji R, Murata S, Oka H, Yamada H. Adjacent segment disease on hip joint as a complication of spinal fusion surgery including sacroiliac joint fixation. *Eur Spine J*. 2021 May;30(5):1314-1319. doi: 10.1007/s00586-020-06700-4. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389138.
18. Oshima Y, Nagata K, Nakamoto H, Sakamoto R, Takeshita Y, Ohtomo N, Kawamura N, Iizuka M, Ono T, Nakajima K, Higashikawa A, Yoshimoto T, Fujii T, Tanaka S, Oka H, Matsudaira K. Validity of the Japanese core outcome measures index (COMI)-neck for cervical spine surgery: a prospective cohort study. *Eur Spine J*. 2021 Feb;30(2):402-409. doi: 10.1007/s00586-020-06657-4. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33211189.
19. Mera Y, Teraguchi M, Hashizume H, Oka H, Muraki S, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Tamai H, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H. Association between types of Modic changes in the lumbar region and low back pain in a large cohort: the Wakayama spine study. *Eur Spine J*. 2021 Apr;30(4):1011-1017. doi: 10.1007/s00586-020-06618-x. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33037486.
20. Jinnouchi H, Matsudaira K, Kitamura A, Kakihana H, Oka H, Hayama-Terada M, Yamagishi K, Kiyama M, Iso H; CIRCS Investigators. Effects of brief self-exercise education on the management of chronic low back pain: A community-based, randomized, parallel-group pragmatic trial. *Mod Rheumatol*. 2021 Jul;31(4):890-898. doi: 10.1080/14397595.2020.1823603. Epub 2020 Oct 9. PMID: 32930621.
21. Ono K, Ohashi S, Oka H, Kadono Y, Yasui T, Matsumoto T, Omata Y, Tanaka S. Evaluations of daily teriparatide using finite-element analysis over 12 months in rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab*. 2021 Mar;39(2):270-277. doi: 10.1007/s00774-020-01146-6. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886175.

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月に本寄付講座が設立された。現在、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、株式会社ミキハウスから支援を受け、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。なお特任助教の寺島は2021年9月30日をもって退任した。

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、がん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。現在我々は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)。最近、単一細胞 RNA シーケンシング解析により、破骨細胞が形成される仕組みを 1 細胞レベルで解き明かすことに成功した。破骨細胞分化は多段階の分化ステップに分類でき、各ステップが遺伝子レベルで精密に制御を受けていることが判明した。さらに転写調節因子 *Cited2* が、細胞周期の停止を促すことで破骨細胞の最終分化を制御することを見出

した。破骨細胞分化の全経路を網羅したシングルセル解析データは、破骨細胞を標的とした治療開発に有用なリソースとして大いに資すると期待できる (Tsukasaki et al, *Nat Metab*, 2020)。

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、可溶型 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。可溶型 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型 RANKL の特異機能が明らかとなった

(Asano et al, *Nat Metab*, 2019; Okamoto, *J Bone Miner Metab*, 2021)。ヒトにおいても血清中の可溶型 RANKL の濃度が、乳がんの骨転移成立と関連することが報告されており、可溶型 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。

RANKL のデコイ受容体 osteoprotegerin (OPG) は、RANKL シグナルの阻害因子として働き、骨代謝、胸腺、腸管 M 細胞分化を制御する。また OPG は可溶性タンパク質であり、可溶型 RANKL と同様に血中にも存在する。我々は、骨芽細胞、胸腺上皮細胞、腸管上皮細胞特異的に OPG を欠損したマウスの解析から、骨代謝、胸腺、腸管 M 細胞の制御は、血中を循環する OPG ではなく、それぞれ骨、胸腺、腸管の各組織で局所的に産生される OPG が重要であることを明らかにした。本研究によって、改めて RANKL/RANK システムの局所制御の重要性が明らかとなった (Tsukasaki et al, *Cell Rep*, 2020)。

現在、RANKL に対する中和抗体デノスマブは、骨粗鬆症や多発性骨髄腫およびがん骨転移による骨病変体の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) 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、2000 年代初頭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かった。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. Mikhail M Kostik, Maria A Makhova, Alexei S Maletin, Shama M Magomedova, Lybov S Sorokina, Masayuki Tsukasaki, Kazuo Okamoto, Hiroshi Takayanagi, Dmitriy S Vasiliev, Darya I Kozlova, Alexander Yu Mushkin. Cytokine profile in patients with chronic non-bacterial osteomyelitis, juvenile idiopathic arthritis, and insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine*, 143: 155521, 2021
2. Komatsu N, Win S, Yan M, Huynh N C-N, Sawa S, Tsukasaki M, Terashima A, Pluemsakunthai W, Kollias G, Nakashima T, Takayanagi H. Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis. *J Clin Invest*. 131: e143060, 2021
3. Kazuo Okamoto. Role of RANKL in cancer development and metastasis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39: 71-81, 2021

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

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、小山雄広、藤原隆行、中尾貴祐、
藤田寛奈、新保麻衣、越野沙織

特任研究員

秋山雅哉、柴田寿一、竹永智美

ホームページ <http://www.ut-radiology.umin.jp/division/cdrpm.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。当講座は教員12名と特任研究員3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70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) Aoyama G, Zhao L, Zhao S, Xue X, Zhong Y, Yamauchi H, Tsukihara H, Maeda E, et al. Automatic Aortic Valve Cusps

Segmentation from CT Images Based on the Cascading Multiple Deep Neural Networks. *Journal of Imaging* 2022;8(1):11.

- 2) Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, et al. Three-Dimensional Visualization of Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling in Mice. *Circulation* 2021;144(17):1452-1455.
- 3) Goo HW, Siripornpitak S, Chen SJ, Lilyasari O, Zhong YM, Latiff HA, Maeda E, et al. Pediatric Cardiothoracic CT Guideline Provided by the Asian Society of Cardiovascular Imaging Congenital Heart Disease Study Group: Part 2. Contemporary Clinical Applications. *Korean J Radiol* 2021 Aug;22(8):1397-1415.
- 4) Goto K, Minatsuki S, Fujita K, Takeda N, Hatano M, Komuro I. Two Siblings With Peripheral Pulmonary Arterial Stenosis: Pulmonary Angiography of Advanced and Early Stages. *Chest* 2022;161(2):e75-e80.
- 5) Han C, Rundo L, Murao K, Noguchi T, Shimahara Y, Milacski ZÁ, Koshino S, et al. MADGAN: Unsupervised medical anomaly detection GAN using multiple adjacent brain MRI slice reconstruction. *BMC Bioinformatics* 2021;22(2):1-20.
- 6) Hatano M, Jimba T, Fujiwara T, Tsuji M, Bujo C, Ishida J, et al. Late-onset right ventricular failure after continuous-flow left ventricular assist device implantation: case presentation and review of the literature. *J Cardiol* 2021.
- 7) Hiroyuki KMT, Masaatsu A, Cristiano B, Rosa C, Jon G, Naoto H, et al. First results of undersea muography with the Tokyo-

- Bay Seafloor Hyper-Kilometric Submarine Deep Detector. Scientific reports 2021; 11(1):1-13.
- 8) Ishizuka M, Harada M, Nomura S, Ko T, Ikeda Y, Guo J, Bujo S, Yanagisawa-Murakami H, Satoh M, Yamada S, Kumaga H, Motozawa Y, Hara H, Fujiwara T, et al. Author Correction: CXCR7 ameliorates myocardial infarction as a β -arrestin-biased receptor. Scientific Reports 2021;11(1):1-3.
- 9) Kamio S, Kubo T, Koshino S, Abe O. Successful transcatheter arterial embolization for pseudoaneurysm of the deep femoral artery in a patient with presumptive ACTA2-related vasculopathy. Radiology Case Reports 2021;16(12):3652-3654.
- 10) Ko T, Nomura S, Fujita K, Yamada S, Zhang B, Hatsuse S, et al. Cardiac Fibroblasts Are Critically Involved in the Development of Heart Failure by Inducing Cardiomyocyte Senescence. Circulation 2021;144(Suppl_1):A9339-A9339.
- 11) Miki S, Nakao T, Nomura Y, Okimoto N, Nyunoya K, Nakamura Y, et al. Computer-aided detection of cerebral aneurysms with magnetic resonance angiography: usefulness of volume rendering to display lesion candidates. Japanese Journal of Radiology 2021;39(7):652-658.
- 12) Miki S, Nomura Y, Hayashi N, Hanaoka S, Maeda E, Yoshikawa T, et al. Prospective study of spatial distribution of missed lung nodules by readers in CT lung screening using computer-assisted detection. Acad Radiol 2021;28(5):647-654.
- 13) Nakamura Y, Hanaoka S, Nomura Y, Nakao T, Miki S, Watadani T, et al. Automatic detection of actionable radiology reports using bidirectional encoder representations from transformers. BMC Medical Informatics and Decision Making 2021;21(1):1-19.
- 14) Nakao T, Hanaoka S, Nomura Y, Murata M, Takenaga T, Miki S, et al. Unsupervised deep anomaly detection in chest radiographs. J Digital Imaging 2021;34(2):418-427.
- 15) Nakayama A, Kodera S, Morita H, Fujiwara T, Takeda N, Komuro I. Cost-Effectiveness of Management for Hospitalized Patients Gender Difference Between Female and Male Cardiologists. International Heart Journal 2022;63(2):264-270.
- 16) Nomura Y, Hanaoka S, Nakao T, Hayashi N, Yoshikawa T, Miki S, et al. Performance changes due to differences in training data for cerebral aneurysm detection in head MR angiography images. Japanese Journal of Radiology 2021;39(11):1039-1048.
- 17) Nomura Y, Hanaoka S, Takenaga T, Nakao T, Shibata H, Miki S, et al. Preliminary study of generalized semiautomatic segmentation for 3D voxel labeling of lesions based on deep learning. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 2021;16(11):1901-1913.
- 18) Shibata H, Hanaoka S, Nomura Y, Nakao T, Sato I, Sato D, et al. Versatile anomaly

- detection method for medical images with semi-supervised flow-based generative models. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2021; 16(12):2261-2267.
- 19) Shohji T, Kuriyama K, Yanano N, Maeda E, Katoh Y. Simple Method of Measuring SSDE for Head CT: Facilitating PRE-CT Scan Dose Calculation Using Specialized Head Scan Band. *Radiat Prot Dosimet* 2021;197(1):1-11.
 - 20) Suto A, Ueha R, Ogura T, Maeda E, Tatebayashi M, Shimada D, et al. Swallowing computed tomography and virtual reality as novel imaging modalities for the diagnosis of clicking larynx: Two case reports. *Auris Nasus Larynx* 2022.
 - 21) Suzuki T, Hirose K, Tabei F, Sugishita Y, Oka T, Ishii S, Fujiwara T, et al. An Autopsy Case of Pulmonary Veno-Occlusive Disease Complicated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Severe Pulmonary Hypertension. *International Heart Journal* 2021;62(5):1186-1190.
 - 22) Suzuki K, Otsuka Y, Nomura Y, Kumamaru KK, Kuwatsuru R, Aoki S. Development and Validation of a Modified Three-Dimensional U-Net Deep-Learning Model for Automated Detection of Lung Nodules on Chest CT Images From the Lung Image Database Consortium and Japanese Datasets. *Acad Radiol* 2022 February 2022;29:S11-S17.
 - 23) Takenaga T, Hanaoka S, Nomura Y, Nakao T, Shibata H, Miki S, et al. Multichannel three-dimensional fully convolutional residual network-based focal liver lesion detection and classification in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *International journal of computer assisted radiology and surgery* 2021;16(9):1527-1536.
 - 24) Yamada S, Ko T, Hatsuse S, Nomura S, Zhang B, Dai Z, Inoue S, Kubota M, Sawami K, Yamada T, Sassa T, Katagiri M, Fujita K. Spatiotemporal single-cell analysis reveals critical roles of mechanosensing genes at the border zone in remodeling after myocardial infarction. 2021.
 - 25) Yoshikawa M, Asaba K, Nakayama T. Causal effect of atrial fibrillation/flutter on chronic kidney disease: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *PloS one* 2021;16(12):e0261020.
 - 26) Yoshikawa M, Asaba K. Educational attainment decreases the risk of COVID-19 severity in the European population: A two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in public health* 2021:510.
 - 27) Yoshikawa M, Asaba K, Nakayama T. Estimating causal effects of atherogenic lipid-related traits on COVID-19 susceptibility and severity using a two-sample Mendelian randomization approach. *BMC medical genomics* 2021;14(1):1-9.

再生医療・細胞治療研究講座

特任准教授

常 徳華

研究員

玄 俊峰、小林 正樹、木田 克彦、張 健

事務補佐員

梶原 紀子

講座概要

再生医療・細胞治療研究講座は再生医療の実用化技術である 3D 間葉系幹細胞 (MSCs) の大量培養と MSCs に関する画像診断の開発などを推進する目的として、2021 年に設置されました。

MSCs とは生体内に存在する体性幹細胞の一つで、中胚葉に由来する組織であり、骨、軟骨、心筋細胞などに分化能をもつ細胞です。MSC 培養において、付着細胞 (2D) と浮遊細胞 (3D) の 2 種類に分類されており、2D 培養より 3D 培養の方が優れていることが報告されています。本講座では、株式会社日産化学が開発した足場材 Cellhesion®を用い、品質の高い MSCs の大量培養の技術開発を行うことを目指しています。

近年、培養細胞を用いた創薬研究などにおけるその再現性、信頼性と的確性を担保するために、細胞品質評価が必要となってきます。MSCs はマーカーとして CD105, CD73, CD90 などを持っていると定義されていますが、これらのマーカーが発現していても増殖する細胞かどうかなどの品質の良さは判断できないため、MSCs の品質評価法が重要であります。また、MSCs は由来組織やドナーなどの間での差も大きく、若い継代数であっても細胞増殖せず継代できない場合もあります。どの段階でその培養を中断するかは、作業者の判

断にゆだねられているのが現状です。本講座では、株式会社ニコンの細胞画像診断技術を用い、MSC 3D 大量培養中細胞品質評価を行う予定です。

研究内容

品質の高い MSCs の 3D 大量培養と画像診断技術の実用化にむけて研究及び開発などを行い、特殊技術の習得を目的とした人材育成において、多くの技術者を養成することも本講座の大切な役割です。

日産化学が再生医療分野において開発した MSC 培養用足場材「FCeM Cellhesion-MS」で培養した MSCs は、従来の 2D 培養された細胞に比べ約 7 倍の抗炎症作用を示しており、様々な疾患の治療への応用が期待されています。令和 3 年度では、2D と 3D 培養された MSCs の増殖能を測定し、血管新生因子などに関する分泌因子を解析しました。3D より 2D の方が細胞増殖能は高いですが、3D 培養の方が抗炎症や血管新生因子の増加が認められました。分化能はいずれの培養条件でも認められました。今後、3D 細胞培養での細胞画像診断技術の実用化に向けて研究及び開発を行い、In vivo で 3D 培養された MSC 移植の効果を評価することを行います。

今後の展望

MSCs の 3D 大量培養と 3D に関する画像診断技術などの臨床研究を基盤に、国際レベルの先端な再生医療研究及び開発を目指して、日本発の再生医療技術をグローバルに展開する活動をしていきたいと考えています。

論文・著書

1. Guo R, Wan F, Morimatsu M, Xu Q, Feng T, Yang H, Gong Y, Ma S, Chang Y, Zhang S, Jiang Y, Wang H, **Chang D**, Zhang H, Ling Y, Lan F. Cell sheet formation enhances the therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on myocardial infarction as a bioactive material. *Bioact Mater*. 2021; Mar5,6(9):2999-3012.
2. **Dehua Chang**, Taibing Fan, Shuang Guo, Yongqiang Jin, Mingkui Zhang and Minoru Ono: Application of mesenchymal stem cell sheet to treatment of ischemic heart disease. *Stem Cell Research & Therapy* 2011;12:384.
3. Wang Pin, Yan Cui, Jing Wang, Donghua Liu, Yue Tian, Kai Liu, Xue Wang, Lin Liu, Yu He, Yufeng Pei, Li Li, Liying Sun, Zhijun Zhu, **Dehua Chang**, Jidong Jia and Hong You. Mesenchymal Stem Cells Protect Against Acetaminophen Hepatotoxicity by Secreting Regenerative Cytokine Hepatocyte Growth Factor. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022; 13:94.
4. katsuhiko kida, Tatsuro Kanaki, Shuang Gao, Daisuke Hatanaka, Masashi Iwakami, Shuai Liu, Masato Horikawa, Minoru Ono and **Dehua Chang**. A Novel 3D Culture System Using a Chitin-Based Polysaccharide Material Produces High-Quality Allogeneic Human UCMCSs with Dispersed Sphere Morphology. *Cells* 2022; 11,995.
5. Fangming Wang, Xuejiao Dong, Jing Wang,

Feiya Yang, Donghua Liu, Jianlin Ma, Shuai Liu, **Dehua Chang**, Nianzeng Xing. Allogeneic expanded human peripheral NK cells control prostate cancer growth in a preclinical mouse model of castration resistant prostate cancer. *Journal of Immunology Research* Mar 21, 2022.

学会・講演会発表

■ 国内学会

2022/3/19、第 21 回日本再生医療学会総会. SP-15-1. 木田克彦、金木達朗、畑中大輔、岩上昌史、南昌孝、阿武志保、Joonghoon Park、小野稔、Dehua Chang
新規培養用基材 Cellhesion を用いた間葉系幹細胞の分散培養に関する研究

■ 海外学会

2022/1/12-14 Stem Cells and Regenerative Medicine Shanghai China. Poster No.116. Novel suspension culture material cellhesion for human mesenchymal stem cells. K. Kida, D. Hatanaka, M. Iwakami, S. Anno, JH. Park, M. Ono and D. Chang

■ 海外教育セミナー（阜外心血管病博士論壇）

2022/3/30、中国阜外華中病院・心臓外科（Web 形式）. 口演(30 分).Dehua Chang
Clinical application of cell sheet

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、浜田将太

特任研究員

片山成仁、黒川達也、水木麻衣子

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) 在宅医療の症例レジストリ研究
- 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

1. Yamanaka T, Kidana K, Mizuki M, Akishita
M. Comparison of regular home visits

-
- received by older male and female patients from physicians. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21:1148–1150.
2. Son BK, Akishita M, Yamanaka T, Toyoshima K, Tanaka T, Suthutvoravut U, Iijima K. Association between inflammatory potential of the diet and sarcopenia/ its components in community-dwelling older Japanese men. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;97:104481.
 3. Yao N, Mutter JB, Berry JD, Yamanaka T, Mohess DT, Cornwell T. In Traditional Medicare, Modest Growth In The Home Care Workforce Largely Driven By Nurse Practitioners. *Health Aff (Millwood)* 2021; 40(3):478-486.
 4. Hirakawa Y, Hirahara S, Yamaguchi Y, Yamanaka T, Arai H, Miura H. Improving the quality of community primary palliative care in COPD: A qualitative study of health-care providers. *Home Health Care Serv Q* 2021; 40(1):39-53.
 5. Kikuchi K, Tatebe T, Sudo Y, Yokoyama M, Kidana K, Chiu YW, Takatori S, Arita M, Hori Y, Tomita T. GPR120 signaling controls amyloid- β degrading activity of matrix metalloproteinases. *J Neurosci* 2021;41(28): 6173–85.
 6. 平原佐斗司, 山口泰弘, 山中 崇, 平川仁尚, 三浦久幸. 末期認知症高齢者の肺炎の苦痛に関する系統的レビュー. *日老医誌* 2021;58(4): 610-616.

重症心不全治療開発講座

特任准教授

波多野 将（～2021年10月31日）

網谷 英介（2021年11月1日～）

特任助教

野村 征太郎

候 聡志（2021年11月1日～）

客員研究員

加藤 尚子

細谷 弓子

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/ARB/ARNI, spironolactone, ivabradine, SGLT2 inhibitor, 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。心臓超音波診断装置や心臓 MRI 及び遺伝情報は心筋障害の個々の精確な評価を可

能にし、個々の症例に最も適正な治療の選択をすすめることに役立ち、これらを用いてより適切な心不全治療の提供につとめることを推進している。

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り、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で管理される。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。現在当院で管理している植込型補助人工心臓は、EVAHEART、HeartMate II、HeartMate 3、Jarvik 2000、HVAD 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。また 2021 年より心臓移植を前提としない補助人工心臓治療 (Destination therapy) が本邦でも始まり、本施設も実施施設となり、複数例の経験を有している。心臓移植までの橋渡しである補助人工心臓ブリッジ (BTT) 症例と異なる面もあり、その検討課題を解決しながら、本医療を適切にすすめていくべく、様々な課題について取り組んでいく。

3. 肺高血圧治療

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は極めて予後不良の疾患であったが、この 10 年の間に次々と新しい治療薬が登場し、その治療成績は飛躍的に改善した。現在では内服、吸入、皮下注、静注といった様々な投与経路で 10 を超える薬剤が使用可能となったが、それらの薬剤をどのタイミングで、どのように組み合わせるのが良いのかは未だに明らかではない。東大病院も他施設共同のレジストリーに参加するなどして PAH における至適医療構築のための取り組みを行っている。また、先にも述べた通り現在東大病院は肺移植の実施施設にもなっている。移植実施施設として、重症肺高血圧患者の受け入れも広くおこなっている。

教育

学部教育としては心臓外科と協力して M4 臨床統合講義学を行っている。内容は、重症心不全に対する心臓移植・補助人工心臓治療を中心とした非薬物治療を担当している。

M3 で行われる BSL では、学生 1 人が 2 名の患者を担当し、補助人工心臓診療チームと行動を共にする。見学ではなく、積極的な参加型の実習を目指し、術前診断・管理、手術、術後管理を一貫した流れの中で学べるように配慮している。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。心不全の専門的治療を研修するための他院からの循環器内科・心臓外科専門医も受け入れている。補助人工心臓・心臓移植患者の management について実際の患者のチームの一員として担当をしながら研修の案内を行っている。

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: Amiya E. Link between hyperuricemia, renal dysfunction, and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Dec;23(12):2078-2079.
- 2: Bujo C, Amiya E, Hatano M, Ishida J, Tsuji M, Kakuda N, Narita K, Saito A, Yagi H, Ando M, Shimada S, Kimura M, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Long-Term renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: A single center study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Nov 1;37:100907.
- 3: Itoh H, Amiya E, Narita K, Shimbo M, Taya M, Komuro I, Hasegawa T, Makita S, Kimura Y. Efficacy and Safety of Remote Cardiac Rehabilitation in the Recovery Phase of Cardiovascular Diseases: Protocol for a Multicenter, Nonrandomized, Single-Arm, Interventional Trial. *JMIR Res Protoc*. 2021 Oct 4;10(10):e30725.
- 4: Ishiwata J, Daimon M, Nakanishi K, Sugimoto T, Kawata T, Shinozaki T, Nakao T, Hirokawa M, Sawada N, Yoshida Y, Amiya E, Hatano M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. Combined evaluation of right ventricular function using echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021 Oct;8(5):3947-3956.
- 5: Narita K, Amiya E. Is branched-chain amino acid nutritional supplementation beneficial or detrimental in heart failure? *World J Cardiol*. 2021 26;13(6):163-169.
- 6: Narita K, Amiya E. Social and environmental risks as contributors to the clinical course of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1001-1016.
- 7: Dai Z, Uehara M, Amiya E, Hatano M, Komuro I. Acute cellular rejection after heart transplantation and its remission visualized by cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Case Rep*. 2021 Feb 28;5(3):ytab085.
- 8: Kakuda N, Amiya E, Hatano M, Maki H, Bujo C, Tsuji M, Narita K, Fujita K, Ishida J, Ono M, Komuro I. Case Report: A Case of Acute Cellular Rejection Due to Atopic Dermatitis Exacerbation 3 Years After Heart Transplantation. *Front Immunol*. 2021 Feb 22;12:630051.
- 9: Tsuji M, Amiya E, Bujo C, Hara T, Saito A, Minatsuki S, Maki H, Ishida J, Hosoya Y, Hatano M, Imai H, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Carbon Monoxide Diffusing Capacity Predicts Cardiac Readmission in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation in Japan. *ASAIO J*. 2021 Oct 1;67(10):1111-1118.
- 10: Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Ishida J, Ishii S, Narita K, Endo M,

-
- Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Association between infectious event and de novo malignancy after heart transplantation. *Heart Vessels*. 2021 Apr; 36(4):499-508.
- 11: 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*. 2021 Apr;100(4):1097-1100.

生物統計情報学

特任教授

小出大介

特任講師

野村尚吾

特任助教

麻生将太郎

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

沿革と組織の概要

生物統計学 (Biostatistics) は、医療・健康科学分野を対象とした応用統計学であり、臨床研究や疫学研究における研究デザインと統計解析の方法論を研究する学問である。わが国では、欧米に比べて臨床研究の実施体制の整備が遅れているが、その原因のひとつが生物統計学を専門とする統計家 (生物統計家、Biostatistician) の不足であると言われている。

このような背景の下、2016 年 7 月、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development, AMED) は、「生物統計家育成支援事業」の公募を開始した。本事業は、医療機関等で臨床研究のデザインと解析の実務に従事する生物統計家の育成を目的としており、東京大学大学院と京都大学大学院が選定された。

東京大学では、2018 年 4 月に大学院情報学環・学際情報学府に生物統計情報学コース (修士課程) を設置されることとなり、2017 年 3 月に医学系研究科に設置された生物統計情報学講座が、同研究科公共健康医学専攻生物統計学分野と協同してその運営にあたる。また、学生は修士課程在学中に、医療機関で統計関連業務の OJT (On-the-Job

Training) を受けることになっており、東京大学医学部附属病院および国立がん研究センターの生物統計家が担当する。なお、本コースの修士課程修了者には「修士 (学際情報学)」の学位が授与される。

このように、生物統計情報学講座は、情報学環・学際情報学府の生物統計情報学コースの学生に対して、生物統計学の知識だけではなく、臨床研究を実施するための幅広い実務能力 (研究デザイン立案、計画書作成、統計解析、プログラミング、報告書作成等) を習得するための専門教育を実施する。当コースの座学・実習・研究をとおして、医療関係者と協同して質の高い研究を推進できる、高いコミュニケーション能力と倫理観を有する生物統計家を育成する。AMED の事業として第 1 期は令和 2 年度末に終わり、さらに第 2 期目の AMED 事業として「生物統計家育成推進事業」が 5 年間の予定で令和 3 年度から開始されている。

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 年間を通して実施される。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定期的の実施している。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している。

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. Yokosu K, Tanabe H, Nomura S, Ozone H, Saito M, Takano H and Okamoto A. Total parietal peritonectomy in primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology Reports*. 37:100805, 2021. (available online)
2. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, Yuki S, Masuishi T, Nishina T, Ebi H, Sawada K, Taniguchi H, Fuse N, Nomura S, Fukui M, Matsuda S, Sakamoto Y, Uchigata H, Kitajima K, Kuramoto N, Asakawa T, Olsen S, Odegaard J I, Sato A, Fujii S, Ohtsu A and Yoshino T. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*. 1-5, 2021.
3. Kobayashi S, Takahashi S, Nomura S, Kojima M, Kudo M, Sugimoto M, Konishi M, Gotohda N, Taniguchi H and Yoshino T. BRAF V600E potentially determines "Oncological Resectability" for "Technically Resectable" colorectal liver metastases. *Cancer Medicine*: 10(20). 6998-7011, 2021.
4. Sakai T, Udagawa H, Kirita K, Nomura S, Itotani R, Tamiya Y, Sugimoto A, Ota T, Naito T and Izumi H. Comparison of the efficiency of endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration using a 22G needle versus 25G needle for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with lung cancer: a prospective randomized, crossover study. *Translational Lung Cancer Research*: 10(9). 3745, 2021.
5. Nishizawa Y, Nishigori H, Tsukada Y, Sasaki T, Tsukamoto S, Kanemitsu Y, Nakano D, Yamaguchi T, Otsuka K, Nakamura T, Shiomi A, Iwasaki N, Tamura H, Wakabayashi M, Nomura S and Ito M. A multicentre confirmatory single-arm trial of the safety and efficacy of a transanal drain for prevention of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer. *Colorectal Dis*: 2021.
6. Shiraishi Y, Hakozaiki T, Nomura S, Kataoka T, Tanaka K, Miura S, Sekino Y, Ando M, Horinouchi H and Ohe Y. A Multicenter, Randomized Phase III Study Comparing Platinum Combination Chemotherapy plus Pembrolizumab with Platinum Combination

-
- Chemotherapy plus Nivolumab and Ipilimumab for Treatment-Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Gene Alterations: JCOG2007 (NIPPON Study). *Clinical Lung Cancer*: 2021.
7. Uemura Y, Shinozaki T, Nomura S and Shibata T. Comment on "Biostatistical Considerations When Using RWD and RWE in Clinical Studies for Regulatory Purposes: A Landscape Assessment". *Statistics in Biopharmaceutical Research*. 1-3, 2021.
 8. Mamishin K, Naito Y, Nomura S, Ogawa G, Niguma K, Baba K, Sakaeda S, Nakajima H, Kusuhashi S and Funasaka C. Comparison of Treatment Completion Rate Between Conventional and Dose-dense Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) Followed by a Taxane in Patients With Breast Cancer: A Propensity Score-matched Analysis. *Anti-cancer Research*: 41(12). 6217-6224, 2021.
 9. Hasegawa S, Okada A, Aso S, et al. Association Between Diabetes and Major Bleeding Complications of Renal Biopsy. *Kidney Int Rep*. 2021;7(2):232-240. Published 2021 Nov 25. doi:10.1016/j.ekir.11.013, 2021
 10. Umeoka A, Aso S. Delayed Metastasis of Renal Cell Carcinoma [published online ahead of print, 2021 Dec 4]. *Intern Med*. 2021;10.2169/internalmedicine.8549-21. doi:10.2169/internalmedicine.8549-21
 11. Hattori Y, Tahara S, Aso S, et al. Prophylactic steroid administration and complications after transsphenoidal pituitary surgery: a nationwide inpatient database study in Japan. *Br J Anaesth*. 2021;127(2):e41-e43. doi:10.1016/j.bja.2021.04.006
 12. Kondo Y, Ohbe H, Aso S, et al. Efficacy of Prophylactic Antibiotics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Nationwide Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(11):1861-1867. doi:10.1513/AnnalsATS.202008-974OC
 13. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Dexmedetomidine and Mortality From Sepsis Requiring Mechanical Ventilation: A Japanese Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2021;36(9): 1036-1043. doi:10.1177/0885066620942154
 14. Shigemi D, Isogai S, Uda K, et al. Association between rehabilitation during hospitalization and perinatal outcomes among pregnant women with threatened preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(7): 1028-1033. doi:10.1080/14767058.2019.1623197

先進循環器病学

特任准教授

藤生克仁

特任講師

金子英弘

特任助教

陳 滢

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、シンプレクスクオインタム株式会社の5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。

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。

出版物等

1. Tripartite Left Bundle Branch Area Pacing. Hasumi E, Fujiu K. Int Heart J. 2021;62(1):1-3. <2021.1>
2. Percutaneous Mitral Valve Intervention Using MitraClip for Functional Mitral Regurgitation and Heart Failure. Kaneko H, Kiriya H, Kamon T, Itoh H, Koda S, Fujiu K, Daimon M, Morita H, Hatano M, Komuro I. Int Heart J. 2021;62(1):4-8. <2021.1>
3. Impact of hospital volume on clinical outcomes of hospitalized heart failure patients: analysis of a nationwide database including 447,818 patients with heart failure. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriya H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H,

-
- Yasunaga H, Komuro I. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Jan 25;21(1):49.
4. Association between changes in body weight and lipid profile in the general population: a community-based cohort study. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Kamon T, Mizuno Y, Fujiu K, Morita H, Yamamichi N, Komuro I. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Jan 25;7(1):109-110.
 5. Subclinical hypothyroidism as an independent determinant of left atrial dysfunction in the general population. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Sawada N, Hirose K, Iwama K, Yamamoto Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 25;106(4):e1859-e1867.
 6. Fasting plasma glucose and subsequent cardiovascular disease among young adults: Analysis of a nationwide epidemiological database. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Atherosclerosis*. 2021 Feb;319:35-41.
 7. Lipid Profile and Subsequent Cardiovascular Disease among Young Adults Aged < 50 Years. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Am J Cardiol*. 2021 Mar 1;142:59-65.
 8. Reverse J-shaped relationship between body mass index and in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure in Japan. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Yotsumoto H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Heart Vessels*. 2021 Mar;36(3):383-392.
 9. Possible association between eating behaviors and cardiovascular disease in the general population: Analysis of a nationwide epidemiological database. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Atherosclerosis*. 2021 Mar;320:79-85.
 10. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. Sugita J, Fujiu K, Nakayama Y, Matsubara T, Matsuda J, Oshima T, Liu Y, Maru Y, Hasumi E, Kojima T, Seno H, Asano K, Ishijima A, Tomii N, Yamazaki M, Kudo F, Sakuma I, Nagai R, Manabe I, Komuro I. *Nat Commun*. 2021 Mar 26;12(1):1910.
 11. Application of a Thin-Film Transistor Array for Cellular-Resolution Electrophysiology and Electrochemistry. Anne-Claire Eiler, Pierre-Marie Faure, Sugita J, Ihida S, Dongchen Zhu, Sakai Y, Fujiu K, Komori K, Toshiyoshi H, Agnès Tixier-Mita. *IEEE Transactions on Electron Devices*. 2021 Apr;68(4):2041-2048.
 12. Surgical treatment for infective endocarditis in the ageing society: a nationwide retrospective study in Japan. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Kamon T, Morita K, Jo T, Fujiu K, Daimon M, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Open Heart*. 2021 Apr;8(1):e001627.
 13. Early Initiation of Feeding and In-Hospital Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. Kaneko H, Itoh H, Morita K, Sugimoto T, Konishi M, Kamiya K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Am J Cardiol*. 2021 Apr 15;145:85-90.
 14. Relation of Body Mass Index to Adverse Right Ventricular Mechanics. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Sawada

- N, Hirokawa M, Kaneko H, Nakao T, Mizuno Y, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. *Am J Cardiol.* 2021 Apr 1;144:137-142.
15. Cardiovascular Health Metrics of 87,160 Couples: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Kashiwabara K, Michihata N, Jo T, Morita H, Yasunaga H, and Komuro I. *J Atheroscler Thromb* 2021 May 1;28(5):535-543
16. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the General Population - Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Circ J.* 2021 May 25;85(6):914-920.
17. Association of Blood Pressure Classification Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Risk of Heart Failure and Atrial Fibrillation. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Node K, Carey RM, Lima JAC, Oparil S, Yasunaga H, Komuro I. *Circulation.* 2021 Jun 8;143(23):2244-2253.
18. Sex-specific difference in the association between arterial stiffness and subclinical left ventricular dysfunction. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021 Jun 22;22(7):817-823.
19. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, Kohno S, Miyazaki Y, Morimoto S, Nakaoka S, Koizumi Y, Asai Y, Aihara K, Watashi K, Thompson RN, Shibuya K, Fujiu K, Perelson AS, Iwami S, Wakita T. *PLoS Med.* 2021 Jul 6;18(7):e1003660.
20. Correlation Between the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology-Atrial Fibrillation Risk Score and Left Atrial Remodeling in the General Population. Hirose K, Nakanishi K, Daimon M, Sawada N, Yoshida Y, Ishiwata J, Hirokawa M, Koyama K, Nakao T, Fujiu K, Morita H, Di Tullio MR, Homma S, Komuro I. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Jul;14(7):e009826.
21. Association of Body Mass Index with Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Shiozawa M, Kaneko H, Itoh H, Morita K, Okada A, Matsuoka S, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. *Nutrients.* 2021 Jul 9;13(7):2343.
22. Uninterrupted Direct Oral Anticoagulants Without a Change in Regimen for Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Is an Acceptable Protocol. Oshima T, Fujiu K, Matsunaga H, Matsuda J, Matsubara T, Saga A, Yoshida Y, Shimizu Y, Hasumi E, Oguri G, Kojima T, Komuro I. *Circ Rep.* 2021 Jul 30;3(9):481-487.
23. Possible Gender Difference in the Association Between Abdominal Obesity, Chronic Inflammation, and Preclinical Atherosclerosis in the General Population. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Mizuno Y, Morita H, Takeda N, Yamamichi N, Komuro I. *Int Heart J.* 2021;62(4):837-842. <2021.7.30>

24. Relation of Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in Young Adults Aged 20-49 Years. Seki H, Kaneko H, Morita H, Itoh H, Morita K, Matsuoka S, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Yano Y, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. *Am J Cardiol.* 2021 Aug 1;152:150-157.
25. Pseudo-elevation of conduction system pacing threshold through parallel connection of an intracardiac electrogram recording system. Yokota J, Fujiu K, Oshima T, Matsubara TJ, Matsuda J, Shimizu Y, Hasumi E, Kojima T, Doi K, Komuro I. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021 Aug;32(8):2329-2332.
26. Automatic detection of vessel structure by deep learning using intravascular ultrasound images of the coronary arteries. Shinohara H, Koderia S, Ninomiya K, Nakamoto M, Katsushika S, Saito A, Minatsuki S, Kikuchi H, Kiyosue A, Higashikuni Y, Takeda N, Fujiu K, Ando J, Akazawa H, Morita H, Komuro I. *PLoS One.* 2021 Aug 5;16(8):e0255577.
27. Promoting analysis of real-world data: Prospects for preventive cardiology in Japan. Yotsumoto H, Kaneko H, Itoh H, Kamon T, Kiriyaama H, Fujiu K, Takeda N, Morita H, Komuro I. *Glob Health Med.* 2021 Aug 31;3(4):203-213.
28. Risk Factors and Lifestyles in the Development of Atrial Fibrillation Among Individuals Aged 20-39 Years. Itoh H, Kaneko H, Fujiu K, Kiriyaama H, Morita K, Kamon T, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Am J Cardiol.* 2021 Sep 15;155:40-44.
29. Acute-phase initiation of cardiac rehabilitation and clinical outcomes in hospitalized patients for acute heart failure. Kaneko H, Itoh H, Kamiya K, Morita K, Sugimoto T, Konishi M, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Int J Cardiol.* 2021 Oct 1;340:36-41.
30. Association Between Blood Pressure Classification Using the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline and Retinal Atherosclerosis. Matsuoka S, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Fukui A, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Seki H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. *Am J Hypertens.* 2021 Oct 27;34(10):1049-1056.
31. Relation of the Metabolic Syndrome to Incident Colorectal Cancer in Young Adults Aged 20 to 49 Years. Jimba T, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Yotsumoto H, Seki H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. *Am J Cardiol.* 2021 Nov 1;158:132-138.
32. Corrigendum to: "Fasting plasma glucose and subsequent cardiovascular disease among young adults: Analysis of a nationwide epidemiological database" [Atherosclerosis 319 (2021 Feb) 35-41]. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. *Atherosclerosis.* 2021 Nov;336:30-31.
33. Untreated Hypertension and Subsequent Incidence of Colorectal Cancer: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Bakris G, Miura K, Muntner P, Viera AJ, Oparil S, Lloyd-Jones DM, Yasunaga H, Komuro I. *J Am Heart Assoc.* 2021 Nov 16;10(22):e022479.

-
34. Electrical Storm. Kani K, Fujiu K. *Int Heart J.* 2021; 62(6): 1195-1198. <2021.11>
 35. The Effectiveness of a Deep Learning Model to Detect Left Ventricular Systolic Dysfunction from Electrocardiograms. Katsushika S, Kodera S, Nakamoto M, Ninomiya K, Inoue S, Sawano S, Kakuda N, Takiguchi H, Shinohara H, Matsuoka R, Ieki H, Higashikuni Y, Nakanishi K, Nakao T, Seki T, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Akazawa H, Morita H, Komuro I. *Int Heart J.* 2021;62(6):1332-1341. <2021.11>
 36. Deep Learning Algorithm to Detect Cardiac Sarcoidosis From Echocardiographic Movies. Katsushika S, Kodera S, Nakamoto M, Ninomiya K, Kakuda N, Shinohara H, Matsuoka R, Ieki H, Uehara M, Higashikuni Y, Nakanishi K, Nakao T, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Ando J, Akazawa H, Morita H, Komuro I. *Circ J.* 2021 Dec 24;86(1):87-95.
 37. Atrioventricular and Ventricular Functional Interdependence in Individuals Without Overt Cardiac Disease. 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 Heart Assoc.* 2021 Dec 7;10(23):e021624.

先進代謝病態学

特任准教授

岩部 美紀

特任助教

細江 隼

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. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Tanabe H, Ohuchi N, Miyata K, Kobori T, Odawara S, Kadowaki Y, Yokoyama S, Yamauchi T, Kadowaki T. AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. *Commun Biol.* 4, 45, 2021
2. Ohn J, Been KW, Kim JY, Kim EJ, Park T, Yoon HJ, Ji JS, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kim YK, Seok C, Kwon O, Kim KH, Lee HH, Chung JH. Discovery of a transdermally deliverable pentapeptide for activating AdipoR1 to promote hair growth. *EMBO Mol Med.* 13, e13790, 2021
3. Mizuno-Iijima S, Ayabe S, Kato K, Matoba S, Ikeda Y, Dinh TTH, Le HT, Suzuki H, Nakashima K, Hasegawa Y, Hamada Y, Tanimoto Y, Daitoku Y, Iki N, Ishida M, Ibrahim EAE, Nakashiba T, Hamada M, Murata K, Miwa Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yagami KI, Ogura A, Obata Y, Takahashi S, Mizuno S, Yoshiki A, Sugiyama F. Efficient production of large deletion and gene fragment knock-in mice mediated by genome editing with Cas9-mouse Cdt1 in mouse zygotes. *Methods.* 191, 23-31, 2021
4. Hosoe J, Suzuki K, Miya F, Kato T, Tsunoda T, Okada Y, Horikoshi M, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Structural basis of ethnic-specific variants of PAX4 associated with type 2 diabetes. *Hum Genome Var.* 8, 25, 2021
5. Hosoe J, Kawashima-Sonoyama Y, Miya F, Kadowaki H, Suzuki K, Kato T, Matsuzawa F, Aikawa SI, Okada Y, Tsunoda T, Hanaki K, Kanzaki S, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Genotype-Structure-Phenotype Correlations of Disease-Associated IGF1R

- Variants and Similarities to Those of INSR Variants. *Diabetes*. 70, 1874-1884, 2021
6. 【脂肪細胞・アディポサイトカインと糖尿病】
「アディポサイトカインと糖尿病 アディポネクチンと2型糖尿病」 月刊糖尿病 14 巻 1 号, 35-42, 2021 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正
 7. 【糖尿病診療における臨床検査】「糖尿病の病型分類 糖尿病の診断フロー・境界型の判定と意義」 月刊糖尿病 13 巻 10 号, 23-28, 2021 二木 寛之、岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正
 8. 「高齢者の adiposity-biology の立場から」 老年内科 4 巻 3 号, 282-287, 2021 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正
 9. 「アディポネクチン受容体の新たな構造」 糖尿病学 2021 67-71, 2021 岩部 美紀、岩部 真人、山内 敏正、門脇 孝
 10. 【糖尿病診療最前線 2021】「新型コロナウイルス感染症と糖尿病診療」 *Pharma Medica* 39 巻 5 号, 57-60, 2021 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正
 11. 「インスリン受容体異常症」 糖尿病・内分泌代謝科, 53 巻 2 号, 222-229, 2021 門脇 弘子、細江 隼
 12. 【皮膚科医もいまさらしっかり総復習!糖尿病の今!】「(Part2)糖尿病の皮膚!いま改めて総復習!(Atlas 7) 黒色表皮腫」 *Visual Dermatology*, 20 巻 8 号, 820, 2021 細江 隼、山内 敏正
 13. 【遺伝統計学の最前線】「糖尿病のシーケンス解析の現状」 *Medical Science Digest*, 47 巻 9 号, 459-462, 2021 細江 隼、鈴木 顕、加藤 貴史、庄嶋 伸浩、山内 敏正、門脇 孝
 14. 【Common disease 解析の最前線】「2型糖尿病ゲノム解析の最前線」 遺伝子医学 11 巻 2 号, 16-22, 2021 庄嶋 伸浩、鈴木 顕、細江 隼、山内 敏正、門脇 孝
 15. 【糖尿病・内分泌代謝疾患と GPCR update】
「GLP-1 受容体の機能構造的特徴と臨床面での役割」 糖尿病・内分泌代謝科, 52 巻 5 号, 426-430, 2021 細江 隼、庄嶋 伸浩、鈴木 顕、岡田 随象、山内 敏正、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

学術専門職員

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株式会社（旧 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. Ueda K, Fukuma N, Adachi Y, Numata G, Tokiwa H, Toyoda M, Otani A, Hashimoto M, Liu PY, Takimoto E. Sex Differences and Regulatory Actions of Estrogen in Cardiovascular System. Front Physiol. 2021 Sep 28; 12: 738218. doi: 10.3389/fphys.2021.

-
738218. PMID: 34650448; PMCID: PMC8505986.
2. Adachi Y, Kiyosue A, Ando J, Kawahara T, Kodera S, Minatsuki S, Kikuchi H, Inaba T, Kiriyaama H, Hirose K, Shinohara H, Saito A, Fujiwara T, Hara H, Ueda K, Sakakura K, Hatano M, Harada M, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Momomura SI, Fujita H, Komuro I. Factors associated with left ventricular reverse remodelling after percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Sci Rep.* 2021 Jan 8;11(1):239. doi: 10.1038/s41598-020-80491-y. PMID: 33420237; PMCID: PMC7794568.
 3. Nakagama Y, Ito M. Towards Deeper Phenotyping of the Dilated Cardiomyopathies in Children - Where Are We Now, and Where Are We Heading? *Circ J.* 2021 Dec 24;86(1):116-117. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0802. Epub 2021 Oct 28.
 4. Ito M, Morita H. Titin Truncation Variant in Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2021;62(2):221-223. doi: 10.1536/ihj.21-053.
 5. Sato T, Ito M. Fibroblast-Cardiomyocyte Interaction in Pediatric Restrictive Cardiomyopathy. *Circ J.* 2021 Apr 23;85(5):687-689. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0100. Epub 2021 Mar 6
 6. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, Maemura S, Suzuki T, Takiguchi H, Kubota Y, Seo K, Sakata A, Nomura S, Hatano M, Ueda K, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Nishimura S, Komuro I. Three-Dimensional Visualization of Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling in Mice. *Circulation.* 2021 Oct 26;144(17):1452-1455. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056219. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34694894
 7. Ishizuka M, Harada M, Nomura S, Ko T, Ikeda Y, Guo J, Bujo S, Yanagisawa-Murakami H, Satoh M, Yamada S, Kumagai H, Motozawa Y, Hara H, Fujiwara T, Sato T, Takeda N, Takeda N, Otsu K, Morita H, Toko H, Komuro I. CXCR7 ameliorates myocardial infarction as a β -arrestin-biased receptor. *Sci Rep.* 2021 Feb 9;11(1):3426. doi: 10.1038/s41598-021-83022-5. PMID: 33564089

総合放射線腫瘍学講座

特任教授

中川 恵一

助教授

講師

特任助教

尾崎 翔

ホームページ <http://www.u-tokyo-rad.jp/staff/shuyougakukouza.html>

沿革と組織の概要

当寄附講座は、令和3年4月1日に立ち上げられた。立ち上げ時の構成員は特任教授の中川と特任助教の尾崎の2名であった（その後尾崎は令和3年12月に弘前大学へ赴任のため、退職）。

当講座の設立目的は、臨床放射線腫瘍学および医学物理学の観点から、①放射線治療の技術開発を促進すること、②理工系出身の医学物理士の育成を行い、放射線治療の高精度化を推進すること、③放射線治療（医学物理、放射線の人体影響を含む）を中心に、がん全般についての国民のリテラシー向上を図ること、④特に中学校・高校の学習指導要領にも記載された「がん教育」の推進を支援すること、の4つである。エレクトラ株式会社、株式会社千代田テクノルに支援をいただいている。

特任教授である中川は、前放射線医学講座准教授/放射線治療部門長であり、以前より放射線治療機器開発や臨床応用などを研究する中で、医学物理の専門家の重要性を感じていた。現在でこそ放射線治療を行う比較的大規模な病院には医学物理士が勤務しているが、依然として医学物理士の拠点整備は進んでいない。当講座は、放射線治療部

門と共同で、放射線治療関連画像の画質改善、放射線治療領域のビックデータ解析、そして人材育成を通して医学物理のさらなる発展に貢献することを大きな目標の一つに掲げている。

さらに、中川は2006年に成立したがん対策基本法の立ち上げに関わり、がん対策推進協議会の委員を10年務めるなど、国民におけるがん教育とそれによる日本人のヘルスリテラシーの向上を目指してきた。がんという教材を用いて、ヘルスリテラシーを向上させることは、がん予防、早期発見だけでなく、治療法選択時の患者を主体とした意思決定、がん治療と就労の両立、放射線の人体影響についての社会的理解など、社会における様々なメリットにつながる。当講座はその拠点となることを第二の目標としている。

当講座は、放射線治療学部門との連携が欠かれないため、治療部門と同じく、中央診療棟2地下3階放射線治療外来と臨床研究棟3階で活動を行っている。

診療との連携

放射線治療学部門では、ライナック2台、トモ

セラピー1 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、治療計画装置が設置されている。当講座の主目的は臨床ではないが、適宜治療部門の医師と症例の検討をしつつ、診療の補助を行っている。

さらに臨床現場で認められた課題のフィードバックを受け、技術開発へとつなげている。

教育

当講座は東京大学医学部医学系研究科生体物理医学とも連携をしており、所属の学生に対して大学院教育を行っている。また理学、工学系研究科とも連携して、理工系出身の医学物理士を目指す学生や医学物理研究を行う研究生も適宜受け入れている。

令和3年度は、現徳島大学医学部保健学科・大学院保健科学研究科医用放射線科学講座芳賀研究室の芳賀昭弘教授（元東京大学医学部附属病院診療放射線管理室長）から、物理士を目指す博士課程の学生を放射線治療部門と共同で受け入れ、研究や臨床業務の教育を行った。令和4年度以降も引き続き物理士や放射線治療医の教育に携わる予定である。

研究

当講座の目的に従い、医学物理とがん教育の研究を行っている。医学物理分野においては、放射線治療関連の画像を用いた「画像誘導放射線照射法」の研究と、関連する臨床科と共同で、人口知能を活用した画像処理や放射線治療関連のビッグデータの解析など研究し、新規の高精度放射線治療技術の開発を行っている。

例えば画質改善に関する研究においては、深層学習を用いた MVCT の画質改善に関する研究を発表した。放射線治療装置に内蔵されている位置照合用 CT は、高精度の画像誘導放射線治療

(IGRT) を行う上で必須の装置である。しかし CBCT や MVCT などの位置照合用 CT は、診断用 CT や治療計画用 CT に比べて画質が悪い。これは IGRT の精度に関わる問題である。我々は深層学習を用いて MVCT の画質改善に関する研究を行なった。さまざまな画質指標を使ってノイズが低減していることを定量的に示し、また CycleGAN と呼ばれる先行研究モデルと比べて我々のモデルは優位に構造変化を抑制することを示した。臨床的な評価として、画像上の臓器を医師が囲い、改善前と改善後で囲いの精度が優位に上がった。さらに、我々の深層学習モデルは、金属アーチファクトを抑制しつつ画質改善を実現することに成功している。

また治療部門との合同の成果としては、トモセラピーを用いた菌状息肉症に対する全身皮膚照射の治療成績やハイドロスペースゲルを留置した前立腺がん患者への SBRT の第二相試験の結果の報告などを行っている。

また当講座で教育に携わった大学院4年南谷優成医師によって、当講座の目的である学校教育でのがん教育が実施されている。東京都品川区と八王子市の計20の中学校で実施され、受講人数は2000人程度に達する。がん教育の効果判定に関する研究も、公益財団法人日本対がん協会との共同研究で開始された。さらに意思決定まつわる研究として、がん患者を対象にして手術や放射線治療の満足度に関するウェブ調査の結果を報告した。加えて、前立腺がん患者を対象とした調査報告の中で、治療前後の収入の変化についての発表も行っている。

成人へのがん教育として、中川が議長を務める厚生労働省委託事業であるがん対策推進企業アクションの中でも、中川や南谷が企業に対して、オンライン/オフラインでの講義を行った。今後このような成人へのがん教育ががんに対する正しい予防行動やがん検診受診率向上に繋がるかの検証

も計画されている。

加えて、2022年2月からは大同生命保険株式会社との「中小企業におけるがんに対する意識とがん患者の就労状況」をテーマとした共同研究も開始された。研究の内容は、大同生命が有する「中小企業の保険契約データ」等に基づき、大同生命と東京大学医学部附属病院が共同で中小企業における「がんに対する意識」や「がん患者の就労状況」等の動向を分析し、研究成果を大同生命における新たな保険商品・サービスの開発に活かすこと等を通じ、「がんになっても安心して働ける職場環境づくり」に貢献することである。

当講座では上記のように、医学物理、がん教育両面での幅広い研究活動を行っている。人材育成と合わせ、来年度以降のさらなる発展を期待する。

出版物等

- 1: Katano A, Yamashita H, Nakagawa K. Radical radiotherapy for localized cutaneous angiosarcoma of the scalp. *Mol Clin Oncol*. 2021 Sep;15(3):195.
- 2: Minamitani M, Mukai T, Ogita M, Yamashita H, Katano A, Nakagawa K. Relationship between Consulting for Second Medical Opinions, Radiotherapy, and Satisfaction with Therapy, Analyzed by Structural Equation Modeling: A Web-Based Survey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Sep 1;22(9):2889-2896.
- 3: Minamitani M, Mukai T, Yamashita H, Katano A, Nakagawa K. Effects on annual income changes after radical radiotherapy versus after prostatectomy in patients with localized prostate cancer with a specific employment status: A web-based pilot study. *PLoS One*. 2021 Sep 30;16(9):e0258116.
- 4: Enomoto A, Fukasawa T, Terunuma H, Nakagawa K, Yoshizaki A, Sato S, Miyagawa K. Decrease in MAP3Ks expression enhances the cell death caused by hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):200-208.
- 5: Ozaki S, Kaji S, Nawa K, Imae T, Aoki A, Nakamoto T, Ohta T, Nozawa Y, Yamashita H, Haga A, Nakagawa K. Training of deep cross-modality conversion models with a small data set, and their application in megavoltage CT to kilovoltage CT conversion. *Med Phys*. 2022 Jun;49(6):3769-3782.
- 6: Katano A, Takeuchi K, Yamashita H, Nakagawa K. Stereotactic Body Radiotherapy for a Sacral Metastasis Clarified by Diffusion-Weighted Whole-Body Imaging With Background Body Signal Suppression in a Patient With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cureus*. 2022 Mar 10;14(3):e23047.
- 7: Ogita M, Yamashita H, Nozawa Y, Ozaki S, Sawayanagi S, Ohta T, Nakagawa K. Phase II study of stereotactic body radiotherapy with hydrogel spacer for prostate cancer: acute toxicity and propensity score-matched comparison. *Radiat Oncol*. 2021 Jun 12;16(1):107.
- 8: Jinnouchi H, Yamashita H, Kiritoshi T, Miki Y, Katano A, Nakagawa K, Abe O. Prognostic value of pre-treatment maximum standardized uptake value and CRP in radiotherapy of esophageal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021 Jul;15(1):146.
- 9: Ogita M, Kawamori J, Yamashita H, Nakagawa K. Palliative radiotherapy for gross hematuria in patients with advanced cancer. *Sci Rep*. 2021 May 5;11(1):9533.
- 10: Katano A, Ishida A, Yamashita H, Nakagawa K. Radiotherapy for symptom palliation of splenomegaly in patients with haematological malignancies. *Mol Clin Oncol*. 2021 Jun;14(6):114.

-
- 11: Kitaguchi M, Yamashita H, Takenaka R, Okuma K, Nawa K, Nakagawa K. Helical Skin Radiation Therapy Including Total Skin Radiation Therapy Using Tomotherapy for Primary Cutaneous Lymphoma With Bone Marrow Suppression as a Related Adverse Event. *Pract Radiat Oncol*. 2021 May-Jun;11(3):e308-e321.

肺高血圧先進医療研究学講座

特任准教授

池田祐一

特任助教

熊谷英敏

特任研究員

原弘典、沼田玄理、武城怜史

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付によって設立された寄付講座である。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が、平成28年度からは循環器内科学講座が単独で協力講座である。

本寄付講座の研究対象である肺高血圧症は、その病態生理が未だ十分に解明されていない難治性の疾患である。近年エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン薬、PDE5阻害薬などが開発され、肺高血圧症に対する治療法の選択肢は大きく広がった。しかしこれら治療に抵抗性を示す肺高血圧症例も数多く存在し現在でも依然として予後不良である。

治療抵抗症例に対する新規治療法の開発には、肺高血圧症の発症・進展の背景にある分子機構の更なる理解とその分子機構を標的とした創薬研究が必須である。また早期発見早期治療を可能ならしめるバイオマーカーの開発も重要である。よって、本講座の研究課題は以下の3つに集約される。

1. 肺高血圧症の病態生理に関わる分子機構の解明
2. 解明された分子機構を標的とする創薬研究

3. 肺高血圧初期病態・右心室特異的心不全病態における新規バイオマーカーの探索

具体的には、肺高血圧症の発症・進展に重要な役割を果たすことが知られている肺血管リモデリングと右心室特異的心不全の分子基盤の解明を目指し、マウスやラットなどで確立された肺高血圧症動物モデルを用いて、病態形成における炎症、血管新生、心肥大の役割を分子レベルで解析する。続いて、解明された分子機構をインビトロ系に落とし込むことによりハイスループットスクリーニングに供しうるアッセイ系を構築、運用し創薬シーズの同定を目指す。またこれらの取り組みと効率よく関連させながら、病態バイオマーカーの探索・同定を行う。

肺高血圧症の病態背景には、呼吸器疾患、結合組織病、先天性心疾患、門脈圧亢進などが含まれる。すなわち、循環器内科学教室を中心として、小児科学、アレルギー膠原病学、免疫学的解析を含む集学的アプローチを行う必要があり、本寄付講座を通じた他科との連携も重要である。

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

本寄付講座では前述の通り、以下の項目に関する研究を行う。

- ・肺高血圧症の病態生理に関わる分子機構の解明
- ・解明された分子機構を標的とする創薬研究
- ・肺高血圧初期病態・右心室特異的心不全病態における新規バイオマーカーの探索

出版物等（英文のみ）

1. Ishizuka M, Harada M, Nomura S, Ko T, Ikeda Y, Guo J, Bujo S, Yanagisawa-Murakami H, Satoh M, Yamada S, Kumagai H, Motozawa Y, Hara H, Fujiwara T, Sato T, Takeda N, Takeda N, Otsu K, Morita H, Toko H, Komuro I. CXCR7 ameliorates myocardial infarction as a β -arrestin-biased receptor. **Sci Rep.** 2021; 11: 3426. Doi:10.1038/s41598-021-83022-5.
2. Ono M, Serruys PW, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R, Takahashi K, O'Leary N, Wykrzykowska JJ, Sharif F, Piek JJ, Garg S, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Head SJ, Kappetein AP, Thuijs DJFM, Noack T, Davierwala PM, Mohr FW, Cohen DJ, Onuma Y; SYNTAX Extended Survival Investigators. 10-year follow-up after revascularization in elderly patients with complex coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol.** 2021; 77: 2761-2773.
3. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, Maemura S, Suzuki T, Takiguchi H, Kubota Y, Seo K, Sakata A, Nomura S, Hatano M, Ueda K, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Nishimura S, Komuro I. Three-dimensional visualization of hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling in mice. **Circulation.** 2021; 144: 1452-1455.
4. Hara H, van Klaveren D, Kogame N, Chichareon P, Modolo R, Tomaniak M, Ono M, Kawashima H, Takahashi K, Capodanno D, Onuma Y, Serruys PW. Statistical methods for composite endpoints. **EuroIntervention.** 2021; 16: e1484-e1495. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00953.
5. Serruys PW, Ono M, Garg S, Hara H, Kawashima H, Pompilio G, Andreini D, Holmes DR Jr, Onuma Y, King Iii SB. Percutaneous coronary revascularization: JACC historical breakthroughs in perspective. **J Am Coll Cardiol.** 2021; 78: 384-407.
6. Hara H, Shiomi H, van Klaveren D, Kent DM, Steyerberg EW, Garg S, Onuma Y, Kimura T, Serruys PW. External validation of the SYNTAX Score II 2020. **J Am Coll Cardiol.** 2021; 78: 1227-1238.
7. Gao C, Kogame N, Modolo R, Takahashi K, Wang R, Kawashima H, Ono M, Hara H, Tomaniak M, Zaman A, de Winter RJ, van Geuns RJ, Kaul U, Serruys PW, Onuma Y. The ultra-thin strut sirolimus-eluting coronary stent: SUPRAFLEX. **Future Cardiol.** 2021; 17: 227-237.
8. Serruys PW, Hara H, Garg S, Onuma Y. Have we overdefined periprocedural myocardial infarction to the point of

- extinction? **JACC Cardiovasc Interv.** 2021; 14: 1635-1638.
9. Wu X, Wu S, Kawashima H, Hara H, Ono M, Gao C, Wang R, Lunardi M, Sharif F, Wijns W, Serruys PW, Onuma Y. Current perspectives on bioresorbable scaffolds in coronary intervention and other fields. **Expert Rev Med Devices.** 2021; 18: 351-365.
10. Kawashima H, Serruys PW, Ono M, Hara H, O'Leary N, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Head SJ, Kappetein AP, Thuijs DJFM, Milojevic M, Noack T, Mohr FW, Davierwala PM, Sharif F, McEvoy JW, Onuma Y; SYNTAX Extended Survival Investigators. Impact of optimal medical therapy on 10-year mortality after coronary revascularization. **J Am Coll Cardiol.** 2021; 78: 27-38.
11. Hara H, Ono M, Kawashima H, Kogame N, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Davierwala PM, Mohr FW, Thuijs DJFM, Head SJ, Kappetein AP, Onuma Y, Serruys PW; SYNTAX Extended Survival Investigators. Impact of stent length and diameter on 10-year mortality in the SYNTAXES trial. **Catheter Cardiovasc Interv.** 2021; 98: E379-E387.
12. Ono M, Takahashi K, Gao C, Kawashima H, Wu X, Hara H, Wang R, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Sharif F, Serruys PW, Wijns W, Onuma Y. The state-of-the-art coronary stent with crystallized sirolimus: the MiStent technology and its clinical program. **Future Cardiol.** 2021; 17: 593-607.
13. Wang R, Kawashima H, Hara H, Gao C, Ono M, Takahashi K, Tu S, Soliman O, Garg S, van Geuns RJ, Tao L, Wijns W, Onuma Y, Serruys PW. Comparison of clinically adjudicated versus flow-based adjudication of revascularization events in randomized controlled Trials. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes.** 2021; 14: e008055. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008055.
14. Gaudino M, Di Franco A, Alexander JH, Bakaeen F, Egorova N, Kurlansky P, Boening A, Chikwe J, Demetres M, Devereaux PJ, Diegeler A, Dimagli A, Flather M, Hameed I, Lamy A, Lawton JS, Reents W, Robinson NB, Audisio K, Rahouma M, Serruys PW, Hara H, Taggart DP, Girardi LN, Fremes SE, Benedetto U. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. **Eur Heart J.** 2021; 43: 18-28.
15. Kawashima H, Takahashi K, Ono M, Hara H, Wang R, Gao C, Sharif F, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Head SJ, Kappetein AP, Thuijs DJFM, Milojevic M, Noack T, Mohr FW, Davierwala PM, Serruys PW, Onuma Y; SYNTAX Extended Survival Investigators. Mortality 10 years after percutaneous or surgical revascularization in patients with total coronary artery occlusions. **J Am Coll Cardiol.** 2021; 77: 529-540.
16. Ono M, Kawashima H, Hara H, Gamal A, Wang R, Gao C, O'Leary N, Soliman O, Piek JJ, van Geuns RJ, Jüni P, Hamm CW, Valgimigli M, Vranckx P, Windecker S, Steg PG, Fox KA, Onuma Y, Serruys PW. External validation of the GRACE risk score 2.0 in the contemporary all-comers GLOBAL LEADERS trial. **Catheter Cardiovasc Interv.** 2021; 98: E513-E522.
17. Gao C, Takahashi K, Garg S, Hara H, Wang R, Kawashima H, Ono M, Montalescot G, Haude M, Slagboom T, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Hamm C, Steg PG, Storey R, van Geuns RJ, Tao L, Onuma Y, Serruys PW. Regional variation in patients and outcomes in the GLOBAL

- LEADERS trial. **Int J Cardiol.** 2021; 324: 30-37.
18. Wang R, Serruys PW, Gao C, Hara H, Takahashi K, Ono M, Kawashima H, O'leary N, Holmes DR, Witkowski A, Curzen N, Burzotta F, James S, van Geuns RJ, Kappetein AP, Morel MA, Head SJ, Thuijs DJFM, Davierwala PM, O'Brien T, Fuster V, Garg S, Onuma Y. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. **Eur Heart J.** 2021; 43: 56-67.
 19. Kawashima H, Hara H, Wang R, Ono M, Gao C, Takahashi K, Suryapranata H, Walsh S, Cotton J, Carrie D, Sabate M, Steinwender C, Leibundgut G, Wykrzykowska J, Hamm C, Jüni P, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, de Winter RJ, Sharif F, Onuma Y, Serruys PW. Usefulness of updated logistic clinical SYNTAX score based on MI-SYNTAX score in patients with ST-elevation myocardial infarction. **Catheter Cardiovasc Interv.** 2021; 97: E919-E928.
 20. Gamal AS, Hara H, Tomaniak M, Lunardi M, Gao C, Ono M, Kawashima H, Jüni P, Vranckx P, Windecker S, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Serruys PW. 'Ticagrelor alone vs. dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting among patients with STEMI': a post hoc analysis of the randomized GLOBAL LEADERS trial. **Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.** 2021; 10: 756-773.
 21. Wang R, Wu S, Gamal A, Gao C, Hara H, Kawashima H, Ono M, van Geuns RJ, Vranckx P, Windecker S, Onuma Y, Serruys PW, Garg S. Aspirin-free antiplatelet regimens after PCI: insights from the GLOBAL LEADERS trial and beyond. **Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.** 2021; 7: 547-556.
 22. Hara H, Ono M, Kawashima H, Onuma Y, Serruys PW. Trade-off between bleeding and thrombotic risk in patients with academic research consortium for high bleeding risk. **JAMA Cardiol.** 2021; 6: 1092-1094.
 23. Kawashima H, Soliman O, Wang R, Ono M, Hara H, Gao C, Zeller E, Thakkar A, Tamburino C, Bedogni F, Neumann FJ, Thiele H, Abdel-Wahab M, Morice MC, Webster M, Rosseel L, Mylotte D, Onuma Y, Wijns W, Baumbach A, Serruys PW. Rationale and design of a randomized clinical trial comparing safety and efficacy of myval transcatheter heart valve versus contemporary transcatheter heart valves in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis: The LANDMARK trial. **Am Heart J.** 2021; 232: 23-38.
 24. Ono M, Serruys PW, Patel MR, Escaned J, Akasaka T, Lavieren MAV, Haase C, Grass M, Kogame N, Hara H, Kawashima H, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Garg S, O'Leary N, Inderbitzen B, Onuma Y. A prospective multicenter validation study for a novel angiography-derived physiological assessment software: Rationale and design of the radiographic imaging validation and evaluation for Angio-iFR (ReVEAL iFR) study. **Am Heart J.** 2021; 239: 19-26.
 25. Ono M, Kawashima H, Hara H, Mancione M, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Kappetein AP, Thuijs DJFM, Noack T, Mohr FW, Davierwala PM, Onuma Y, Serruys PW; SYNTAX Extended Survival Investigators. Impact of major infections on 10-year mortality after revascularization in patients with complex coronary artery disease. **Int J Cardiol.** 2021; 341: 9-12.

26. Wang R, Tomaniak M, Takahashi K, Gao C, Kawashima H, Hara H, Ono M, van Klaveren D, van Geuns RJ, Morice MC, Davierwala PM, Mack MJ, Witkowski A, Curzen N, Berti S, Burzotta F, James S, Kappetein AP, Head SJ, Thuijs DJFM, Mohr FW, Holmes DR, Tao L, Onuma Y, Serruys PW. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on 10-year mortality after percutaneous coronary intervention and bypass surgery for complex coronary artery disease: insights from the SYNTAX Extended Survival study. **Clin Res Cardiol.** 2021; 110: 1083-1095.
27. Ono M, Kawashima H, Hara H, O'Leary N, Gao C, Wang R, Takahashi K, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Mack MJ, Holmes DR, Morice MC, Head SJ, Kappetein AP, Thuijs DJFM, Noack T, Friedrich MW, Davierwala PM, McEvoy JW, Onuma Y, Serruys PW. Impact of body composition indices on ten-year mortality after revascularization of complex coronary artery disease (From the Syntax Extended Survival Trial). **Am J Cardiol.** 2021; 151: 30-38.
28. Gao C, Buszman P, Buszman P, Chichareon P, Modolo R, Garg S, Takahashi K, Kawashima H, Wang R, Chang CC, Kogame N, Tomaniak M, Ono M, Hara H, Slagboom T, Aminian A, Naber CK, Carrie D, Hamm C, Steg PG, Onuma Y, Geuns RV, Serruys PW, Zurakowski A. Influence of bleeding risk on outcomes of radial and femoral access for percutaneous coronary intervention: An analysis from the GLOBAL LEADERS Trial. **Can J Cardiol.** 2021; 37: 122-130.
29. Kawashima H, Tomaniak M, Ono M, Wang R, Hara H, Gao C, Takahashi K, Sharif F, Thury A, Suryapranata H, Walsh S, Cotton J, Carrie D, Sabate M, Steinwender C, Leibundgut G, Wykrzykowska J, de Winter RJ, Garg S, Hamm C, Steg PG, Jüni P, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Serruys PW. Safety and efficacy of 1-month dual antiplatelet therapy (Ticagrelor + Aspirin) followed by 23-month ticagrelor monotherapy in patients undergoing staged percutaneous coronary intervention (A Sub-Study from GLOBAL LEADERS). **Am J Cardiol.** 2021; 138: 1-10.
30. Adachi Y, Kiyosue A, Ando J, Kawahara T, Kadera S, Minatsuki S, Kikuchi H, Inaba T, Kiriyama H, Hirose K, Shinohara H, Saito A, Fujiwara T, Hara H, Ueda K, Sakakura K, Hatano M, Harada M, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Momomura SI, Fujita H, Komuro I. Factors associated with left ventricular reverse remodelling after percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular systolic dysfunction. **Sci Rep.** 2021; 11:239. doi: 10.1038/s41598-020-80491-y.
31. Takahashi K, Thuijs DJFM, Hara H, Wang R, Mohr FW, Morice MC, Holmes DR Jr, Kappetein AP, Head SJ, Onuma Y, Serruys PW; Collaborators. Impact of the CABG SYNTAX score on all-cause death at 10 years: a SYNTAX Extended Survival (SYNTAXES) substudy. **EuroIntervention.** 2021; 17: 75-77.
32. Wang R, Garg S, Gao C, Kawashima H, Ono M, Hara H, van Geuns RJ, Morice MC, Davierwala PM, Kappetein AP, Holmes DR, Wijns W, Tao L, Onuma Y, Serruys PW. Impact of established cardiovascular disease on 10-year death after coronary revascularization for complex coronary artery disease. **Clin Res Cardiol.** 2021; 110: 1680-1691.
33. Ono M, Kawashima H, Hara H, Katagiri Y, Takahashi K, Kogame N, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Doshi M, Sharif F, Onuma Y,

-
- Colombo A, Serruys PW, Cortese B. A prospective multicenter randomized trial to assess the effectiveness of the magictouch sirolimus-coated balloon in small vessels: rationale and design of the TRANSFORM I Trial. **Cardiovasc Revasc Med.** 2021; 25: 29-35.
34. Ueda K, Fukuma N, Adachi Y, Numata G, Tokiwa H, Toyoda M, Otani A, Hashimoto M, Liu PY, Takimoto E. Sex differences and regulatory actions of estrogen in cardiovascular system. **Front Physiol.** 2021; 12: 738218. doi: 10.3389/fphys.2021.738218.
35. Matsuura R, Yamashita T, Hayase N, Hamasaki Y, Noiri E, Numata G, Takimoto E, Nangaku M, Doi K. Preexisting heart failure with reduced ejection fraction attenuates renal fibrosis after ischemia reperfusion via sympathetic activation. **Sci Rep.** 2021; 11: 15091. doi: 10.1038/s41598-021-94617-3.

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、細胞生物学、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 4 5 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、体の左右の決定、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。

1) 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(1)。

2) ヒト・ニューロパチーでみられるKIF1Aの遺伝子変異はATPaseサイクルのMotor-Neck相

関を過剰に安定化させる

KIF1Aは、ATPの加水分解エネルギーを使用してシナプス小胞前駆体や高親和性ニューロトロフィン受容体を軸索先端に輸送する分子モーターである。軸索型シャルコー・マリー・トゥース病(CMT2)の患者家系において、KIF1Aの一塩基変異を同定した。この変異により、KIF1Aタンパク質のモータードメイン内にある87領域に電荷の逆転が生じる。87領域は、モータードメインの中で機能的に重要とされてきたヌクレオチド結合領域や微小管結合領域とは離れた領域であり、その機能は不明である。本研究では、KIF1Aの軸索輸送における87の機能と、87変異によるCMT2発症のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

87変異がKIF1Aの軸索輸送にどのような影響を与えるかを明らかにするため、Kif1a +/−マウスのDRGニューロンに87変異体を導入し、痛みや熱さの感覚の発生に関わるKIF1AカーゴであるTrkA及びTRPV1の軸索遠位部での局在を調べた。次に、軸索における87変異体のモーター活性を調べるため、蛍光標識した87変異体をDRGニューロンに発現させ、コンフォーカルレーザー顕微鏡を用いてライブイメージングを行い、軸索輸送の速度・頻度・方向を野生型KIF1Aと比較した。さらに87領域のモーター活性をより詳細に調べるため、ATPase活性を保持する最小単位のモータードメインコンストラクトを用いて、87変異体のin vitroモーター活性を測定した。微小管滑走運動アッセイとATPaseアッセイを行い、ガラスに固定したKIF1Aが微小管を動かす速度、微小管上運動に伴うATP加水分解速度、微小管との親和性について、野生型KIF1Aと変異体を比較した。

Kif1a +/−マウスのDRGニューロンでは細胞表面のTrkAの局在が有意に減少していた。このKif1a +/−マウスのDRGニューロンに野

生型 KIF1A を発現させると細胞表面の TrkA の局在は回復したが、B7 変異体を発現させた場合は細胞表面の TrkA の局在は回復しなかった。細胞表面の TRPV1 についても同様の結果が得られ、B7 変異体はカーゴの輸送に障害があることがわかった。また、蛍光標識した野生型と変異型の KIF1A を DRG ニューロンに導入し、遠位軸索の粒子の動きを観察したところ、軸索内輸送の速度が B7 変異体の方が野生型よりも約 25%遅いことがわかった。この輸送速度の遅延の原因を探るため、*in vitro* での運動活性を確かめた。微小管滑走運動アッセイにより KIF1A が微小管を動かす速度を測定すると、軸索内での動きと同様、B7 変異体の方が野生型よりも約 22%遅かった。さらに微小管存在下での ATP 加水分解速度を測定すると、B7 変異体は野生型よりも ATPase 活性が低かった。一方で、微小管への親和性に違いはなかった。このことから B7 変異は、微小管との結合に影響しないが、ATP 加水分解のサイクルに遅れをもたらすことがわかった。キネシンの三次元構造から B7 領域は ATP 結合時に ネックリンカー領域と相互作用するため、B7 変異体では電荷の逆転によってネックとの間に異常に強い相互作用が生まれることが示唆される。その結果、ネックリンカーの構造変化に伴うリン酸の放出が遅れ、モーター活性の低下につながると考えられる(2)。

3) KIF3 は、FGF-PI3K シグナル伝達経路を制御し SHH タンパク質の濃度勾配を形成し、体枝芽の形作りを司り、その障害は、多指症を起因する。

ソニック・ヘッジホッグ (SHH) タンパク質は、発生の初期段階において最も重要な形態形成因子 (モルフォゲン) の一つで、体枝芽や脊髄などにおいて、ある 1 か所から放出された後、組織内に濃度勾配を形成し、器官のデザインを決定する役

割を果たしている。モルフォゲン濃度勾配の形成不全は、多指症をはじめ多くの奇形の原因となる。私達は、主要な分子モーターの一つである KIF3B の機能不全マウスを作製したところ、その四肢の原基である体枝芽において SHH タンパク質の濃度勾配が崩れ、多指症を呈した。マウスの胚操作、細胞の初代培養、電子顕微鏡法、蛍光寿命顕微鏡法など、さまざまな実験手法を駆使して SHH タンパク質をめぐる分子群の挙動を解析し、その濃度勾配形成メカニズムの解明に成功した。

多指症を生じる KIF3B 分子モーターの遺伝子操作マウス (以下、KIF3B 機能不全マウス) を解析し、指が 5 本に保たれる仕組みを解明した。

手のひらの原基 (体枝芽) の中では、小指側から親指側へのソニック・ヘッジホッグ (SHH) タンパク質の濃度勾配が形成され、指ができる座標が定まる。今回この形態形成因子 (モルフォゲン) の濃度勾配をはじめて可視化し、その成因を明らかにした。

SHH 濃度勾配の形成は、体枝芽の外周の「走路」と内縁の「砂場」の二層からなる「陸上競技場モデル」で説明できる。SHH タンパク質が小指側から親指側へと走路を進むうち、順次、路傍の砂場にトラップされ、その濃度が減っていくとする理論である。

KIF3B が細胞内で Talpid3 タンパク質を運び、細胞内の PI3K シグナルを抑制して「砂場」は形成される。KIF3B 機能不全マウスでは砂場が生じないため、走路を進む SHH タンパク質がトラップされず、濃度勾配ができにくくなった。

形態形成因子 (モルフォゲン) の濃度勾配形成メカニズムは、これまで発生生物学の大きな謎とされていたが、今回、細胞内で物を運ぶ分子モーターの研究から、画期的な解答がもたらされた。

本研究の成果は「いかにしてモルフォゲンの濃度勾配ができるか」という発生生物学の根源的な課題への一つの回答であり、分子発生生物学の発

展に大きく貢献すると期待される (3)。

4. KIF4 は、PARP1 情報伝達機構を司り、神経細胞の形作りと癲癇の発症を制御する。

キネシンスーパーファミリータンパク質 (KIFs) は細胞内の物質輸送を担う分子モーターであり、機能分子の局在や活性を制御することで細胞の生命や機能を維持する重要なタンパク質群である。これまでに多くの KIFs が脳の高次機能や個体の発生に大きな役割を持つことが示されてきたが、X 染色体に存在し、神経系に多く発現する「KIF4」の役割に関してはまだあまり研究が行われていなかった。

私達この KIF4 に注目し、小児のてんかん患者から KIF4 の 728 番目のアミノ酸であるアルギニンがグルタミンに変異しているミスセンス変異 (p.R728Q) を同定した。そこで遺伝子操作により患者と同じ *Kif4* 変異を持つマウスを作製し行動解析を行ったところ、幼若マウスで発達遅延が見られた。成体の *Kif4* 変異マウスは過活動の傾向と記憶・学習能力の低下を示した。またベンチレンテトラゾール化合物 (PTZ) を腹腔内注射し脳波測定を行ったところ、*Kif4* 変異マウスが低濃度でも、てんかん発作を起こす様子が観察された。これらの結果から、*Kif4* 変異マウスは患者と同様の表現型を持つモデルマウスとして研究を行うことが可能であると判断した。

私達は、先行研究により KIF4 は核に局在して細胞死及び遺伝子発現に重要な役割を担う PARP1 と結合し、神経細胞の活動依存性に生・死の制御を行う事を示しているが (Midorikawa et al. *Cell*, 2006)、BioID 法及び免疫沈降法の実験結果から、KIF4 と PARP1 の結合が R728Q 変異により異常に強くなることが分かった。さらにマウスの胎児から海馬の初代培養神経細胞を樹立し、PARP1 の酵素産物である PAR の量を免疫細胞化学的に評価すると、変異型で有意な低下が見

られたことから、PARP1 の酵素活性が KIF4 の変異により強く抑制されていることが分かった。その結果、*Kif4* 変異神経細胞は生存率が低下していた。

先行研究により PARP1 の活性変化は細胞のプロテオミクスプロファイルの変動を引き起こすことがわかっている。そこで私達は、*Kif4* 変異マウスの脳組織及び初代培養神経細胞のタンパク質を抽出し、イムノプロット法を用いててんかんに関わる様々なタンパク質の発現量を調べたところ、*Kif4* 変異が神経栄養因子受容体 TrkB の増加及び TrkB の下流の一連のシグナル変化を引き起こすことを発見した。特に TrkB の下流因子の一つである KCC2 の低下が顕著であり、KIF4 による PARP1 を介したこれらの機能タンパク質の発現量の制御が、てんかんの病理に関係することが示唆された。

次に、TrkB によるシグナル伝達が神経細胞の形態形成に重要な役割を担っていることから、海馬の初代培養細胞をセミ超高解像レーザー顕微鏡で観察したところ、変異型 KIF4 初代培養細胞では樹状突起の分枝の異常な増加及び幼弱なスパインの増加が見られた。また野生型の初代培養細胞に、変異 *Kif4* 遺伝子を導入したり PARP1 の阻害剤 DHIQ を添加したりすると、変異型と同様の表現型を示した。そこで KIF4 が PARP1-TrkB を介して神経細胞の形態形成を制御していることを確かめるため、DHIQ 処理して分枝が異常に増加した野生型神経細胞に TrkB の阻害剤 ANA12 及び PARP1 酵素の基質 NAD⁺を添加すると、樹状突起数は野生型と同じレベルにまで減少し、スパインも成熟した。一方、変異型 KIF4 初代培養細胞への PARP1 の強制発現または ANA12 あるいは NAD⁺の添加によっても、野生型と同じレベルへの回復が見られた。この条件で機能タンパク質の発現量を評価したところ、NAD⁺の添加により変異型 KIF4 初代培養細胞における TrkB 及び

KCC2 の発現量は正常に回復した。したがって KIF4 は PARP1 活性を介して TrkB-KCC2 シグナル伝達を制御することで神経細胞の形態形成を制御していると示唆された。このシグナル伝達の制御に分子モーターKIF4 が関与していることは、世界で初めての報告である。

KCC2 は Cl⁻の輸送を介しててんかんの発症に関わっているため、Cl⁻センサー蛍光タンパク質を用いて初代培養細胞のイメージングを行ったところ、変異型 KIF4 神経細胞は細胞内の塩化物濃度が高かったが、NAD⁺の添加により低下した。そこで、NAD⁺の抗てんかん薬としての可能性を検討するため、*Kif4* 変異マウスに NAD⁺を腹腔内注射し PTZ を用いててんかんを誘発したところ、野生型マウスと同程度にてんかんを発症しにくくなった。変異型 KIF4 の分子細胞生物学的・神経細胞生物学的な特徴は、てんかんマウスの表現型としてこれまでに報告されたものとよく一致しており、このマウスの解析を通じて TrkB 及び KCC2 の機能異常がてんかん発症に関与していることが提唱された。てんかんは 1000 人に 8 人が発症すると言われているが、発症メカニズムの全容が解明されていないため、根本的な治療法はまだ十分開発されていない。今回、KIF4 が PARP1 の活性を介して TrkB-KCC2 シグナル伝達を調整し神経細胞の形態形成や細胞内の Cl⁻ダイナミクスを維持すること、そして KIF4 の変異によってその機能が障害されるとてんかんの発症につながるという新規の分子メカニズムが明らかになった。この研究成果は、てんかん治療法開発の基盤の一つになると期待される (4)。

発表論文

1. Yoshihara S., Jiang X., Morikawa Mo., 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 Rep* 35: 108971, April 13, 1-15, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108971>
2. Morikawa Ma, Jerath N. U., Ogawa T., Morikawa Mo, Tanaka Y., Shy M.E., Zuchner, S., and **N. Hirokawa**. KIF1A mutation of human neuropathies hyperstabilizes the motor-neck interaction in ATPase cycle. *EMBO J.* 2022 41:e108899 2021 <https://doi.org/10.15252/embj.2021108899>
3. Wang S., Tanaka Y., Xu Y., Takeda S., and **N. Hirokawa**. KIF3B promotes a PI3K signaling gradient causing changes in a Shh protein gradient and suppressing polydactyly in mice. *Dev Cell* 57: 2273-2289, 2022 (Cover art) <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.09.007>
4. Wan Y., Morikawa Mo., Morikawa M., Iwata S., Naseer I., Caudhary A., Tanaka Y., and **N. Hirokawa**. KIF4 regulates neuronal morphology and seizure susceptibility via the PARP1 signaling pathway. *J Cell Biol* in press 2022
1. Yoshihara S., Jiang X., Morikawa Mo., Ogawa T., Ichinose S., Yabe H., Kakita A., Toyoshima M., Kunii Ya, Yoshikawa T., Tanaka Y., and **N. Hirokawa**. Betaine

免疫細胞治療学

特任教授

垣見和宏

特任講師

長岡孝治

特任研究員

小林由香利

ホームページ <https://immunotherapy-uth.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ました。

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、寄付企業の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ました。

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ました。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ました。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ます。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研究を進めています。とりわけ、患者のゲノム情報に基づいたネオアンチゲンの同定、ネオアンチゲン特異的 TCR を用いた TCR-T 細胞治療の開発に力を入れています。

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ます。

教育

脳神経外科、胃食道外科、呼吸器外科、泌尿器科からの大学院生を受け入れて研究を進めています。それぞれの診療科から、手術で摘出された腫瘍を採取して、腫瘍浸潤リンパ球を培養するとともに、腫瘍の DNA/RNA を抽出して NGS 解析を行い、腫瘍内免疫環境が抗腫瘍免疫応答に及ぼす影響を研究しています。

研究室では、細胞培養やフローサイトメーターを用いた基礎的な免疫学的アッセイの手技に加えて、ゲノム解析に必要なバイオインフォマティクスツールの取り扱いを習得しています。

実際にそれぞれが所属する診療科で外来や内視鏡検査を担当している大学院生自ら、あるいは同僚の

助けを借り、また医局や関連病院を含めた連携を構築して検体を集めて研究を進める経験は、将来彼らが臨床の現場で指導的な立場になったときに、新しい治療法の開発や未知の課題に取り組むための礎になると信じて指導しています。

免疫チェックポイント阻害剤治療前後の貴重な検体を用いた研究や、術後の予後を予測するバイオマーカーの探索、マウスモデルを用いたネオアンチゲン免疫治療の研究など、大学院生3名が論文を発表し、無事学位を取得しました。

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。

NGSの普及により、個々の患者でゲノム異常から生じたネオアンチゲンの解析が可能になると、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療の開発が可能になった。ネオアンチゲンは、個々の患者のがんゲノム情報から、MHC分子に高い結合能を有する変異ペプチドを候補として予測されるが、実際に免疫応答を伴うものはわずかであり、腫瘍特異的T細胞を用いた検証が必要である。また、がんにおける遺伝子異常にはこの他にも欠失挿入変異によるフレームシフト、融合遺伝子、スプライシング変異などが存在する。また、内在性レトロウイルス (HERV) 等も重要なネオアンチゲンのソースとなり得る。そこで、全ゲノム情報を活用し WGS と RNA-Seq データを統合したネオアンチゲン予測システムと、腫瘍特異的 TCR を用いた免疫原性の検証を組み合わせた革新的なネオアンチゲン解析プラットフォーム構築しネオアンチゲンを標的とするがん免疫治療の開発を目指して研究を進めている。

出版物等

1. Masuda T, Tanaka N, Takamatsu K, Hakozaiki K, Takahashi R, Anno T, Kufukihara R, Shojo K, Mikami S, Shinojima T, Kakimi K, Tsunoda T, Aimon E, Nishihara H, Mizuno R, Oya M. Unique characteristics of tertiary lymphoid structures in kidney clear cell carcinoma: prognostic outcome and comparison with bladder cancer. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar; 10(3): e003883.
2. Komura D, Kawabe A, Fukuta K, Sano K, Umezaki T, Koda H, Suzuki R, Tominaga K, Ochi M, Konishi H, Masakado F, Saito N, Sato Y, Onoyama T, Nishida S, Furuya G, Katoh H, Yamashita H, Kakimi K, Seto Y, Ushiku T, Fukayama M, Ishikawa S.

- Universal encoding of pan-cancer histology by deep texture representations. *Cell Rep.* 2022 Mar 1;38(9):110424.
3. Kawanabe-Matsuda H, Takeda K, Nakamura M, Makino S, Karasaki T, Kakimi K, Nishimukai M, Ohno T, Omi J, Kano K, Uwamizu A, Yagita H, Gomperts Boneca I, Eberl G, Aoki J, Smyth MJ, Okumura K. Dietary Lactobacillus-derived exopolysaccharide enhances immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2022 Feb 17:candisc.0929.2021.
 4. Sugawara T, Miya F, Ishikawa T, Lysenko A, Nishino J, Kamatani T, Takemoto A, Boroevich KA, Kakimi K, Kinugasa Y, Tanabe M, Tsunoda T. Immune subtypes and neoantigen-related immune evasion in advanced colorectal cancer. *iScience.* 2022 Jan 6;25(2):103740.
 5. Nagaoka K, Sun C, Kobayashi Y, Kanaseki T, Tokita S, Komatsu T, Maejima K, Futami J, Nomura S, Uda K, Nakagawa H, Torigoe T, Kakimi K. Identification of Neoantigens in Two Murine Gastric Cancer Cell Lines Leading to the Neoantigen-based Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 27;14(1):106.
 6. Saito T, Kurose K, Kojima T, Funakoshi T, Sato E, Nishikawa H, Nakajima J, Seto Y, Kakimi K, Iida S, Doki Y, Oka M, Ueda R, Wada H. Phase Ib study on the humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in advanced solid tumors. *Nagoya J Med Sci.* 2021 Nov; 83(4):827-840.
 7. Maeda Y, Wada H, Sugiyama D, Saito T, Irie T, Itahashi K, Minoura K, Suzuki S, Kojima T, Kakimi K, Nakajima J, Funakoshi T, Iida S, Oka M, Shimamura T, Doi T, Doki Y, Nakayama E, Ueda R, Nishikawa H. Depletion of central memory CD8⁺T cells might impede the antitumor therapeutic effect of Mogamulizumab. *Nat Commun.* 2021 Dec 14;12(1):7280.
 8. Saito N, Kobayashi Y, Nagaoka K, Kushiara Y, Sato Y, Wada I, Kakimi K, Seto Y. Two distinct phenotypes of immunologically hot gastric cancer subtypes. *Biochem Biophys Rep.* 2021 Nov 3;28:101167.
 9. Sun C, Nagaoka K, Kobayashi Y, Nakagawa H, Kakimi K, Nakajima J. Neoantigen Dendritic Cell Vaccination Combined with Anti-CD38 and CpG Elicits Anti-Tumor Immunity against the Immune Checkpoint Therapy-Resistant Murine Lung Cancer Cell Line LLC1. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 2; 13(21):5508.
 10. Takeuchi Y, Tanegashima T, Sato E, Irie T, Sai A, Itahashi K, Kumagai S, Tada Y, Togashi Y, Koyama S, Akbay EA, Karasaki T, Kataoka K, Funaki S, Shintani Y, Nagatomo I, Kida H, Ishii G, Miyoshi T, Aokage K, Kakimi K, Ogawa S, Okumura M, Eto M, Kumanogoh A, Tsuboi M, Nishikawa H. Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape. *Sci Immunol.* 2021 Nov 12;6(65):eabc6424.
 11. Ma L, Sakamoto Y, Ando K, Fujita H, Takahashi A, Takeshima T, Otsuka H, Ebner DK, Kakimi K, Imai T, Shimokawa T. Th balance related host genetic background affects the therapeutic effects of combining carbon-ion radiotherapy with dendritic cell immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Nov 2;S0360-3016(21)03051-0.
 12. Hakoza K, Tanaka N, Takamatsu K, Takahashi R, Yasumizu Y, Mikami S, Shinojima T, Kakimi K, Kamatani T, Miya F, Tsunoda T, Aimon E, Nishihara H, Mizuno R, Oya M. Landscape of prognostic signatures and immunogenomics of the AXL/GAS6 axis in renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2021 Nov;125(11):1533-1543.
 13. Takamatsu K, Tanaka N, Hakoza K,

- Takahashi R, Teranishi Y, Murakami T, Kufukihara R, Niwa N, Mikami S, Shinojima T, Sasaki T, Sato Y, Kume H, Ogawa S, Kakimi K, Kamatani T, Miya F, Tsunoda T, Aimonio E, Nishihara H, Sawada K, Imamura T, Mizuno R, Oya M. Profiling the inhibitory receptors LAG-3, TIM-3, and TIGIT in renal cell carcinoma reveals malignancy. *Nat Commun*. 2021 Sep 20;12(1):5547.
14. Nishida M, Yamashita N, Ogawa T, Koseki K, Warabi E, Ohue T, Komatsu M, Matsushita H, Kakimi K, Kawakami E, Shiroguchi K, Udono H. Mitochondrial reactive oxygen species trigger metformin-dependent antitumor immunity via activation of Nrf2/mTORC1/p62 axis in tumor-infiltrating CD8T lymphocytes. *J Immunother Cancer*. 2021 Sep;9(9):e002954.
15. Morita M, Nishida N, Sakai K, Aoki T, Chishina H, Takita M, Ida H, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K, Nishio K, Kobayashi Y, Kakimi K, Kudo M: Immunological Microenvironment Predicts the Survival of the Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Anti-PD-1 Antibody. *Liver Cancer* 2021.
16. Murakami T, Tanaka N, Takamatsu K, Hakozaki K, Fukumoto K, Masuda T, Mikami S, Shinojima T, Kakimi K, Tsunoda T, Sawada K, Imamura T, Mizuno R, Oya M. Multiplexed single-cell pathology reveals the association of CD8 T-cell heterogeneity with prognostic outcomes in renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Jul 14.
17. Ahmadi H, Shogen K, Fujita K, Honjo T, Kakimi K, Futami J. Unusual aggregation property of recombinantly expressed cancer-testis antigens in mammalian cells. *J Biochem*. 2021 Jul 10;mvab081.

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たとしても、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）であった。

また、2017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、看護理工学、老年看護学特論Ⅰ、創傷看護学特論Ⅰ）。

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（第9回看護理工学入門セミナー）。

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た。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た。

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、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た。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・運営を行った。

以下、本講座で令和3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評価
- ・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, Shintani Y, Murayama R, Noguchi H, Abe-Doi M, Koudounas S, et al., Ultrasonographic measurement of blood flow of peripheral vein in the upper limb of healthy participants: a pilot study. *Journal of the Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management*. 2021; 25(3): 576-584.
2. Murayama R, Abe-Doi M, Kogure T, Takahashi T, Kanno C, Ishigaki M, et al., The influence of peripheral intravenous catheterization on the sleep quality of ophthalmic inpatients: An observational study. *Journal of Nursing Science and Engineering*. 2021; 8: 134-142
3. Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, Tateishi R, Sanada H. Effectiveness of ultrasonography for peripheral catheter insertion and catheter failure prevention in visible and palpable veins. *Journal of Vascular Access*. 2021; doi.org/10.1177/11297298211022078
4. Abe-Doi M, Murayama R, Kawamoto A, Komiyama C, Doorenbos A, Sanada H. Damage to subcutaneous tissue at the catheterization site during chemotherapy: A prospective observational study using ultrasonography. *Japan Journal of Nursing Science*. 2021; 18(4): e12436.
5. Takahashi T, Murayama R, Abe-Doi M, Miyahara M, Kanno C, Nakagami G, Sanada H. Catheter failure in the administration of hyperosmotic drugs through a peripheral vein and vascular selection: A retrospective cohort study. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2021; 15(5): 236-240

-
6. 阿部麻里, 大江真琴, 池田真理, 村山陵子, 小見山智恵子, 真田弘美. 高齢糖尿病患者の血糖自己測定手技獲得時の困難さに影響する要因とその看護の実態. 看護理工学会誌. 2021; 8: 122-133.
 7. 三橋美野, 村山陵子, 間平珠美, 内田美保, 大江真琴, 真田弘美, 小見山智恵子. 逆流防止弁付き末梢静脈留置カテーテルによる血液への恐れの変化と看護師の留置技術に及ぼす影響. 看護理工学会誌. 2021; 8: 77-85.

医用情報工学講座

特任准教授

金太一

特任助教

斎藤季

ホームページ <https://medicalinfo-engineering.org>

沿革と組織の概要

医用情報工学講座は、ソフトバンク株式会社の出資により、2021年11月に設置された社会連携講座です。協力講座を脳神経外科学教室（斎藤延人教授）とし、設置時の教員構成は、金太一特任准教授、斎藤季特任助教の2名です。

医用情報工学講座では、情報通信技術、人工知能技術、匿名加工技術、クラウド技術などを駆使することによって医用画像等の医療データ処理に関する研究および開発を目指しています。具体的には臓器セグメンテーションなどの医用画像処理技術、疾患アノテーションなどの人工知能技術、手術シミュレーション、医療データの匿名化処理、および情報通信技術などが対象となります。

教育

医用情報工学講座では、脳神経外科学教室（斎藤延人）の協力のもと、医学系博士課程大学院生に対して研究指導を行っています。

研究

医用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4項目を中心にすすめています。

- 1) 医用画像処理
3次元再構成、領域抽出、位置合わせ、レン

ダリング、流体解析など

- 2) バーチャルリアリティ手術シミュレーション
仮想組織変形、仮想手術器具など
- 3) 手術支援システム
手術ナビゲーション、XR技術など
- 4) 情報通信技術
ブロックチェーン、匿名処理、クラウド技術など

出版物等

1. Takeda Y, Kin T, Sekine T, Hasegawa H, Suzuki Y, Uchikawa H, Koike T, Kiyofuji S, Shinya Y, Kawashima M, Saito N. Hemodynamic Analysis of Cerebral Arteriovenous Malformations with 3-Dimensional Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging. *AJNR* 42(12): 2138-2145, 2021
2. Koike T, Kin T, Tanaka S, Sato K, Uchida T, Takeda Y, Uchikawa H, Kiyofuji S, Saito T, Takami H, Takayanagi S, Mukasa A, Oyama H, Saito N. Development of new image-guide neuronavigation system: mixed-reality projection mapping is accurate and feasible. *Oper Neurosurg* 21(6): 549-557, 2021
3. Sugino T, Roth HR, Oda M, Kin T, Saito N, Nakajima Y, Mori K. Performance

- improvement of weakly supervised fully convolutional networks by skip connections for brain structure segmentation. *Med Phys* 48(11): 7215-7227, 2021
4. Sugino T, Kawase T, Onogi S, Kin T, Saito N, Nakajima Y. Loss weightings for improving imbalanced brain structures segmentation using convolutional networks. *Healthcase (Basel)* 9(8): 938, 2021
 5. Ishigami D, Miyawaki S, Nakatomi H, Takayanagi S, Teranishi Y, Ohara K, Hongo H, Dofuku S, Kin T, Abe H, Mitsui J, Komura D, Katoh H, Ishikawa S, Saito N. Brainstem intraparenchymal schwannoma with genetic analysis: a case report and literature review. *BMC Med Genomics* 14(1): 205, 2021.
 6. Yang X, Xia D, Kin T, Igarashi T. A two-step surface-based 3D deep learning pipeline for segmentation of intracranial aneurysm. *Electrical Engineering and Systems Science*, 2021.
 7. Fang H, Yang X, Kin T, Igarashi T. Brain surface reconstruction from MRI images based on segmentation networks applying signed distance maps. *IEEE ISBI 2021*: 1164-1168
 8. Koike T, Kin T, Tanaka S, Takeda Y, Uchikawa H, Shiode T, Saito T, Takami H, Takayanagi S, Mukasa A, Oyama H, Saito N. Development of innovative neurosurgical operation support method using mixed-reality computer graphics. *World Neurosurg X*. 2021 Mar 13; 11: 100102. doi: 10.1016/j.wnsx.2021.100102. eCollection 2021 Jul.
 9. Uchida T, Kin T, Koike T, Kiyofuji S, Uchikawa H, Takeda Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Saito N. Identification of the facial colliculus in two-dimensional and three-dimensional images. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 61(6): 376-384, 2021.
 10. Uchikawa H, Kin T, Takeda Y, Koike T, Kiyofuji S, Koizumi S, Shiode T, Suzuki Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Mukasa A, Saito N. Correlation of inflow velocity ratio detected by phase contrast magnetic resonance angiography with the bleb color of unruptured intracranial aneurysms. *World Neurosurg X*. 2021 Jan 13; 10: 100098. doi: 10.1016/j.wnsx.2021.100098. eCollection 2021 Apr.
 11. Hasegawa H, Kin T, Shin M, Suzuki Y, Kawashima M, Shinya Y, Shiode T, Nakatomi H, Saito N. Possible association between rupture and intranidal microhemodynamics in arteriovenous malformations: phase-contrast magnetic resonance angiography-based flow quantification. *World Neurosurg* 150: e427-e435, 2021.
 12. Kiyofuji S, Kin T, Kakizawa Y, Doke T, Masuda T, Nakatomi H, Morita A, Harada K, Saito N. Development of integrated 3-dimensional computer graphics human head model. *Oper Neurosurg* 20(6): 565-574, 2021.
 13. Sugino T, Suzuki Y, Kin T, Saito N, Onogi S, Kawase T, Mori K, Nakajima Y. Label cleaning and propagation for improved segmentation performance using fully convolutional networks. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 16(3): 349-361, 2021.
 14. Nomura S, Kin T, Kunimatsu A, Shojima M, Watanabe Y, Suzuki Y, Shono N, Imai H, Saito T, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Registration method between phase-contrast magnetic resonance angiography and time-of-flight magnetic resonance angiography – A preliminary study. *JMIHI* 11(1): 33-39, 2021.

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, 西村志織, 立森久照, 中丸遼

客員/届出研究員

平原憲道, 山本博之, 高橋新, 縄田寛, 福地絵梨子, 遠藤英樹, 藤村知恵子,
庄司 聡, 薄根 詩葉利, 平川信也, 絹川直子, 新城大輔

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社会連携講座です。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、小児外科および保健社会行動学分野の 3 講座を中心とした様々な部門の支援の下で運営を行っています。

医療の目的は、「患者に対してより良いサービ

ス」を提供することであり、良質なサービスを提供するための医療提供体制の構築や臨床現場の取り組みにおいて、「医療の質向上」の視点が重要視されている。Institute of Medicine が 21 世紀の医療改革にむけて、「患者中心主義」を主軸の 1 つとして提示したように、今後の医療においては患者の価値を中心に考えることがますます重要となります。医療品質評価学講座では、「医療の質向上」というコンセプトを主軸に、臨床現場のスタッフの方々との連携の下で研究・実践活動を行っています。具体的には、以下のような活動を展開しています。

- a. 医療・社会に関わる各専門領域において臨床現場が理解・納得できる指標の同定、継続的に情報を活用するための基盤構築

- b. 「医療の質」を定義・測定・評価するための枠組みの設定、評価指標の検討
- c. 臨床現場が理解・納得して改善に活用するためのベンチマーキング、患者の治療後の予後推定機能の開発（術後の合併症発症率・死亡率等のフィードバック）
- d. 専門医分野別に測定された治療提供体制や診療過程、治療成績のデータに基づく、継続的な医療水準評価
- e. 専門医分野別のアウトカムに対するリスクモデルの開発
- f. 臨床データベースを基盤とした共同研究（外科専門医制度との連携、心臓外科領域における欧米・アジア諸国との連携、臨床データベースを活用した多施設臨床研究（各種投薬や手術手技、医療機器の評価）

研究

体系的な臨床症例データの収集

「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、2021 年 2 月の段階で約 5,400 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。

アウトカム評価とフィードバック

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。

医療の質の向上につながるエビデンスの創出

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。また2017年からNCD参加施設に協力を呼びかけ、医事・保険請求データの収集を開始しました。NCDが保持している臨床症例データベース基盤に、医事・保険請求データを連携し、医療の質の向上や医療資源配置最適化へつながるエビデンスを創出しています。

今後の展望

今後の展望として、様々な領域と広く連携し、医療の質向上に向けた実践的取り組みのための支援を行っていく予定です。さらに、今後は治療成績の改善に向けた取り組みの支援とそれらを支える政策提言を行っていきます。また、データベースに登録された症例データのさらなる活用を通じて、手術手技・治療法や、投薬、医療機器の評価などを行う臨床研究も、より積極的に行われる予定です。既に一定の成果を挙げている心臓血管外科、消化器外科領域においては、欧米のデータベース事業との連携した研究活動が発展しています。今後は国際的な枠組みの中でも、医療の質向上を体系的に支援する活動を行っていく予定です。

出版物等

■論文（一部抜粋）

1. Hashimoto M, Yamamoto H, Endo S, Okada M, Miyata H, Hasegawa S, et al. Japanese Current Status of Curative-Intent Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2022 Apr;113(4):1348–53.
2. Ban D, Tanabe M, Kumamaru H, Nitta H, Otsuka Y, Miyata H, et al. Safe Dissemination of Laparoscopic Liver Resection in 27,146 Cases Between 2011 and 2017 From the National Clinical Database of Japan. *Ann Surg.* 2021 Dec; 274(6):1043–50.
3. Maeda H, Endo H, Ichihara N, Miyata H, Hasegawa H, Kamiya K, et al. Association of day of the week with mortality after elective right hemicolectomy for colon cancer: Case analysis from the National Clinical Database. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021 May;5(3):331–7.
4. Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, Hasegawa K, Miyata H, Toh Y, et al. Impact of board certification system and adherence to the

- clinical practice guidelines for liver cancer on post-hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: A questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Oct;28(10):801–11.
5. Hörer J, Hirata Y, Tachimori H, Ono M, Vida V, Herbst C, et al. Pediatric Cardiac Surgical Patterns of Practice and Outcomes in Japan and Europe. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2021 May; 12(3): 312–9.
 6. Matsuoka T, Ichihara N, Shinozaki H, Kobayashi K, Lefor AK, Kimura T, et al. Antithrombotic drugs have a minimal effect on intraoperative blood loss during emergency surgery for generalized peritonitis: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *World J Emerg Surg.* 2021 May; 16(1):27.
 7. Fujishiro J, Watanabe E, Hirahara N, Terui K, Tomita H, Ishimaru T, et al. Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Acute Appendicitis in Children: a Nationwide Retrospective Study on Postoperative Outcomes. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2021 Apr;25(4): 1036–44.
 8. Fujishiro J, Fujiogi M, Hirahara N, Terui K, Okamoto T, Watanabe E, et al. Abdominal Drainage at Appendectomy for Complicated Appendicitis in Children: A Propensity-matched Comparative Study. *Ann Surg.* 2021 Dec;274(6):e599–604.
 9. Ma M, Liu Y, Gotoh M, Takahashi A, Marubashi S, Seto Y, et al. Validation study of the ACS NSQIP surgical risk calculator for two procedures in Japan. *Am J Surg.* 2021 Nov;222(5):877–81.
 10. Marubashi S, Takahashi A, Kakeji Y, Hasegawa H, Ueno H, Eguchi S, et al. Surgical outcomes in gastroenterological surgery in Japan: Report of the National Clinical Database 2011-2019. *Ann Gastroenterol Surg.* 2021 Sep;5(5):639–58.
 11. Hosaka A, Kumamaru H, Takahashi A, Azuma N, Obara H, Miyata T, et al. Nationwide study of surgery for primary infected abdominal aortic and common iliac artery aneurysms. *Br J Surg.* 2021 Apr; 108(3):286–95.
 12. Hosaka A, Kumamaru H, Usune S, Miyata H, Goto H. Outcomes of Surgery for Endograft Infection in the Abdominal Aorta and Iliac Artery: A Nationwide Cohort Study. *Ann Surg.* 2021 Nov;

次世代運動イメージング学講座

特任准教授

谷口優樹

特任講師

土肥透

沿革と組織の概要

本講座は株式会社 ZOZO 出資のもと、次世代運動器イメージングシステムの構築を目的として令和2年4月に設立された社会連携講座である。本講座では出資元の株式会社 ZOZO が独自に開発した高精度の体表計測ツール（商品名：Zozosuit®）を用いて、脊柱側弯変形を検出する新たなスクリーニングツールの開発を目的に研究を行っている。従来脊柱側弯症のスクリーニングには前屈テストやモアレ法による検診が進められていたが、モアレ検査機器の製造中止に伴い、新たなスクリーニングツールの開発が求められていた。また側弯症の診断に行われるレントゲン検査も、放射線被曝の問題が指摘されている。本研究により簡便で被曝のない側弯変形の新たな検知システムが開発されることで、適切な側弯症患者のスクリーニング及び医療機関への誘導が可能となり、側弯症の早期発見・早期介入により、低侵襲医療の実現が可能となることや、医療費の抑制につながる事が期待できる。

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整形外科・脊椎外科に所属する整形外科専門医であり、東京大学医学部附属病院において整形外科、脊椎外科診療に携わっている。診療内容は主に脊椎疾患の外来診療、入院診療を行っている。

教育

本講座の活動を通して、主に整形外科科学講座の医局員や東京大学医学部学生に脊椎疾患や運動器疾患に関しての教育、指導を行っている。

研究

本講座では前述の通り、株式会社 ZOZO が独自に開発した体型計測スーツ（商品名：Zozosuit®）および同社が開発したアプリケーションを用いて、脊柱側弯症の新たなスクリーニングツールの開発を目的に研究を行っている。Zozosuit から得られた 3D 体表データの妥当性や精度に関しては、従来の 3D スキャナーによる計測と比較した結果、平均 3.7mm の誤差で比較的高い精度の仮想人体モデルが得られることがわかった。また Zozosuit を用いた 3 次元仮想人体モデル作成のプロトコル確立のため、各撮影条件の検討を行い、適切な撮影肢位や撮影方向を設定した。その後 Zozosuit の改良（Zozosuit2®）を経て、実際に脊柱側弯症患者及び健常者での撮影、データ取得を行っている。取得データの解析から今後 Zozosuit による側弯変形検知の有用性について検討していく予定である。

出版物等（英文のみ）

1. Doi T, Ohtomo N, Oguchi F, Tozawa K, Nakarai H, Nakajima K, Sakamoto R,

- Okamoto N, Nakamoto H, Kato S, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Oka H, Matsudaira K, Tanaka S, Oshima Y. Association Between Deep Posterior Cervical Paraspinal Muscle Morphology and Clinical Features in Patients With Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament. *Global Spine J*. 2021 Jan 28;2192568221989655. doi: 10.1177/2192568221989655. Online ahead of print. PMID: 33504203
2. Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kato S, Oguchi F, Nohara A, Doi T, Oshima Y, Tanaka S. Tracheal stenosis due to cervicothoracic hyperlordosis in patients with cerebral palsy treated with posterior spinal fusion: a report of the first two cases. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Feb 23; 22(1):217. doi: 10.1186/s12891-021-04094-y. PMID: 33622297
 3. Sakai D, Tanaka M, Takahashi J, Taniguchi Y, Schol J, Hiyama A, Misawa H, Kuraishi S, Oba H, Matsubayashi Y, Kato S, Sugawara R, Sato M, Watanabe M, Takeshita K. Cobalt-chromium versus titanium alloy rods for correction of adolescent idiopathic scoliosis based on 1-year follow-up: a multicenter randomized controlled clinical trial. *J Neurosurg Spine*. 2021 Mar 19;1-10. doi: 10.3171/2020.9.SPINE201486. Online ahead of print. PMID: 33740765
 4. Nakajima K, Nakamoto H, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Yoshida Y, Kawamura N, Nakarai H, Higashikawa A, Tozawa K, Takeshita Y, Fukushima M, Iizuka M, Ono T, Shirokoshi T, Azuma S, Tanaka S, Oshima Y. A Multicenter Observational Study on the Postoperative Outcomes of C3 Laminectomy in Cervical Double-door Laminoplasty. *Clin Spine Surg*. 2021 May 1; 34(4): 146-152. doi: 10.1097/ BSD.0000000000001100. PMID: 33086255
 5. Nagata K, Nakamoto H, Sumitani M, Kato S, Yoshida Y, Kawamura N, Tozawa K, Takeshita Y, Nakarai H, Higashikawa A, Iizuka M, Ono T, Fukushima M, Sasaki K, Okazaki R, Ito Y, Hara N, Doi T, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S, Oshima Y. Diabetes is associated with greater leg pain and worse patient-reported outcomes at 1 year after lumbar spine surgery. *Sci Rep*. 2021 Apr 14;11(1):8142. doi: 10.1038/s41598-021-87615-y. PMID: 33854161
 6. Kato H, Koga M, Kinoshita Y, Taniguchi Y, Kobayashi H, Fukumoto S, Nangaku M, Makita N, Ito N. Incidence of Complications in 25 Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia. Hajime Kato, Minae Koga, Yuka Kinoshita, Yuki Taniguchi, Hiroshi Kobayashi, Seiji Fukumoto, Masaomi Nangaku, Noriko Makita, Nobuaki Ito. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):e3682-e3692. doi:10.1210/clinem/dgab282. PMID: 33912912
 7. Otomo N, Lu HF, Koido M, Kou I, Takeda K, Momozawa Y, Kubo M, Kamatani Y, Ogura Y, Takahashi Y, Nakajima M, Minami S, Uno K, Kawakami N, Ito M, Sato T, Watanabe K, Kaito T, Yanagida H, Taneichi H, Harimaya K, Taniguchi Y, Shigematsu H, Iida T, Demura S, Sugawara R, Fujita N, Yagi M, Okada E, Hosogane N, Kono K, Nakamura M, Chiba K, Kotani T, Sakuma T, Akazawa T, Suzuki T, Nishida K, Kakutani K, Tsuji T, Sudo H, Iwata A, Kaneko K, Inami S, Kochi Y, Chang WC, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S, Terao C. Polygenic Risk Score of Adolescent Idiopathic Scoliosis for Potential Clinical Use. *J Bone Miner Res*. 2021 Aug;36(8): 1481-1491. doi: 10.1002/jbmr.4324. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34159637
 8. Takeda N, Inuzuka R, Yagi H, Morita H,

- Ando M, Yamauchi H, Taniguchi Y, Porto KJ, Kanaya T, Ishiura H, Mitsui J, Tsuji S, Toda T, Ono M, Komuro I. Clinical Impact of Copy Number Variation on the Genetic Diagnosis of Syndromic Aortopathies. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Aug;14(4):e003458. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003458. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34325513
9. Nakajima K, Nakamoto H, Nakarai H, Nagata K, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Kawamura N, Higashikawa A, Takeshita Y, Fukushima M, Ono T, Hara N, Azuma S, Tanaka S, Oshima Y. Risk factors for worsening sexual function after lumbar spine surgery and characteristics of non-responders to the questionnaire of sex life. *Eur Spine J*. 2021 Sep;30(9):2661-2669. doi: 10.1007/s00586-021-06867-4. Epub 2021 May 18. PMID: 34003382
 10. Okamoto N, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Yoshida Y, Kawamura N, Nakarai H, Higashikawa A, Tozawa K, Takeshita Y, Yu J, Hara N, Sasaki K, Azuma S, Tanaka S, Oshima Y. Relative Risks and Benefits of Crossing the Cervicothoracic Junction During Multilevel Posterior Cervical Fusion: A Multicenter Cohort. *World Neurosurg*. 2021 Sep;153:e265-e274. doi: 10.1016/j.wneu.2021.06.091. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34175484
 11. Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Kato S, Doi T, Takeda N, Yagi H, Inuzuka R, Oshima Y, Tanaka S. Predictive Physical Manifestations for Progression of Scoliosis in Marfan Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021 Aug 1;46(15):1020-1025. doi: 10.1097/BRS.0000000000003939. PMID: 34228694
 12. Okamoto N, Kato S, Doi T, Nakamoto H, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Inanami H, Higashikawa A, Kawamura N, Hara N, Azuma S, Takeshita Y, Ono T, Fukushima M, Tanaka S, Oshima Y. Influence of Perioperative Antithrombotic Agent Discontinuation in Elective Posterior Spinal Surgery: A Propensity-Score-Matched Analysis. *World Neurosurg*. 2022 Feb;158:e362-e368. doi: 10.1016/j.wneu.2021.10.182. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34743017
 13. Saiki F, Tanaka T, Tachibana N, Oshima H, Kaneko T, Horii C, Nakamoto H, Kato S, Doi T, Matsubayashi Y, Taniguchi Y, Tanaka S, Oshima Y. Effect of Spinal Alignment Changes on Lower Back Pain in Patients Treated with Total Hip Arthroplasty for Hip Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 9;57(11):1219. doi: 10.3390/medicina57111219. PMID: 34833437
 14. Taniguchi Y, Takeda N, Inuzuka R, Matsubayashi Y, Kato S, Doi T, Yagi H, Yamauchi H, Ando M, Oshima Y, Tanaka S. Impact of pathogenic FBN1 variant types on the development of severe scoliosis in patients with Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2021 Dec 16;jmedgenet-2021-108186. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108186. Online ahead of print. PMID: 34916231
 15. Ohtomo N, Nakamoto H, Miyahara J, Yoshida Y, Nakarai H, Tozawa K, Fukushima M, Kato S, Doi T, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Higashikawa A, Takeshita Y, Kawamura N, Inanami H, Tanaka S, Oshima Y. Comparison between microendoscopic laminectomy and open posterior decompression surgery for single-level lumbar spinal stenosis: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Dec 20;22(1):1053. doi: 10.1186/s12891-021-04963-6. PMID: 34930238
 16. Demura S, Hinoi E, Kawakami N, Handa M, Yokogawa N, Hiraiwa M, Kato S, Shinmura K, Shimizu T, Oku N, Annen R, Kobayashi M, Yamada Y, Nagatani S, Iezaki T, Taniguchi Y, Tsuchiya H. The

L-type Amino Acid Transporter (LAT1)
Expression in Patients with Scoliosis. *Spine
Surg Relat Res.* 2021 Dec 27;6(4):402-407.
doi: 10.22603/ssrr.2021-0189. eCollection
2022.PMID: 36051676

次世代病理情報連携学講座

特任教授

佐々木毅

特任助教

安藤 巧

学術支援職員

宇津木洋美

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

沿革と組織の概要

本社会連携講座は、第1期として、2018年6月に株式会社 NOBORI（現在社名変更し株式会社 PSP 以下 PSP）とソフトバンク株式会社（以下ソフトバンク）の出資により立ち上げられた社会連携講座です。

第1期は東京大学大学院医学系研究科の連携講座として、人体病理学・病理診断学分野（牛久哲男教授）、分子病理学講座（宮園浩平教授）にもご支援いただいております。2021年6月より第2期目に入り、社会連携講座の企業も、PSP、ソフトバンク、サクラファインテックジャパン株式会社、Roche 株式会社、シスメックス株式会社、株式会社 Preferred Networks、日本電気株式会社、株式会社 CGI、ホロジックジャパン株式会社の11社となっております。

当講座の主な研究項目は ①：保険医療機関間の連携による遠隔病理診断のプラットフォーム構築研究 ②：人工知能（AI）を活用したプログラムの開発、③：保険診療分野やゲノム医療など、国の政策に対する研究 ④：診療報酬に関する研究などです。

①に関しては、日本では慢性的な病理医不足となっており。例えば400床を超える急性期病院でも約3割の病院に常勤病理医が不在となっています。そ

のために、大学病院等、病理医が比較的多く勤務している病院による病理医不在病院の病理診断の支援が求められています。現在、病理診断はデジタル病理画像での診断が保険診療上可能となっており、ネットワークおよびプラットフォーム構築などのセキュアなインフラストラクチャーにより、より効率的に病理医不在病院等に、保険診療を用いて病理診断支援を行う方策を研究いたします。②に関しては、具体的には、病理診断の患者への未伝達防止のプログラム、画像解析技術による病理組織診断および病理細胞診支援プログラムの開発を行います。③に関しては、現在国内で行われているがん遺伝子パネル検査およびエキスパートパネル等で扱う、機微な遺伝子情報を安全に扱うためのプラットフォームの提供などについて、連携企業とともに提案していく計画です。また④に関しては厚労省の医療技術評価分科会のSWGメンバーの経験から、ホームページ上で、特に病理部門における診療報酬に関する詳細な資料提供と診療報酬請求の在り方等に関して研究および提言を行う。

診療

東大病院病理部・病理診断科にて病理診断を行っています。病理専門医として、病理組織診断のWチ

エックを担当しています。特にサブスペシャルティ
ーの乳腺領域では、ほぼすべての病理診断の W チ
ェックを担当しています。また、病理医不在病ンを
支援する遠隔病理診断を担当しています。遠隔病理
診断では総合東京病院と東京都予防医学協会の病理
診断支援を保険医療機関間の連携による病理診断に
て支援していますが、この際の病理診断料と病理診
断管理加算は病院の医業収益となっています。

教育

本学医学部 健康科学・看護学専攻の疾患論、医
学部 2 年生の系統講義「乳腺病理」「婦人科病理」、
の講義を担当しています。また、クリニカルクラ
ークシップでは、毎週水曜日の午前中に E-ラーニング
を担当し、基礎病理から発展させた臨床病理につい
て講義をしています。

研究

人工知能、特に深層学習を活用したプログラム開
発は、特任助教の安藤巧（システムエンジニア）が
担当しています。社会連携講座の 1 つの企業である
PSP の病理診断報告書未伝達防止システムの開発
に協力し、病理診断システムに組み入れられるプロ
グラムを開発しました。また、PSP と、同じく社会
連結構で共同研究を行っているプリファードネット
ワークスとは、液状化検体細胞診の自動判定プログ
ラムの開発に取り組んでいます。さらに、病理組織
診断支援プログラムの問題点として、使用する施設
によって制度が大きく異なることが問題視されてお
り、国際的にも人工知能を活用した良性悪性を判定
する病理診断プログラムで、医療機器として薬事承
認を得たプログラムはない。その原因の 1 つとして、
病理組織診断では、国際的に共通して使用されるヘ
マトキシリンエオジン染色標本の作製工程が標準化
されていないために、施設ごとに染色標本の色域や
色温度が異なるなどが挙げられている。その染色性
の違いをデジタルノーマライゼーションという手法

を用いて、均質化するプログラムを開発中である。

出版物等

1. 井上謙一, 川崎あいか, 小清水佳和子, 有泉 千
草, 海野敬子, 長島美貴, 水野香世, 三角 みそ
の, 堤千寿子, 佐々木毅, 土井卓子. ディープラ
ーニングを用いた dense breast の自動定量化に
関する検討. 日本放射線技術学会雑誌 77(10),
1165-1172, 2021.10.
2. 木ノ元直樹, 佐々木毅. 病理医が知っておくべ
き法令や指針 Q&A 生検・手術材料・細胞診
(Q&A). 病理と臨床 39(9). 902-904, 2021.09
3. 佐々木毅. 令和 4(2022)年 日本病理学会から
の診療報酬改定要望. 病理と臨床. 39(8)
837-841, 2021.08
4. 佐々木毅. AI(人工知能)の整形外科分野での応
用, AI による病理画像診断, Bone Joint Nerve
11(2), 227-233, 2021.04
5. 佐々木毅, 今なら間に合う 医師のための AI
医療画像最前線, 2021, 中外医学社
6. 佐々木毅, ゲノム診断・研究における個人情報
の保護・倫理に関わる知識, がんゲノム病理テ
キスト, 2021, 文光堂

次世代プレシジョンメディシン開発講座

特任准教授

鹿毛秀宣

特任講師

国田朱子

沿革と組織の概要

東京大学、国立がん研究センター研究所およびコニカミノルタ株式会社は2019年6月に最先端の次世代がん遺伝子パネルに関する共同研究開発を開始しました。東京大学先端科学技術研究センター油谷浩幸教授と、東京大学大学院医学系研究科教授の間野博行先生（現国立がん研究センター研究所細胞情報学分野長）が中心となり開発してきた東大オンコパネル（Todai OncoPanel, TOP）を基盤とし、コニカミノルタグループの米国 Ambry Genetics Corporation が保有する遺伝子診断技術の知見を融合させ、次世代包括的がん遺伝子パネル検査を開発することを目標としています。これを受けて2021年4月に社会連携講座である次世代プレシジョンメディシン開発講座が22世紀医療センターに設置されました。本講座はコニカミノルタ株式会社が出資し、統合ゲノム学講座を連携講座としています。

診療

次世代プレシジョンメディシン開発講座として直接診療に関わっていません。鹿毛特任准教授はエキスパートパネルの運営を通して、東京大学医学部附属病院におけるがん遺伝子パネル検査の実施に関わっています。

教育

次世代プレシジョンメディシン開発講座として直接教育に関わっていません。2021年度は、医学科のM4学生がエレクトティブ・クラークシップで1ヶ月間、ゲノム診療部を希望して配属され、その際には鹿毛特任准教授より講義があり、またエキスパートパネルに共に参加して内容について学びました。

研究

東大オンコパネル（Todai OncoPanel, TOP）は、他のがん遺伝子パネル検査と比較して、DNAパネルにおいて体細胞遺伝子変異の対象が多く、またRNAパネルを併せ持つため、多数の融合遺伝子を高感度で検出可能です。本講座では2021年度に、①がん遺伝子パネル検査における病理組織検体の最適化と、②Tumor mutational burden (TMB)と免疫チェックポイント阻害薬の効果について研究を進めました。

①RNA パネル検査に適した病理組織検体の取り扱い方法

（背景）がん遺伝子パネル検査の検体として病理診断で使用されるホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体が広く利用されている。FFPE 検体作製やDNA/RNA抽出工程はシーケンスの成否に大きく影響する為、がん遺伝子パネル検査の

為の最適化が必要である。本研究では DNA シーケンスと比較し検証が不十分な RNA シーケンスに適した病理組織検体の取り扱い法の改良に重点的に取り組む。

(方法) <1>核酸抽出方法の検証：2018-2021 年の当院手術症例 FFPE 検体 14 症例より 3 種類の方法 (DNA, RNA 単独抽出法及び DNA/RNA 同時抽出法)により核酸 (DNA/RNA) 抽出を実施し核酸の品質を評価した。<2>FFPE 検体保存法の検証：薄切後の FFPE 検体を室温、4℃、-80℃にて1週間、および1ヶ月間チューブ内に保存後 DNA/RNA を抽出し、品質を比較した。

(結果) DNA/RNA 同時抽出法により抽出した RNA は RNA 単独抽出法により抽出した RNA と同等の収量、品質が得られた。薄切後の保存温度や保存期間による RNA 品質の低下は認められなかった。

(結論) DNA/RNA 同時抽出法により抽出した DNA/RNA がパネル検査に適しており、さらに検体の有効利用につながる可能性が示唆された。FFPE 検体保存温度や保存期間による RNA 品質への影響は薄切後の切片をチューブ内保存した場合、認められなかったことから凍結保存の必要性がない可能性が示唆された。今後更にプレパラート保存による DNA/RNA 品質への影響について検証する。

②Tumor mutational burden (TMB)と免疫チェックポイント阻害薬の効果

(背景) がんに対する薬物療法は細胞障害性抗がん剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が3つの大きな柱である。免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測するためのバイオマーカーとして TMB は全エクソーム解析の報告が主であり、がん遺伝子パネル検査における最適な算出方法は不明である。

(方法) 我々は TOP で算出した TMB を全エクソーム解析と比較し、また TOP 解析を施行した肺癌患者のうち免疫チェックポイント阻害薬を使用した16名の治療効果を解析した。

(結果) TOP TMB の3つの算出方法は全エクソーム解析による TMB と比較して相関係数 0.96-0.97 であった。全エクソーム解析による $TMB \geq 10/Mb$ を真の陽性とした場合、TOP TMB ≥ 10 の感度、特異度はそれぞれ 0.88-1.0、0.93 であった。肺癌患者を免疫チェックポイント阻害薬で治療し、3例の進行 (PD) と13例の安定 (SD) 以上を認め、TOP TMB は PD-L1 免疫染色と同様に、免疫チェックポイント阻害薬の効果を予測できる傾向にあった。

(結論) TOP で測定した TMB は全エクソームシーケンスで測定した TMB と良好な相関、感度、特異度を示し、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測に有用であることが示唆された。

出版物等

1. Ikushima H, Hiraishi Y, Toriumi K, Ando T, Tamiya H, Ishida J, Amano Y, Kage H, Tanaka G, Nagase T. Multiple cerebral infarctions in ROS1-rearranged lung adenocarcinoma. *Respirol Case Rep* 2021;9:e0831. PMID: 34471540
2. Kurokawa R, Inui S, Gono W, Nakai Y, Ishida M, Watanabe Y, Kubo T, Amano Y, Okamoto K, Kage H, Harada S, Tanaka G, Kawahara T, Nagase T, Moriya K, Abe O. Standardized reporting systems of chest computed tomography in a population with low coronavirus disease 2019 prevalence: A retrospective comparative study. *Heliyon* 2021;7:e07743. PMID: 34395930
3. Ando T, Kage H, Matsumoto Y, Zokumasu K, Nagase T. Lower dose of ethambutol may reduce ocular toxicity without radiological

- deterioration for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Respir Investig* 2021;59:777-782. PMID: 34389250
4. Manaka K, Sato J, Takeuchi M, Watanabe K, Kage H, Kawai T, Sato Y, Miyagawa T, Yamada D, Kume H, Sato S, Nagase T, Iiri T, Nangaku M, Makita N. Immune checkpoint inhibitor combination therapies very frequently induce secondary adrenal insufficiency. *Sci Rep* 2021;11:11617. PMID: 34078988
5. Amano Y, Kage H, Tanaka G, Gonoï W, Nakai Y, Kurokawa R, Inui S, Okamoto K, Harada S, Iwabu M, Morizaki Y, Abe O, Moriya K, Nagase T. Diagnostic prediction of COVID-19 based on clinical and radiological findings in a relatively low COVID-19 prevalence area. *Respir Investig* 2021;59:446-453. PMID: 33865743
6. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, Komura D, Tahmina K, Wu W, Takahashi-Kanemitsu A, Knight CT, Kunita A, Suzuki N, Del Valle AA, Tsuboi M, Hata M, Hayakawa Y, Ohnishi N, Ueda. *Helicobacter pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2021;6:941-958. PMID: 33989515
7. Abe H, Kunita A, Otake Y, Kanda T, Kaneda A, Ushiku T, Fukayama M. Virus-host interactions in carcinogenesis of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Potential roles of lost ARID1A expression in its early stage. *PLoS One* 2021;9: e0256440. PMID: 34469459
8. Iwasaki A, Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Yamazawa S, Sato Y, Yamashita H, Fukayama M, Seto Y, Ushiku T. Human Leukocyte Antigen Class I Deficiency in Gastric Carcinoma: An Adaptive Immune Evasion Strategy Most Common in Microsatellite Instable Tumors. *Am J Surg Pathol* 2021;45:1213-1220. PMID: 34310369

社会連携講座

組織幹細胞・生命歯科学講座

特任教授

古村 眞

特任講師

浅輪幸世

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~tsc-lds/manage.html>

沿革と組織の概要

社会連携講座組織幹細胞・生命歯科学講座は、デンタルアシスト株式会社（現、SheepMedical株式会社）、医療法人社団富家会富家病院、医療法人三慶会指扇病院、医療法人社団嘉祐会池上ホームクリニック、株式会社イノテックの協力を得て、令和元年11月1日に開講された教室である。

医学部附属病院ティッシュエンジニアリング部、口腔顎顔面外科学教室、小児外科学教室の研究室を拠点として、研究を行っている。

歯髄幹細胞、脂肪幹細胞、皮下に移植された鋳型を被包化する線維性結合組織（バイオチューブ・バイオシート）を構成する細胞を用いた組織・臓器再生の技術開発を推進するため、様々な臓器を対象とした基礎的研究から臨床へつながる橋渡し研究を積極的に取り組んでいる。また、口腔内環境と全身性疾患並びに腸内環境についての研究を行うための準備を行っている。

令和3年度構成員は、特任教授1名、特任講師1名である。

教育

学部学生の研究室見学を通して、基礎研究の魅力発信を行った。

大学院の講義の一部を小児外科学分野とともに担当する準備を行った。2021年12月21日には生殖・発達・加齢医学専攻で「小児外科と再生医療」の講義を行った。

また、小児外科学分野および口腔顎顔面外科学分野の大学院生に、演習・実習を通して研究指導および指導協力を行った。

研究

生体組織の中で、他の細胞と混在する体性幹細胞を用いた研究、体性幹細胞を刺激する研究を行っている。歯髄由来幹細胞、軟骨幹細胞、臍帯由来幹細胞を用いて、構造的・機能的な欠損を補うことをテーマとして研究を行っている。再生を目標としている組織は、骨、軟骨、皮膚、筋肉（歯肉を含む）である。

2021年度に当講座が取り組んだ研究課題は以下のとおりである。

- 鋳型被包化組織体による自己再生メカニズムの解明研究
 - ・ 被包化組織体を構成物解析
 - ・ 被包化組織体による再生モデル作成
 - ・ 再生モデルの要因検討

- 歯髄幹細胞の培養法開発
 - ・ ヒト歯髄幹細胞培養技術開発
 - ・ ヒト歯髄細胞の解析
 - ・ マウス歯髄幹細胞培養技術開発
 - ・ マウス歯髄細胞の解析
 - ・ マウス歯髄細胞の分化能評価
- 軟骨幹細胞の増殖
 - ・ 気管軟骨吻合部評価モデル作成
 - ・ 気管吻合部強化の技術開発
 - ・ 気管吻合部力学的評価
- ヒト臍帯の骨分化培養技術
 - ・ 臍帯細胞の未分化維持の培養法開発
 - ・ 骨分化誘導法の開発

出版物等

- 1: Suzuki K, Komura M, Obana K, Komura H, Inaki R, Fujishiro J, Suzuki K, Nakayama Y. A new method of primary engineering of esophagus using orthotopic in-body tissue architecture. *J Pediatr Surg.* 2021 Jul; 56(7):1186-1191.
- 2: Kanazawa S, Okada H, Hojo H, Ohba S, Iwata J, Komura M, Hikita A, Hoshi K. Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties. *Sci Rep.* 2021 Aug 4;11(1):15811.
- 3: Miyamoto Y, Kubota K, Asawa Y, Hoshi K, Hikita A. M1-like macrophage contributes to chondrogenesis in vitro. *Sci Rep.* 2021 Oct 29;11(1):21307.
- 4: Kanda K, Asawa Y, Inaki R, Fujihara Y, Hoshi K, Hikita A. Requirement of direct contact between chondrocytes and macrophages for the maturation of regenerative cartilage. *Sci Rep.* 2021 Nov 18;11(1):22476.

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 4 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、2022 年現在で要介護者・要支援者は約 690 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し国際誌に発表した。

(2) 糖尿病の受診中断、未受診に関する研究

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、JMDC データベースを用いて、日

本のリアルワールドでの新規受診糖尿病患者において、受診初期にガイドライン推奨診療を受けた人では中断率が低いことを明らかにし、国際誌に発表した。

また、健診で糖尿病の診断基準を満たし受診勧奨を受けても、医療機関を受診しない人が多いことが大きな問題となっている。早期にハイリスクの集団を同定して介入することに役立てるため、機械学習を用いて医療機関を受診しない集団の予測を行った。

(3) インスリノーマの実態調査

インスリノーマは比較的稀な疾患であり、日本での最近の治療実態は明らかになっていなかった。本研究では、全国規模のDPCデータベースを用いて、インスリノーマの治療実態を明らかにし、国際誌に発表した。

(4) 糖尿病性ケトアシドーシスにおけるカリウムの補充について

糖尿病性ケトアシドーシスに対する治療において、治療早期のカリウム投与が世界中のガイドラインで推奨されているものの、カリウム投与が予後に与える影響についてのエビデンスは不足していた。本研究では、糖尿病性ケトアシドーシスで入院した患者で、初期治療としての輸液内のカリウム濃度と入院死亡率の関連を調査し、ガイドライン推奨カリウム濃度の輸液投与により、死亡率は低下する反面、ガイドライン推奨よりも少ないカリウム濃度を投与すると死亡率が上昇することを示し国際誌に発表した。

DPC データベース、JMDC データベースを用いた研究は医学系研究科 公共健康医学専攻臨床疫学・経済学 康永秀生教授、院内診療情報データベースを用いた研究は企画情報運営部 大江和彦教授との共同研究として行っている。

今後もビッグデータを用いて生活習慣病とその重症化の予防に役立つ研究を行っていく予定である。

出版物等

1. Momose A, Yamaguchi S, Okada A, Ikeda-Kurakawa K, Namiki D, Nannya Y, et al. Factors associated with long-term care certification in older adults: a cross-sectional study based on a nationally representative survey in Japan. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):374.
2. Kurakawa KI, Okada A, Manaka K, Konishi T, Jo T, Ono S, et al. Clinical characteristics and incidences of benign and malignant insulinoma using a national inpatient database in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021.
3. Okada A, Yamana H, Morita K, Sato Y, Yamaguchi S, Kurakawa KI, et al. Potassium concentration in initial fluid therapy and in-hospital mortality of patients with diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021.
4. Okada A, Ono S, Yamaguchi S, Yamana H, Ikeda Kurakawa K, Michihata N, et al. Association between nutritional guidance or ophthalmological examination and discontinuation of physician visits in patients with newly diagnosed diabetes: A retrospective cohort study using a nationwide database. *J Diabetes Investig*. 2021;12(9):1619-31.
5. Okada A, Yamana H, Yamaguchi S, Kurakawa KI, Michihata N, Matsui H, et al. Effect of Branched-Chain Amino Acid Infusion on In-Hospital Mortality of Patients With Hepatic Encephalopathy and End-Stage Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study Using a National Inpatient Database. *J Ren Nutr*. 2021.

-
6. Sato Y, Morita K, Okada A, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Factors affecting in-hospital mortality of diabetic ketoacidosis patients: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 171:108588.

疼痛緩和病態医科学講座

特任准教授

長谷川麻衣子

特任助教

小西満

ホームページ なし

沿革と組織の概要

世界保健機関 WHO による国際疾病分類(ICD)が2018年に改訂され、Chronic pain (慢性疼痛)が新しい疾患分類の一つとして加えられました。これは、痛みが単に疾患に付随する症状ではなく、痛みが身体局所の問題だけではなく全身の健康やQOLに対して甚大な悪影響を与えることから、慢性の痛み自体が疾患であると認識されたことによります。

また、疾患による死亡率を鑑みた損失生存年数(YLL: Years of Life Lost)は本邦の死因1位のがんで短く、YLDとYLLの要素を併せもった障害調整生命年(DALY: Disability-Adjusted Life Year)は国内外を問わずがんと精神疾患が最も短いことが示されています(WHO 2009)。がんの罹患フェーズに関わらず痛みに対して適切な緩和医療を受けている患者のがん生存率が高いことが報告され、がんの痛みに対する治療はADLとQOLだけの問題ではなく、がん自体のコントロールのためにも極めて重要な治療であると世界的に認知されています。痛みの問題は、common diseaseの一つとして今後益々対策を強化する必要がありますが、地域医療レベルでの十分な疼痛マネジメントが普及しているとは言えない状況です。

世界保健機関 WHO が1980年代に“がんの痛み

からの解放”を世界に向けて提案したことを皮切りに、がん性疼痛患者に対するオピオイド鎮痛薬の普及啓蒙活動が行われてきました。さらに、国際疼痛学会 IASP は2010年にPain Summitを初開催した際に、がん性/非がん性を問わず、痛みに対するオピオイド鎮痛薬の普及の遅れに対する解決策の必要性が指摘されています。

日本国内のオピオイド鎮痛薬に係る動向としては、がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の普及プログラムとして行われている日本緩和医療学会 PEACE プロジェクトが2000年代初頭から開始されていますが、WHO が提案するオピオイド最低限必要使用量を大きく下回っており十分な普及には至っていません。さらに、非がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の適正使用ガイドラインが日本ペインクリニック学会から発行されていますが、本プログラムの内容は米国での不適切使用に基づくオピオイド鎮痛薬の警鐘が主たる記述になっていて、非疼痛専門医の安易な処方控えを助長する結果に繋がっていると推察されます。

がん性疼痛/非がん性疼痛を問わず、痛みをcommon diseaseの一つとして地域医療レベルで適切に管理される体制が必要であり、そのためには地域医療機関医師に対する適切な教育プログラムが必要であると考えられます。

そこで、本社会連携講座では、一般診療医向け

のオピオイド鎮痛薬を中心とした適切な疼痛管理とその為の痛みの診断・スクリーニングについての教育プログラムを開発し普及することを目的としています。また、既存の教育プログラムではオピオイド鎮痛薬の処方数を WHO が求める国際基準を下回る実績しか示せていないことから、日本国内におけるオピオイド処方に対する障壁を医療ビッグデータから解析し、都道府県の地域格差をなくせるよう教育プログラムに反映することを目標としています。

このような背景・目的に基づき、2021 年 5 月より社会連携講座が立ち上がり、研究診療教育活動が展開されています。

診 療

東大病院緩和ケア診療部において、緩和ケアチームのメンバーとして、日本緩和医療学会専門医を含む医師、がん関連専門・認定看護師、薬剤師、公認心理士とともに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、地域医療連携センターなどと連携して支持療法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。

教 育

緩和ケア診療部において、医師に対する初期研修を担っています。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。

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。

研 究

緩和ケア診療・手術麻酔において、以下の臨床研究をすすめております。

- ① 緩和医療の均てん化に向けた、がん患者の終末段階における療養生活や医療に関する全国アンケート調査を行い、都道府県別に痛みや便秘、不眠等の身体症状についての罹患状況を解析しました。
- ② 臨床現場では、オピオイド鎮痛薬の処方に際して、オピオイドの副作用である「せん妄」への懸念のために使用に制限を感じる症例が少なくありません。そのため、がん術後患者を対象として、せん妄の診断指標の開発や病態解明に麻酔科学教室と共同で取り組んでいます。

出版物等

1. Mietani K, et al. Elevated neuron-specific enolase level is associated with postoperative delirium and detection of phosphorylated neurofilament heavy subunit: A prospective observational study. *PLoS ONE* 2021; 16: e0259217

2. The OSCIS investigators. Effect of early vs delayed surgery on motor recovery in incomplete cervical spinal cord injury with pre-existing cervical stenosis: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2021; 4: e2133604
 3. Inoue R, et al. Capecitabine-induced hand-foot syndrome does not emerge in the complex regional pain syndrome-affected limb: Case Report. *Mol Clin Oncol* 2021; 15: 254
 4. Kato K, et al. Development of a severity discrimination scale based on physical quality of life for patients with chronic pain. *J Orthop Sci* 2021; 26: 1124-9
 5. Osumi M, et al. Fear of movement-related pain disturbs cortical preparatory activity after becoming aware of motor intention. *Behav Brain Res* 2021; 411: 113379
 6. Osumi M, et al. Pain quality of thermal grill illusion is similar to that of central neuropathic pain rather than peripheral neuropathic pain. *Scand J Pain* 2021; 22: 40-7
 7. Tsuchida R, et al. Genetic polymorphisms of lysophosphatidic acid receptor 1 are associated with the onset of taxane-induced peripheral neuropathy. *Br J Anaesth* 2021; 127: e43-6
 8. Sumitani M. Time to act for reappraising the educational system for universal access to opioid analgesics, for quality palliative care and cancer-related pain relief in East Asian countries. *Lancet Regional Health – Western Pacific* 2021; 16: 100270
 9. Saita K, et al. Exponential correlations among neuropathic components, pain intensity and catastrophic thoughts in patients with musculoskeletal pain disorder. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 1341-8
 10. Ikeda K, et al. Required research activities to overcome addiction problems in Japan. *Taiwan J Psychiatr* 2021; 35: 6-11
 11. Uranbileg B, et al. Inhibition of autotaxin activity ameliorates neuropathic pain derived from lumbar spinal stenosis. *Scientific Reports* 2021; 11: 3984
 12. Ando M, et al. Tele virtual reality-based peer support programme for cancer patients: a preliminary feasibility and acceptability study. *Br J Cancer Res* 2021; 3: 443-8
 13. Nagata K, et al. Diabetes is associated with greater leg pain and worse patient-reported outcomes at one year after lumbar spine surgery. *Scientific Reports* 2021; 11: 8142
 14. Owada H, et al. Peripheral nerve field stimulation successfully manages axial pain after posterior cervical spine surgery: case report. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 579-96
 15. Nishi Y, et al. Kinematic change in goal-directed movements in a fear-conditioning paradigm. *Scientific Reports* 2021; 11: 11162
 16. Kaizu M, Komatsu H, Yamauchi H, et al. Characteristics of taste alterations in people receiving taxane-based chemotherapy and their association with appetite, weight and quality of life. *Supp Care Cancer* 2021; 29: 5103-14
- (And, 18 Japanese articles)

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特任助教が参加され、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。令和 3 年 9 月より橋本唯史特任准教授は転出し、令和 3 年 12 月に若林朋子が特任准教授に就きました。

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

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、医学系博士課程大学院生、医学系修士課程大学院生、MD 研究者育成プログラムに在籍する医学部生、及び薬学系博士課程大学院生に対して研究指導を行っています。また、東京大学大学院薬学系研究科「医療薬学特論」、「基礎薬科学特論 IV」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の講義を分担しています。

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 B 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 Aβ 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 Aβ 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

①Aβ 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 Aβ は、神経細胞に発現する Aβ 前駆体タンパク質 (Amyloid 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 Aβ 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 Aβ 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 Aβ 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

Aβ 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、Aβ 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 Aβ 濃度を経時的に測定する *in vivo* 微小透析膜法により、Aβ 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 Aβ の凝集核を脳内に接種し、その後に形成される Aβ 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 Aβ 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 Aβ オリゴマーに Aβ 蓄積誘導能が存在することを明らかにし (Hashimoto T, Neuroscience2017)、高分子量 Aβ オリゴマーが AD 患者脳内でも Aβ 蓄積の seed となりうることを見出しました。さらに、高分子量 Aβ オリゴマーを利用して Aβ 蓄積・伝播を評価する *in vivo* seeding 実験系を樹立し、高分子量 Aβ オリゴマーの高次構造が Aβ 蓄積・伝播に重要な役割を果たすことを見出しました。また、血管にアミロイドアンギオパチー (以下 CAA) が高度に蓄積した AD 患者脳では、CAA 量が乏しい AD 患者脳に比べ高分子量 Aβ オリゴマー量が高いこと、さらに CAA が豊富に存在する脳髄膜から抽出した Aβ オリゴマーが *in vivo* seeding 実験において Aβ 斑蓄積を誘導したことから、高分子量 Aβ オリゴマーは血管周囲腔を介して脳内を拡がることで Aβ 蓄積の拡大に寄与する可能性を見出した。今後さらに、*in vivo* seeding 実験系を用いて Aβ 蓄積に関与する分子機構の解明を進めます。

②apolipoprotein E (apoE) がアルツハイマー病発症に与える影響の解明と apoE を標的としたアルツハイマー病予防法の開発

apoE は中枢神経系では主にアストロサイトで産生され、脳内の脂質輸送を担うタンパク質です。ヒト APOE 遺伝子には $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ の 3 つの遺伝多型が存在することが知られており、それらがコードする apoE2, apoE3, apoE4 の 3 種のアイソフォームは apoE2 (112Cys, 158Cys)、apoE3 (112Cys, 158Arg)、apoE4 (112Arg, 158Arg) と 112 位と 158 位のアミノ酸が異なっています。この中で、本邦では APOE $\epsilon 4$ のアレル頻度は健康人において約 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 $\epsilon 4$ 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 A β 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 A β 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、A β 斑が有意に減少することを見出し、*in vivo* seeding 実験により、ヒト apoE3 は、マウス apoE に比べ、A β の蓄積過程を抑制すること、さらに、ヒト apoE4 は apoE3 に比べ A β 蓄積過程の抑制能が乏しいことを見出した。この結果は、APOE $\epsilon 4$ 保因者で老人斑量が多い知見と合致すると考えられる。

また、APP tg マウスにおいて APOE 遺伝子を欠損させると A β 蓄積が著しく減弱することを見出し、*in vivo* seeding 実験においても APOE 遺伝子を欠損させた APP tg マウスには A β 蓄積が誘導されないことを明らかにし、apoE は A β 蓄積に必要な因子である可能性を示した (Hashimoto T, Neuroscience2021)。一方、*in vivo* 微小透析膜法を用いて脳間質液中の A β 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 A β の相互作用に注目し、bi-molecular complementation assay 法によって apoE と A β 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 A β 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 A β 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 A β 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 A β 蓄積を評価する *in vivo* レベルの解析や、*in vitro* で合成 A β 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 A β 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、A β 放出を抑制する食品由来化合物を見出しました。これらの化合物を元に、認知症予防・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。糖尿病の中心的な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。また、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ており、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ります。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構を解明することを目的に研究を進めています。

2 型糖尿病とアルツハイマー病（AD）をつなぐ分子機構、特にアミロイド病理形成に対する影響を解明するため、アルツハイマーモデルである APP Tg マウス（A7 系統）を用いた解析を行ってきました。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た APP Tg マウスでは、全身のインスリン抵抗性に加え、脳のインスリン刺激に対する応答性低下が認められました。このとき、脳の A β 量は加齢とともに普通食の群に比して有意に増加し、15 ヶ月齢ではアミロイド斑の蓄積も促進されました。一因として、HFD 負荷により脳内の A β クリアランスの低下が生じることを、*in vivo* 動態解析で示しました。また、インスリン受容体や IGF-1 受容体の基質である IRS-1, IRS-2 の脳シグナル活性に対する寄与を解析し、IRS-2 が脳インスリンシグナル伝達に強く関与していることを明らかにしました。IRS-1 の欠損は APP Tg マウス脳の病態に影響を及ぼしませんでした。一方、IRS-2 の欠損は全身のインスリン抵抗性を引き起こして糖尿病を発症するにも関わらず、脳のアミロイド蓄積は顕著に抑制されることもわかりました（Ochiai et al., *Neurobiol Dis* 2021）。一方、IRS-2 欠損 APP Tg マウスに HFD を負荷すると、アミロイド蓄積は促進されました。すなわち、インスリンシグナルの低下ではなく、代謝負荷に伴うストレス等、上流の要因が、アミロイド蓄積促進に作用している可能性が考えられます（Wakabayashi et al., *Mol Neurodegener* 2019）。

代謝負荷に伴い変化し、インスリン抵抗性を引き起こす分子機構のひとつに、小胞体ストレスが知られています。HFD 負荷や遺伝的な肥満状態においては、肝臓や脂肪組織の小胞体ストレスが亢進し、それに応答して活性化する UPR（unfolded protein response）シグナルが上昇すること、これを抑制することで、インスリン抵抗性が改善することが示されています。また、アルツハイマー病患者脳において、小胞体ストレスが上昇しているとの報告もあり、両疾患における増悪因子である可能性が示唆されています。そこで加齢や HFD 負荷により代謝異常を来した APP Tg マウスに対し、化学シャペロン TUDCA の末梢ならびに脳へ

の投与を行い、小胞体ストレス低減が A β 蓄積に及ぼす影響を解析しました HFD がアミロイド斑の形成に影響を与え分子機序として小胞体ストレスに着目し、in vivo の研究を進めています。その結果、脳ではなく、末梢への TUDCA の投与が脳のアミロイド蓄積を顕著に抑制することがわかりました。すなわち、末梢組織に生じるストレス・炎症等が脳の病態を直接的に制御する可能性が示唆されました (Ochiai et al., J Prev Alzheimer Dis 2021)。

一方で、IRS-2 欠損が A β 蓄積に対し保護的に作用する機序はも未解明です。IRS-2 のみならず、インスリン受容体や IGF-1 受容体などの欠損によっても AD モデルマウスの A β 蓄積が抑制されることから、インスリンシグナルの低下が抗アミロイド作用をもたらす可能性が示唆されています。IRS-1 欠損マウスを用い、分子機序の解明に取り組んでいます。

insulin signaling is associated with the effects on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2021; 159:105510

出版物等

1. Matsukawa K, Kukharsky MS, Park SK, Park S, Watanabe N, Iwatsubo T, Hashimoto T, Liebman SW, Shelkovernikova TA. Long non-coding RNA NEAT1_1 ameliorates TDP-43 toxicity in in vivo models of TDP-43 proteinopathy. *RNA Biol*, 2021; 18(11): 1546–1554
2. Ochiai T, Nagayama T, Matsui K, Amano K, Sano T, Wakabayashi T, Iwatsubo T. Tauroursodeoxycholic Acid Attenuates Diet-Induced and Age-Related Peripheral Endoplasmic Reticulum Stress and Cerebral Amyloid Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimer Dis*, 2021; 8(4):483-494
3. Ochiai T, Sano T, Nagayama T, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi T, Iwatsubo T. Differential involvement of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in brain

ヘルスサービスリサーチ講座

特任准教授

城 大祐

特任講師

山名隼人

特任助教

道端伸明

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。令和3年に山名が特任講師に昇任した。

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 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) 呼吸器疾患をはじめ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令和3年に論文報告した。

1) 川崎病の急性期小児に対する IVIG のナトリウム含有製剤とナトリウム微量製剤の比較。

背景：川崎病（KD）は、先進国の小児において後天性心疾患を引き起こす最も多い原因で、急性の全身性血管炎である。KD の治療法として最も推奨されるのは、2g/kg の大量免疫グロブリン静注療法（IVIG）である。IVIG には、高ナトリウムを含む製剤（高 Na）とナトリウム濃度の低い製剤（低 Na）の2種類がある。しかし、この2つの製剤の効果の優劣を比較した研究はほとんどない。本研究は、日本の全国入院患者データベースを用いて、KD 小児における高 Na と低 Na の IVIG 製剤の治療成績を比較することを目的とした。

方法：

Diagnostic Procedure Combination データベースを用いて、2010年から2017年の間に IVIG による治療を受けた KD 患者を特定した。初期治療として IVIG の高 Na 製剤と低 Na 製剤を投与されたものを特定した。アウトカムは、冠動脈異常（CAA）の割合、IVIG 抵抗性、副作用、入院期間、医療費とした。2群間のアウトカムを比較するために傾向スコアマッチ解析を行った。また操作変数法により感度分析を行った。

結果：42,345 人の KD 患者を同定した。CAA（2.8%対3.2%、 $p=0.031$ ）および IVIG 耐性（17%対18%、 $p=0.001$ ）の割合に両群間で有意差があった。しかし、入院期間や医療費に有意差はなかった。操作変数法でも、傾向スコア解析と同じ結果が確認された。

結論：高 Na の IVIG 製剤が KD 患者における CAA の割合の減少に有効である可能性を示した。有効性の確認のために、前向き研究が必要である。

2) 非高齢の季節性インフルエンザに対する麻黄湯の使用と重症化入院の関連

背景：麻黄湯はインフルエンザ等に対して用いられている漢方薬である。しかし、麻黄湯の臨床効果に関する先行研究は症状緩和をアウトカムとした小規模研究に限られている。インフルエンザに対して抗インフルエンザ薬に加えて麻黄湯を使用することで重症化入院を減らせるかを検討した。

方法：JMDC Claims Database を用いて、2013年9月から2018年8月の間にインフルエンザ抗原検査を受け、インフルエンザの傷病名が記録された60歳未満の外来患者の情報を抽出した。抗インフルエンザ薬と麻黄湯を併用した群と抗インフルエンザ薬単独群の間に1:5の傾向スコアマッチングを行い、Mantel-Haenszel 検定を用いて診断から7日以内の入院を比較した。

結果：5年間の観察期間で約179万件のインフルエンザ症例が対象となった。抗インフルエンザ薬が投与された約167万件のうち、麻黄湯は3.9%で併用されていた。傾向スコアマッチング後の64,613組では、7日以内の入院割合は麻黄湯併用群で0.116%、抗インフルエンザ薬単独群で0.122%であり、両群間に有意な差は認められなかった。（共通オッズ比0.95, 95%信頼区間0.74–1.22, $p=0.695$ ）。

結論：非高齢のインフルエンザにおいて、抗インフルエンザ薬に麻黄湯を追加することと重症化入院率の間には有意な関連を認めなかった。麻黄湯の適応と有効性を検証するためには更なる研究が必要である。

3) 肝硬変患者の予後：多施設共同観察研究

背景：近年では肝疾患の治療は進歩し肝硬変の成因も変化している。しかし、肝硬変患者の予後を記述した最近の研究は存在しない。本研究は、最新の肝硬変患者の予後を明らかにし、患者の死亡と関連する要因を特定することを目的とした。

方法：国立病院機構の肝疾患ネットワークに所属

する施設で観察研究を行った。診療録を基に対象者を2011年から追跡し、Child-Pugh分類やALBIグレードごとにKaplan-Meier法による生存時間分析を行った。また死亡のリスク因子を明らかにするためCox回帰分析を行った。

結果：合計25施設の444例が対象となった、Child-Pugh分類はA, B, Cがそれぞれ303例(68%), 110例(25%), 31例(7%)であった。肝硬変の成因としてはC型肝炎ウイルスが最多であり患者の63%を占めていた。Child-Pugh分類ごとの1年間および5年間の累積生存割合は、分類Aで90%と61%、分類Bで78%と42%、分類Cで65%と25%であった。ALBIグレードごとの1年間および5年間の累積生存割合は、グレード1で98%と80%、グレード2で91%と56%、グレード3で58%と23%であった。Cox回帰では、肝硬変の進行度、年齢、肝癌の存在、未治療の食道静脈瘤が死亡と有意に関連していた。

結論：肝硬変患者の予後は既報と比べて改善に乏しく、Child-Pugh分類Cの肝硬変は依然として予後不良の病態であった。未治療の食道静脈瘤が死亡のリスク因子として新たに明らかになった。引き続き、大規模データベースを用いた様々な分析を進めてゆく。

出版物等

1. Ando T, Kawashima M, Jo T, Yasunaga H, Nagase T. The authors reply. *Crit Care Med* 2021; 49: e466-e467.
2. Awano N, Jo T, Yasunaga H, Inomata M, Kuse N, Tone M, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Izumo T. Body mass index and in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res* 2021; 7.
3. Fukui A, Kaneko H, Okada A, Yano Y, Itoh H, Matsuoka S, Morita K, Kiriya H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Nishiyama A, Node K, Yokoo T, Nangaku M, Yasunaga H, Komuro I. Semiquantitative assessed proteinuria and risk of heart failure: Analysis of a nationwide epidemiological database. *Nephrol Dial Transplant* 2021.
4. Hashimoto Y, Michihata N, Yamana H, Shigemi D, Morita K, Matsui H, Yasunaga H, Aihara M. Intraocular pressure-lowering medications during pregnancy and risk of neonatal adverse outcomes: a propensity score analysis using a large database. *Br J Ophthalmol* 2021;105:1390-4.
5. Hatachi T, Michihata N, Inata Y, Takeuchi M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Prognostic Factors Among Children With Acute Encephalitis/Encephalopathy Associated With Viral and Other Pathogens. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 1;73:76-82.
6. Honda C, Naruse T, Yamana H, Yamamoto-Mitani N. Infant injury prevention education for pregnant women attending antenatal class: a quasi-experimental study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18: 9393.
7. Honda A, Michihata N, Iizuka Y, Mieda T, Takasawa E, Ishiwata S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Chikuda H. Clinical features and early post-operative complications of isolated C2 odontoid fractures: a retrospective analysis using a national inpatient database in Japan. *Eur Spine J*. 2021 May
8. Ikawa F, Isobe N, Michihata N, Oya S, Ohata K, Saito K, Yoshida K, Fushimi K, Yasunaga H, Tominaga T, Kurisu K. In-Hospital Complications After Surgery in Elderly Patients with Asymptomatic or Minor Symptom Meningioma: A Nationwide Registry Study. *World Neurosurg*. 2021 Apr;148:e459-70.

9. Isago H, Mitani A, Kohno S, Nagoshi S, Ishimori T, Saito M, Tamiya H, Miyashita N, Ishii T, Matsuzaki H, Yatomi Y, Nagase T, Jo T. The Japanese Herbal (Kampo) Medicine Hochuekkito Attenuates Lung Inflammation in Lung Emphysema. *Biol Pharm Bull* 2021; 44: 39-45.
10. Itoh H, Kaneko H, Fujiu K, Kiriyaama H, Morita K, Kamon T, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Risk Factors and Lifestyles in the Development of Atrial Fibrillation Among Individuals Aged 20-39 Years. *Am J Cardiol* 2021; 155: 40-44.
11. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the General Population- Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *Circ J* 2021; 85: 914-920.
12. Itoh H, Kaneko H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Yotsumoto H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Reverse J-shaped relationship between body mass index and in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure in Japan. *Heart Vessels* 2021; 36: 383-392.
13. Itoh H, Kaneko H, Okada A, Yano Y, Morita K, Seki H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Matsuoka S, Nakamura S, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Fasting Plasma Glucose and Incident Colorectal Cancer: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
14. Jimba T, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Yotsumoto H, Seki H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Relation of the Metabolic Syndrome to Incident Colorectal Cancer in Young Adults Aged 20 to 49 Years. *Am J Cardiol* 2021; 158: 132-138.
15. Jo T, Michihata N, Yamana H, Morita K, Ishimaru M, Yamauchi Y, Hasegawa W, Urushiyama H, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: a nested case-control study. *Thorax* 2021;76:1193-9.
16. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Okada A, Matsuoka S, Kiriyaama H, Fujiu K, Morita K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Sex Difference in the Association between Lipid Profile and Incident Cardiovascular Disease among Young Adults. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Jan;
17. Kaneko H, Itoh H, Morita K, Sugimoto T, Konishi M, Kamiya K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Early Initiation of Feeding and In-Hospital Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2021 Apr 15;145:85-90.
18. Kaneko H, Itoh H, Yotsumoto H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, Kashiwabara K, Michihata N, Jo T, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Cardiovascular Health Metrics of 87,160 Couples: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *J Atheroscler Thromb.* 2021 May;28: 535-43.
19. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Node K, Carey RM, Lima JAC, Oparil S, Yasunaga H, Komuro I. Association of Blood Pressure Classification Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart

- Association Blood Pressure Guideline With Risk of Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2021 Jun;143:2244–53.
20. Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nishiyama A, Node K, Bakris G, Miura K, Muntner P, Viera AJ, Oparil S, Lloyd-Jones DM, Yasunaga H, Komuro I. Untreated Hypertension and Subsequent Incidence of Colorectal Cancer: Analysis of a Nationwide Epidemiological Database. *J Am Heart Assoc*. 2021 Nov 16;10:e022479.
21. Katsuki R, Jo T, Yasunaga H, Ishimaru M, Sakamoto T. Outcomes of self-expandable metal stent as bridge to surgery versus emergency surgery for left-sided obstructing colon cancer: A retrospective cohort study. *Am J Surg* 2021; 221: 168-173.
22. Kawata M, Jo T, Taketomi S, Inui H, Yamagami R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Tanaka S. Type of bone graft and primary diagnosis were associated with nosocomial surgical site infection after high tibial osteotomy: analysis of a national database. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021; 29: 429-436.
23. Kim H, Cheng SH, Yamana H, Lee S, Yoon NH, Lin YC, Fushimi K, Yasunaga H. Variations in hip fracture inpatient care in Japan, Korea, and Taiwan: an analysis of health administrative data. *BMC Health Serv Res* 2021;21:694.
24. Kiriyaama H, Kaneko H, Itoh H, Kamon T, Morita K, Jo T, Fujiu K, Daimon M, Takeda N, Morita H, Yasunaga H, Komuro I. Surgical treatment for infective endocarditis in the ageing society: a nationwide retrospective study in Japan. *Open Heart* 2021; 8.
25. Kobayashi K, Jo T, Mimura W, Suzukawa M, Ohshima N, Tanaka G, Akazawa M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T, Nagai H. Interrupted time-series analyses of routine vaccination program for elderly pneumonia patients in Japan: an ecological study using aggregated nationwide inpatient data. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17: 2661-2669.
26. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Outcomes of Nonoperative Treatment for Gastro-duodenal Ulcer Perforation: a Nationwide Study of 14,918 Inpatients in Japan. *J Gastrointest Surg*. 2021 Apr.
27. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparisons of postoperative outcomes after breast cancer surgery in patients with and without renal replacement therapy: a matched-pair cohort study using a Japanese nationwide inpatient database. *Breast Cancer*. 2021 Apr.
28. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparison of short-term surgical outcomes between men and women with breast cancer: a retrospective study using nationwide inpatient data in Japan. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Apr;186:731–9.
29. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Comparing outcomes of nonoperative treatment for adhesive small bowel obstruction with and without antibiotics. *J Infect Chemother*. 2021 May; 27:690–5.
30. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Niwa T, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Impact of body mass index on short-term outcomes after

- differentiated thyroid cancer surgery: a nationwide inpatient database study in Japan. *Eur Thyroid J*. 2022 Jan 1;11: e210081.
31. Kurakawa KI, Okada A, Manaka K, Konishi T, Jo T, Ono S, Uda K, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yamaguchi S, Yamauchi T, Nangaku M, Yasunaga H, Kadowaki T. Clinical Characteristics and Incidences of Benign and Malignant Insulinoma Using a National Inpatient Database in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 3477-3486.
 32. Matsuda K, Ise M, Shimura A, Honda A, Masamoto Y, Jo T, Yasunaga H, Kurokawa M. Use of wide-spectrum antimicrobials with blood culture tests during chemotherapy as an accurate marker of febrile neutropenia in the DPC database: A validation study. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1541-1542.
 33. Matsuda K, Jo T, Miyauchi M, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kurokawa M. Difference of preventing effects of G-CSF according to age in patients with malignant lymphoma: A nation-wide analysis in Japan. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1151-1155.
 34. Matsuda K, Jo T, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in induction therapy for acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2021; 202: 173-175.
 35. Matsuda K, Jo T, Toyama K, Nakazaki K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kurokawa M. Risk factors for early in-hospital death in patients who developed coagulopathy during induction therapy for acute promyelocytic leukemia: a nationwide analysis in Japan. *Ann Hematol* 2021; 100: 2613-2619.
 36. Matsuoka S, Kaneko H, Yano Y, Itoh H, Fukui A, Morita K, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Seki H, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Association Between Blood Pressure Classification Using the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline and Retinal Atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 2021 May;hpab074.
 37. Matsuoka S, Kaneko H, Kamon T, Suzuki Y, Yano Y, Okada A, Itoh H, Morita K, Fukui A, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Yokoo T, Nishiyama A, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Incorporation of Retinal Arteriolosclerosis into Risk Stratification of Blood Pressure Category According to the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Dec
 38. Miyano S, Michihata N, Sada KE, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yasunaga H. Comparison of fracture risk between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in ANCA-associated vasculitis patients: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60:1717-23.
 39. Mongkonchoo K, Yamana H, Aso S, Machida M, Takasaki Y, Jo T, Yasunaga H, Chongsuvivatwong V, Liabsuetrakul T. Prediction of outpatient visits and expenditure under the Universal Coverage Scheme in Bangkok using subscriber's attributes: a random forest analysis. *Public Health in Practice* 2021;2:100190.
 40. Nomura O, Michihata N, Kaneko K, Yoshikawa T, Ishiguro A, Japan Pediatric Society Steering Committee for Board Examinations. Research Publication Experience as a Requirement for Board Examination Acceptance to Promote

- Scholarly Activities of Pediatric Residents. *JMA J.* 2022 Jan;5:93–8.
41. Ohbe H, Sasabuchi Y, Yamana H, Matsui H, Yasunaga H. Intensive care unit versus high-dependency care unit for mechanically ventilated patients with pneumonia: a nationwide comparative effectiveness study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific* 2021;13:100185.
42. Ohbe H, Yamana H, Matsui H, Yasunaga H. Development and validation of a procedure-based organ failure assessment model for patients in the intensive care unit: an administrative database study. *Acute Med Surg* 2021;8:e719.
43. Okada A, Yamana H, Morita K, Sato Y, Yamaguchi S, Kurakawa KI, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T. Potassium concentration in initial fluid therapy and in-hospital mortality of patients with diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;105:e2162-75.
44. Okada A, Ono S, Yamaguchi S, Yamana H, Kurakawa KI, Michihata N, Matsui H, Nangaku M, Yamauchi T, Yasunaga H, Kadowaki T. Association between nutritional guidance or ophthalmological examination and discontinuation of physician visits in patients with newly diagnosed diabetes: a retrospective cohort study using a nationwide database. *J Diabetes Investig* 2021;12:1619-31.
45. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N, Yoshida K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effects of Glucocorticoids on Hospitalized Children With Anaphylaxis. *Pediatr Emerg Care.* 2021 May;37:255–9.
46. Ono S, Ishimaru M, Ida Y, Yamana H, Ono Y, Hoshi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses and procedures in Japanese dental claims data. *BMC Health Serv Res* 2021;21:1116.
47. Sakamoto Y, Yamauchi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Takeshima H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. In-hospital mortality associated with community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a matched-pair cohort study. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 345.
48. Sawada R, Yamana H, Shinoda Y, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N. Predictive factors of 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database. *J Orthop Sci* 2021;26:666-71.
49. Seki H, Kaneko H, Morita H, Itoh H, Morita K, Matsuoka S, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Yano Y, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Relation of Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in Young Adults Aged 20-49 Years. *Am J Cardiol.* 2021 Aug; 152:150–7.
50. Shigemi D, Morishima T, Yamana H, Yasunaga H, Miyashiro I. Validity of initial cancer diagnoses in the Diagnosis Procedure Combination data in Japan. *Cancer Epidemiol* 2021;74:102016.
51. Shigemi D, Hashimoto Y, Michihata N, Yasunaga H. Effect of Japanese herbal Kampo medicines on live birth rate in women with recurrent pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Jun;153:489–95.
52. Shinozaki N, Morita K, Matsui H, Jo T, Yasunaga H. Semisolid vs Liquid Nutrients and 30-Day Readmission in Gastrostomy Tube-Fed Patients: A Propensity-Matched Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45: 720-728.
53. Shiozawa M, Kaneko H, Itoh H, Morita K, Okada A, Matsuoka S, Kiriyaama H, Kamon

- T, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Nakamura S, Node K, Yasunaga H, Komuro I. Association of Body Mass Index with Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Nutrients* 2021; 13.
54. Suzuki T, Michihata N, Aso S, Yoshikawa T, Saito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Sodium-containing versus sodium-trace preparations of IVIG for children with Kawasaki disease in the acute phase. *Eur J Pediatr*. 2021 Nov;180:3279–86.
 55. Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, Itoh H, Morita K, Fujiu K, Michihata N, Jo T, Takeda N, Morita H, Yamaguchi S, Kamiya K, Matsunaga A, Ako J, Fukui A, Nishiyama A, Yokoo T, Node K, Yamauchi T, Nangaku M, Yasunaga H, Komuro I. Change in Cardiovascular Health Metrics and Risk for Proteinuria Development: Analysis of a Nationwide Population-Based Database. *Am J Nephrol*. 2022;53:240–8.
 56. Takano A, Yamana H, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Outpatient treatment following alcohol screening at health checkups and change in drinking patterns among excessive drinkers with lifestyle-related diseases. *Prev Med Rep* 2021;24:101549.
 57. Tamiya H, Mitani A, Isago H, Ishimori T, Saito M, Jo T, Tanaka G, Yanagimoto S, Nagase T. Measurement of chest wall motion using a motion capture system with the one-pitch phase analysis method. *Sci Rep* 2021; 11: 21497.
 58. Tanaka G, Jo T, Tamiya H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Factors affecting in-hospital mortality of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 698.
 59. Urushiyama H, Jo T, Hasegawa W, Ando T, Sakamoto Y, Uda K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Preoperative use of pirfenidone and reduced risk of post-operative severe respiratory complications in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Propensity score-matched analysis using a nationwide database in Japan. *Respirology* 2021; 26: 590-596.
 60. Ueno K, Kamiya K, Kaneko H, Okada A, Itoh H, Fujiu K, Takeda N, Morita H, Michihata N, Jo T, Yasunaga H, Komuro I. Acute-Phase Initiation of Cardiac Rehabilitation for Short-Term Improvement in Activities of Daily Living in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Mar;9:97.
 61. Ugata Y, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Impact of proton pump inhibitors on mortality and severe esophageal injury after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide retrospective study using propensity score matching. *Heart Vessels*. 2021 Apr.
 62. Yamana H, Iba A, Tomio J, Ono S, Jo T, Yasunaga H. Treatment of latent tuberculosis infection in patients receiving biologic agents. *J Infect Chemother* 2021; 27:243-9.
 63. Yamana H, Ono S, Michihata N, Jo T, Yasunaga H. Association between maoto use and hospitalization for seasonal influenza in a nonelderly cohort in Japan. *Intern Med* 2021;60:3401-8.
 64. Yamana H, Imai S, Yamasaki K, Horiguchi H, Ario K, Komatsu T, Sugimoto R, Katsushima S, Naganuma A, Mano Y, Yamashita T, Kamitsukasa H, Tsuruta S, Jo T, Yasunaga H, Fushimi K, Yatsuhashi H. Prognosis of patients with liver cirrhosis: a multi-center retrospective observational study. *Hepatol Res* 2021;51: 1196-206.
 65. Yagi Y, Takahashi Y, Ogata Y, Yamana H, Kumakura Y, Ichihashi K, Kasai K, Kondo

- S. Oral corticosteroid dosage and clinical presentation of psychiatric conditions after steroid use: a consultation-liaison psychiatry service's experience. *Neuropsychopharmacol Rep* 2021;41:471-5.
66. Yasui H, Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Iwase S, Yoshiuchi K, Sakata Y, Yasunaga H. Association between ambulance use and hospitalization costs among heart failure patients. *Heart Vessels*. 2021 May;36:654-8.
67. Yokoyama A, Sakamoto Y, Jo T, Urushiyama H, Tamiya H, Tanaka G, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nagase T. Pulmonary disease as a risk factor for transfusion-related acute lung injury. *ERJ Open Res* 2021; 7.
68. Yoshii E, Yamana H, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Association between allergic or autoimmune diseases and incidence of endometriosis: a nested case-control study using a health insurance claims database. *Am J Reprod Immunol* 2021;86:e13486.
69. Yoshihara S, Yamana H, Akahane M, Kishimoto M, Nishioka Y, Noda T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Kasahara K, Imamura T. Association between prophylactic antibiotic use for transarterial chemoembolization and occurrence of liver abscess: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1514.e5-10.

書籍

1. 道端伸明, 麻生将太郎, 藤雄木亨真. 医療統計、データ解析しながらいつの間にか基本が身につく本～Stata を使ってやさしく解説. 羊土社; 2021.

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

長谷川 頌

研究員

大学院生

大内治紀（D4 腎臓・内分泌内科）

竹中悠人（D3 腎臓・内分泌内科）

北山智草（D2 腎臓・内分泌内科）

Li Qi（D2 腎臓・内分泌内科）

技術補佐員

奥秋郁美

宮本圭子

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月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) 免疫・炎症担当細胞の分子基盤に基づいた腎炎制御解明と、革新的腎臓保護メカニズムの同定

- 7) 腎臓細胞のオルガネラ機能障害、及びオルガネラ間相互作用障害による腎障害の分子メカニズム解明

研究助成（研究代表者のみ抜粋）

稲城玲子（研究代表）

- AMED-CREST（分担研究代表）令和2-8年度「組織特異的小胞体ストレス応答の分子機構に基づくヒト慢性疾患治療戦略の創出を目指した研究」
- 日本学術振興会文部科学研究費 令和3-5年度基盤研究(B)「一次繊毛を介した新規腎尿管恒常性維持機構とそれに基づく腎線維化機序の解明」
- 日本学術振興会文部科学研究費 令和3-4年度挑戦的研究(萌芽)「オルガネラコンタクトサイトから見た上皮細胞ホメオスタシスの解明」
- 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」
- アステラス病態代謝研究会研究助成金 令和2-3年度「一次繊毛を基軸とした小器官相互作用の病因論解明」

長谷川 頌（研究代表）

- 日本学術振興会文部科学研究費 令和3-5年度若手研究「小胞体・ミトコンドリアのクロストークから見た糖尿病腎症の病因解明」
- MSD生命科学財団 若手研究者研究助成 令和3-4年度「小胞体ーミトコンドリア連関から捉える糖尿病腎症の病態解明」
- 細胞科学研究財団 研究助成 令和3-4年度「糖尿病性腎臓病における小胞体・ミトコンドリア連関のメカニズム解明」
- 武田科学振興財団 医学系研究助成 令和3-4年度「オルガネラ連関を介したエネルギー代謝制御から見た腎臓病の病態解明」

- 金原一郎記念医学医療振興財団 基礎医学医療研究助成金 令和 3-4 年度「慢性腎臓病進行における末梢神経リモデリングの役割解明」

前川 洋 (研究代表)

- 日本学術振興会文部科学研究費 令和 2-3 年度 若手研究「AKI to CKD transition における cGAS-STING 経路の役割」

受賞

稲城玲子

- ・国際腎臓学会 Kidney International 2020 Reviewer-Of-The-Year Award を受賞
- ・国際腎臓学会 Kidney International 2021 Reviewer-Of-The-Year Award を受賞

長谷川 頌

- ・国際腎臓学会 ISN-KI Early-Career Researcher Award を受賞
- ・第 4 回日本 Uremic Toxin 研究会学術集会 最優秀演題賞を受賞
- ・第 11 回分子腎臓フォーラム 優秀賞を受賞
- ・国際腎臓学会 2021-23 ISN-KI Editorial Fellowship in Basic and Translational Nephrology に選抜

吉岡健太郎 (元受託研究員)

- ・第 11 回日本腎不全研究会 会長賞を受賞

出版物等

(英文論文)

1. Okpechi IG, Caskey FJ, Gaipov A, Tannor EK, Hamonic LN, Ashuntantang G, Donner JA, Figueiredo A, Inagi R, Madero M, Malik C, Moorthy M, Pecoits-Filho R, Tesar V, Levin A, Jha V. Assessing the impact of screening, early identification and intervention programmes for chronic kidney disease: protocol for a scoping review. **BMJ Open**. 2021 Dec 16;11(12):e053857. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053857.
2. Hasegawa S, Okada A, Aso S, Kumazawa R, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Nangaku M. Association Between Diabetes and Major Bleeding Complications of Renal Biopsy. **Kidney Int Rep**. 2021 Nov 25; 7(2): 232-240. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.013.
3. Hasegawa S, Inagi R. The subtle long-lasting burden of mitochondrial DNA variants. **Nat Rev Nephrol**. 2021 Oct 18. doi: 10.1038/s41581-021-00500-9.
4. Fujii R, Hasegawa S, Maekawa H, Inoue T, Yoshioka K, Uni R, Ikeda Y, Nangaku M, Inagi R. Decreased IFT88 expression with primary cilia shortening causes mitochondrial dysfunction in cisplatin-induced tubular injury. **Am J Physiol Renal Physiol**. 2021 Sep 1;321(3):F278-F292. doi: 10.1152/ajprenal.00673.2020.
5. Doi K, Kimura H, Wada T, Tanaka T, Hiromura K, Saleem MA, Inagi R, Nangaku M, Fujii T. A novel method for successful induction of interdigitating process formation in conditionally immortalized podocytes from mice, rats, and humans. **Biochem Biophys Res Commun**. 2021 Sep 17;570:47-52. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.07.029.
6. Sakashita M, Tanaka T, Inagi R. Metabolic Changes and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease. **Antioxidants (Basel)**. 2021 Jul 19;10(7):1143. doi: 10.3390/antiox10071143.
7. Hasegawa S, Inagi R. Harnessing Metabolomics to Describe the Pathophysiology Underlying Progression in Diabetic Kidney Disease. **Curr Diab Rep**. 2021 May 11;21(7):21. doi: 10.1007/s11892-021-01390-8

8. Higashihara T, Nishi H, Takemura K, Watanabe H, Maruyama T, Inagi R, Tanaka T, Nangaku M. β_2 -adrenergic receptor agonist counteracts skeletal muscle atrophy and oxidative stress in uremic mice. **Sci Rep.** 2021 Apr 28;11(1):9130. doi:10.1038/s41598-021-88438-7.
9. Muso E, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Saito T, Mune M, Sugiyama S, Iino Y, Hirano T, Hattori M, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Oda H, Mori K, Kimura H, Ito O, Nishiyama A, Maruyama S, Inagi R, Fujimoto S, Tsukamoto T, Suzuki Y, Honda H, Babazono T, Tsuruya K, Yuzawa Y. Favorable therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for nephrotic syndrome with impaired renal function. **Ther Apher Dial.** 2022 Feb;26(1):220-228. doi: 10.1111/1744-9987.13694.
10. Hasegawa S, Inoue T, Nakamura Y, Fukaya D, Uni R, Wu CH, Fujii R, Peerapanyasut W, Taguchi A, Kohro T, Yamada S, Katagiri M, Ko T, Nomura S, Nakanishi Ozeki A, Susaki EA, Ueda HR, Akimitsu N, Wada Y, Komuro I, Nangaku M, Inagi R. Activation of Sympathetic Signaling in Macrophages Blocks Systemic Inflammation and Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. **J Am Soc Nephrol.** 2021 Apr 19;ASN.2020121723. doi: 10.1681/ASN.2020121723
11. Inagi R. Organelle stress and glycation in kidney disease. **Glycoconj J.** 2021 Jun;38(3):341-346. doi: 10.1007/s10719-021-09989-5.
- トレス. 実験医学 (0288-5514) 40 巻 8 号 Page1229-1234. 2022, 05.
2. 長谷川 頌. 交感神経-免疫連関による急性腎障害の病態制御メカニズム解明. 医学のあゆみ 281 巻 4 号 Page 1229-1234. 2022, 04.
3. 稲城 玲子. 【世界の中の日本の腎臓病学】若手腎臓医の海外での活躍 令和時代の留学のすゝめ. 日本腎臓学会誌 (0385-2385) 64 巻 2 号 Page69-72. 2022, 03.
4. 長谷川 頌. 腎臓組織の透明化と 3D イメージング解析. 腎と透析 91 巻 5 号 Page 931-937. 2021, 11.

(国内原著)

1. 長谷川 頌, 稲城 玲子. 【腎疾患の分子標的を探れ 代謝・ストレス応答・線維化を鍵とした病態解明】腎疾患におけるオルガネラス

網膜発生・疾患病態学

特任教授

渡邊 すみ子

特任助教

岩川 外史郎

沿革と組織の概要

網膜発生・疾患病態学は網膜発生と眼の疾患に関連した基礎研究行なっている研究室です。本研究室は、東京大学医科学研究所の再生基礎医科学研究部門を母体として、より眼疾患関連の基礎研究を展開する目的で、中外製薬（株）の社会連携講座として 2021 年 7 月にスタートいたしました。新研究室としてスタートする際に、眼科をはじめとする臨床グループとの密接な議論を介した基礎研究を展開することを目的として、医科学研究所より東大病院に研究室を移転しました。

医科研再生基礎医科学研究部門では哺乳類の網膜発生を主なるテーマとして、網膜細胞の分化に関わる細胞系列特異的な遺伝子発現のメカニズムについて、転写、エピジェネティクスの分子基盤について検討を加えてまいりました。またマイクログリアを中心とした網膜内の免疫細胞の動態や役割についての免疫学的解析を開始いたしました。新たな研究室を立ち上げ、これまでの解析を網膜のより後眼部よりの血管の役割も加え、正常状態の維持と破綻、神経変性のオンセットと進展に関わる分子基盤の解析を中心とした研究をスタートさせました。

研究室の拠点は臨床研究棟北にあり、臨床グループと基礎の研究室がサイドバイサイドで議論を日常的に行いながら研究を進める、という形を構築することを期待して附属病院内の基礎研究室の立ち上げを行いました。中外製薬の研究チーム、眼科の研究チームとの様々な軸での日常的な議論の体制を構築

し、製薬／臨床／基礎が知識／技術を共有してグループとして力を出して研究をすすめるという形が実現しつつあります。

教育

医科学研究所から共に移動してきた博士課程学生 2 名、修士課程学生 4 名の、研究指導を行なっています。各々の研究テーマについて、技術、知識、データの処理と解釈、など十分な指導を行い、それぞれのテーマが小さくとも一つの投稿論文としてまとめることを目標としてきました。2022 年 3 月に、博士課程学生 1 名、修士課程学生 4 名が卒業し、このうち 2 つのプロジェクトについてすでに論文を投稿しました。

研究室の目標の一つは眼科臨床チームとの密接なコラボレーションですが、眼科の研究を行なっているメンバーが日常的に私たちの研究室を訪問し、技術的なアドバイス、ディスカッション、機器類の利用などをおこなっている。一方私たちは、眼科学教室が所有する眼科特有の機器類の利用方法の指導を受け、これを使って、新たな解析法が複数樹立されました。以上のように研究に取り組む臨床の若手の教育を日常的におこなっており、今回の研究室設立の目的である臨床グループとサイドバイサイドで研究を進める体制の構築が教育の面でも確立しつつあります。

研究

研究の概要：マウス、ヒト iPS 細胞を主なるモデルとして、網膜の発生と疾患基礎研究を行っています。技術的には分子生物学とマウスモデル、ヒト iPS 細胞などが中心でしたが、膜リン脂質解析、プロテオーム解析を共同研究により導入し、より様々な観点で、テーマを掘り下げることができるようになりました。さらに、これまで網膜の神経細胞とマイクログリアなどの網膜内グリア細胞の検討が中心でしたが、より後眼部の網膜色素上皮細胞、血管の病態への関わりを加味して包括的に疾患を理解するために、血管解析系の機器類の導入、解析方法の立ち上げなどを行いました。いくつかの中心的な具体的テーマについて以下に述べます。

*ヒト iPS 細胞を用いた exon skipping 遺伝子治療のプラットフォームの構築

網膜色素変性症は遺伝子の変異が原因となる遺伝病で失明に至る疾患です。この治療に変異の入っている遺伝子に対応する野生型の全長を AAV 等により導入する遺伝子治療が欧米では進んでおり、複数の治験が進められています。しかし遺伝子によってはサイズが非常に大きく、ウイルスベクターに入らない、変異遺伝子が dominant negative に働くなどの理由でこの戦略に馴染まない例が多数存在します。Exon skipping はこうした事例に有効であると考えられますが、exon skipping ベクターは効率よく exon を skip させるベクターデザインに確固たるルールがなく、多数のベクターを準備し、評価する必要があります。しかし構築したベクターを評価するためにはマウスの網膜に導入するなど、時間と労力がかかるのが課題でした。私たちは、米国 UCSF のコンクリン博士から、ヒト iPS 細胞とプラスミドの提供を受け、網膜色素上皮細胞特異的な転写因子を誘導的に発現する細胞を作成しました。この方法を使うと迅速に高効率で網膜色素上皮細胞を誘導することが可能です。この細胞の網膜色素上皮細胞への分化過程を AI で評価できる系を構築し、

ここに CRISPR 技術でデザインした exon skipping のプラスミドを導入し、その網膜色素上皮細胞の文化や機能に与える影響を評価しました。ddPCR を始めとし、さまざまな in vitro の解析法の導入により、skipping の状態、効率、最終的にはそのベクターを導入した網膜色素上皮細胞の機能回復への効果の一連の解析を全て樹立した hiPS 細胞で行うことが可能になり、exon skipping ベクターの評価系の有用な解析プラットフォームの構築に至りました。

*網膜発生におけるヒストンメチル化の分子基盤の研究

網膜は6種類に大別される神経細胞とミュラーグリア細胞が共通の網膜プロジェニター細胞より、発生時間軸にそって、逐次的に発生していきます。この過程には、細胞内のプログラムと細胞外環境からくるシグナルの両者が関わることを示唆されていますが、いまだに明確ではありません。私たちの研究室では、網膜細胞系列特異的な転写について研究を進めてきましたが、近年はヒストンメチル化に着目し、特にヒストン H3K36 のメチル化の役割を検討してきました。H3K36 のメチレーズ、デメチレーズについて、発生中網膜における loss-of-function の解析を行いました。その結果、Setd2/5, Fbxl11 について、ノックダウン、ノックアウトのフェノタイプを解析したところ、網膜発生、特に視細胞の発生に必須の役割を果たすことが明らかになりました。一方 H3K4 のメチル化は古くから転写活性化に寄与することが知られており、私たちも検討を進めてまいりました。マウス網膜は In vitro で器官培養によって in vivo の発生をミミックすることが可能で、ここに shSetd1a を遺伝子導入し、網膜発生を検討すると、網膜プロジェニター細胞の増殖が著しく低下し、細胞死が増えることから、Setd1a が網膜の初期発生に必須であることが明らかになりました。ChiP-seq のデータから Setd1a の標的として Uhrf1 が上がってきました。Uhrf1 はユビキチン化、DNA メチル化に関わる遺伝子として近年注目を集めてい

る遺伝子です。Setd1a と同様の手法で Uhrf1 の発現を網膜発生中に低下させたところ、網膜プロジェニター細胞の増殖低下、細胞死の増加が観察されました。しかしながら UHRF1 の過剰発現は shSetd1a 発現による表現型を完全にはレスキューしなかったため、Uhrf1 の発現制御がメカニズムの一つではあるものの、他にも未知の標的遺伝子が存在することが示唆されました。H3K4 のメチル化は私たちのグループを始め、いくつかの論文が出ていますが、Uhrf1 との関係において、初めて DNA メチル化と H3K4 メチル化の関連が示唆された重要な情報を提供する仕事となりました。

*網膜発生における膜リン脂質の役割の検討

脂質は網膜の維持とその破綻について重要な役割を果たしていることが古くより知られています。一般的にも知られるのが DHA で、DHA などの長鎖不飽和脂肪酸の摂取が視機能を維持するために必須であることは様々な局面で紹介されていますが、そのメカニズムは不明です。一方で、マウスの自然発生病態モデルには、脂質代謝酵素の変異が原因となるものが知られており、また視細胞変性に至るスターガルト病では、網膜色素細胞の近傍に lipofuscin という脂質が蓄積していることが知られています。このように網膜の維持に脂質が重要な役割を果たしていることが様々な面から指摘されていますが、その分子基盤はほとんど知られていませんでした。私たちはこの点を明らかにするため、膜のリン脂質に着目し、膜リン脂質組成が発生段階や細胞系列によって特異性があるのかどうかの検討を行いました。まずどこまで微量の網膜細胞で LC-MS が稼働するのかについて、検討を行い、さらにセルソーターで細胞を分離するための細胞の処理（シングルセルにし、さらにソーティングする）によって膜リン脂質の組成に変動がないかについて詳細に検討を加えました。このように技術的基盤を確立したのち、様々な発生段階にある網膜を視細胞とその他の細胞に分離し、LC-MS で膜リン脂質(PC:フォスファチジルコリン、

PE:フォスファチジルエタノール)を網羅的に検討した結果、視細胞とその他の細胞ではこれらの組成が大きく異なること、また発生に従って組成はそれぞれの細胞系列で大きく変わることを明らかにしました。さらに網膜発生が成熟したマウスを用いて、MNU あるいは NaIO₃ で網膜を変性させると、MNU では膜リン脂質組成に変化がないのに対し、NaIO₃ では変化があることが見出されました。またその変化は、視細胞の変性が組織学上見出されるよりはるかに早い段階で、始まることが明らかになり、網膜変性の結果ではなく、原因となりうることが強くし支えられました。以上のように、網膜発生や変性時における膜リン脂質の組成のダイナミズムが少量の網膜で、しかも細胞系列特異的に解析可能であることを示し、その組成が発生段階や網膜の状態で大きく変化することを初めて明らかにし、さらにその意義について検討を進めています。

出版物等

1. Kohno, H, Terauchi, R, Watanabe, S, Ichihara, K, Watanabe, T, Nishijima, E, Watanabe, A, Nakano, T. Effect of lecithin-bound iodine treatment on inherited retinal degeneration in mice. TVST, 2021 10(13); 8
2. Nakamura, N, Honjo, H, Yamagishi, R, Kurano, M, Yatomi, Y, Watanabe, S, Aihara, M. Neuroprotective Role of sphingolipid rheostat in Excitotoxic Retinal Ganglion Cell Death, Exp Eye Res. 2021 208: 108623
3. Deng, X, Iwagawa, T, Fukushima, M, Suzuki, Y, Watanabe, S. Setd1a plays pivotal roles for the survival and proliferation of retinal progenitors via histone modifications of Uhrf1, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2021 62(6), 1
4. Terauchi, R, Kohno, H, Watanabe, S, Saito, S, Watanabe, A, Nakano, T. Ccr2 suppression by minocycline in Cx3cr1/Ccr2-visualized inherited retinal Degeneration, PlosOne 2021 16: e0239108

-
5. Hamano, F, Kuribayashi, H, Iwagawa, T, Nagata, K, Shimizu, T, Shindou, T, Watanabe, S, Mapping of membrane lipids in the developing and adult mouse retina under physiological and pathological conditions using mass spectrometry. *J. Biol. Chem.* 2021 296, 100303

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、徳舩富由樹 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（2名）により研究活動等を行いました。前身のメタボローム寄付講座発足から今年で20年目を迎えました。

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（MS²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. 浜野文三江・小田吉哉、Proximity Extension Assay (PEA) の技術的特徴と大規模なヒト血液試料解析について、Proteome Letters 2022 ; 7 : 15-26.
2. Kita Y, Tokuoka SM, Oda Y, Shimizu T. TRACES: A lightweight browser for liquid chromatography – multiple reaction monitoring – mass spectrometry

- chromatograms. *Metabolites*, 12, 354 (2022) (Published: 15 April 2022).
3. Tokuoka SM, Kita Y, Sato M, Shimizu T, Yatomi Y, Oda Y. Lipid profiles of human serum fractions enhanced with CD9 antibody-immobilized magnetic beads. *Metabolites*, 12, 230 (2022) (Published: 5 March 2022).
 4. Hamano F, Tokuoka SM, Ishibashi M, Yokoi Y, Turlousse DM, Kita Y, Sekiguchi Y, Yasui H, Shimizu T, Oda Y. Multi-omics analysis to generate hypotheses for mild health problems in monkeys. *Metabolites*, 11, 701 (2021) (Published: 13 October 2021).
 5. Tokuoka SM, Kita Y, Sato M, Shimizu T, Yatomi Y, Oda Y. Development of Tandem Mass Tag Labeling Method for Lipid Molecules Containing Carboxy and Phosphate Groups, and Their Stability in Human Serum. *Metabolites*. 2020 Dec 30; 11(1):19.
 6. 古市真木雄・和賀 巖・小田吉哉、アプタマー技術による大規模疾患プロテオミクス、*Proteome Letters* 2020 ; 5 : 55-63.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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
 10. 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.
 11. 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)
 12. Tanaka TQ, Tokuoka SM, Nakatani D, Hamano F, Kawazu S, Welles TE, Kita K, Shimizu T, Tokumasu F. Polyunsaturated fatty acids promote *Plasmodium falciparum* gametocytogenesis. *Biol. Open*, 8, bio042259 (2019) (Published Online:20 June 2019)
 13. 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)
 14. 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)
 15. Yanagida K, Igarashi H, Yasuda D, Kobayashi D, Ohto-Nakanishi T, Akahoshi N, Sekiba A, Toyoda T, Ishijima T, Nakai Y, Shojima N, Kubota N, Abe K, Kadowaki T, Ishii S, Shimizu T. The Gα12/13-coupled receptor, LPA4 limits proper adipose tissue expansion and remodeling in diet-induced obesity. *JCI Insight*, 3, e97293 (2018) (First published December 20, 2018)
 16. Kita Y, Shiudou H, Shimizu T. Cytosolic phospholipase A2 and lysophospholipid acyltransferases. *Biochim Biophys Acta*, 1864,

- 838-845 (2019) (Available online 9 August 2018)
17. 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)
18. Valentine WV, Tokuoka SM, Hishikawa D, Kita Y, Shindou H, Shimizu T. Lysophosphatidic acid acyltransferase 3 incorporates docosahexaenoic acid into skeletal muscle cell membranes and is upregulated by PPAR δ activation. *J Lipid Res*, 59, 184-194 (2018)
19. 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)
20. 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)
21. Iizuka-Hishikawa Y, Hishikawa D, Sasaki J, Takubo K, Goto M, Nagata K, Nakanishi H, Shindou H, Okamura T, Ito C, Toshimori K, Sasaki T, Shimizu T. Lysophosphatidic acid acyltransferase 3 tunes the membrane status of germ cells by incorporating docosahexaenoic acid during spermatogenesis. *J Biol Chem*, 292, 12065-12076 (2017)
22. 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)
23. 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)
24. 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)

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2020年に22世紀医療センターに設立された日本電信電話株式会社(N T T)、サントリーウエルネス株式会社、旭化成ファーマ株式会社、富士フイルム株式会社との社会連携講座であり、整形外科学講座およびリハビリテーション医学分野を協力講座としている。本講座は、変形性関節症、骨粗鬆症、サルコペニアをはじめとする高齢者運動器疾患の大規模統合データベースを構築し、運動器疾患や運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態であるロコモティブシンドロームの予防法の確立や、それ以外に要介護に影響を及ぼすと考えられるフレイルや認知症も含めた原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

講座概要

運動器の障害は歩行障害を介して高齢者の生活の質(Quality of life: QOL)を著しく損なうため、超高齢社会に突入したわが国における高齢者のQOLの維持増進や健康寿命の延伸、医療費の低減のためには、運動器疾患の予防対策は喫緊の課題であるといえる。そこで日本整形外科学会は、運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態をロコモティブシンドローム(locomotive syndrome、以下ロコモ)と定義し、要介護予防

の立場から疾患横断的に運動器疾患をとらえ、その予防対策に取り組んでいる。

一般に疾病の予防のためには、まず目的疾患の基本的疫学情報、即ち有病率や発生率、危険因子を把握することが必須である。しかし慢性に進行し経過が長いことが多い運動器疾患は発生の日時を特定することが困難であるため、一般住民の集団を設定して集団全体について経時的に調査を行う必要がある。そのため患者数が極めて多いと考えられるにもかかわらず、運動器障害の疫学エビデンスの集積はまだ十分とは言えない。

我々は2005年からわが国の高齢者運動器疾患およびそれによる要介護移行の予防を目的として、一般住民を対象とした大規模コホート疫学研究を開始しROAD(Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability)プロジェクトと名付けた。本プロジェクトにおける、骨関節疾患を予防目的とした住民コホートは世界最大規模である。本コホートは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。

さらに2022年より17年目の第5回追跡調査を実施する予定である。

出版物等

原著論文

1. Suzuki T, Nishita Y, Jeong S, Shimada H, Otsuka R, Kondo K, Kim H, Fujiwara Y, Awata S, Kitamura A, Obuchi S, Iijima K, Yoshimura N, Watanabe S, Yamada M, Toba K, Makizako H: Are Japanese older adults rejuvenating? Changes in health-related measures among older community dwellers in the last decade.

Rejuvenation Research 24(1), 37-46, 2021

2. Leyland KM, Gates LS, Nevitt M, Felson D, Jones G, Jordan JM, Judge A, Sanchez-Santos MT, Sheard S, Yoshimura N, Newton J, Cooper C, Lin J, Liu Q, Collins G, Altman D, Arden NK, and the PCCOA steering committee: Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international analysis of individual participant-level data. Aging Clin Exp Res 33(3), 529-545, 2021.
3. Makizako H, Nishita Y, Seungwon J, Otsuka R, Shimada H, Iijima K, Obuchi S, Kim H, Kitamura A, Ohara Y, Awata S, Yoshimura N, Yamada M, Toba K, Suzuki T: Trends in the prevalence of frailty in Japan: A meta-analysis from the ILSA-J. The Journal of Frailty & Aging 10(3): 211-218, 2021.
4. Taniguchi T, Harada T, Iidaka T, Hashizume H, Taniguchi W, Oka H, Asai Y, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshida M, Tanaka S, Yamada H, Yoshimura N: Prevalence and associated factors of pistol grip deformity in a Japanese population: The ROAD Study. Scie Rep 11(1), 6025, 2021.
5. Miyamoto K, Hirayama A, Sato Y, Ikeda S, Maruyama M, Soga T, Tomita M, Yoshimura N, Miyamoto T: Metabolomic profile predictive of new osteoporosis or sarcopenia development. Metabolites 11(5), 278, 2021.
6. Otsuka Y, Iidaka T, Horii C, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Izumo T, Rogi T, Shibata H, Tanaka S, Yoshimura N: Dietary intake of vitamin E and fats associated with sarcopenia in community-dwelling older Japanese people: A cross-sectional study from the fifth survey of the ROAD study. Nutrients 13(5), 1730, 2021.

7. Hira K, Nagata K, Hashizume H, Asai Y, Oka H, Tsutsui S, Takami M, Iwasaki H, Muraki S, Akune T, Iidaka T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M, Tanaka S, Yoshimura N, Yamada H: Relationship of sagittal spinal alignment with low back pain and physical performance in the general population. *Sci Rep* 11(1): 20604, 2021.
8. Mera Y, Teraguchi M, Hashizume H, Oka H, Muraki S, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Tamai H, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H: Association between types of Modic changes in the lumbar region and low back pain in a large cohort: the Wakayama spine study. *Eur Spine J* 30(4): 1011-1017, 2021.
9. Teraguchi M, Hashizume H, Oka H, Cheung JPY, Samartzis D, Tamai H, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Yoshida M, Yoshimura N, Yamada H: Detailed subphenotyping of lumbar modic changes and their association with low back pain in a large population-based study: The Wakayama Spine Study. *Pain Ther* 11(1):57-71, 2022.
10. Horii C, Iidaka T, Muraki S, Oka H, Asai Y, Tsutsui S, Hashizume H, Yamada H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Oshima Y, Tanaka S, Yoshimura N: The cumulative incidence and risk factors for morphometric severe vertebral fractures in Japanese men and women: the ROAD study third and fourth surveys. *Osteoporos Int* 33:889-899, 2022.
11. Shoji A, Gao Z, Arai K, Yoshimura N: Trends in incidence of osteoporosis-related fractures in Japan over the past 30 years: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab* 40(2):327-336, 2022.
12. Asai Y, Tsutsui S, Yoshimura N, Hashizume H, Iidaka T, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Yoshida M, Yamada H: Relationship between age-related spinopelvic sagittal alignment and low back pain in adults of population-based cohorts: The ROAD Study. *J Pain Research* 15:33-38, 2022.
13. Matsumoto T, Higuchi J, Maenohara Y, Chang Song Ho, Iidaka T, Horii C, Oka H, Muraki S, Hashizume H, Yamada H, Yoshida M, Nakamura K, Tanaka S, Yoshimura N: The discrepancy between radiographically-assessed and self-recognized hallux valgus in a large population-based cohort. *BMC Musculoskeletal Disorders* 23(1):31, 2022.
14. 橋爪洋、吉村典子、岡敬之、山田宏：骨粗鬆症とサルコペニア・フレイル、その異同 一般住民における脊椎椎体骨折、サルコペニアと腰痛(2). *日本サルコペニア・フレイル学会雑誌* 5(1), 11-15, 2021

総説

1. 吉村典子：ロコモティブシンドローム、フレイル、サルコペニアの性差. *Geriatric Medicine* 59(1), 49-54, 2021
2. 吉村典子：ROAD study：「日本における高齢者コホート研究の成果と現状」. *老年内科* 4(4), 345-350, 2021
3. 吉村典子：ロコモアップデート 2. フレイル、サルコペニアとの関連性:住民コホートROAD スタディより. *臨床雑誌「整形外科」増刊号「ロコモティブシンドロームの現況」* 72(6), 508-512, 2021
4. 吉村典子：住民コホートによる評価 ROAD Study. *臨床雑誌「整形外科」増刊号「ロコモティブシンドロームの現況」* 72(6), 614-618, 2021
5. 吉村典子：日本人高齢者における骨・筋・関節疾患の疫学. *老年内科* 3(5), 632-638, 2021
6. 堀井千彬、田中栄、吉村典子：疾患とロコモ骨粗鬆症と脊椎椎体骨折 日本の疫学と身体機能との関連(ROAD スタディより). *臨床雑誌*

- 誌「整形外科」増刊号「ロコモティブシンドロームの現況」72(6), 704-707, 2021
7. 橋爪洋、吉村典子、岡敬之、寺口真年、山田宏：【運動器疼痛】運動器疼痛の臨床研究 腰痛の大規模疫学研究 The Wakayama Spine Study. ペインクリニック 42(別冊春), S85-S92, 2021
 8. 吉村典子：早期変形性膝関節症の疫学. 関節外科 40(7), 741-744, 2021
 9. 吉村典子：骨代謝マーカーの骨粗鬆症検診への応用：25-ヒドロキシビタミンDを中心に. The Journal of Japan Osteoporosis Society (JJOS) 第23回日本骨粗鬆症学会（オンライン）シンポジウム骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用 update 2021: 日本骨粗鬆症学会雑誌 7(Suppl.1), 137, 2021
 10. 飯高世子、吉村典子：【高齢者の運動を考える】ロコモティブシンドローム予防の観点からみた運動. Geriatric Medicine 59(10), 981-986. 2021
 11. 吉村典子：【ロコモ・フレイルと健康寿命の延伸】ロコモ・フレイルの疫学. BIO Clinica 36(13), 1254-1259, 2021
 12. 吉村典子：ロコモティブシンドロームの疫学：住民コホートROADスタディ. 整形・災害外科「整形外科領域におけるリアルワールドデータを用いた研究」64(12), 1541-1545, 2021
 13. 飯高世子：【骨粗鬆症とサルコペニア・フレイル、その異同】オステオサルコペニア. 日本サルコペニア・フレイル学会誌 5(1), 6-10. 2021

附属病院

敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m²、建築総面積は、45,966 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、人事労務課、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 695 名、看護師・医療技術職員 1,813 名、事務職員等 288 名の計 2,796 名（令和3年4月1日現在）である。

運営体制は、病院諮問機関としての病院運営審議会（総長指名3名、医学系研究科長、医学系研究科副研究科長、病院長、事務部長、病院長指名2名、外部有識者2名の計11名から構成）を置き、病院の運営に対する意見を外部からも取り入れ、病院運営に反映させている。

病院執行部は、病院長、副院長、病院長補佐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3年度には、法務・コンプライアンス室、バイオリソースセンター、クリニカルシミュレーションセンター、高度心不全治療センター、マルファン症候群センター、摂食嚥下センター、子ども・AYA世代と家族のこころのケアセンター、脳とこころのイメージング研究センター、事務部に人事労務課を設置した。

診療実績

令和3年度の入院延患者数は335,480名、1日平均919名、外来延患者数は638,660名、1日平均2,628名であった。

平均在院日数は一般病棟で12.1日、新入院患者数は27,845人であった。

手術件数11,047件、厚生労働省の先進医療承認件数は9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11,999名をはじめ、小児・周産期分野においては、分娩件数1,113件であった。

臨床検査件数は、8,029,551件であった。

放射線検査・治療患者数は237,228名、うちX線CT検査50,731件、MRI検査21,009件であった。

令和3年度中の死亡患者数は279名、うち病理解剖を行ったものは29件、剖検率は10.4%で、外部からの受託解剖は12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「東京大学クリニカルリサーチセンター」建築構想に向け

た活動を一層推進している。

本院の再開発は昭和56年以来、将来計画委員会病院部会を軸として営々と継続されており、その一環として昭和63年に中央診療棟1、平成6年に外来診療棟がオープンした。その後、平成13年7月には本院・分院の組織統合が行われ、同年9月に入院棟Aがオープンした。

さらに、旧中央診療棟において診療を行っていた救急部や光学医療診療部、生理学検査、リハビリテーション部等の診療体制の充実を図るための中央診療棟Ⅱ期工事が平成14年度から計画され、平成17年度末に竣工、翌18年度より順次運用が開始された。この中央診療棟2には、旧中央診療棟に配置されていた部門や手術部、病理部、院内学級、組織バンク、CPC等の部門が配置されている他、平成16年より活動を開始した22世紀医療センターの拠点となっている。

22世紀医療センターは、本院をフィールドとして新たな臨床医学や医療関連サービスの研究と開発を行う組織である。本センターは予防医学、疫学研究、臨床試験、医療安全、機器等をテーマとする14講座（寄付講座11、社会連携講座3）・3プロジェクト（令和3年7月現在）によって構成されており、すべて企業からの寄附を基礎として設置されており、産学連携の一大拠点となっている。

また、平成27年12月には、臨床研究棟A-I期が完成し、平成28年2月には、産学連携プロジェクトを推進するための全学の拠点である分子ライフイノベーション棟が病院地区に竣工した。これらの新研究棟は、基礎研究や臨床研究を大きく前進させるための拠点となることが期待されている。

平成29年度には新しい入院棟「入院棟B」がオープンし、既存の入院棟Bにあった病棟の移転が完了した。入院棟Aと合わせて診療機能が一段と強化され、超急性期から予防医学まで、多様な

ニーズを有する個々の患者に最適な医療をシームレスに提供することを目指している。

平成31年3月には南研究棟のリニューアル工事が完成した。

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

准教授

蔵野 信

講師

大門雅夫、代田悠一郎、渡邊広祐、佐藤雅哉

助教

中尾倫子、西川真子、砂金秀章

技師長

小野佳一

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

学分野の教授が併任）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年）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年）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年）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年）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年）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年）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、お互いに連携を取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シ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年）12

月より2名の病棟検査技師を配置した。平成15年（2003年）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年）は東大と筑波大・山梨大との間で、平成15年度（2003年）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年）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、ABPI/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。

2021 年 3 月より、中央診療棟 1 検査部改修工事が終了し、検査機器の更新とともに、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（抗原検査、抗体検査）など検査部の更なる機能強化を行った。なお、院内でのがんゲノム検査は、2021 年 6 月より開始した。

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、がんゲノム検査を含む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、病棟および外来に設置された検査部外管轄の検査機器の精度管理など、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応している。

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。

また、メディカルスタッフによる医師のタスクシフトが求められている背景より、2021 年 1 月より、抗原検査用の鼻咽頭検体採取への技師の参画を始めた。

教育

教員は、医学部医学科の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 のクリニカルクラークシップ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、急速な発展が続い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ークシップでは、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臨床検査関連および研究活動関連カンファレンス、R-CPC 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。また、他施設からも医師の臨床検査専門医取得のための研修も受け入れている。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、虎の門病院分院、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。この学問的特性を踏まえたトランスレーショナルアプローチおよびリバーストランスレーショナルアプローチにより、新しい検査法の開発・改良、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、主として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
- 次世代シーケンサーを用いたがんゲノム医療

- 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
- 超音波による弁膜症発症機序解明、血行動態評価
- 脳磁図・非侵襲的脳刺激法による脳機能解析
- 医理工連携の推進

出版物等

1. Chou, S., Yasukawa, K., Fujino, Y., Ishibashi, M., Haraguchi, M., Sato, M., Ikeda, H., Nakamura, S., and Yatomi, Y. Non-mercaptalbumin is significantly associated with the coronary plaque burden and the severity of coronary artery disease. *Sci. Rep.* 11: 14242, 2021.
2. Hirose, K., Nakanishi, K., Daimon, M., Sawada, N., Yoshida, Y., Iwama, K., Yamamoto, Y., Ishiwata, J., Hirokawa, M., Koyama, K., Morita, H., Di, Tullio, M.R., Homma, S., and Komuro I. Impact of insulin resistance on subclinical left ventricular dysfunction in normal weight and overweight/obese japanese subjects in a general community. *Cardiovasc. Diabetol.* 20: 22, 2021.
3. Honjo, M., Yamagishi, R., Igarashi, N., Ku, C.Y., Kurano, M., Yatomi, Y., Igarashi, K., and Aihara, M. Effect of postoperative corticosteroids on surgical outcome and aqueous autotaxin following combined cataract and microhook ab interno trabeculotomy. *Sci. Rep.* 11: 747, 2021.
4. Igarashi, N., Honjo, M., Asaoka, R., Kurano, M., Yatomi, Y., Igarashi, K., Miyata, K., Kaburaki, T., and Aihara, M. Aqueous autotaxin and TGF- β s are promising diagnostic biomarkers for distinguishing open-angle glaucoma subtypes. *Sci. Rep.* 11: 1408, 2021.
5. Igarashi, N., Honjo, M., Yamagishi, R.,

- Kurano, M., Yatomi, Y., Igarashi, K., Kaburaki, T., and Aihara, M. Crosstalk between transforming growth factor beta-2 and Autotaxin in trabecular meshwork and different subtypes of glaucoma. *J. Biomed. Sci.* 28: 47, 2021.
6. Isago, H., Mitani, A., Kohno, S., Nagoshi, S., Ishimori, T., Saito, M., Tamiya, H., Miyashita, N., Ishii, T., Matsuzaki, H., Yatomi, Y., Nagase, T., and Jo, T. The Japanese Herbal (Kampo) Medicine Hochuekkito Attenuates Lung Inflammation in Lung Emphysema. *Biol. Pharm. Bull.* 44: 39-45, 2021.
 7. Ishihara, Y., Okamoto, K., Shimosaka, H., Ono, Y., Kanno, Y., Ikeda, M., Harada, S., Kurano, M., Okugawa, S., Moriya, K., and Yatomi Y. Prevalence and clinical characteristics of patients with biologically false-positive reactions with serological syphilis testing in contemporary practice: 10-year experience at a tertiary academic hospital. *Sex. Transm. Infect.* 97: 397-401, 2021.
 8. Iwata, Y., Kitajima, S., Yamahana, J., Shimomura, S., Yoneda-Nakagawa, S., Sakai, N., Furuichi, K., Ogura, H., Sato, K., Toyama, T., Yamamura, Y., Miyagawa, T., Hara, A., Shimizu, M., Ohkawa, R., Kurano, M., Yatomi, Y., and Wada, T. Higher serum levels of autotaxin and phosphatidylserine-specific phospholipase A1 in patients with lupus nephritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 24: 231-239, 2021.
 9. Kaneko, H., Kiriya, H., Kamon, T., Itoh, H., Koda, K., Fujiu, K., Daimon, M., Morita, H., Hatano, M., and Komuro, I. Percutaneous mitral valve intervention using MitraClip for functional mitral regurgitation and heart failure. *Int. Heart J.* 62: 4-8, 2021.
 10. Kano, K., Matsumoto, H., Kono, N., Kurano, M., Yatomi, Y., and Aoki, J. Suppressing postcollection lysophosphatidic acid metabolism improves the precision of plasma LPA quantification. *J. Lipid Res.* 62: 100029, 2021.
 11. Kamon, T., Kaneko, H., Kiriya, H., Itoh, H., Fujiu, K., Kumazawa, R., Morita, K., Michihata, N., Jo, T., Miura, M., Koda, S., Uehara, M., Ando, J., Inoue, T., Kinoshita, O., Yamauchi, H., Mori, Y., Nakao, T., Daimon, M., Takeda, N., Morita, H., Ono, M., Yasunaga, H., and Komuro, I. Transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement for aortic stenosis in Japan; Analysis of a nationwide inpatient database. *Circ. Rep.* 2: 753-758, 2021.
 12. Kiriya, H., Kaneko, H., Itoh, H., Kamon, T., Morita, K., Jo, T., Fujiu, K., Daimon, M., Takeda, N., Morita, H., Yasunaga, H., and Komuro I. Surgical treatment for infective endocarditis in the ageing society: a nationwide retrospective study in Japan. *Open Heart* 8: e001627, 2021.
 13. Kobayashi, T., Kurano, M., Nanya, M., Shimizu, T., Ohkawa, R., Tozuka, M., and Yatomi, Y. Glycation of HDL Polymerizes Apolipoprotein M and Attenuates Its Capacity to Bind to Sphingosine 1-Phosphate. *J. Atheroscler. Thromb.* 28: 730-741, 2021.
 14. Kurano, M., Kobayashi, T., Sakai, E., Tsukamoto, K., and Yatomi, Y. Lyso-phosphatidylinositol, especially albumin-bound form, induces inflammatory cytokines in macrophages. *FASEB J.* 35: e21673, 2021.
 15. Mitani, A., Hamada, K., Yoshikawa, N., Morita, Y., Horie, T., Inoue, Y., Saito, M., Ishii, T., Sunohara, M., Takahashi, R., Emoto, N., Nishimoto, N., Murano, Y., Okazaki, S., Tateishi, S., Yao, A., Shimura, T., Kurano, M., Yatomi, Y., and Yanagimoto, S. Epidemiological study using IgM and IgG antibody titers against SARS-CoV-2 in The University of Tokyo, Japan (UT-CATS). *J. Infect. Chemother.* 27: 1342-1349, 2021.

16. Morita, Y., Kurano, M., Sakai, E., Sawabe, M., Aoki, J., Yatomi, Y. Simultaneous analyses of urinary eicosanoids and related mediators identified tetranor-prostaglandin E metabolite as a novel biomarker of diabetic nephropathy. *J. Lipid Res.* 62: 100120, 2021.
17. Nakamura, N., Honjo, M., Yamagishi, R., Kurano, M., Yatomi, Y., Watanabe, S., and Aihara, M. Neuroprotective role of sphingolipid rheostat in excitotoxic retinal ganglion cell death. *Exp. Eye. Res.* 208: 108623, 2021.
18. Nakano, Y., Kurano, M., Morita, Y., Shimura, T., Yokoyama, R., Qian, C., Xia, F., He, F., Kishi, Y., Okada, J., Yoshikawa, N., Nagura, Y., Okazaki, H., Moriya, K., Seto, Y., Kodama, T., and Yatomi Y. Time course of the sensitivity and specificity of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies for symptomatic COVID-19 in Japan. *Sci. Rep.* 11: 2776, 2021.
19. Nakanishi, K., Daimon, M., Yoshida, Y., Ishiwata, J., Sawada, N., Hirose, K., Iwama, K., Yamamoto, Y., Hirokawa, M., Kaneko, H., Nakao, T., Mizuno, Y., Morita, H., Di, Tullio, M.R., Yatomi, Y., Homma, S., and Komuro I. Relation of Body Mass Index to Adverse Right Ventricular Mechanics. *Am. J. Cardiol.* 144: 137-142, 2021.
20. Nishikawa, M., Kanno, H., Zhou, Y., Xiao, TH., Suzuki, T., Ibayashi, Y., Harmon, J., Takizawa, S., Hiramatsu, K., Nitta, N., Kameyama, R., Peterson, W., Takiguchi, J., Shifat-E-Rabbi, M., Zhuang, Y., Yin, X., Rubaiyat, AHM., Deng, Y., Zhang, H., Miyata, S., Rohde, GK., Iwasaki, W., Yatomi, Y., and Goda, K. Massive image-based single-cell profiling reveals high levels of circulating platelet aggregates in patients with COVID-19. *Nat Commun.* 12: 7135, 2021.
21. Osawa, I., Okamoto, K., Ikeda, M., Otani, A., Wakimoto, Y., Yamashita, M., Shinohara, T., Kanno, Y., Jubishi, D., Kurano, M., Harada, S., Okugawa, S., Yatomi, Y., and Moriya, K. Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *J. Thromb. Thrombolysis.* 51: 649-656, 2021.
22. Sato, M., Tateishi, R., Yatomi, Y., and Koike, K. Artificial intelligence in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 36: 551-560, 2021.
23. Shimura, T., Kurano, M., Kanno, Y., Ikeda, M., Okamoto, K., Jubishi, D., Harada, S., Okugawa, S., Moriya, K., and Yatomi, Y. Clot waveform of APTT has abnormal patterns in subjects with COVID-19. *Sci. Rep.* 11: 5190, 2021.
24. Soulat-Dufour, L., Addetia, K., Miyoshi, T., Citro, R., Daimon, M., Gutierrez, Fajardo, P., Kasliwal, R.R., Kirkpatrick, J.N., Monaghan, M.J., Muraru, D., Ogunyankin, K.O., Park, S.W., Ronderos, R.E., Sadeghpour, A., Scalia, G.M., Takeuchi, M., Tsang, W., Tucay, E.S., Tude, Rodrigues, A.C., Vivekanandan, A., Zhang, Y., Diehl, M., Schreckenber, M., Mor-Avi, V., Asch, F.M., and Lang, R.L. Normal values of right atrial size and function according to age, sex and ethnicities: Results of the World Alliance of Societies of Echocardiography study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 34: 286-300, 2021.
25. Sugawara, M., Hoshina, K., Chigira, M., Suzuki, H., Daimon, M., Takayama, T., Ono, Y., and Yatomi, Y. Usefulness of duplex ultrasonography to detect collagen sponge misplacement into the arterial lumen during the use of Angio-Seal: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports* 9: 1-3, 2021.
26. Sugawara, M., Nakao, T., Yatomi, Y., and Daimon, M. Development of aortic regurgitation due to non-bacterial thrombotic endocarditis. *J. Med. Ultrason (2001).* 48: 363-364, 2021.

27. Takami, A., Watanabe, S., Yamamoto, Y., Kondo, H., Bamba, Y., Ohata, M., Mishima, S., Kubota, H., Nishiura, A., Miura, R., Iwagami, M., Higashi, K., Yatomi, Y., Tohyama, K., Japanese Society for Laboratory Hematology Standardization, C., Joint Working Group of the, J., and the Japanese Association of Medical, T. Reference intervals of red blood cell parameters and platelet count for healthy adults in Japan. *Int. J. Hematol.* 114: 373-380, 2021.
28. Tanaka, R., Kaburaki, T., Taoka, K., Karakawa, A., Tsuji, H., Nishikawa, M., Yatomi, Y., Shinozaki-Ushiku, A., Ushiku, T., and Araki, F. More Accurate Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma Using a Combination of Diagnostic Test Results: A Prospective Observational Study. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 4: 1-7, 2021.
29. Takano, H., Yasunaga, M., Yamazaki, I., Nishikawa, M., Masamoto, Y., Shinozaki-Ushiku, A., Kawakami, M., Yatomi, Y., and Kurokawa, M. Degenerated mitochondria in leukemic blast appeared as granules on May-Grunwald-Giemsa staining. *Ann Hematol.* 10, 2021. Online ahead of print.
30. Tarao, K., Daimon, M., Son, K., Nakanishi, K., Nakao, T., Suwazono, Y., Isono, S. Risk factors including preoperative echocardiographic parameters for post-induction hypotension in general anesthesia. *J. Cardiol.* 78: 230-236, 2021.
31. Tokuoka, S.M., Kita, Y., Sato, M., Shimizu, T., Yatomi, Y., and Oda, Y. Development of Tandem Mass Tag Labeling Method for Lipid Molecules Containing Carboxy and Phosphate Groups, and Their Stability in Human Serum. *Metabolites.* 11:19, 2021.
32. Tsuchida, R., Tanabe, Y., Nishizawa, D., Ikeda, K., Abe, H., Inoue, R., Kurano, M., Yatomi, Y., Tamura, K., Takano, T., Shimizu, C., Uchida, K., and Sumitani, M. Genetic polymorphisms of lysophosphatidic acid receptor 1 are associated with the onset of taxane-induced peripheral neuropathy. *Br. J. Anaesth.* 7: e43-e46, 2021.
33. Uranbileg, B., Ito, N., Kurano, M., Kano, K., Uchida, K., Sumitani, M., Aoki, J., and Yatomi Y. Inhibition of autotaxin activity ameliorates neuropathic pain derived from lumbar spinal canal stenosis. *Sci. Rep.* 11: 3984, 2021.
34. Xu, B., Daimon, M., Kawata, T., Nakao, T., Hirokawa, M., Sawada, N., Kimura, K., Yamanaka, Y., Morita, H., Komuro, I., and Yatomi Y. Relationship Between Mitral Leaflet Size and Coaptation and Their Associated Factors in Patients with Normal Left Ventricular Size and Systolic Function. *Int. Heart J.* 62: 95-103, 2021.
35. Xu, B., Kawata, T., Nakao, T., Nakanishi, K., Hirokawa, M., Sawada, N., Kimura, K., Abe, Y., Komuro, I., Yatomi, Y., and Daimon, M. Mitral Valvular Coaptation-Zone Area Is Associated with the Severity of Atherosclerosis Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int. Heart J.* 62: 552-558, 2021.
36. Yasuda, N., Nishikawa, M., Shimosaka, H., Ono, Y., and Yatomi, Y. Effect of administration of immunoglobulin preparations on the results of tests for autoantibodies. *Mod. Rheumatol.* roab085, 2021.
37. Yokoyama, R., Kurano, M., Morita, Y., Shimura, T., Nakano, Y., Qian, C., Xia, F., He, F., Kishi, Y., Okada, J., Yoshikawa, N., Nagura, Y., Okazaki, H., Moriya, K., Seto, Y., Kodama, T., and Yatomi, Y. Validation of a new automated chemiluminescent anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibody assay system detecting both N and S proteins in Japan. *PLoS One.* 16: e0247711, 2021.
38. Yokoyama, R., Kurano, M., Nakano, Y., Morita, Y., Ohmiya, H., Kishi, Y., Okada, J.,

-
- Qian, C., Xia, F., He, F., Zheng, L., Yu, Y., Jubishi, D., Okamoto, K., Moriya, K., Kodama, T., and Yatomi, Y. Association of the serum levels of the nucleocapsid antigen of SARS-CoV-2 with the diagnosis, disease severity, and antibody titers in patients with COVID-19: a retrospective cross-sectional study. *Front. Microbiol.* 12: 791489, 2021.
39. Yoshida, Y., Nakanishi, K., Daimon, M., Ishiwata, J., Sawada, N., Hirokawa, M., Kaneko, H., Nakao, T., Mizuno, Y., Morita, H., Di, Tullio, M.R., Homma, S., and Komuro, I. Sex-specific Difference in the Association Between Arterial Stiffness and Subclinical Left Ventricular Dysfunction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 22: 817-823, 2021.

手術部

教授

深柄和彦（部長）

講師

村越智

齋藤祐平

谷口優樹

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。2020 年 8 月には入院棟 A の 4 階に Day Surgery 室を新設し、平日 2 列の眼科局所麻酔手術が施行可能となった。2021 年 1 月からはロボット支援手術機器が新たに 1 基増設された。

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、2020年度 9,945 件（新型コロナウイルス感染拡大のための手術制限下）、2021年度 11,047 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。外科系診療科のベツ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、各診療科ヘ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。

放射線部

教授（部長）

阿部 修

講師（副部長）

五ノ井 渉

特任講師（病院）

桂 正樹

技師長（副部長）

岩永秀幸

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、五ノ井渉講師（副部長）1名、桂正樹助教（放射線部医局長）1名、岩永秀幸技師長以下診療放射線技師77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 picture archiving and communication system (PACS) が稼動している。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。加えて、放射線安全管理の面では、医療放射線による個人の累積被曝量の測定・評価を行っている。また、研究面では、画像ガイド下放射線治療、CT、MRI、PET、フラットパネルディテクター、死後画像診断、人工知能などの、新しい放射線技術の研究を幅広く行っている。

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 画像作成や解析)。

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・手術部・救急救命センター・ER 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×2 台, 256 列×1 台, 64 列 CT×1 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・single-photon emission computerized tomography (SPECT)・positron emission tomography (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 18F-fluorodeoxyglucose-PET (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 (^{18}F) 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, 放射性同位元素による RI 内用療法として, 骨転移を有する去勢抵抗性前立腺

癌の治療や悪性リンパ腫に対する放射免疫療法が行われている。

3) 放射線治療部門

業務内容: 高エネルギー放射線治療, ガンマナイフ治療, 密封小線源治療, ラジオアイソトープ (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。平成 24 年度より医療安全の観点から導入された治療 radiology information system (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。

近年では, 平成 30 年 2 月にガンマナイフ装置が更新され, ガンマナイフ装置においてもイメージガイド下放射線治療が可能となっている。

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・放射線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。

デジタル技術の発展によって、診断装置・画像処理技術・画像診断・放射線治療技術は、高度化している。今後も、放射線部は、他の診療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。

出版物等

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（2021年度実績）

	入院	外来	合計
一般撮影（単純）	85,938	70,930	156,868
一般撮影（造影）	3,849	1,390	5,239
血管造影	3,436	17	3,453
X線CT	13,798	36,933	50,731
MRI	4,692	16,314	21,006
核医学検査	1,471	3,003	4,474
放射線治療	4,659	8,427	13,086
骨塩定量	287	2,556	2,843

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、荻谷嘉顕、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 2022 年 3 月現在の構成員はスタッフ 8 名、薬剤師職員 83 名、薬学系研究科大学院生 8 名、薬学部生 8 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 2,681 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（2021 年度）

院内採用薬品	2,681 品目
処方せん枚数 or 件数	
外来	331,929 枚
(院外	: 301,517 枚)
(院内	: 30,412 枚)
外来化学療法	: 12,539 枚
入院	: 236,172 枚
注射	: 185,108 枚
IVH	: 2,949 件
化学療法	: 11,565 件
TDM 件数	20,788 件
薬剤管理指導件数	23,311 件
退院時薬剤情報管理指導件数	4,075 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）。

医学部医学科学生への教育としては「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。従来の一年間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 3 年度には、研修生 9 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) Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Toyoda Y, Nishida Y, Hishida A, Katsuura-Kamano S, Shibuya K, Tamura T, Kawaguchi M, Suzuki S, Iwasawa S, Nakashima H, Ibusuki R, Uemura H, Hara M, Takeuchi K, Takada T, Tsunoda M, Arisawa K, Takezaki T, Tanaka K, Ichida K, Wakai K, Shinomiya N, Matsuo H. A proposal for practical diagnosis of renal hypouricemia: Evidenced from genetic studies of nonfunctional variants of URAT1/SLC22A12 among 30,685 Japanese individuals. *Biomedicines*. 2021;9:1012.
- (2) Mitsuboshi S, Yamaguchi R, Uchida H, Kamoshida S, Hashi H. Inappropriate use of ozone generators and their sales status:

- Questionnaire survey of healthcare providers and investigation of online sales. *J Hosp Infect.* 2021;117:1-3.
- (3) Nara K, Taguchi A, Tojima Y, Miyamoto Y, Tanikawa M, Sone K, Mori M, Tsuruga T, Yamamoto T, Takenaka R, Takada T, Osuga Y, Suzuki H. History of whole pelvis plus para-aortic radiation is a risk factor associated with febrile neutropenia during chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* 2021;26:1759-66.
- (4) Ogura M, Toyoda Y, Sakiyama M, Kawamura Y, Nakayama A, Yamanashi Y, Takada T, Shimizu S, Higashino T, Nakajima M, Naito M, Hishida A, Kawai S, Okada R, Sasaki M, Ayaori M, Suzuki H, Takata K, Ikewaki K, Harada-Shiba M, Shinomiya N, Matsuo H. Increase of serum uric acid levels associated with apoE ϵ 2 haplotype: A clinico-genetic investigation and *in vivo* approach. *Hum Cell.* 2021;34:1727-33.
- (5) Takaoka R, Soejima Y, Guro S, Yoshioka H, Sato H, Suzuki H, Hisaka A. Model-based meta-analysis of changes in circulatory system physiology in patients with chronic heart failure. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021;10:1081-91.
- (6) Taniguchi T, Omura K, Motoki K, Sakai M, Chikamatsu N, Ashizawa N, Takada T, Iwanaga T. Hypouricemic agents reduce indoxyl sulfate excretion by inhibiting the renal transporters OAT1/3 and ABCG2. *Sci Rep.* 2021;11:7232.
- (7) Toyoda Y, Kawamura Y, Nakayama A, Nakaoka H, Higashino T, Shimizu S, Ooyama H, Morimoto K, Uchida N, Shigesawa R, Takeuchi K, Inoue I, Ichida K, Suzuki H, Shinomiya N, Takada T, Matsuo H. Substantial anti-gout effect conferred by common and rare dysfunctional variants of URAT1/SLC22A12. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:5224-32.
- (8) Toyoda Y, Pavelcova K, Bohata J, Jesina P, Kubota Y, Suzuki H, Takada T, Stiburkova B. Identification of two dysfunctional variants in the ABCG2 urate transporter associated with pediatric-onset of familial hyperuricemia and early-onset gout. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1935.

リハビリテーション部

教授

緒方 徹（部長）

講師

藤原清香

助教

井口はるひ、森田健太郎、澤田良子

ホームページ <http://todaireh.umin.ne.jp>

沿革と組織の概要

リハビリテーション部は昭和 38 年（1963 年）にリハビリテーション診療を目的として中央診療部に運動療法室が開設されたことに由来する。その後 1966 年に水治療法室、作業療法室等を増設整備してリハビリテーション・センターと改称、さらに 1970 年からリハビリテーション部と改称された。1984 年に専任部長職（教授）が設置されたが、正式名称は理学療法部のままであった。リハビリテーションは患者の生命の延長だけでなく生活の充実を重視するようになった近代の保健医療サービスの流れの中で誕生した診療部門である。20 世紀半ばに主として米国より導入されたが、わが国独自の医療環境によりニーズの急速な拡大にもかかわらず、普及が遅れた。厚生労働省によりリハビリテーション科が標榜科名として認可されたのは 1996 年のことである。

本学においてはようやく大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座内にリハビリテーション医学分野が設置された 2001 年度に病理学療法部もリハビリテーション部への名称変更が文部科学省により認められた。しかし、教員の配置は配慮されないまま今日に至っている。したがって、大学院のスタッフは教授 1 名のみで、大

学院生数名が在籍する。

部の名称変更に伴い、関連職種を統合し、診療部としての整備が行われた。関連して 2002 年度から精神科デイホスピタル部門（DH）がリハビリテーション部の所属となった。現在のスタッフとして、医師部門は教授 1 名、講師 1 名、助教 3 名、特任臨床医 2 名である。メディカルスタッフについては、理学療法士 22 名（うち 2 名は心臓リハビリテーション専門）、作業療法士 9 名（うち 4 名は精神科リハビリテーション関係）、言語聴覚士 7 名（うち 4 名は耳鼻咽喉科と顎歯科で診療）である。さらにアレルギーリウマチ内科に所属していた鍼灸マッサージ師 4 名が所属している。その他に DH には、看護師、臨床心理士などが活動している。

診療

2006 年 11 月にリハビリテーション部は旧中央診療棟 2 階から新中央診療棟 6 階に移転した。

リハビリテーション部は中央診療部として活動し、原則として入院患者を対象としているが、一部患者については退院後も外来で治療を継続したり、経過を追跡したりする。また、紹介外来患者の診療も行う。東大病院は、1996 年度よりリハ

ビリテーション診療総合承認施設に指定され、保険診療を行ってきた。2006年4月にリハビリテーション診療に関わる保険診療システムは大きく変わり、疾患別リハビリテーションの体制となった。この中で東大病院リハビリテーション部は、脳血管疾患等リハビリテーション料、運動器リハビリテーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に2007年11月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。2010年度にはがん患者リハビリテーションの施設基準も取得している。

年間の新患者数は入院・外来合わせて約4,700人で、入院患者の約25～30%に相当する250～300人程度を常時担当し、リハビリテーション診療を行っている。外来通院でのリハビリテーション診療対象は1日約15人である。入院患者へのサービスのニーズ拡大に対応することを優先するため、外来通院患者数の比率は減少傾向にある。臨床各科からの依頼に応じて入院患者の診療を行うのが主であり、ほぼ全科から依頼がある。診療件数の多い主な診療科は、整形外科、精神科、循環器内科、心臓外科、神経内科、脳神経外科、小児科などである。

近年の東大病院の対象患者の特徴は、重症疾患が多く、安静臥床による運動障害が目立つことである。悪性腫瘍を有する患者も増加し、全体の約20%に達している。肢体不自由だけでなく、呼吸・循環など全身の医学的管理と運動量コントロールを必要とする例が大半を占める。訓練開始時にはリハビリテーション部の訓練室まで来られない患者も多く、各セラピストが病棟に出張して訓練する例が増加している。毎朝、前日の新患者のプレゼンテーションを行い、毎週木曜の午前中に、過去1週間の入院新患者の回診を教授以下の医師により行っている。

精神疾患のリハビリテーション診療については、作業療法士4名が専門的に担当している。精神科作業療法室は主として入院患者の治療を分担している。また、精神科デイホスピタルは精神科より移籍した医師を中心に、精神科の医師スタッフ等と連携して外来でのデイケアを施行している。デイケアでは主として統合失調症を有する人々が約40名登録されている。彼らはメンバーと呼ばれ、月曜から金曜まで来院し、さまざまな活動に参加している。

鍼灸は東洋の伝統的治療手技であり、東大病院でも過去数十年来にわたり実施してきた。2005年4月からは自由診療として外来診療を行っている。

教 育

卒前教育はM2への系統講義、M3・4の臨床実習（クリニカルクラークシップ）等を行っている。系統講義は、リハビリテーション医学総論、切断と義肢、代表的疾患としての脳血管障害、神経筋疾患、骨関節疾患、小児疾患、呼吸障害のリハビリテーション医学・医療をテーマとして年間7単位行っている。臨床実習は各グループに対して水曜から金曜までの3日間行っている。この必修の臨床実習に加えて、数名の希望者に対して専門病床を有する外部機関（国立療養所東京病院、JR 東京総合病院、東京都リハビリテーション病院、荏原病院）の協力により、4週間のエレクトティブ・クリニカルクラークシップを実施している。さらに、メディカルスタッフの学生教育として、年間20名以上の長期臨床実習生を受け入れ指導を行っている。

医師卒後臨床教育としては、全国に先駆けてリハビリテーション部を発足させた当時は他大学からの研修希望者を多く受け入れていたが、近年は私学を中心として他大学にリハビリテーション医学講座が増えてきたこともあり、入局者は一時減少していた。しかし2012年度以降、増加傾向に

ある。初期研修は、卒後初期 2 年間の臨床研修義務に伴い、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、2020 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) 転移性骨腫瘍患者の予後に関する研究
- 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. 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 establishing targets for the physician-based clinical scale for foot and ankle surgery in patients with long-standing rheumatoid arthritis based on patient-reported outcomes: Results from a multicenter prospective observational cohort study to evaluate the efficacy of joint surgery in the treat-to-target era. *Mod Rheumatol*, Online ahead of print
2. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Body knowledge in children with congenital upper limb deficiency. *Brain Nerve* 72(4): 445-451, 2020
3. Mano H, Fujiwara S, Haga N: Effect of prostheses on children with congenital lower limb deficiencies. *Pediatr Int* 62: 1039-1043, 2020
4. Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N: Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological nation survey in Japan. *J Orthop Sci*, Online ahead of print
5. Matsuoka M, Tsukamoto S, Orihara Y, Kawamura R, Kuratani M, Haga N, Ikebuchi K, Katagiri T: Design of primers for direct sequencing of nine coding exons in the human ACVR1 gene. *Bone* 138: 115469, 2020
6. Matsushita M, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, Ozono K, Kubota T, Kitaoka T, Ishiguro N, Kitoh H: Impact of fracture characteristics and disease-specific complications on health-related quality of life in osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metabol* 38(1): 109-116, 2020
7. Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K,

- Kaplan FS: Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone* 134: 115274, 2020
8. Sawada R, Yamana H, Shinoda Y*, Tsuda Y, Matsui H, Fushimi K, Kobayashi H, Matsubayashi Y, Yasunaga H, Tanaka S, Haga N: Predictive factors of 30-day mortality after surgery for spinal metastasis: Analysis of a nationwide database. *J Orthop Sci* S0949-2658(20) 30208-6, 2020, Online ahead of print
 9. Shinoda Y, Sawada R, Ishibashi Y, Akiyama T, Zhang L, Hirai T, Oka H, Ohki T, Ikegami M, Okajima K, Okuma T, Kobayashi H, Goto T, Haga N, Tanaka S: Prediction of pathological fracture in patients with lower limb bone metastasis using computed tomography imaging. *Clin Exp Metastasis* 37(5): 607-616, 2020
 10. Takeda J, Nanatsue K, Yamagishi R, Ito M, Haga N, Hirata H, Ogi T, Ohno K: InMeRF: Prediction of pathogenicity of missense variants by individual modeling for each amino acid substitution. *NAR Genom Bioinform* 2(2):lqaa038, 2020
 11. Taya M, 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)* 99(34): e21794, 2020
 12. Umezaki S, Shinoda Y, Mukasa A, Tanaka S, Takayanagi S, Oka H, Tagawa H, Haga N, Yoshino M: Factors associated with health-related quality of life in patients with malignant glioma: Impact of symptoms and implications for rehabilitation. *Jap J Clin Oncol* 50(9): 990-998, 2020
 13. Haga N, Nakashima Y, Kitoh H, Kamizono J, Katagiri T, Saijo H, Tsukamoto S, Shinoda Y, Sawada R, Nakahara Y: Fibrodysplasia ossificans progressiva: review and research activities in Japan. *Pediatr Int* 62: 3-13, 2020

材料管理部

部長

深柄和彦

副部長

村越 智

助教

大川博史

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、カートウォッシャー 1 台、2 槽型 3 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。特に高圧蒸気滅菌器の運用にあたっては、定期的なバリデーションを行い、その質の保証を行っている。

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）、大川博史（助教）の計3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。

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（統合ゲノム学 准教授）

特任教授

佐々木毅（次世代病理情報学連携講座）

講師

田中麻理子（病理部）

立石陽子（～5月31日）、阿部浩幸（人体病理学・病理診断学）

助教

山内直子（～5月31日 病理部病院講師）

六反啓文、黒田亮平（10月1日～）、鈴木理樹、日向宗利、山澤翔（病理部）

牧瀬尚大（～9月30日）、岩崎晶子、箱崎眞結（人体病理学・病理診断学）

安永瑛一（～11月30日 福島関東病理解法医連携プログラム「つなぐ」特任助教、12月1日～人体病理学・病理診断学）

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、一体として機能し、東大病院の病理診断業務（剖検・病理診断）と、人体病理学に関する教育、研究にあたっている。

平成 25 年度より「遠隔病理診断・地域連携推進センター」を立ち上げた。さらに病理診断科を開設し、病理外来を開始し、乳がん患者に病理診断の説明を行っている。

平成 30 年 2 月に東大病院ががんゲノム医療中核拠点病院に選定された。平成 30 年 8 月より令和元年 12 月まで先進医療として「Todai 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。病理部はこれらの円滑な運営に重要な役割を担い、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。

診療

令和 3 年度は、組織診 17,434 件、細胞診 15,098 件、迅速診断 824 件、迅速細胞診 372 件、院内病理解剖 33 例（病理解剖率 10.4%）であった。組織診、細胞診については新型コロナウイルス感染症流行前の水準へ戻ったが、術中迅速診断および病理解剖数は昨年度と同等あるいはやや減少し、引き続き新型コロナウイルス感染症流行の影響が見られる。幸い病理部門としては診療制限を行う

ことなく業務を継続することができた。

臨床所見と病理所見を照らし合わせ、治療方針等を決定するためのカンファランスを以下の診療科と週1あるいは月1回程度行っている（カッコ内は責任スタッフ名）。呼吸器外科（牛久准教授、鈴木助教、日向助教）、肝臓・胆膵（田中講師、六反助教）、肝転移（阿部講師）、婦人科（池村講師、岩崎助教）、乳腺（池村講師）、血液（牛久綾准教授）、整形外科（牛久教授、安永助教）、腎臓（阿部講師、日向助教）、皮膚（田中講師）。

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、毎週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。また、免疫染色やFISH/DISHによるコンパニオン診断も従来から継続して実施している。

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。バーチャルスライド・スクリーンを用い、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M3-4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、初期臨床研修（1, 2年目）のプログラムとして、令和3年度は7名の研修医（のべ16ヶ月）を病理部に受け入れた。

研究

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。

機械学習技術の病理分野への応用研究を進めている。消化管生検の病理組織画像から診断を予測する人工知能（阿部講師）、あるいは胃癌の病理画像から特定の分子亜型や治療感受性の高い一群を抽出する人工知能（日向助教）の開発を進めている。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）ら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放射線科との共同研究を行っている。

その他、各診療科と多数の共同研究が進行しており、主に病理学的な評価や技術的サポートを提供し質の高い研究実施に貢献している。

出版物等

（主な症例報告を記載。原著論文は人体病理学・病理診断学のページを参照）

1. Ando T, Kage H, Shinozaki-Ushiku A, Tatsuno K, Tsutsumi S, Nagayama K, Nakajima J, Kohsaka S, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Nagase T. Composite Clonal Analysis Reveals Transition of NSCLC Subtypes Through

- Accumulation of Gene Mutations: A Case Report. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(2):100277.
2. Ideyama M, Abe H, Mori K, Yamagata Y, Seto Y, Ushiku T. Acquired mini-stomach development in the esophagus after caustic injury. *Pathol Int*. 2021;71(11):792-794.
 3. Ishigami D, Miyawaki S, Nakatomi H, Takayanagi S, Teranishi Y, Ohara K, Hongo H, Dofuku S, Kin T, Abe H, Mitsui J, Komura D, Katoh H, Ishikawa S, Saito N. Brainstem intraparenchymal schwannoma with genetic analysis: a case report and literature review. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):205.
 4. Kaneko M, Nozawa H, Rokutan H, Murono K, Ushiku T, Ishihara S. Ectopic decidua of the appendix: a case report. *Surg Case Rep*. 2021;7(1):117.
 5. Kato S, Kubota Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Takita J, Hiwatari M. KMT2A-rearranged diffuse large B-cell lymphoma in a child: a case report and molecular characterization. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021;38(3):281-289.
 6. Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Ishibashi Y, Ikegami M, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S. Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with EWSR1-CREB1 Fusion in an Adult Patient. *Case Rep Orthop*. 2021;2021:9434222.
 7. Makise N, Yoshida KI, Iijima T, Yoshida A, Ushiku T, Ishida T. Skeletal EWSR1-NFATC2 sarcoma previously diagnosed as Ewing-like adamantinoma: A case report and literature review emphasizing its unique radiological features. *Pathol Int*. 2021;71(9):614-620.
 8. Murakami D, Maki H, Matsuda K, Masamoto Y, Suzuki F, Amemiya S, Osawa K, Hinata M, Ikemura M, Ushiku T, Kurokawa M. Cerebral toxoplasmosis complicating lymphoplasmacytic lymphoma in partial remission. *J Infect Chemother*. 2022;28(2):279-282.
 9. Nakazaki K, Yoshida M, Masamoto Y, Shinozaki-Ushiku A, Ikemura M, Hisamoto T, Yasunaga M, Sato S, Kurokawa M. Discordant lymphomas of classic Hodgkin lymphoma and peripheral T-cell lymphoma following dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Int J Hematol*. 2022;Epub ahead of print.
 10. Ohki D, Tsuji Y, Yamazawa S, Ushiku T, Tateishi K. Gastrointestinal: Esophageal adenocarcinoma arising from circumferential ectopic gastric mucosa: A case report. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(1):47.
 11. Sakamoto A, Nozawa H, Sonoda H, Hinata M, Ishii H, Emoto S, Anzai H, Yokoyama Y, Murono K, Sasaki K, Kawai K, Ushiku T, Ishihara S. Rectal neuroendocrine tumor with extracapsular lymph node metastasis: a case report. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14(5):1426-1430.
 12. Sasaki K, Honda A, Shinozaki-Ushiku A, Fujioka Y, Maki H, Toyama K, Ushiku T, Kurokawa M. A case of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with autopsy-proven fatal myocardial ischemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2021;100(6):1621-1622.
 13. Sone K, Inoue F, Taguchi A, Hinata M, Ikemura M, Miyamoto Y, Michihiro T, Ohno T, Iriyama T, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Mishima M, Osuga Y. A case of difficult-to-diagnose non-invasive papillary squamous cell carcinoma of the uterine cervix infected with human papilloma virus 6: A diagnostic pitfall. *Clin Case Rep*. 2021;9(10):e04905.

14. Sone K, Kukita A, Masui Y, Yamada D, Shinozaki-Ushiku A, Kawata A, Taguchi A, Miyamoto Y, Tanikawa M, Iriyama T, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Osuga Y. Recurrent malignant melanoma of the uterine cervix treated with anti-PD-1 antibodies and anti-CTLA-4 antibodies: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2022;16(3):63.
15. Suzuki S, Kurokawa R, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Nishida H, Kato T, Abe H, Ushiku T, Amemiya S, Katayama A, Abe O. CT, MRI, and FDG-PET imaging findings of low-grade extrauterine endometrial stromal sarcoma arising from the mesentery: A case report. *Radiol Case Rep*. 2021;16(9):2774-2779.
16. Tachikawa Y, Nozawa H, Hata K, Abe H, Ushiku T, Ishihara S. Metachronous ileal cancer after surgery for ascending colon cancer in a patient with Lynch syndrome: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;81:105714.
17. Taguchi A, Rokutan H, Oda K, Tanikawa M, Tanimoto S, Sone K, Mori M, Tsuruga T, Kohsaka S, Tatsuno K, Shinozaki-Ushiku A, Miyagawa K, Mano H, Aburatani H, Ushiku T, Osuga Y. Genetic diagnosis of pseudomyxoma peritonei originating from mucinous borderline tumor inside an ovarian teratoma. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):51.
18. Takamiya A, Ishibashi Y, Makise N, Hirata M, Ushiku T, Tanaka S, Kobayashi H. Imaging characteristics of NTRK-rearranged spindle cell neoplasm of the soft tissue: A case report. *J Orthop Sci*. 2022; S0949-2658(21)00367-5.
19. Tsuda Y, Kobayashi H, Makise N, Zhang L, Shinoda Y, Ushiku T, Tanaka S. Hemangioma of the Rib Mimicking Chondrosarcoma: A Report of Two Cases and Literature Review. *Case Rep Orthop*. 2021;2021:9996380.
20. Tsuzuki S, Komai T, Terada K, Tsuchida Y, Tanaka M, Tateishi Y, Shinozaki-Ushiku A, Shoda H, Fujio K. Nailfold capillaroscopic abnormalities in angioedema with eosinophilia. *Allergol Int*. 2021;70(4):501-503.
21. Yamamoto A, Tateishi Y, Aikou S, Seto Y, Ushiku T. The first case of gastric leiomyosarcoma developed through malignant transformation of leiomyoma. *Pathol Int*. 2021;71(12):837-843.

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、円錐角膜や角膜移植などの角膜の特殊症例に対する特殊コンタクトレンズ外来は第 2,4 週木曜（午後）に行われている。2021 年度の角膜移植は 71 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、特に肝炎ウィルス、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、遺伝性角膜疾患に対する遺伝子解析・遺伝子治療の開発、角膜移植検体を用いた病態解明の研究なども行われている。

出版物等

- 1: Yamamoto R, Ono T, Toyono T, Shirakawa R, Noda M, Yoshida J, Miyai T. Assessment of Long-Term Anterior and Posterior Topographic Changes in the Cornea After Ptosis Surgery Using Fourier Harmonic Analysis. *Cornea*. 2021 Apr;40(4):440-444. doi:10.1097/ICO.0000000000002429. PMID: 33881809.
- 2: Nakagawa S, Ishii H, Takamoto M, Kaburaki T, Ishii K, Miyai T. Diagnosis of cytomegalovirus corneal endotheliitis using surgically removed Descemet's membrane and endothelium despite negative results with aqueous humor PCR: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2021 May 1;21(1):194. doi: 10.1186/s12886-021-01962-y. PMID: 33933006; PMCID: PMC8088667.
- 3: Ueda K, Ono T, Toyono T, Yoshida J, Kaburaki T, Miyai T. Descemet stripping endothelial keratoplasty after cytomegalovirus corneal endotheliitis and immunosuppression for Mooren's ulcer. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Apr 14;22:101088. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101088. PMID: 33937582; PMCID: PMC8079431.
- 4: Omoto T, Agata C, Akiyama R, Kitamoto K, Toyono T, Yoshida J, Yamagami S, Usui T, Miyai T. Iridotrabecular and Iridocorneal Contact Changes after Cataract Surgery and Endothelial Keratoplasty in Bilateral Iridoschisis. *Case Rep Ophthalmol*. 2021 Apr 12; 12(1): 198-203. doi: 10.1159/000513793. PMID: 33976682; PMCID: PMC8077475.
- 5: Takahashi S, Ono T, Abe K, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Miyai T, Miyata K. Prognosis and etiology of traumatic and non-traumatic corneal perforations in a tertiary referral hospital: a 30-year retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Feb; 260(2):629-635. doi: 10.1007/s00417-021-05389-5. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468830.
- 6: Ono T, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Miyai T, Aihara M, Miyata K. Comparison of Corneal Irregularity After Recurrent and Primary Pterygium Surgery Using Fourier Harmonic Analysis. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Sep 1;10(11):13. doi: 10.1167/tvst.10.11.13. PMID: 34515760; PMCID: PMC8444459.
- 7: Ono T, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Miyai T, Miyata K. Corneal endothelial cell density and morphology in ophthalmologically healthy young individuals in Japan: An observational study of 16842 eyes. *Sci Rep*. 2021 Sep 14;11(1):18224. doi:10.1038/s41598-021-97776-5. PMID: 34521951; PMCID: PMC8440503.
- 8: Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, Shoji N, Miyai T, Ishii H, Mori Y, Miyata K. Prediction of keratoconus progression using deep learning of anterior segment optical coherence tomography maps. *Ann Transl Med*. 2021 Aug;9(16):1287. doi: 10.21037/atm-21-1772. PMID: 34532424; PMCID: PMC8422102.

- 9: Ono T, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Miyai T, Ohtani S, Miyata K. Corneal Edema with Anterior Uveitis after Exposure to the Sap of *Euphorbia trigona*: A Case Report. *Case Rep Ophthalmol*. 2021 Aug 6;12(2):699-705. doi: 10.1159/000517742. PMID: 34594207; PMCID: PMC8436689.
- 10: Miyoshi Y, Ono T, Seki S, Toyono T, Kitamoto K, Hayashi T, Usui T, Aihara M, Miyai T. Corneal Graft Rejection after Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty with Peripheral Anterior Synechiae. *Case Rep Ophthalmol*. 2022 Jan 31;13(1):17-22. doi: 10.1159/000520877. PMID: 35221975; PMCID: PMC8832220.
- 11: Ishii H, Yoshida J, Toyono T, Yamagami S, Usui T, Miyai T. Three-year results of accelerated transepithelial cross-linking (30 mW/cm² × 3 min) for keratoconus: a prospective study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022 Feb 8;7(1):e000827. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000827. PMID: 35224204; PMCID: PMC8830257.
- 12: Inamochi A, Miyai T, Usui T, Aihara M, Yamagami S. Effects of corneal epithelial superficial keratectomy in patients with focal limbal stem cell disease. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Dec 7;25:101239. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101239. PMID: 34917856; PMCID: PMC8666511.
- 13: Ono T, Takahashi S, Mori Y, Nejima R, Iwasaki T, Kataoka Y, Miyai T, Miyata K. Severe fishhook-related ocular injury: A case series. *Trauma Case Rep*. 2021 Dec 8; 37:100574. doi: 10.1016/j.tcr.2021.100574. PMID: 34917740; PMCID: PMC8666537.
- 14: Abe K, Miyai T, Toyono T, Aixinjueluo W, Inoue T, Asano S, Ishii H, Yoshida J, Shirakawa R, Usui T. Comparison of efficacy and safety of accelerated trans-epithelial crosslinking for keratoconus patients with corneas thicker and thinner than 380µm. *Curr Eye Res*. 2022 Apr;47(4):511-516. doi: 10.1080/02713683.2021.2018466. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34898348.

無菌治療部

部長

黒川峰夫

講師

樋渡光輝

助教

徳重淳二

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1、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2021年末まで約1100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。2021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29件実施されました。このうち、小児患者に対する移植は6件（自家造血幹細胞移植1件、同種造血幹細胞移植5件）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さん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。

中枢神経悪性リンパ腫に対する自家移植

中枢神経（脳、脊髄）から発生した悪性リンパ腫は治療抵抗性であり予後が不良であることが知られています。近年同疾患に対して自家移植を含む化学療法がおこなわれ良好な結果が分かっています。当科では中枢神経悪性リンパ腫に対し、自家移植を含む治療を行い、予後の改善に努めています。

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. Sasaki K, Honda A, Shinozaki-Ushiku A, Fujioka Y, Maki H, Toyama K, Ushiku T, and Kurokawa M. A case of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with autopsy-proven fatal myocardial ischemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*, 100(6): 1621-1622, 2021.
2. Yasunaga M, Yasuda Y, Honda A, Maki H, Toyama K, Masamoto Y, Bujo C, Amiya E, Hatano M, Ono M, Komuro I, and 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. *Annals of Hematology* 100(4):1097-1100, 2021.
3. Oyama Y, Yasunaga M, Honda A, Maki H, Masamoto Y, Kobayashi T, Wakabayashi Y, Okugawa S, Moriya K, and Kurokawa M. Severe cellulitis caused by *Achromobacter xylosoxidans* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of*

-
- Infection and Chemotherapy 27(5): 770-772, 2021.
4. Sato M, Honda A, Maki H, Toyama K, Yamaguchi R, Ikeda M, Moriya K, and Kurokawa M. Successful treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with colistin and amikacin inhalation therapy. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 28(1):91-94, 2022.
 5. Ebisawa K, Honda A, Chiba A, Masamoto Y, Okazaki H, and Kurokawa M. High D-index during mobilization predicts poor mobilization of CD34+ cells after anti-lymphoma salvage chemotherapy. *Journal of Clinical Apheresis*, 37(1):4-12, 2022.
 6. Kawahara Y, Morimoto A, Inagaki J, Koh K, Noguchi M, Goto H, Yoshida N, Cho Y, Hori T, Hiwatari M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Kimura F, Kato M. Unrelated cord blood transplantation with myeloablative conditioning for pediatric acute lymphoblastic leukemia in remission: prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 56(2): 357-367, 2021

光学医療診療部

准教授

中井 陽介

助教

白田 龍之介

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軟性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。

2020-2021年度は COVID19 の蔓延により、感染対策と内視鏡診療の両立が課題となった。医療従事者への接触飛沫感染対策の徹底、問診票の導入、待合室での social distance の確保などの対策を行い、現在までに内視鏡診療を介したクラスター感染を起こすことなく、安心な内視鏡医療の提供を心がけている。

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。

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
上部内視鏡	11376	11840	11740	11874	11944	11490	11699 (2177)	11226 (2501)	8,906	10232
下部内視鏡	5688	6000	6043	6394	6814	5921	5530 (109)	5675 (329)	4,548	5619
気管支鏡	196	169	218	228	362	350	316	395	300	312
ERCP*	956	912	1035	946	1206	1137	1057	1314	1302	1166
超音波内視鏡	698	763	766	882	1084	1023	923	1059	711	847
小腸内視鏡	282	375	396	310	86	304	138	151	74	23
耳鼻咽喉科	83	128	102	105	125	114	92	102	42	39
女性外科	365	404	327	295	417	430	414	392	333	364
合計	19644	20591	20627	21034	22038	20769	20169	20314	16226	18602

* 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. Gotoda T, Akamatsu T, Abe S, Shimatani M, Nakai Y, Hatta W, Hosoe N, Miura Y, Miyahara R, Yamaguchi D, Yoshida N, Kawaguchi Y, Fukuda S, Isomoto H, Irisawa A, Iwao Y, Uraoka T, Yokota M, Nakayama T, Fujimoto K, Inoue H. Guidelines for sedation in gastroenterological endoscopy (second edition). Dig Endosc. 2021;33(1):21-53.
2. Hakuta R, Kogure H, Nakai Y, Kawakami H, Maguchi H, Mukai T, Iwashita T, Saito T, Togawa O, Matsubara S, Hayashi T, Maetani I, Ito Y, Hasebe O, Itoi T, Hanada K, Isayama H. Unilateral versus bilateral endoscopic nasobiliary drainage and subsequent metal stent placement for unsectable malignant hilar obstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2021;10(2):206.
3. Saito K, Nakai Y, Isayama H, Yamamoto R, Kawakubo K, Kodama Y, Katanuma A, Kanno A, Itonaga M, Koike K. A prospective multicenter study of partially

covered metal stents in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: BTS-NAC study. Gut Liver. 2021; 15(1):135-141.

4. Niikura R, Fujishiro M, Nakai Y, Matsuda K, Kawahara T, Yamada A, Tsuji Y, Hayakawa Y, Koike K. International observational survey of the effectiveness of personal protective equipment during endoscopic procedures performed in patients with COVID-19. Digestion. 2021; 1-9.
5. Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Koike K. Antireflux metal stent for biliary obstruction: Any benefits? Dig Endosc. 2021;33(3):310-320.
6. Kogure H, Saito T, Nakai Y, Ishigaki K, Hakuta R, Saito K, Saito T, Takahara N, Hamada T, Mizuno S, Yamada A, Tada M, Isayama H, Koike K. Endoscopic management of pancreatic diseases in patients with surgically altered anatomy: clinical outcomes of combination of double-balloon endoscopy and endoscopic

- ultrasound-guided interventions. *Dig Endosc.* 2021;33(3):441-450.
7. Sato T, Kogure H, Nakai Y, Kanai S, Ishigaki K, Hakuta R, Saito K, Saito T, Takahara N, Hamada T, Mizuno S, Yamada A, Isayama H, Koike K. Endoscopic treatment of hepatico-jejunostomy anastomotic strictures using fully-covered metal stents. *Dig Endosc.* 2021;33(3):451-457.
 8. Watanabe T, Nakai Y, Mizuno S, Hamada T, Kogure H, Hirano K, Akamatsu N, Hasegawa K, Isayama H, Koike K. Prognosis of primary sclerosing cholangitis according to age of onset. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(12):1115-1120.
 9. Hamada T, Oyama H, Nakai Y, Tada M, Koh H, Tateishi K, Arita J, Hakuta R, Ijichi H, Ishigaki K, Kawaguchi Y, Kogure H, Mizuno S, Morikawa T, Saito K, Saito T, Sato T, Takagi K, Takahara N, Takahashi R, Tanaka A, Tanaka M, Ushiku T, Hasegawa K, Koike K. ABO Blood Group and Risk of Pancreatic Carcinogenesis in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021; 30(59):1020-1028.
 10. Ishigaki K, Nakai Y, Sasahira N, Sugimori K, Kitamura K, Iwai T, Matsubara S, Shimura K, Itoi T, Ryozaawa S, Ushio J, Doi S, Imazu H, Maetani I, Isayama H, Acquire Study Group. A prospective multicenter study of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy using a 22-gauge Franseen needle for pancreatic solid lesions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(10):2754-2761.
 11. Nakai Y, Hamada T, Hakuta R, Sato T, Ishigaki K, Saito K, Saito T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Koike K. A Meta-Analysis of Slow Pull versus Suction for Endoscopic Ultrasound-Guided Tissue Acquisition. *Gut Liver* 2021;15(4):625-633.
 12. Kogure H, Kato H, Kawakubo K, Ishiwatari H, Katanuma A, Okabe Y, Ueki T, Ban T, Hanada K, Sugimori K, Nakai Y, Isayama H. A Prospective Multicenter Study of "Inside Stents" for Biliary Stricture: Multicenter Evolving Inside Stent Registry (MEISter). *J Clin Med.* 2021;10(13):2936.
 13. Hasegawa Y, Ijichi H, Saito K, Ishigaki K, Takami M, Sekine R, Usami S, Nakai Y, Koike K, Kubota N. Protein intake after the initiation of chemotherapy is an independent prognostic factor for overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer: A prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4792-4798.
 14. So H, Oh D, Takenaka M, Minaga K, Uemura S, Iwashita T, Saito T, Nakai Y, Kim S, Park D. Initial experience of endoscopic ultrasound-guided antegrade covered stent placement with long duodenal extension for malignant distal biliary obstruction (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(12): 1130-1137.
 15. Nakai Y, Smith Z, Chang K, Dua K. Advanced Endoscopic Techniques for the Diagnosis of Pancreatic Cancer and Management of Biliary and Gastric Outlet Obstruction. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021; 30(4):639-656.
 16. Nakai Y, Oyama H, Kanai S, Noguchi K, Sato T, Hakuta R, Ishigaki K, Saito K, Saito T, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Isayama H, Koike K. Double Guidewire Technique Using an Uneven Double Lumen Catheter for Endoscopic Ultrasound-Guided Interventions. *Dig Dis Sci* 2021;66(5):1540-1547.

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

佐藤大、東原崇明、小丸陽平

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・内分泌内科と連携しながら積極的に行っている。また、担癌患者などの難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法（CART）を各科と協力の上で行っている。国際的にはAKIN（Acute Kidney Injury Network）、ADQI（Acute Dialysis Quality Initiative）に参加している。

教育

卒前教育はM2の系統講義等を行っており、内容は、急性腎障害及び急性腎不全の病態の理解と重症度分類や鑑別診断の運用である。急性腎障害は、我が国で年間約100万症例が高齢者を中心に発症していると推定され、慢性腎臓病化しやすい

ため、近年注目を集めている。BSLは血液浄化療法部としては行っていないが、腎臓・内分泌内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。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、これらをアフレスス療法ポケットマニュアル（第二版）・CRRT ポケットマニュアルの2部構成にマニュアル化した。中国の基幹病院・大学病院からのニーズに応えるべく中文化も完了した。また、救急科・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. Oki R, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Akari S, Nakamura T, Murase T, Doi K, Nangaku M. Plasma xanthine oxidoreductase is associated with carotid atherosclerosis in stable kidney transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Apr; 27(4):363-370. Epub 2021 Oct 14.
2. Komai T, Iwasaki Y, Tsuchida Y, Hanata N, Tsuchiya H, Harada H, Hamasaki Y, Nangaku M, Shoda H, Fujio K. Efficacy and safety of plasma exchange in interstitial lung diseases with anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody positive clinically amyopathic dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2021 Dec 13: 1-7.
3. Matsuura R, Yamashita T, Hayase N, Hamasaki Y, Noiri E, Numata G, Takimoto E, Nangaku M, Doi K. Preexisting heart failure with reduced ejection fraction attenuates renal fibrosis after ischemia reperfusion via sympathetic activation. *Sci Rep*. 2021 Jul 23;11(1):15091.
4. Tomura M, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Matsumoto A, Doi K, Kume H, Nangaku M. Prognostic significance of concentric left ventricular hypertrophy at peritoneal dialysis initiation. *BMC Nephrol*. 2021 Apr 16;22(1):135.
5. Kotani A, Oda Y, Hirakawa Y, Nakamura M, Hamasaki Y, Nangaku M. Peritoneal Dialysis-related Peritonitis Caused by Streptococcus oralis. *Intern Med*. 2021 May 22.
6. Oki R, Tsuji S, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Yamada D, Doi K, Kume H, Nangaku M. Time until treatment

- initiation is associated with catheter survival in peritoneal dialysis-related peritonitis. *Sci Rep*. 2021 Mar 22;11(1):6547.
7. Oki R, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Yamada D, Iwagami M, Doi K, Kume H, Nangaku M. Catheter Diversion Procedure With Exit-Site Renewal Promotes Peritoneal Dialysis Catheter Survival. *Kidney Int Rep*. 2020 Dec 7;6(2):325-332.
 8. Matsuura R, Doi K, Hamasaki Y, Nangaku M. RRT Selection for AKI Patients With Critical Illness. *Semin Nephrol*. 2020 Sep; 40(5):498-505.
 9. Matsuura R, Hiraishi A, Holzman LB, Hanayama H, Harano K, Nakamura E, Hamasaki Y, Doi K, Nangaku M, Noiri E. SHROOM3, the gene associated with chronic kidney disease, affects the podocyte structure. *Sci Rep*. 2020 Dec 3;10(1):21103.
 10. Miyamoto Y, Aso S, Iwagami M, Morita K, Fushimi K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K, Yasunaga H. Expanded Indication for Recombinant Tissue Plasminogen Activator from 3 to 4.5 h after Onset of Stroke in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec; 29(12):105341.
 11. Komaru Y, Doi K, Nangaku M. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020 Aug 20;2(8):e0181.
 12. Komaru Y, Yoshida T, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Hierarchical Clustering Analysis for Predicting 1-Year Mortality After Starting Hemodialysis. *Kidney Int Rep*. 2020 May 23;5(8):1188-1195.
 13. Miyamoto Y, Aso S, Iwagami M, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Association Between IV Thiamine and Mortality in Patients With Septic Shock: A Nationwide Observational Study. *Crit Care Med*. 2020 Aug;48(8):1135-1139.
 14. Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Different Biomarker Kinetics in Critically Ill Patients with High Lactate Levels. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Jul 4;10(7):454.
 15. Matsuura R, Iwagami M, Moriya H, Ohtake T, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K, Kobayashi S, Noiri E. The Clinical Course of Acute Kidney Disease after Cardiac Surgery: A Retrospective Observational Study. *Sci Rep*. 2020 Apr 16;10(1):6490.
 16. Komaru Y, Inokuchi R, Iwagami M, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Inverse Correlation Between Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Shock*. 2020 Sep;54(3):280-284.
 17. Kimura C, Oki R, Hamasaki Y, Nangaku M. An Abscess Developing in an Old Subcutaneous Tunnel after Catheter Diversion. *Intern Med*. 2021 Mar 1;60(5): 813-814.
 18. Tanaka M, Ishibashi Y, Hamasaki Y, Kamijo Y, Idei M, Nishi T, Takeda M, Nonaka H, Nangaku M, Mise N. Ultrafiltration volume by once-weekly hemodialysis is a predictor of technique survival of combination therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2021 Feb;25(1):82-87.
 19. Tanaka M, Ishibashi Y, Hamasaki Y, Kamijo Y, Idei M, Nishi T, Takeda M, Nonaka H, Nangaku M, Mise N. Bioimpedance Spectroscopy-Based Fluid Status in Combined Dialysis Compared With Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Cross-Sectional Study. *Ther Apher Dial*. 2020 Aug;24(4): 373-379.
 20. Komaru Y, Doi K, Matsuura R, Yoshida T, Miyamoto Y, Yoshimoto K, Nangaku M. Urinary chloride concentration as a

- prognostic marker in critically ill patients. *Nephrology (Carlton)*. 2020 May;25(5):384-389.
21. Matsuura R, Iwagami M, Moriya H, Ohtake T, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K, Kobayashi S, Noiri E. A Simple Scoring Method for Predicting the Low Risk of Persistent Acute Kidney Injury in Critically Ill Adult Patients. *Sci Rep*. 2020 Mar 31;10(1):5726.
22. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, Matsui H, Doi K, Yasunaga H. Pregabalin and injury: A nested case-control and case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020 Feb 21.
23. Tanaka M, Ishibashi Y, Hamasaki Y, Kamijo Y, Idei M, Kawahara T, Nishi T, Takeda M, Nonaka H, Nangaku M, Mise N. Hospitalization for Patients on Combination Therapy With Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Compared With Hemodialysis. *Kidney Int Rep*. 2020 Jan 23;5(4):468-474.
24. Tanaka M, Ishibashi Y, Hamasaki Y, Kamijo Y, Idei M, Kawahara T, Nishi T, Takeda M, Nonaka H, Nangaku M, Mise N. Health-related quality of life on combination therapy with peritoneal dialysis and hemodialysis in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis: A cross-sectional study. *Perit Dial Int*. 2020 Jan 17:896860819894066.
25. Hayase N, Doi K, Hiruma T, Matsuura R, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Morimura N. Recombinant thrombomodulin prevents acute lung injury induced by renal ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep*. 2020 Jan 14;10(1):289.
26. Komaru Y, Inokuchi R, Iwagami M, Matsuura R, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Correlation between the Incidence and Attributable Mortality Fraction of Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Blood Purif*. 2020 Jan 22:1-8.

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、土井俊祐（特任講師（病院））、井田有亮（特任）

助教

毛利王海、山田恵子、長江祐吾、関 倫久、三宅加奈（特任）、窪田和巳（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った。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。大学院医療情報学教室との

関係は、社会医学専攻医療情報学分野の項を参照されたい。

企画情報運営部では、電子カルテシステムを中核とする総合病院情報システムと総合医療情報ネットワークシステムの調達、開発、導入、運用を行っていくことに加えて、臨床研究を支援するシステムや医療安全管理のためのシステムの開発などを進めている。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) 電子カルテシステムの安定的運用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管理
- 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情報分析の観点から支援
- 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、情報システム運用案を策定すること

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、佐藤陽水 技術専門職員、加藤浩樹特任専門職員、久保晴輝特任研究員、永島里美特任研究員

■「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 EgMAIN-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ている。

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。詳細は、<https://hep.m.u-tokyo.ac.jp/cms/>に掲載されている。

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、当部に三宅、窪田が特任助教として採用され、担当助教の関とともにカリキュラム作成と運営を担当している。講義と実習を主として土曜日に社会人教育コースとして実施しており、詳細は、<https://www.med-rwd.jp/>に掲載されている。

教育・研究・出版物等

社会医学専攻医療情報学分野を参照されたい。

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/>

CC-EPOC・卒前医学生医用オンライン臨床教育評価システム

EPOC2・卒後臨床研修医用オンライン臨床教育評価システム

Debut・オンライン歯科卒後臨床研修評価システム

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

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。

こころの発達診療部

准教授

金生由紀子

助教

江里口陽介

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、2021年度には常勤・非常勤を合わせて9名の医師が診療に携わり、また、常勤・非常勤を合わせて4名の心理職及び1名の精神保健福祉士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に重きを置いている。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247名であり、新型コロナウイルスの感染拡大に関連して減少していた2020年度よりも約70名増加していた。2021年度の年齢別では、小学生年代が107名、中学生年代が31名であり、両者を合わせると過半数に達していた。

幼児は94名であり2020年度と比べて割合がやや高くなっており、早期療育の希望が持続していると思われた。再来も一般外来と専門外来（チック/強迫外来）に分けられる。一般外来では、治療期間を区切って専門的な診断・評価に基づいて治療方針を策定して実施し、一定の方向性を明らかにして地域の医療・療育・教育機関につなぐ。専門外来は、専門的な診療への高いニーズに応えると同時に研究にも対応する外来となっている。

児童精神科医による外来では、薬物療法や精神療法だけでなく、心理教育、学校などの関連機関との連携を含めて行っている。

心理職は心理検査に加えて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。

2021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、ペアレントトレーニングの見学などを組み合わせたプログラムを実施して、18名が参加した。また、研修医を含む一般精神科医に対しては、「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。

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。ASD児の幼稚園・保育園から小学校へのトランジションの支援に関する検討も行っている。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のデータの解析も続けている。発達障害が疑われる成人患者を対象とする発達障害検査入院プログラムで得られたデータの解析も進めている。

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）の検討も行ってきた。CBITにつながるインターネットによる心理教育教材の開発も始めている。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。

・脳画像

ASD、ADHDを主な対象として、MRIによる形態画像研究、fMRIによる機能画像研究を行っている。

出版物等

1. Yagi T, Ando S, Usami S, Yamasaki S, Morita M, Kiyono T, Hayashi N, Endo K, Iijima Y, Morimoto Y, Kanata S, Fujikawa S, Koike S, Kano Y, Hiraiwa-Hasegawa M, Nishida A, Kasai K. Longitudinal Bidirectional Relationships Between Maternal Depressive/Anxious Symptoms and Children's Tic Frequency in Early Adolescence. *Front Psychiatry*, 12: 767571, 2021.
2. Kaji N, Ando S, Nishida A, Yamasaki S, Kuwabara H, Kanehara A, Satomura Y, Jinde S, Kano Y, Hiraiwa-Hasegawa M, Igarashi T, Kasai K. Children with special health care needs and mothers' anxiety/depression: Findings from the Tokyo Teen Cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 75(12): 394-400, 2021.
3. Eriguchi Y, Gu X, Aoki N, Nonaka M, Goto R, Kuwabara H, Kano Y, Kasai K. A 2-year longitudinal follow-up of quantitative assessment neck tics in Tourette's syndrome. *PLoS One*, 16(12): e0261560, 2021.
4. Okada N, Yamamoto Y, Yahata N, Morita S, Koshiyama D, Morita K, Sawada K, Kanata S, Fujikawa S, Sugimoto N, Toriyama R, Masaoka M, Koike S, Araki T, Kano Y, Endo K, Yamasaki S, Ando S, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Yokoyama C, Kasai K. Birth order and prosociality in the early adolescent brain. *Sci Rep*, 11(1): 21806, 2021.
5. Kimura Y, Iijima K, Takayama Y, Yokosako S, Kaneko Y, Omori M, Kaide T, Kano Y, Iwasaki M. Deep Brain Stimulation for Refractory Tourette Syndrome: Electrode Position and Clinical Outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 61(1): 33-39, 2021.
6. Kato Y, Kuwabara H, Okada T, Munesue T, Benner S, Kuroda M, Kojima M, Yassin W, Eriguchi Y, Kamenno Y, Murayama C, Nishimura T, Tsuchiya K, Kasai K, Ozaki N, Kosaka H, Yamasue H. Oxytocin-induced increase in N,N-dimethylglycine and time course of changes in oxytocin efficacy for autism social core symptoms. *Mol Autism*, 12(1):15, 2021.
7. Kuru Y, Nishiyama T, Sumi S, Suzuki F, Shiino T, Kimura T, Hirai K, Kuroda M, Kamio Y, Kikuchi S. Practical applications of brief screening questionnaires for autism

spectrum disorder in a psychiatry outpatient setting. *Int J Methods Psychiatr Res*, 30(2): e1857, 2021.

8. 村上旬平, 吉田 篤, 加藤隆史, 金生由紀子, 秋山茂久, 関根伸一, 藤川順司, 中島好明, 笠川あや, 鬼頭昭吉, 下田麻央. Tourette 症候群のチック症状に対する歯科スプリントによる治療効果. *障害者歯科*, 42(2): 147-152, 2021.

組織バンク

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、新たに院内に限定した同種骨の保存・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あり、2021年から臓器提供との連携強化の為、院内ドナーコーディネーターも併せて担うようになりました。

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生涯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、荷見 映理子、
西川 尚子、深川 一史

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kenshin/index.html>
<https://www.todai-yobouigaku-dock.jp/>

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、受け入れ受診者数を大きく増枠し、同年10月に16人、2019年4月に20人、2021年1月に22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、4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）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、専任医師が9名、うち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6名が専任、ドクターズアシスタント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) 物忘れ検診、4) 大腸がん検診、5) 子宮がん検診、6) 乳がん検診、7) 肺がん検診、8) 腫瘍マーカー検診、9) 胃がんリスク検診、10) 膵がんドック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

2021年度（2021年4月1日～2022年3月31日）の受診者総数は8636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3022人、心血管ドック543人、脳血管ドック682人、物忘れ検診114人、大腸がん検診391人、子宮がん検診660人、乳がん検診788人、肺がん検診704人、腫瘍マーカー検診1236人、胃がんリスク検診279人、膵がんドック217人、上部消化管内視鏡後日実施13人であった。

なお、新型コロナウイルス感染拡大防止のため、2020年3月31日から呼吸機能検査は休止している。

予防医学センターの最大の役割の一つは、検査異常が認められた際の臨床への橋渡しである。精密検査および治療目的で、院内各科あるいは他院受診の際には、受診者の希望に応じて紹介状を発行している。迅速に東大病院の各診療科への紹介が得られることが受診者の満足度に大きく貢献している。2021年度の紹介状発行数は院内宛てが1506通、院外宛てが50通であった。

広報活動も積極的に行っている。2021年度は、パンフレットと院内ポスターを刷新し、パンフレットは院内（設置場所43か所、診療ブース250ブース）、学内（40部局、その他生協等7か所）、学外（健康保険組合600か所）あわせて15,000部ほど配布した。また、教職員及び卒業生の優待制度を創設し、新規受診者の獲得に向けて活動した。さらに、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-dock.jp/>）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。

また、現在、東大病院は国際検診センターの設立を目指している。当センターは協力部署として、運営開始に向けての各種調整に全面協力している。

出版物等

英文論文

1. Fukuda K, Matsuzaki H, Mikami Y, Makita K, Miyakawa K, Miyashita N, Hosoki K, Ishii T, Noguchi S, Urushiyama H, Horie M, Mitani A, Yamauchi Y, Shimura E, Nakae S, Saito A, Nagase T, Hiraishi Y. A mouse model of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap induced by intratracheal papain. *Allergy*. 2021 Jan; 76(1):390-394.
2. Sugita J, Fujiu K, Nakayama Y, Matsubara T, Matsuda J, Oshima T, Liu Y, Maru Y, Hasumi E, Kojima T, Seno H, Asano K, Ishijima A, Tomii N, Yamazaki M, Kudo F, Sakuma I, Nagai R, Manabe I, Komuro I. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. *Nat Commun*. 2021 Mar 26;12(1):1910.
3. Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ushiku T, Kubota D, Sato J, Obata M, Cho R, Nagao S, Sakuma N, Tamura N, Miura Y, Fukagawa K, Ohki D, Mizutani H, Takeuchi C, Takahashi Y, Minatsuki C, Niimi K, Yamamichi N, Koike K. The natural history of sporadic non-ampullary duodenal epithelial tumors: Can we wait and see? *DEN open*. 2021 Apr 21;1(1):e9.
4. Kirita K, Kodaka Y, Shibata Y, Ueki N, Agawa S, Yamawaki H, Niikura R, Yamamichi N, Izumi K, Hojo M, Maruyama K, Yamamoto T, Gudis K, Watanabe M, Kaise M, Iwakiri K, Futagami S. Impact of clinical characteristics of colonic diverticular bleeding in extremely elderly patients treated with direct oral anti-coagulant drugs: a retrospective multi-center study. *J Clin Biochem Nutr*. 2021 Sep;69(2):222-228.
5. Yamamichi N, Shimamoto T, Hirano C, Takahashi Y, Minatsuki C, Takeuchi C, Takahashi M, Sakaguchi Y, Tsuji Y, Niimi K, Wada R, Mitsushima T, Koike K. Clinicopathological features and prognosis of developed gastric cancer based on the diagnosis of mucosal atrophy and enlarged folds of stomach by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *Clin J Gastroenterol*. 2021 Aug;14(4):947-954.
6. Yokota J, Fujiu K, Oshima T, Matsubara TJ, Matsuda J, Shimizu Y, Hasumi E, Kojima T, Doi K, Komuro I. Pseudo-elevation of conduction system pacing threshold through parallel connection of an intracardiac electrogram recording system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Aug; 32(8):2329-2332.
7. Oshima T, Fujiu K, Matsunaga H, Matsuda J, Matsubara T, Saga A, Yoshida Y, Shimizu Y, Hasumi E, Oguri G, Kojima T, Komuro I. Uninterrupted Direct Oral Anticoagulants Without a Change in Regimen for Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Is an Acceptable Protocol *Circ Rep*. 2021 Jul 30; 3(9):481-487.
8. Miura Y, Tsuji Y, Cho R, Fujisawa A, Fujisawa M, Kamata H, Yoshikawa Y, Yamamichi N, Sakai T, Koike K. The feasibility of a novel injectable hydrogel for protecting artificial gastrointestinal ulcers after endoscopic resection: an animal pilot study. *Sci Rep*. 2021 Sep 16;11(1):18508.
9. Mehrzad Saber Z, Takeuchi Y, Sawada Y, Aita Y, Ho MH, Karkoutly S, Tao D, Katabami K, Ye C, Murayama Y, Shikama A, Masuda Y, Izumida Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Sugawara T, Takekoshi K, Kawakami Y, Shimano H, Yahagi N. High protein diet-induced metabolic changes are transcriptionally regulated via KLF15-dependent and independent

pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Dec 10;582:35-42.

10. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriya H, Mizuno Y, Morita H, Takeda N, Yamamichi N, Komuro I. Possible Gender Difference in the Association Between Abdominal Obesity, Chronic Inflammation, and Preclinical Atherosclerosis in the General Population. *Int Heart J.* 2021;62(4):837-842.
11. Hasumi E, Fujiu K. Tripartite Left Bundle Branch Area Pacing. *Int Heart J.* 2021; 62(1):1-3.
12. Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Mehrzad-Saber Z, Ho MH, Huan Y, Murayama Y, Shikama A, Masuda Y, Izumida Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Kawakami Y, Shimano H. FoxO-KLF15 pathway switches the flow of macronutrients under the control of insulin. *iScience.* 2021 Nov 15;24(12):103446.

和文論文

1. 高橋 悠, 和田 亮一, 山道 信毅. ラテックス法検査試薬を用いたヘリコバクター・ピロリ除菌治療後抗体価の変化について. *日本消化器がん検診学会雑誌* 2021 年 9 月 59 巻 4 号 p.394-399.
2. 福井 夕輝, 浅野 善英, 宮崎 美幾, 山下 尚志, 住田 隼一, 吉崎 歩, 山道 信毅, 佐藤 伸一. 胃前庭部毛細血管拡張症を合併した全身性強皮症の臨床的検討. *日本皮膚科学会雑誌* 2021 年 8 月 131 巻 9 号 p.2023-2032.

国際学会

1. Yamamichi N. Gastric Cancer Screening in Japan. KCA-DDF Joint Symposium. (2021/6/18, WEB congress)
2. Nishikawa T, Kurano M, Ikeda H, Yamamichi N, Yatomi Y, Koike K. Lysophosphatidylserine may be involved in liver fibrosis. AASLD2021.(2021/11/12-15)

国内学会

1. 第 107 回日本消化器学会総会 (2021 年 4 月 15 日・17 日) 山道信毅 内視鏡生検組織を用いた網羅的遺伝子発現解析に基づく胃発癌機構の解明
2. 第 107 回日本消化器学会総会 (2021 年 4 月 15 日・17 日) 西川尚子, 蔵野信, 池田均, 矢富裕, 小池和彦 リゾホスファチジルセリンは新規肝線維化マーカーの可能性はある
3. JDDW2021 (2021 年 11 月 4 日) 山道信毅 胃 X 線検査における粘膜委縮・ひだ肥厚の診断と胃がん発症との関連: 10 年間の前向きコホートの解析

緩和ケア診療部

部長

住谷昌彦（准教授）

副部長

阿部博昭（講師）

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、日本緩和医療学会専門医を含む専任医師 2 名、専任医師 2 名、がん関連専門・認定看護師、薬剤師、公認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が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SSIONAL基盤養成プランからも緩和ケアの研修を受け入れております。

2) 教育課程

研修医配置及び研修内容

- 研修医は全て緩和ケアチームに配属されます。緩和ケアチームの病棟および外来診療にチームの一員として参加し、基本的な緩和ケアの理論および実践について習得します。
- 4ヶ月および8ヶ月コースでは、担当患者の緩和ケアの診療計画を立て、病棟主治医、病棟スタッフらと担当患者の緩和ケアについて議論し、診療計画を実施して行きます。
- 週に一度の Research meeting を行い、緩和ケアにおける介入試験、質問紙調査などを推進しております。

研修内容と到達目標

- 病棟診療（コンサルテーションでの診療患者は1日約40-50名）：消化器がんなどが国で頻度の高い疾患について、一般病棟で提供できる身体症状のコントロール、精神症状のコントロールの概要を習得。全人的ケア、家族ケアおよび地域連携についての概要も習得します。
- 症例データベース登録：東大病院において緩和ケアチームが診療する患者は終末期であることが多く、日々状態が変わっていくことも珍しくありません。このように身体的に精神的に変化する患者さんに対して、提供された緩和ケアの内容は、簡潔かつ明瞭にデータベースに入力されなければなりません。臨床研究とも直結する緩和ケアのデータ管理の概要を習得します。
- コミュニケーション・スキル：臨床医は患者を診るすべての過程で頻回に「悪い知らせ」

を伝えなければなりません。がんの診断、進行、予後についての正確な情報を患者に伝えることは、臨床医にとって非常に困難でストレスの多い仕事といえます。臨床医は、「悪い知らせ」と「患者の希望や期待」とのバランスを取らなければならない一方で、治療が上手く行かなかったときに、患者の喪失感や悲嘆に対処する必要があります。緩和ケア診療部では、コミュニケーション・スキルによって患者さんご家族の心理的援助を行うべく、サイコオンコロジー学会によって推奨されるコミュニケーション・プロトコルを積極的に実践しています。

教育に関する行事

- ・ 初期研修医に対する集中講義、以下の講義がスタッフにより行われます。
 - 疼痛コントロール
 - せん妄コントロール
 - ガイドラインの紹介と使用方法
 - 緩和ケア薬物療法の基本
 - 日本人のスピリチュアル・ケア
 - がん患者の心理社会的サポート
 - キャンサーサバイバーシップ

臨床研修スケジュール

- ・ カンファレンス：月～金（毎日）9:00-10:00
- ・ 病棟診療：月～金（毎日）カンファレンス終了後～依頼患者の診療終了まで。

指導体制

- ・ 病棟診療：指導医 3 名（准教授 1 名、助教 2 名、診療登録医 1 名）、緩和ケア認定看護師 1 名、がん性疼痛認定看護師 1 名、薬剤師 2 名、研修医 1-2 名、臨床心理士 1 名からなる診療チーム（緩和ケアチーム）を構成し、緩和ケアチームで 1 日約 50 例～60 例の入院患者の診療に当たります。
- ・ カンファレンス：毎日のカンファレンスには病棟をラウンドする緩和ケアチームのメンバ

ー以外に麻酔科医、精神科医、心療内科医、麻薬専門薬剤師、リサーチレジデント、東大大学院医学系研究科の教員が参加し、緩和ケアチームの提供する緩和ケアが集学的に議論され、専門的な見地からの指導が行われます。

研究

緩和ケア診療から集積された内容は、簡潔かつ明瞭にデータ・ベース化され、臨床研究の成果として、国内外の専門誌に発表されています。

以下の研究領域は、緩和ケア診療部で実施されてきたものです。

- 1) 専門緩和ケアチームの評価と質保証
- 2) キャンサーサバイバーシップ
- 3) 痛みによる脳認知機能の修飾
- 4) がん治療による神経系合併症の機序解明
- 5) 痛みによる睡眠障害の誘発機序
- 6) 神経障害性疼痛の評価
- 7) 在宅ケアと地域連携
- 8) がん患者を支える診療プランの確立
- 9) 緩和ケアにおける臨床研究と質問紙調査

出版物等

1. Mietani K, et al. Elevated neuron-specific enolase level is associated with postoperative delirium and detection of phosphorylated neurofilament heavy subunit: A prospective observational study. *PLoS ONE* 2021; 16: e0259217
2. The OSCIS investigators. Effect of early vs delayed surgery on motor recovery in incomplete cervical spinal cord injury with pre-existing cervical stenosis: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2021; 4: e2133604
3. Inoue R, et al. Capecitabine-induced hand-foot syndrome does not emerge in the complex regional pain syndrome-affected limb: Case Report. *Mol Clin Oncol* 2021; 15:

-
- 254
4. Kato K, et al. Development of a severity discrimination scale based on physical quality of life for patients with chronic pain. *J Orthop Sci* 2021; 26: 1124-9
 5. Osumi M, et al. Fear of movement-related pain disturbs cortical preparatory activity after becoming aware of motor intention. *Behav Brain Res* 2021; 411: 113379
 6. Osumi M, et al. Pain quality of thermal grill illusion is similar to that of central neuropathic pain rather than peripheral neuropathic pain. *Scand J Pain* 2021; 22: 40-7
 7. Tsuchida R, et al. Genetic polymorphisms of lysophosphatidic acid receptor 1 are associated with the onset of taxane-induced peripheral neuropathy. *Br J Anaesth* 2021; 127: e43-6
 8. Sumitani M. Time to act for reappraising the educational system for universal access to opioid analgesics, for quality palliative care and cancer-related pain relief in East Asian countries. *Lancet Regional Health – Western Pacific* 2021; 16: 100270
 9. Saita K, et al. Exponential correlations among neuropathic components, pain intensity and catastrophic thoughts in patients with musculoskeletal pain disorder. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 1341-8
 10. Ikeda K, et al. Required research activities to overcome addiction problems in Japan. *Taiwan J Psychiatr* 2021; 35: 6-11
 11. Uranbileg B, et al. Inhibition of autotaxin activity ameliorates neuropathic pain derived from lumbar spinal stenosis. *Scientific Reports* 2021; 11: 3984
 12. Ando M, et al. Tele virtual reality-based peer support programme for cancer patients: a preliminary feasibility and acceptability study. *Br J Cancer Res* 2021; 3: 443-8
 13. Nagata K, et al. Diabetes is associated with greater leg pain and worse patient-reported outcomes at one year after lumbar spine surgery. *Scientific Reports* 2021; 11: 8142
 14. Owada H, et al. Peripheral nerve field stimulation successfully manages axial pain after posterior cervical spine surgery: case report. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 579-96
 15. Nishi Y, et al. Kinematic change in goal-directed movements in a fear-conditioning paradigm. *Scientific Reports* 2021; 11: 11162
 16. Kaizu M, Komatsu H, Yamauchi H, et al. Characteristics of taste alterations in people receiving taxane-based chemotherapy and their association with appetite, weight and quality of life. *Supp Care Cancer* 2021; 29: 5103-14
- (And, 18 Japanese articles)

災害医療マネジメント部

教授

土井 研人

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。

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. Toida C, Muguruma T, Gakumazawa M, Shinohara M, Abe T, Takeuchi I, Morimura N. Age- and Severity-Related In-Hospital Mortality Trends and Risks of Severe Traumatic Brain Injury in Japan: A Nationwide 10-Year Retrospective Study. *J Clin Med*. 2021 Mar 4;10(5):1072.
2. Toida C, Muguruma T, Gakumazawa M, Shinohara M, Abe T, Takeuchi I, Morimura N. Correlation between Hospital Volume of Severely Injured Patients and In-Hospital Mortality of Severely Injured Pediatric Patients in Japan: A Nationwide 5-Year Retrospective Study. *J Clin Med*. 2021 Apr 1;10(7):1422.
3. Hirayama I, Doi K, Yamamoto M, Toida C, Morimura N. Evaluation of Autonomous Actions on Bystander-Initiated Cardio-pulmonary Resuscitation and Public Access Defibrillation in Tokyo. *Int Heart J*. 2021 Jul 30;62(4):879-884.

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の一環として東大病院が国際的な拠点病院として発展を遂げるため、国際診療部は設置されています。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）、病院経営戦略課特任専門職員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。

病態栄養治療センター

センター長

深柄 和彦 (教授)

病態栄養治療部長

窪田 直人 (准教授)

食事療養部長

伊地知秀明 (講師)

病態栄養治療部副部長

関根 里恵

食事療養部副部長

佐藤ミヨ子

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

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与栄養量が統一され、当時の患者食の栄養量は、2400kcal/日であった。1952 年財団へ入院患者給食の外部委託を正式に実施した。

1957 年患者食の質向上を目指すことを目的に第1回全国国立大学病院栄養士主任会議が東京大学にて開催された。

1958 年完全給食が廃止され基準給食の実施とともに栄養士の配置が必要条件となり、給食掛に併任掛長と栄養士1名が配置された。1962 年東京大学が中心となって活動をおこなった全国国立大学病院栄養士主任会議からの要望が実現し、栄養士法の一部改正による管理栄養士制度が創設さ

れた。1972 年加算承認を目指し入院および外来患者への栄養指導が積極的に実施され、1978 年医療食加算、栄養食事指導加算が新設された。1988 年病院食の「早い、冷たい、まずい」を拂拭するための温冷配膳車による適時配膳が開始された。

1991 年かねてより全国国立大学病院管理栄養士職員からの念願であった給食掛から栄養管理室へと名称変更が実現。同時に本院と分院の栄養部門を統合し組織が一本化され、掛長ポストに管理栄養士の栄養管理室長が就任し、本院管理栄養士5名、分院管理栄養士3名体制となった。

1994 年制度変更に伴い、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事となった。業務増加に伴い管理栄養士が1名（有期雇用）増員。同年、チーム医療の導入として全科型NSTとした院内活動を開始。病棟ごとに医師、管理栄養士、看護師のNST担当を配置し必要に応じて他職種（薬剤師、検査技師、理学療法士等）も加わり週1回病棟ミーティングを実施。2010年栄養サポートチーム加算新設により栄養サポートチーム委員会が新設された。それまでのNSTディレクターが委員となり院内のNST活動の中心的立場として活躍。栄養サポートチーム加算算定のための専従者として管理栄養士（常勤）1名の増員が認められた。2011年検診部にて人間ドック受診者を対象とした栄養指導サービス開始にともない管理栄養士（有期雇用）1名増員。2012年栄養管理実施加算が廃止となり入院基本料に包括化され医師、管理栄養士、看護師による栄養管理体制の整備がおこなわれた。

2013年組織が改変され栄養管理室から病態栄養治療部となった。医師（中央診療運営部長 教授）が兼任の部長として就任、栄養管理室長は、副病態栄養治療部長となり、給食管理やNST活動の整備と機能強化について請け負うこととなった。2014年専任の部長（准教授）と講師と2名の医師を迎え、NST活動とともに栄養管理・教育・研究体制が整備され、戦略的人員配置によって5名の管理栄養士（常勤）が新たに配属となった。また、P1ユニット開設に伴う治療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。

2020年、組織が改変され病態栄養治療センターとなり、手術部長（教授）・材料管理部長がセンター長を兼任し、病態栄養治療部の部長（准教授）・副部長（管理栄養士）、食事療養部の部長（講師）・副部長（管理栄養士）が置かれ、病態栄養治療部が病態栄養治療および予防医療における栄養指導、食事療養部が給食業務および入院患者の栄養管理を行うこととなった。主任以下の管理栄養士はセンター所属として両部の業務を行うこととなった。

2020年以降コロナ禍にて特別病室の閉鎖、選択食の減少があり、2021年度から選択食・グラン食は廃止されている。

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を積極的に実施している。2021年度は、入院栄養指導3,648件、外来栄養指導6,916件を実施。がん・悪性腫瘍の栄養指導は入院外来併せ822件であった。

院内他部署と連携して行う栄養指導・食事管理料の実施・算定にも取り組んでいる。2021年度の実績としては、周術期外来栄養指導91件、糖尿病透析予防指導管理料（外来）141件、個別栄養食事管理加算（入院）（緩和ケア加算）339件、外来化学療法患者に対する栄養指導加算117件、非

加算44件、予防医学センター栄養指導60件をそれぞれ実施した。また栄養情報提供書加算は61件算定した。

2014年4月より栄養サポートチームによるNST加算算定を開始し、初年度の算定件数は1261件を算定。2016年度より歯科医師連携加算算定も開始した。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。2020年以降コロナ禍での対応となり、回診件数が絞られており、2021年度は204件算定、非加算の回診が56件であった。

2014年11月、栄養管理手順書を改訂し多職種による二段階の栄養スクリーニングを導入、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。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。2020年度からは、全病棟統一の2次スクリーニングではなく、病棟の特色に即して病棟NSTカンファの対象患者を抽出する方式に変更し効率化を図っている。

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月で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。

2020年度以降、コロナ禍のため、これら外部からの研修は休止中である。

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2期としてM4医学生実習を開始。2日間の実習に2021年度は106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、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きた。2020年度はコロナ禍のため、セミナーおよびチーム医療合同カンファは全てオンラインで開催し、NSTカンファは休止とした。2021年度は2つのセミナーを統合した病態栄養セミナーを対面とオンラインのハイブリッド形式で開催し、546名が参加した。

2015年度より多職種による栄養管理手順の基本的事項の学習を目的に「栄養管理e-ラーニング」を毎年実施している。

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 (当センターが主となるもの)

- ・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「内臓脂肪測定装置を用いた体組成の変化の検討」
- ・研究課題「生活習慣病における腸内細菌の役割について」(多施設共同研究)
- ・研究課題「糖尿病患者の栄養代謝状態および合併疾患と血漿中アミノ酸濃度の関係に関する探索的研究」
- ・研究課題「血液および各種体液に含まれる糖尿病バイオマーカーの探索的研究」
- ・研究課題「定期的なグリコアルブミン値測定の糖尿病患者に与える影響の研究」
- ・研究課題「定期的な涙液中糖尿病関連バイオマーカー測定の糖尿病患者に与える影響の研究」
- ・研究課題「糖尿病患者における食の多様性と肥満の関連」
- ・研究課題「薬物療法未導入の高 LDL-C 血症患者における栄養指導の効果」
- ・研究課題「当院の NST 回診における高齢患者の介入時の栄養状態と転帰の関連」
- ・研究課題「入院糖尿病患者における食事摂取状況の検討」
- ・研究課題「血液および各種体液に含まれる糖尿病バイオマーカーの相関研究」
- ・研究課題「糖尿病患者における食事・栄養要因と血糖・脂質コントロールの関連」
- ・研究課題「高齢糖尿病患者における食事・栄養要因とサルコペニア・フレイルの関連」
- ・研究課題「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」
- ・研究課題「摂食障害患者の食事摂取状況と身体的特徴の検討」

- ・研究課題「高度肥満症外科治療後の減量効果と食事摂取量の変化およびその関連についての検討」
- ・研究課題「重症心不全患者における栄養状態の実態調査」
- ・研究課題「周術期外来での栄養評価および栄養指導の実態調査」

出版物等：令和 3 年実績

《論文》

1. Nakatsuka T, Tateishi K, Kato H, Fujiwara H, Yamamoto K, Kudo Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Ijichi H, Ikenoue T, Ishizawa T, Hasegawa K, Tachibana M, Shinkai Y, Koike K. Inhibition of histone methyltransferase G9a attenuates liver cancer initiation by sensitizing DNA-damaged hepatocytes to p53-induced apoptosis. *Cell Death Dis.* 12:99, 2021.
2. Yamazaki T, Inada S, Sawada M, Sekine R, Kubota N, Fukatsu K, Yoshiuchi K. Diets with high carbohydrate contents were associated with refeeding hypophosphatemia: A retrospective study in Japanese inpatients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 54:88-94, 2021.
3. Tanaka Y, Shimanaka Y, Caddeo A, Kubo T, Mao Y, Kubota T, Kubota N, Yamauchi T, Mancina RM, Baselli G, Luukkonen P, Pihlajamäki J, Yki-Järvinen H, Valenti L, Arai H, Romeo S, Kono N. LPIAT1/MBOAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover. *Gut.* 70:180-193, 2021.
4. Aihara M, Kubota N, Minami T, Shirakawa R, Sakurai Y, Hayashi T, Iwamoto M, Takamoto I, Kubota T, Suzuki R, Usami S, Jinnouchi H, Aihara M, Yamauchi T, Sakata T, Kadowaki T. Association between tear and blood glucose concentrations:

- Random intercept model adjusted with confounders in tear samples negative for occult blood. *J Diabetes Investig.* 12:266-276, 2021.
5. Saito K, Nakai Y, Takahara N, Ishigaki K, Suzuki Y, Inokuma A, Noguchi K, Kanai S, Sato T, Hakuta R, Saito T, Hamada T, Mizuno S, Kogure H, Ijichi H, Tateishi K, Koike K. A retrospective comparative study of S-IROX and modified FOLFIRINOX for patients with advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine plus nab-paclitaxel. *Invest New Drugs.* 39:605-613, 2021.
 6. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 22:4156, 2021.
 7. Hamada T, Oyama H, Nakai Y, Tada M, Koh H, Tateishi K, Arita J, Hakuta R, Ijichi H, Ishigaki K, Kawaguchi Y, Kogure H, Mizuno S, Morikawa T, Saito K, Saito T, Sato T, Takagi K, Takahara N, Takahashi R, Tanaka A, Tanaka M, Ushiku T, Hasegawa K, Koike K. ABO Blood Group and Risk of Pancreatic Carcinogenesis in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 30:1020-1028, 2021.
 8. Kubota N, Kubota T, Kadowaki T. Midlobular zone 2 hepatocytes: A gate-keeper of liver homeostasis. *Cell Metab.* 33: 855-856, 2021.
 9. Watanabe D, Murakami H, Ohno H, Tanisawa K, Konishi K, Todoroki-Mori K, Tsunematsu Y, Sato M, Ogata Y, Miyoshi N, Kubota N, Kunisawa J, Wakabayashi K, Kubota T, Watanabe K, Miyachi M. Stool pattern is associated with not only the prevalence of tumorigenic bacteria isolated from fecal matter but also plasma and fecal fatty acids in healthy Japanese adults. *BMC Microbiol.* 21:196, 2021.
 10. Hasegawa Y, Ijichi H, Saito K, Ishigaki K, Takami M, Sekine R, Usami S, Nakai Y, Koike K, Kubota N. Protein intake after the initiation of chemotherapy is an independent prognostic factor for overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer: A prospective cohort study. *Clin Nutr.* 40:4792-4798, 2021.
 11. Watkins A, Fukatsu K, Higashizono K, Watanabe T, Noguchi M, Tominaga E, Murakoshi S, Yasuhara H. Influence of a Low-Carbohydrate High-Fat Diet on Peritoneal Inflammation, Cancer-Associated Lymphocytes, and Survival in a Murine Carcinomatous Peritonitis Model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 45:1293-1301, 2021.
 12. Hayashi T, Kubota T, Mariko I, Takamoto I, Aihara M, Sakurai Y, Wada N, Miki T, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T. Lack of Brain Insulin Receptor Substrate-1 Causes Growth Retardation, With Decreased Expression of Growth Hormone-Releasing Hormone in the Hypothalamus. *Diabetes.* 70:1640-1653, 2021.
 13. Furuzono S, Kubota T, Taura J, Konishi M, Naito A, Tsutsui M, Karasawa H, Kubota N, Kadowaki T. A xanthene derivative, DS20060511, attenuates glucose intolerance by inducing skeletal muscle-specific GLUT4 translocation in mice. *Commun Biol.* 4:994, 2021.
 14. Sano M, Takahashi R, Ijichi H, Ishigaki K, Yamada T, Miyabayashi K, Kimura G, Mizuno S, Kato H, Fujiwara H, Nakatsuka T, Tanaka Y, Kim J, Masugi Y, Morishita Y, Tanaka M, Ushiku T, Nakai Y, Tateishi K, Ishii Y, Isayama H, Moses HL, Koike K. Blocking VCAM-1 inhibits pancreatic tumour progression and cancer-associated thrombosis/thromboembolism. *Gut.* 70: 1713-1723, 2021.

15. Ochiai T, Sano T, Nagayama T, Kubota N, Kadowaki T, Wakabayashi T, Iwatsubo T. Differential involvement of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in brain insulin signaling is associated with the effects on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 159:105510, 2021.
 16. Ishihama S, Yoshida S, Yoshida T, Mori Y, Ouchi N, Eguchi S, Sakaguchi T, Tsuda T, Kato K, Shimizu Y, Ohashi K, Okumura T, Bando YK, Yagyu H, Wettschureck N, Kubota N, Offermanns S, Kadowaki T, Murohara T, Takefuji M. LPL/AQP7/GPD2 promotes glycerol metabolism under hypoxia and prevents cardiac dysfunction during ischemia. *FASEB J.* 35:e22048, 2021.
 17. Jinnouchi T, Sakurai Y, Miyoshi K, Koizumi C, Waki H, Kubota N, Yamauchi T. Chronic Intestinal Pseudo-obstruction with Mitochondrial Diseases. *Intern Med.* 61: 469-474, 2021.
 18. Kato H, Tateishi K, Fujiwara H, Nakatsuka T, Yamamoto K, Kudo Y, Hayakawa Y, Nakagawa H, Tanaka Y, Ijichi H, Otsuka M, Iwadate D, Oyama H, Kanai S, Noguchi K, Suzuki T, Sato T, Hakuta R, Ishigaki K, Saito K, Saito T, Takahara N, Kishikawa T, Hamada T, Takahashi R, Miyabayashi K, Mizuno S, Kogure H, Nakai Y, Hirata Y, Toyoda A, Ichikawa K, Qu W, Morishita S, Arita J, Tanaka M, Ushiku T, Hasegawa K, Fujishiro M, Koike K. MNX1-HNF1B Axis Is Indispensable for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Lineages. *Gastroenterology.* Epub 2021 Dec 22.
 19. 深柄 和彦, 福島 亮治. WEB アンケート調査から見る外科医のアルブミンに対する認識と術後の栄養管理の現状. 外科と代謝・栄養 (0389-5564) 55 巻 3 号 Page 141-150, 2021.06
- 《学会発表等》(筆頭演者のみ)
1. 窪田 直人, 相原 允一, 和田 亘弘, 林 高則, 窪田 哲也: 「心不全におけるSGLT2阻害剤の効果とそのメカニズム」第85回日本循環器学会学術集会, 2021.03
 2. 窪田 直人, 竹内 直志, 窪田 哲也, 水野 由子, 山道 信毅, 大野 博司, 門脇 孝: 「ヒトの腸内細菌叢とインスリン抵抗性におけるMulti-Omics解析」第64回日本糖尿病学会年次学術集会, 2021.05
 3. 澤田 実佳, 関根 里恵, 若松 高太郎, 愛甲 丞, 庄嶋 伸浩, 脇 裕典, 瀬戸 泰之, 山内 敏正, 窪田 直人: 「高度肥満症外科治療後の減量効果と食事摂取量の変化およびその関連についての検討」第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2021.05
 4. 深柄 和彦: 「静脈栄養のこれまで・今・これから これからの外科周術期に静脈栄養はいなくなるのか?」第 36 回日本臨床栄養代謝学会学術総会, 2021.7
 5. 深柄 和彦: 「栄養管理の充実に向けた診療報酬のあり方」第 42 回日本臨床栄養協会学術大会, 2021.09
 6. 関根 里恵, 窪田 直人: 「食事管理アプリ「あすけん」を活用した栄養指導支援システムの開発」第 71 回日本体質医学会総会, 2021.09
 7. 関根 里恵, 窪田 直人: 「食事療法 食事管理アプリ「あすけん」を活用した栄養指導支援システムの開発」第 36 回日本糖尿病合併症学会年次学術集会, 2021.10
 8. 長谷川 陽子, 中村 衣里, 久留米 藍, 関根 里恵, 伊地知 秀明, 窪田 直人, 深柄 和彦: 「VAD 治療における機器トレーニング、退院指導の標準化 VAD 装着患者における栄養食事指導の取り組み」第 59 回日本人工臓器学会大会, 2021.11
 9. 澤田 実佳, 関根 里恵, 窪田 直人, 深柄 和彦: 「外科感染・手術関連感染を防ぐための工夫と他部署との協力体制 手術関連合併症の予防のための管理栄養士による術前からの栄養支援」第 34 回日本外科感染症学会学術総会, 2021.12

《出版物》

1. 伊地知 秀明：【「外科治療における患者給食の意義」】患者給食の今後 外科と代謝・栄養 (0389-5564) 55 巻 2 号 Page 84-88、2021.04
2. 窪田 直人：新・相談コーナー せんせい教えてください! ヘモグロビン A1c7.0~7.9%を目標に治療すると死亡率が低いですか さかえ：月刊糖尿病ライフ 61 巻 5 号 Page 51-53、2021.04
3. 関根 里恵：【病態別 栄養療法まるわかりガイド 病態生理・診断・治療・食事療法・栄養指導のポイント】(第2章)食事療法と栄養指導の実例 2 型糖尿病 Nutrition Care (1882-3343) 2021 春季増刊 Page 94-98、2021.05
4. 澤田 実佳, 窪田 直人：【糖尿病とNAFLD/NASH】糖尿病合併 NAFLD に対する栄養療法 月刊糖尿病 13 巻 7 号 Page57-63、2021.07
5. 伊地知 秀明：【内科医が知っておきたい栄養食事療法・栄養状態の最適化が治療効果・QOLを向上させる】入院から在宅までシームレスな栄養状態の最適化に向けて 栄養スクリーニングと栄養アセスメント 主観的包括的評価と客観的栄養評価 Medical Practice (0910-1551) 38 巻 9 号 Page1323-1327、2021.09
6. 関根 里恵：【内科医が知っておきたい栄養食事療法・栄養状態の最適化が治療効果・QOLを向上させる】入院から在宅までシームレスな栄養状態の最適化に向けて 各学会ガイドライン内容を整合性を持って遵守するに適合した食材の工夫 Medical Practice (0910-1551) 38 巻 9 号 Page1371-1376、2021.09
7. 澤田 実佳, 窪田 直人：【【内科医が知っておきたい栄養食事療法・栄養状態の最適化が治療効果・QOLを向上させる】この症例から何を学ぶか サルコペニアを合併した低栄養状態の高齢 2 型糖尿病患者の一例 Medical Practice (0910-1551) 38 巻 9 号 Page 1426-1431、2021.09
8. 澤田 実佳：【摂食障害対策の現状と最新トピックス】高齢摂食障害患者の栄養療法 臨床栄養 (0485-1412) 139 巻 5 号 Page677-681、2021.10

ゲノム診療部

部門長・教授

織田 克利

特任准教授

鹿毛 秀宣

准教授

牛久 綾（兼任）

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、教授1（専任）が置かれ、2020年6月より准教授1（兼任）が配置された。2021年度からは、次世代プレジジョンメディシン開発講座（社会連携講座）も設置され、体制が強化された。内科系、外科系、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（202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。

2021年度からは、バイオリソースセンターの設置、検査部内にNGS検査室も設置されており、これら院内の資源を活用しながらゲノム診療・研究を推進している。

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。神経内科をはじめとする難病領域、心臓外科、循環器内科、小児科、眼科、整形外科・脊椎外科に

よる横断的なマルファン外来、小児・周産期領域、がん領域のあらゆる分野で、各診療科との連携のもと、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* の遺伝学的検査やリスク低減手術が保険適用となり、連携する病院からの紹介を含めて、遺伝カウンセリング、遺伝学的検査の実施、リスク低減手術の実施に携わっており、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。2021年度より、保険診療のがん遺伝子パネル検査「*OncoGuide™* NCC オンコパネルシステム」を院内NGS検査室（アカデミアの検査室では国内初）にて実施している。

出版物など

1. Iwasaki A, Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Yamazawa S, Sato Y, Yamashita H, Fukayama M, Seto Y, Ushiku T: Human Leukocyte Antigen Class I Deficiency in Gastric Carcinoma: An Adaptive Immune Evasion Strategy Most Common in Microsatellite Instable Tumors. *Am J Surg Pathol* 45:1213-1220,2021.
2. Nagano M, Kohsaka S, Hayashi T, Ueno T, Kojima S, Shinozaki-Ushiku A, Morita S, Tsuda M, Tanaka S, Shinohara T, Omori Y, Sugaya F, Kato H, Narita Y, Nakajima J, Suzuki K, Takamochi K, Mano H: Comprehensive molecular profiling of pulmonary pleomorphic carcinoma. *NPJ Precis Oncol* 5:57,2021.
3. Sato A, Tanabe M, Tsuboi Y, Niwa T, Shinozaki-Ushiku A, Seto Y, Murakami Y: Circulating Tumor DNA Harboring the BRAF(V600E) Mutation May Predict Poor Outcomes of Primary Papillary Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* 31:1822-1828,2021.
4. Kato S, Kubota Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Shinozaki-Ushiku A, Takita J, Hiwatari M: KMT2A-rearranged diffuse large B-cell lymphoma in a child: a case report and molecular characterization. *Pediatr Hematol Oncol* 38:281-289,2021.
5. Sunami K, Naito Y, Aimonio E, Amano T, Ennishi D, Kage H, Kanai M, Komine K, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Kohsaka S, Tsuchihara K, Yoshino T: Correction to: The initial assessment of expert panel performance in core hospitals for cancer genomic medicine in Japan. *Int J Clin Oncol* 26:1007,2021.
6. Sunami K, Naito Y, Aimonio E, Amano T, Ennishi D, Kage H, Kanai M, Komine K, Koyama T, Maeda T, Morita S, Sakai D, Kohsaka S, Tsuchihara K, Yoshino T: The initial assessment of expert panel performance in core hospitals for cancer genomic medicine in Japan. *Int J Clin Oncol* 26:443-449,2021.
7. Ikushima H, Hiraishi Y, Toriumi K, Ando T, Tamiya H, Ishida J, Amano Y, Kage H, Tanaka G, Nagase T: Multiple cerebral infarctions in ROS1-rearranged lung adenocarcinoma. *Respirol Case Rep* 9:e0831,2021.
8. Naito Y, Aburatani H, Amano T, Baba E, Furukawa T, Hayashida T, Hiyama E, Ikeda S, Kanai M, Kato M, Kinoshita I, Kiyota N, Kohno T, Kohsaka S, Komine K, Matsumura I, Miura Y, Nakamura Y, Natsume A, Nishio K, Oda K, Oda N, Okita

-
- N, Oseto K, Sunami K, Takahashi H, Takeda M, Tashiro S, Toyooka S, Ueno H, Yachida S, Yoshino T, Tsuchihara K: Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (edition 2.1). *Int J Clin Oncol* 26:233-283,2021.
9. Ebihara T, Nagatomo T, Sugiyama Y, Tsuruoka T, Osone Y, Shimura M, Tajika M, Matsuhashi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Akiyama N, Ogawa-Tominaga M, Yatsuka Y, Nitta KR, Kishita Y, Fushimi T, Imai-Okazaki A, Ohtake A, Okazaki Y, Murayama K: Neonatal-onset mitochondrial disease: clinical features, molecular diagnosis and prognosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 107:329-334,2022.
10. Akiyama N, Shimura M, Yamazaki T, Harashima H, Fushimi T, Tsuruoka T, Ebihara T, Ichimoto K, Matsunaga A, Saito-Tsuruoka M, Yatsuka Y, Kishita Y, Kohda M, Namba A, Kamei Y, Okazaki Y, Kosugi S, Ohtake A, Murayama K: Prenatal diagnosis of severe mitochondrial diseases caused by nuclear gene defects: a study in Japan. *Sci Rep* 11:3531,2021.

バイオリソースセンター

センター長

牛久 哲男 （人体病理学・病理診断学教授、病理部部長）

副センター長

織田 克利 （統合ゲノム学教授、ゲノム診療部部長）

スタッフ

牛久 綾 （統合ゲノム学准教授、病理部副部長）

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

沿革と組織の概要

東大医学部・附属病院では様々な医学研究が行われている。病気の診断や治療の過程で得られた検体の一部を用いた研究については、これまで診療科単位で、同意取得や検体の採取、保管を行ってきたが、患者さんから提供される貴重な試料をより有効に活用するためには、診療科横断的に検体を保管するセンターが必要である。また、東大病院はがんゲノム医療中核拠点病院に指定されており、臓器横断的に検体を保存するバイオバンクの整備が指定要件の一つとなっている。

このような背景から、令和2年度よりバイオリソースセンター設置に関するワーキンググループを開催し、ゲノム診療部、病理部、検査部、外科系診療科の代表者、ならびに基礎医学系教室の専門家を構成員として、患者さんへの説明・同意文書、検体の採取、保存の方法等について検討を重ねた。病院執行諮問会議での承認を経て、令和3年4月1日付けで、バイオリソースセンターが設置され、令和3年8月16日付でバイオリソースセンタープロジェクト研究が医学部倫理委員会により承認された。

患者さんからのご協力と同意を頂き、バイオリソースセンターに保管された試料が本研究に利活

用される。研究者からの利用申し込みに対しては、利活用委員会（バイオリソースセンター構成員および診療科の代表者）においても研究計画を確認し、試料・情報等の提供が適切であると判断された研究に対して、試料・情報等を提供する。

診療（活動内容）

センター長、副センター長、担当スタッフの3名の医師と2名の学術専門職員がバイオリソースセンター業務に従事しており、同意取得、検体の採取については、ワーキンググループ構成員を中心に外科系診療科、病理部、手術部、検査部に、またセンターの運営については研究支援課の協力を頂いている。

令和3年度は検体処理の方法、同意書や検体情報の管理に関するシステム構築およびセンター内の備品、機器等の設置を行った。同年3月より、手術で得られた組織および血液の採取、保管を開始した。

バイオリソースセンターでは採取された血液から抽出したDNAおよび血漿、腫瘍組織および正常組織のペア検体を採取し、凍結保存している。また、検体に関する基礎情報（年齢、性別、がん種等）の収集も行っている。今後は内科的疾患や

小児疾患への対象の拡大を検討する。

教育・研究

本年度は主にセンター稼働に向けた活動を行ったが、次年度より、教育・研究面での活動を広げる。

出版物等

なし

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）

丸山 達也

特任講師

柏原 康佑

助教

川原 拓也、澁谷 美穂子、井上眞璃子

特任助教

太田 実紀、松岡 良

ホームページ <http://www.ut-crescent.jp/>

沿革と組織の概要

臨床研究推進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性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。

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。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＞

- ・ 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、
- ・ 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＞

- ・ 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＞

- ・ 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）＞

- ・ 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＞

- ・ 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＞

・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＞

・全国国立大学42大学44病院の国立大学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

臨床研究推進センターは、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。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、指針、手順書、様式、手引き等を整備した。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。

治験については、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の再審査となることはほぼなくなった。

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。

医師等が実施する研究者主導試験の推進支援のために、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、それを管理監督するQC体制を開始した。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。

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。

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、21床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。

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東大病院内の事

務局が支援している。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、教育カリキュラム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ー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ークシップ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、各科と兼任で臨床研究推進センターに所属し、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。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・治験に従事する者の研修会を開催している。

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、臨床研究推進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。

令和3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、30報(英文論文29報、和文論文1報)であった。

出版物

1. Sotomi Y, Kozuma K, Kashiwabara K, Higuchi Y, Ando K, Morino Y, Ako J, Tanabe K, Muramatsu T, Nakazawa G, Hikoso S, Sakata Y; OPTIMA-AF Investigators. Randomised controlled trial to investigate optimal antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a study protocol of the OPTIMA-AF trial. *BMJ Open*. 11, e048354, 2021
2. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Kashiwabara K, Oba K, Shinichi Sato. Increased red blood cell distribution width in the first year after diagnosis predicts worsening of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease at 5 years: a pilot study. *Diagnostics*. 11, article 2274, 2021
3. Kaibori M, Yoshii K, Kashiwabara K, Kokudo T, Hasegawa K, Izumi N, Murakami T, Kudo M, Shiina S, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Eguchi S, Yamashita T, Takayama T, Kokudo N, Kubo S. Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of a Japanese nationwide survey. *Hepatology Research*. 51, 890–901, 2021
4. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M, Sato S. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatology*. 3, E489–E497, 2021
5. Koyanagi H, Kitamura A, Nakagami G, Kashiwabara K, Sanada H, Sugama J. Local wound management factors related to biofilm reduction in the pressure ulcer: A prospective observational study. *Japan Journal of Nursing Science*. 18, e12394, 2021
6. Umeda M, Ota Y, Kashiwabara K, Hayashi N, Naito M, Yamashita T, Mukai H, Nakatsukasa K, Amemiya T, Watanabe K, Hata H, Kikawa Y, Taniike N, Yamanaka T, Mitsunaga S, Nakagami K, Adachi M, Kondo N, Shibuya Y, Niikura N. Oral care and oral assessment guide in breast cancer patients receiving everolimus and exemestane: subanalysis of a randomized controlled trial (Oral Care-BC). *Annals of Translational Medicine*. 9, 535, 2021
7. Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Shima T, Uchino K, Fujiwara N, Senokuchi T, Kon K, Sasako T, Taniiai M, Kawaguchi T, Inoue H, Watada H, Kubota N, Shimano H, Kaneko S, Hashimoto E, Watanabe S, Shiota G, Ueki K, Kashiwabara K, Matsuyama Y, Tanaka H, Kasuga M, Araki E, Koike K, and LUCID study investigators. Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 56, 261–273, 2021

8. Nakatsukasa K, Niikura N, Kashiwabara K, Amemiya T, Watanabe K, Hata H, Kikawa Y, Taniike N, Yamanaka T, Mitsunaga S, Nakagami K, Adachi M, Kondo N, Shibuya Y, Hayashi N, Naito M, Yamashita T, Umeda M, Mukai H, Ota Y. Secondary endpoints analysis in patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer treated with everolimus and exemestane enrolled in Oral Care-BC. *BMC Cancer*. 21, 34, 2021
9. Niikura R, Aoki T, Kojima T, Kawahara T, Yamada A, Nakamura H, Inoue K, Morikoshi E, Migita R, Shimizu T, Kojima T, Koike K. Natural history of upper and lower gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients: A dual-center long-term cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 36:112-117, 2021
10. Bae SK, Akamatsu N, Ichida A, Maki H, Nishioka Y, Kawahara T, Hoshikawa M, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Ishizawa T, Arita J, Kaneko J, Tamura S, Hasegawa K. Risk factors for hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation: A 22-year experience at a single center. *Biosci Trends*. 14:443-449, 2021
11. Kurokawa R, Hagiwara A, Amemiya S, Gono W, Fujita N, Kurokawa M, Yamaguchi H, Nakai Y, Ota Y, Baba A, Kawahara T, Abe O. Imatinib-induced pancreatic hypertrophy in patients with gastrointestinal stromal tumor: Association with overall survival. *Pancreatol*. 21: 246-252, 2021
12. Adachi Y, Kiyosue A, Ando J, Kawahara T, Kodera S, Minatsuki S, Kikuchi H, Inaba T, Kiriyama H, Hirose K, Shinohara H, Saito A, Fujiwara T, Hara H, Ueda K, Sakakura K, Hatano M, Harada M, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Momomura SI, Fujita H, Komuro I. Factors associated with left ventricular reverse remodelling after percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Sci Rep*. 11:239, 2021
13. Fujimoto C, Kawahara T, Kinoshita M, Ichijo K, Oka M, Kamogashira T, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S. Minimally important differences for subjective improvement in postural stability in patients with bilateral vestibulopathy. *Neurosci Lett*. 747:135706, 2021
14. Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, Kawahara T, Honda T, Hasatani K, Yoshida N, Nishida T, Sumiyoshi T, Kiyotoki S, Ikeya T, Arai M, Suzuki N, Tsuji Y, Yamada A, Kawai T, Koike K. Use of Antibiotics and Probiotics Reduces the Risk of Metachronous Gastric Cancer after Endoscopic Resection. *Biology (Basel)*. 10:455, 2021
15. Niikura R, Fujishiro M, Nakai Y, Matsuda K, Kawahara T, Yamada A, Tsuji Y, Hayakawa Y, Koike K. International Observational Survey of the Effectiveness of Personal Protective Equipment during Endoscopic Procedures Performed in Patients with COVID-19. *Digestion*. 102: 845-853, 2021
16. Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, Sato H, Kawahara T, Honda T, Hasatani K, Yoshida N, Nishida T, Sumiyoshi T, Kiyotoki S, Ikeya T, Arai M, Suzuki N, Tsuji Y, Yamada A, Koike K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent gastric cancer associated with the use of proton pump inhibitors after *Helicobacter pylori* eradication. *JGH Open*. 5:770-777, 2021
17. Taira N, Sawaki M, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, Kawashima H, Tsuneizumi M, Sagawa N, Bando H, Takahashi M, Yamaguchi M, Takashima T, Nakayama T, Kashiwaba M, Mizuno T,

- Yamamoto Y, Iwata H, Ohashi Y, Mukai H, Kawahara T, RESPECT Study Group. Health-Related Quality of Life With Trastuzumab Monotherapy Versus Trastuzumab Plus Standard Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Older Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 39:2452-2462, 2021
18. Hagiwara Y, Sawaki M, Uemura Y, Kawahara T, Shimozuma K, Ohashi Y, Takahashi M, Saito T, Baba S, Kobayashi K, Mukai H, Taira N. Impact of chemotherapy on cognitive functioning in older patients with HER2-positive breast cancer: a sub-study in the RESPECT trial. *Breast Cancer Res Treat*. 188:675-683, 2021
19. Shiba K, Kawahara T. Using Propensity Scores for Causal Inference: Pitfalls and Tips. *J Epidemiol*. 31:457-463, 2021
20. Kurokawa R, Inui S, Gonoi W, Nakai Y, Ishida M, Watanabe Y, Kubo T, Amano Y, Okamoto K, Kage H, Harada S, Tanaka G, Kawahara T, Nagase T, Moriya K, Abe O. Standardized reporting systems of chest computed tomography in a population with low coronavirus disease 2019 prevalence: A retrospective comparative study. *Heliyon*. 7:e07743, 2021
21. Fujimoto C, Kinoshita M, Ichijo K, Oka M, Kamogashira T, Sugasawa K, Kawahara T, Yamasoba T, Iwasaki S. Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials That Are Absent at 500 Hz But Present at 1000 Hz Are Characteristic of Endolymphatic Hydrops-Related Disease. *Ear Hear*. 42:1306-1312, 2021
22. Shiba K, Kawahara T, Aida J, Kondo K, Kondo N, James P, Arcaya M, Kawachi I. Causal Inference in Studying the Long-Term Health Effects of Disasters: Challenges and Potential Solutions. *Am J Epidemiol*. 190:1867-1881, 2021
23. Mukai H, Uemura Y, Akabane H, Watanabe T, Park Y, Takahashi M, Sagara Y, Nishimura R, Takashima T, Fujisawa T, Hozumi Y, Kawahara T. Anthracycline-containing regimens or taxane versus S-1 as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 125:1217-1225, 2021
24. Nakayama A, Morita H, Kawahara T, Itoh H, Komuro I. Association between testosterone and lipid profiles under statin therapy and its clinical impact on the cardiovascular event risk. *Heart Vessels*. 36:1794-1803, 2021
25. Ohta, M. Causality assessment between reported fatal cerebral haemorrhage and suspected drugs: developing a new algorithm based on the analysis of the Japanese Adverse Event Report (JADER) database and literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 77:1443-1452, 2021
26. Kadowaki H, Ishida J, Akazawa H, Yagi H, Saga-Kamo A, Umei M, Matsuoka R, Liu Q, Matsunaga H, Maki H, Sato Y, Kume H, Komuro I. Axitinib Induces and Aggravates Hypertension Regardless of Prior Treatment With Tyrosine Kinase Inhibitors. *Circ Rep*. 3:234-240, 2021
27. Katsushika S, Kodera S, Nakamoto M, Ninomiya K, Kakuda N, Shinohara H, Matsuoka R, Ieki H, Uehara M, Higashikuni Y, Nakanishi K, Nakao T, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Ando J, Akazawa H, Morita H, Komuro I. Deep Learning Algorithm to Detect Cardiac Sarcoidosis From Echocardiographic Movies. *Circ J*. 86:87-95, 2021
28. Katsushika S, Kodera S, Nakamoto M, Ninomiya K, Inoue S, Sawano S, Kakuda N,

-
- Takiguchi H, Shinohara H, Matsuoka R, Ieki H, Higashikuni Y, Nakanishi K, Nakao T, Seki T, Takeda N, Fujiu K, Daimon M, Akazawa H, Morita H, Komuro I. The Effectiveness of a Deep Learning Model to Detect Left Ventricular Systolic Dysfunction from Electrocardiograms. *Int Heart J.* 62:1332-1341, 2021
29. Umei M, Akazawa H, Saga-Kamo A, Yagi H, Liu Q, Matsuoka R, Kadowaki H, Shindo A, Nakashima A, Yasuda K, Suzuki K, Komuro I. Oral Administration of Euglena Gracilis Z Alleviates Constipation and Cardiac Dysfunction in a Mouse Model of Isoproterenol-Induced Heart Failure. *Circ Rep.* 4:83-91, 2021
30. 平田えりか. 東大病院での小児治験におけるCRCとしての経験. 薬理と治療. 49 :2004-2006, 2021

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

特任教授

古村 眞

特任准教授

疋田温彦、米永一理、小俣康德

特任講師

浅輪幸世、大野幸子、寺島明日香

特任教員

板井俊介

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サイエンス棟に移転した。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）、組織幹細胞・生命歯科学（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、（株）イノテック）、イートロス医学講座（伊藤園）1つの寄付講座および2つの社会連携講座とから構成されている。各講座にはそれぞれ特任教員が配置され、多くの大学院生とともに、トランスレーショナル・リサーチの拠点として機能すべく研究を行っている。

現在、国家的プロジェクトとして認識されてい

る再生医療の実現には、企業とのタイアップと技術移転、開発技術の特許化、GMPレベルでの治療用材料の生産、安全性の評価研究、治験のための組織化などが必要とされている。産学官連携が強く求められるとともにベンチャーカンパニーの設立・運営も必須とさえ言われており、まさに国レベルでの取り組みが必要と思われる。広くティッシュ・エンジニアリング技術あるいは再生医療が発展することにより、内科、外科を問わず、すべての領域の治療や創薬に大いに寄与することが期待される。

2001年10月 東京大学医学部附属病院に特殊診療科としてティッシュ・エンジニアリング部が設立

2002年6月 HOYAヘルスケア(株)の寄付により角膜組織再生医療寄付講座が設立

2002年7月 第一製薬(株)の寄付により血管再生医療寄付講座が設立

2002 年 7 月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座が設立

2002 年 9 月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座が設立

2002 年 11 月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座が設立

2002 年 11 月 メニコン(株)の寄付によりメニコン軟骨・骨再生医療寄付講座が設立

2003 年 3 月 入院棟 B8 階に細胞プロセッシングセンター部研究室開設

2005 年 6 月 アムニオテック(株) (後、アルブラスト(株)に社名変更) の寄付により角膜組織再生医療寄付講座 (アルブラスト) 更新

2005 年 7 月 武田薬品工業(株)の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2005 年 9 月 麒麟麦酒(株)の寄付により造血再生医療寄付講座更新

2005 年 11 月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

2005 年 11 月 富士ソフト ABC(株)の寄付により、メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座から富士ソフト ABC 軟骨・骨再生医療寄付講座へ更新

2007 年 1 月 小児外科学講座が母体となり、小児再生医療研究室が設立

2007 年 7 月 日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新

2008 年 11 月 持田製薬(株)の寄付により腎臓再生医療寄付講座更新

2012 年 3 月 医療法人善仁会の寄付により先端腎臓・再生医学寄付講座が設立

2016 年 4 月 分子ライフイノベーション棟 4 階に移転し、名称を細胞プロセッシング・バンキングセンターに変更

2017 年 11 月 軟骨・骨再生医療寄付講座よりセル&ティッシュ・エンジニアリング寄付講座へと名称変更

2018 年 7 月 アベニューセル・クリニック、カネ

力、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、(株) イノテックの 5 社により組織幹細胞・生命歯科学社会連携講座が設立

2020 年 4 月 (株) 伊藤園によりイートロス医学講座が設立

2020 年 10 月 セル&ティッシュ・エンジニアリング寄付講座終了

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ナノ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。

また、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実現するために、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。

組織幹細胞・生命歯科学社会連携講座は、気道再生の研究を継続し、歯髄幹細胞、臍帯細胞に関

する研究を行っている。また、鋳型周囲を被包化する組織体(BIO-TUBE)による自己再生の基礎研究を行っている。

イートロス医学講座においては、人が生きる根幹である「食べる」を支えるため、イートロス(=食べられない状態が続くこと)を口腔領域からアプローチすることで、「食べる」の診断/予防/治療を学問として体系化し、多くの国民が健康寿命を全うできるよう研究をおこなっている。

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、ティッシュ・エンジニアリング部では、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。また、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についても実施の承認を得ている。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

1. Histochemical and Morphometrical Analyses of Scarless Wound Healing in Mouse Fetal Model.
Kawakami H, Nishizawa S, Hikita A, Hoshi K. Tokai J Exp Clin Med. 2021 Apr 20;46(1):33-43.
2. Different phenotypes and chondrogenic responses of human menstrual blood and bone marrow mesenchymal stem cells to activin A and TGF- β 3.
Uzielienė I, Bagdonas E, Hoshi K, Sakamoto T, Hikita A, Tachtamisevaite Z, Rakauskienė G, Kvederas G, Mobasher A, Bernotienė E. Stem Cell Res Ther. 2021 Apr 29;12(1):251.
3. Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties. Kanazawa S, Okada H, Hojo H, Ohba S, Iwata J, Komura M, Hikita A, Hoshi K. Sci Rep. 2021 Aug 4;11(1):15811.
4. M1-like macrophage contributes to chondrogenesis in vitro. Miyamoto Y, Kubota K, Asawa Y, Hoshi K, Hikita A. Sci Rep. 2021 Oct 29;11(1):21307.
5. Requirement of direct contact between chondrocytes and macrophages for the maturation of regenerative cartilage. Kanda K, Asawa Y, Inaki R, Fujihara Y, Hoshi K, Hikita A. Sci Rep. 2021 Nov 18;11(1):22476.
6. A new method of primary engineering of esophagus using orthotopic in-body tissue architecture.
Suzuki K, Komura M, Obana K, Komura H, Inaki R, Fujishiro J, Suzuki K, Nakayama Y. J Pediatr Surg. 2021 Jul;56(7):1186-1191.
7. Significant cases of central cusps, enamel pits, and oral fibromas in tuberous sclerosis

- complex. Taga T, Yonenaga K, Eno Y, Yasumitsu T, Hatano T, Matsuo A, Takato T. *Odontology*. 109(1) 279 - 283 2021
8. Association between the Mallampati score and maximal mouth opening in patients with obstructive sleep apnea. Yonenaga K, Taga H, Eno Y, Watanabe M, Matsuo A, Itai S, Ono S, Takato T. *Oral Science International* 18(2) 116-119 2021
 9. A comparative randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of miconazole mucoadhesive tablets and miconazole gel in the treatment of Oropharyngeal Candidiasis [Translated article]. Tsuyoshi Takato, Yoshimasa Kitagawa, Yoshiaki Kamikawa, Hiromitsu Kishimoto, Seiji Nakamura, Takahide Komori, Daichi Chikatsu, Yoshiyuki Mori, Hideki Tanzawa, Akira Katakura, Akihiro Kanekawa, Masahiro Umeda, Akinori Gomi, Kazumichi Yonenaga. *Medical Mycology Journal* 62(1) 11 - 19 2021
 10. Swallowing evaluation by the Kuchikara Taberu Balance Chart and videoendoscopic examination reveals that respiratory conditions, chewing, and position are strongly related to dysphagia. Tonosaki K, Yonenaga K, Ono S, Itai S, Oyama S, Mizuno T, Watanabe R, Hoshi K. *Odontology* 109(2) 448-454 2021
 11. Transcription Factor Hematopoietically Expressed Homeobox Protein (Hhex) Negatively Regulates Osteoclast Differentiation by Controlling Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors. Watanabe H, Okada H, Hirose J, Omata Y, Matsumoto T, Matsumoto M, Nakamura M, Saito T, Miyamoto T, Tanaka S. *JBMR Plus*. 2022 Feb 14;6(4):e10608.
 12. Inflammatory Arthritis and Bone Metabolism Regulated by Type 2 Innate and Adaptive Immunity. Omata Y, Frech M, Saito T, Schett G, Zaiss MM, Tanaka S. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 20;23(3):1104.
 13. Btn2a2 Regulates ILC2-T Cell Cross Talk in Type 2 Immune Responses. Frech M, Omata Y, Schmalzl A, Wirtz S, Taher L, Schett G, Zaiss MM, Sarter K. *Front Immunol*. 2022 Jan 25;13:757436.
 14. Regulation of osteoarthritis development by ADAM17/Tace in articular cartilage. Kaneko T, Horiuchi K, Chijimatsu R, Mori D, Nagata K, Omata Y, Yano F, Inui H, Moro T, Tanaka S, Saito T. *J Bone Miner Metab*. 2022 Mar;40(2):196-207.
 15. Lubricin Contributes to Homeostasis of Articular Cartilage by Modulating Differentiation of Superficial Zone Cells. Maenohara Y, Chijimatsu R, Tachibana N, Uehara K, Xuan F, Mori D, Murahashi Y, Nakamoto H, Oichi T, Chang SH, Matsumoto T, Omata Y, Yano F, Tanaka S, Saito T. *J Bone Miner Res*. 2021 Apr;36(4):792-802.
 16. Involvement of Transient Receptor Potential Vanilloid Channel 2 in the Induction of Lubricin and Suppression of Ectopic Endochondral Ossification in Mouse Articular Cartilage. Nakamoto H, Katanosaka Y, Chijimatsu R, Mori D, Xuan F, Yano F, Omata Y, Maenohara Y, Murahashi Y, Kawaguchi K, Yamagami R, Inui H, Taketomi S, Taniguchi Y, Kanagawa M, Naruse K, Tanaka S, Saito T. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1441-1450.

【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)。
2021 年 2 月 10 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 2021 {東京大学先端医療開発部門 (トランスレーショナル・リサーチセンター、22 世紀医療センター、医工連携部、臨床生命医工学連携研究機構、ティッシュ・エンジニアリング部、臨床研究推進センター、臨床研究ガバナンス部、企画戦略・推進室、早期・探索開発推進室、ゲノム医学研究支援センター) による共同主催}

2022 年 2 月 4 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 2022 {東京大学先端医療開発部門 (トランスレーショナル・リサーチセンター、22 世紀医療センター、医工連携部、臨床生命医工学連携研究機構、ティッシュ・エンジニアリング部、臨床研究推進センター、臨床研究ガバナンス部、企画戦略・推進室、早期・探索開発推進室、ゲノム医学研究支援センター) による共同主催}

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スシステムの開発

医学部附属病院 脳神経外科

大学院工学系研究科 機械工学専攻 光石研究室

脳神経外科手術を対象として、微細ロボティックスシステムの研究開発を行う。ロボットによる微細血管の吻合や顕微鏡画像処理による手術タスク自動認識を研究する。

・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・DDS療法の開発」プロジェクト

医学系研究科 臓器病態外科学 心臓外科/呼吸器外科

工学系研究科 総合研究機構

工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

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新規のドラッグデリバリーシステムの開発をめざす。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（特に、WOWエマルジョン、ナノミセル、陽荷電リポソーム、等）の構築を進めている。

・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。

・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。

研究業績（2021 年）

1. Hanada K, Hoshina K, Iwakiri T, Akai T, Miyahara K, Isaji T, Takayama T, Yamamoto S. A comparison of subjective clinical and objective judgement of abdominal aortic aneurysm morphology. *Int Angiol* 2021;40:138-142.
2. Okata S, Hoshina K, Miyahara K, Matsukura M, Akai T, Isaji T, Takayama T. High aneurysm wall enhancement values are associated with late sac shrinkage after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Medicine(Baltimore)* 2021 Jan 15;100:e24133.
3. Hoshina K, Kato M, Ishimaru S, Michihata N, Yasunaga H, Komori K; Japanese Committee for Stentgraft Management (JACSM). Impact of the urgency and the landing zone on rates of in-hospital death, stroke, and paraplegia following thoracic endovascular aortic repair in Japan. *J Vasc Surg* 2021; S0741-5214(21)00142-7
4. Matsuura S, Takayama T, Yuhn C, Oshima M, Shirasu T, Akai T, Isaji T, Hoshina K. Carotid stump pressure and contralateral internal carotid stenosis ratio during carotid endarterectomies: 1D-0D hemodynamic simulation of cerebral perfusion. *Ann Vasc Dis* 2021;14:39-45.
5. Hoshina K, Komori K, Kumamaru H, Shimizu H. The Outcomes of endovascular aneurysm repair in Japan in 2017: A Report from the Japanese Committee for Stentgraft Management. 2021;25;14:92-98.
6. Sugawara M, Hoshina K, Chigira M, Suzuki H, Daimon M, Takayama T, Ono Y, Yatomi Y. Usefulness of duplex ultrasonography to detect collagen sponge misplacement into the arterial lumen during the use of Angio-Seal: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2021;9: 2050313X211004818
7. Matsuura S, Takayama T, Oyama TG, Oyama K, Taguchi M, Endo T, Akai T, Isaji T, Hoshina K. A Radiation-crosslinked gelatin hydrogel that promotes tissue incorporation of an expanded polytetrafluoroethylene vascular graft in rats. *Biomolecules* 2021;11:1105.
8. Iida T, Murono K, Shiratori H, Nozawa H, Kawai K, Sasaki K, Emoto S, Kishikawa J, Ishii H, Yokoyama Y, Abe S, Nagai Y, Anzai H, Sonoda H, Takayama T, Hoshina K, Ishihara S. Impact of inferior mesenteric artery occlusion on the calibre of collateral arteries of the colon. *Anticancer Res* 2021; 41: 5189-5193.
9. Hoshina K, Komori K, Kumamaru H, Shimizu H. The outcomes of thoracic endovascular aortic repair in Japan in 2017: A report from the Japanese Committee for Stentgraft Management. *Ann Vasc Dis* 2021;14:281-288.

10. Mo M, Hirokawa M, Satokawa H, Yasugi T, Yamaki T, Ito T, Onozawa S, Kobata T, Shirasugi N, Shokoku S, Sugano N, Sugiyama S, Hoshina K, on behalf of guideline committee Japanese Society of Phlebology, Ogawa T, on behalf of guideline committee of endovenous treatment for varicose veins. Supplement of clinical practice guidelines for endovenous thermal ablation for varicose veins: Overuse for the inappropriate indication. *Ann Vasc Dis* 2021;14:323-327.
11. Horio K, Marinho MM, Harada K, Muto J, Nakatomi H, Saito N, Morita A, Watanabe E, Mitsusishi M. "The effects of Grid Size for Automatic Suture Thread, Detection with an Image Classifier", The 17th Asian Conference on, Computer Aided Surgery (ACCAS2021), pp.102-103, Online, December 10, 2021.
12. Arvind K, Chandel S, Shimizu A, Hasegawa K, Ito T. "Advancement of biomaterial-based postoperative adhesion barriers" *Macromolecular Bioscience*, 2021, 2000395 DOI:10.1002/mabi.202000395
13. 大木悠一朗、伊藤大知 「生体直交型反応を用いたインジェクタブルハイドロゲル」 *日本薬学会誌ファルマシア*, 2021, 57(11), 1025-1029
https://doi.org/10.14894/faruawpsj.57.11_1025
14. Yanagie H, Fujino T, Yanagawa M, Terao T, Imagawa T, Fujihara M, Morishita Y, Mizumachi R, Murata Y, Dewi N, Ono Y, Ikushima I, Seguchi K, Nagata M, Nonaka Y, Furuya Y, Hisa T, Nagasaki T, Arimori K, Nakashima T, Sugihara T, Kakimi K, Ono M, Nakajima J, Eriguchi M, Higashi S, Takahashi H.: Tumor Growth Suppression With Novel Intra-arterial Chemotherapy Using Epirubicin-entrapped Water-in-oil-in-water Emulsion *In Vivo*.. *In Vivo*. 2021 Jan-Feb;35(1):239-248. doi: 10.21873/invivo.12252. PMID: 33402470
15. Yanagie H, Yanagawa M, Morishita Y, Shinohara A, Dewi N, Nonaka Y, Furuya Y, Mizumachi R, Murata Y, Nakamura H, Suzuki M, Sakurai Y, Tanaka H, Masunaga S, Ono K, Sugihara T, Nashimoto M, Yamauchi H, Ono M, Nakajima J, Takahashi H.: Suppression of Tumor Growth in a Rabbit Hepatic Cancer Model by Boron Neutron Capture Therapy With Liposomal Boron Delivery Systems. *In Vivo*. 2021 Nov-Dec; 35(6): 3125-3135. doi: 10.21873/invivo.12607. PMID: 34697143

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、2型糖尿病のゲノムワイド関連解析（GWAS）を実施してきた。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バリエーションなど、2型糖尿病の発症と関連する遺伝子バリエーションを同定した。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、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の遺伝子領域を同定した（Nature 582, 240-245, 2020）。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。

疾患やバイオマーカーや服薬など220の健康・医療データと遺伝子との相関についてバイオバンク・ジャパン、英国バイオバンク、フィンランドのバイオバンク FinnGen のメタ解析において、詳細な遺伝子バリエーションとの相関を新たに同定した（Nature Genetics, 53, 1415-1424, 2021）。メタボロームデータなどへのプロジェクト解析により統計量を分解することで、ありふれた病気を構成するいくつかの健康・医療データを見出した。

国際連携による民族横断的2型糖尿病 GWAS データとして、英国バイオバンク、アジア人の2型糖尿病のバイオバンク AGEN T2D、欧米の2型糖尿病のバイオバンク DIAMANTE を追加し、糖尿病発症の予測精度を向上させた（Nature Genetics, 5, 560-572, 2021）。ゲノムワイド有意水準を満たす一塩基多型を用いて、2型糖尿病の遺伝的リスクスコア genetic risk score (GRS) を構築した。各民族集団特異的 GRS および民族横断的 GRS の予測精度を各民族集団において検証した結果、民族横断的 GRS の性能が最も良いことが確認された。閾値を緩めた Polygenic Risk Score (PRS) ではさらなる予測精度の向上が期待される。

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型糖尿病の症例について、糖尿病合併症のメタボローム解析を実施した。N-acetylneuraminic acid など糖尿病網膜症・腎症の発症に関わる5つの代謝産物を同定した。網膜症・腎症のバイオマーカーや治療薬・予防薬の創薬ターゲットとしての活用が期待される。

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、2,000例を超える全ゲノムシーケンスを実施し、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を進めている。

院内におけるがんや難病に関するゲノム診療部会合および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、オプトアウトを実施した。

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. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshihara S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y, FinnGen, Ito K, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, Palotie A, Rivas MA, Daly MJ, Matsuda K, Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021 Oct;53(10):1415-1424. doi: 10.1038/s41588-021-00931-x. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34594039.
2. Sone K, Toyohara Y, Taguchi A, Miyamoto Y, Tanikawa M, Uchino-Mori M, Iriyama T, Tsuruga T, Osuga Y. Application of artificial intelligence in gynecologic malignancies: A review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021, Aug; 47(8):2577-2585. doi: 10.1111/jog.14818. Epub 2021 May 10. PMID: 33973305.
3. Hosoe J, Kawashima-Sonoyama Y, Miya F, Kadowaki H, Suzuki K, Kato T, Matsuzawa F, Aikawa SI, Okada Y, Tsunoda T, Hanaki K, Kanzaki S, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Genotype-Structure-Phenotype Correlations of Disease-Associated IGF1R Variants and Similarities to Those of INSR

-
- Variants. Diabetes. 2021 Aug; 70(8):1874-1884. doi: 10.2337/db20-1145. Epub 2021 Jun 1. PMID:34074726.
4. Hosoe J, Suzuki K, Miya F, Kato T, Tsunoda T, Okada Y, Horikoshi M, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. Structural basis of ethnic-specific variants of PAX4 associated with type 2 diabetes. Hum Genome Var. 2021 Jul 5;8(1):25. doi: 10.1038/s41439-021-00156-8. PMID: 34226521; PMCID: PMC8257626.
 5. Imamura M, Takahashi A, Matsunami M, Horikoshi M, Iwata M, Araki SI, Toyoda M, Susarla G, Ahn J, Park KH, Kong J, Moon S, Sobrin L; International Diabetic Retinopathy and Genetics CONsortium (iDRAGON), Yamauchi T, Tobe K, Maegawa H, Kadowaki T, Maeda S. Genome-wide association studies identify two novel loci conferring susceptibility to diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. Hum Mol Genet. 2021 May 17;30(8):716-726. doi: 10.1093/hmg/ddab044. Erratum in: Hum Mol Genet. 2022 Jul 7;31(13):2294. PMID: 33607655; PMCID: PMC9022108.
 6. Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, Yu GZ, Rüeger S, Speidel L, Kim YJ, Horikoshi M, Mercader JM, Taliun D, Moon S, Kwak SH, Robertson NR, Rayner NW, Loh M, Kim BJ, Chiou J, Miguel-Escalada I, Della Briotta Parolo P, Lin K, Bragg F, Preuss MH, Takeuchi F, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. Nat Genet. 2022 May; 54(5):560-572. doi: 10.1038/s41588-022-01058-3. Epub 2022 May 12. PMID: 35551307; PMCID: PMC9179018.

臨床研究ガバナンス部

部長・特任教授

森谷純治

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。

監査室は、(1) 臨床試験・研究の監査の実施、(2) 外部監査機関に業務を委託した場合の一元管理、(3) 本院に対する外部機関による監査結果の一元管理、(4) 監査に関する教育研修及び指導に関する業務を行う。

2022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)、監査室について、職員2名(特任専門員、医療技術職員各1名)及び派遣職員1名(監査専門派遣1名)、臨床研究公正推進室について、職員2名(特任専門員1名、特任専門職員1名)の計7名である。

活動状況

企画・戦略推進室は、2021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、先端医療シーズ開発フォーラム開催協力等

監査室は、2021 年度に、以下の業務を実施した。

- 1) 監査の実施：計 8 件の監査を実施した（医師主導治験 6 件、特定臨床研究 2 件）。
- 2) 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。
- 3) 監査標準業務手順書の策定：監査標準業務手順書（Ver.3.0 2021/5/1 改訂）、業務の更なる標準化・効率化のため、試験ごとに作成する監査手順書テンプレートの新規作成 1 種、改訂 2 種、スタートアップミーティング資料のテンプレート化（フルパッケージ、簡易版各 1 種）、プロトコール記載案テンプレート化、外部委託契約書のテンプレート化、チェックリスト定型フォームの新規作成 2 種、既存のチェックリストのメンテナンスを実施した。
- 4) 臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム 監査担当者養成研修：監査担当者養成研修については、2021 年度も当部は当該研修のとりまとめ機関の役割を担い、9 月 2～3 日に初級編研修を東北大学と共催で、11 月 18～19 日に中級編研修を主催でそれぞれ開催した。

臨床研究公正推進室は、2021 年度に、以下の業務を実施した。

- 1) 信頼性保証関連情報の収集：信頼性保証関連情報等について、2021 年度は当部のホームページに計 16 件および計 6 件の院内へのメール配信を行った。

- 2) 臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する研修の実施：「利益相反の管理と臨床研究の信頼性確保に関する e-learning」を院内職員を対象に実施した（受講人数は Step1 が 1935 名、Step2 が 1888 名）。
- 3) 臨床研究の公正・適正な実施に向けた活動の推進：医師主導治験における不遵守対応を含めた病院としての QMS 活動支援を行う「常設リスク対応チーム」を、臨床研究推進センターと当部のメンバーにて構成し、当該チームによる特定の試験に対するパイロット運用の開始を決定した。臨床研究推進センター及び研究支援課と不適正事案の収集および報告プロセスの新しい取り組みを進めるにあたり、2021 年度は関係部署からのヒアリングによる現状の不適正事案の収集・報告フローの可視化を行い、現状の問題点、および改善点を抽出した。

高度心不全治療センター

准教授・センター長

波多野 将

副センター長

安藤 政彦

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

診療体制

当院では、高度心不全治療センターを設置する前より、循環器内科、心臓外科を中心に多くの重症心不全の治療を行ってきました。幅広い地域の大学病院および地域の中核的医療機関と連携し、心臓移植や補助人工心臓装着が必要な患者さんを受け入れており、これまでに体外式・植込型補助人工心臓の装着を400例以上に行い、心臓移植を国内最多となる186人に実施しています（2022年8月末現在）。さらに約250人の患者さんが当院を移植実施施設として待機しています。

高度心不全治療センターでは、循環器内科・心臓外科に加え、レシピエント移植コーディネーター、薬剤師、臨床工学技士、理学療法士などからなるハートチームで診療にあたっています。入院棟B5階に高度心不全治療センターの病棟があり、治療後の早期リハビリテーションの重要性を踏まえ、病棟内に心臓リハビリ専用のリハステーションも設けています。

診療内容

心臓移植

国内で心臓移植を実施できる施設は当院を含め10施設のみです。当院は2002年に心臓移植施設の認定を受け、これまでに行った心臓移植の件数は、最初に紹介しましたように国内最多です。

補助人工心臓（VAD）

当院では、国内で承認されている全てのVADを使用できるため、個々の患者さんの体格や心不全の状態に応じ、最も適した機種を使用することができます。また、Destination Therapyの実施可能施設として認められており、心臓移植の対象とならない患者さんでも一定の条件を満たせば植込型VADを装着することができます。

心不全に対する薬物療法

従来の心不全治療薬に加え、近年相次いで承認された治療薬まで、心不全治療薬の使用経験を豊富に有しています。

心アミロイドーシスに対するビンダケル導入

2019年に適応範囲が拡大されたタファミジスメグルミン（ビンダケル®）について、日本循環器学会により、精度の高い診断のもと適正な処方がなされるための施設要件、医師要件が定められています。当院はビンダケル処方施設・処方医の認定を受け、既に多くの経験を有しています。

ハートシート

自家骨格筋芽細胞をシート状にして心臓表面に移植するハートシートについて、治験段階から開発に参画してきました。2015年に保険収載されましたが、条件および期限付きの承認であり、市販後臨床試験において有効性や既存治療との優位性の確認を行うことになっています。当院も市販後

臨床試験に参加しています。

教育・研究

診療のほかにも、全国の医療施設から重症心不全診療の研修を受け入れており、心不全専門医、専門スタッフを育成する中心的な役割を担っています。研究にも力を入れており、多くの研究成果を発信しているほか、基礎研究と臨床の橋渡しを行うトランスレーショナルリサーチを推進しています。また、たくさんの心不全患者さんを診療しながら、個人ごとの違いを考慮した最適な予防や治療法（プレシジョン・メディシン）の確立にも努めています。

出版物等

1. Fujiwara T, Takeda N, Hara H, Ishii S, Numata G, Tokiwa H, Maemura S, Suzuki T, Takiguchi H, Kubota Y, Seo K, Sakata A, Nomura S, Hatano M, Ueda K, Harada M, Toko H, Takimoto E, Akazawa H, Nishimura S, Komuro I. Three-Dimensional Visualization of Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling in Mice.. *Circulation*. 2021;144(17):1452-1455.
2. Ide T, Kaku H, Matsushima S, Tohyama T, Enzan N, Funakoshi K, Sumita Y, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Tsuchihashi-Makaya M, Hatano M, Komuro I, Tsutsui H; JROADHF Investigators. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure From the Large-Scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF). *Circ J*. 2021;85(9):1438-1450.
3. Kaneko H, Kiriya H, Kamon T, Itoh H, Kodera S, Fujiu K, Daimon M, Morita H, Hatano M, Komuro I. Percutaneous Mitral Valve Intervention Using MitraClip for Functional Mitral Regurgitation and Heart Failure. *Int Heart J*. 2021;62(1):4-8.
4. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Tsuji M, Maki H, Ishida J, Ishii S, Narita K, Endo M, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Association between infectious event and de novo malignancy after heart transplantation. *Heart Vessels*. 2021;36(4):499-508.
5. Ishiwata J, Daimon M, Nakanishi K, Sugimoto T, Kawata T, Shinozaki T, Nakao T, Hirokawa M, Sawada N, Yoshida Y, Amiya E, Hatano M, Morita H, Yatomi Y, Komuro I. Combined evaluation of right ventricular function using echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3947-3956.
6. Bujo C, Amiya E, Hatano M, Ishida J, Tsuji M, Kakuda N, Narita K, Saito A, Yagi H, Ando M, Shimada S, Kimura M, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Long-Term renal function after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: A single center study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;37:100907.
7. Tsuji M, Amiya E, Bujo C, Hara T, Saito A, Minatsuki S, Maki H, Ishida J, Hosoya Y, Hatano M, Imai H, Nemoto M, Kagami Y, Endo M, Kimura M, Ando M, Shimada S, Kinoshita O, Ono M, Komuro I. Carbon Monoxide Diffusing Capacity Predicts Cardiac Readmission in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation in Japan. *ASAIO J*. 2021;67(10):1111-1118.
8. Goto K, Uehara M, Okamoto K, Takeda N, Morita H, Hatano M, Komuro I. The therapeutic dilemma of immunosuppressive drugs for refractory cardiac sarcoidosis in COVID-19 infection. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5577-5582.
9. Minatsuki S, Kiyosue A, Shimizu Y, Tanikawa I, Murasawa T, Hirose K, Saito A,

- Yagi H, Takeda N, Hatano M, Ando J, Komuro I. A Novel Technique of Balloon Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Total Occlusion Lesions. *CJC Open*. 2021; 3(12):1513-1515.
10. Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network. Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR). *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):28.
11. Dai Z, Uehara M, Amiya E, Hatano M, Komuro I. Acute cellular rejection after heart transplantation and its remission visualized by cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Case Rep*. 2021;5(3):ytab085.
12. Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Minatsuki S, Maki H, Inaba T, Hatano M, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y. Association of serum CCL20 levels with pulmonary vascular involvement and primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(5): 711-718.
13. Adachi Y, Kiyosue A, Ando J, Kawahara T, Kodera S, Minatsuki S, Kikuchi H, Inaba T, Kiriya H, Hirose K, Shinohara H, Saito A, Fujiwara T, Hara H, Ueda K, Sakakura K, Hatano M, Harada M, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Momomura SI, Fujita H, Komuro I. Factors associated with left ventricular reverse remodelling after percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Sci Rep*. 2021;11(1):239.
14. Minatsuki S, Takahara M, Kiyosue A, Kodera S, Hatano M, Ando J, Kohsaka S, Ishii H, Shinke T, Amano T, Ikari Y, Komuro I; J-SHD and J-PCI Investigators. Characteristics and in-hospital outcomes of patients undergoing balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a time-trend analysis from the Japanese nationwide registry. *Open Heart*. 2021;8(2):e001721.
15. Kakuda N, Amiya E, Hatano M, Maki H, Bujo C, Tsuji M, Narita K, Fujita K, Ishida J, Ono M, Komuro I. Case Report: A Case of Acute Cellular Rejection Due to Atopic Dermatitis Exacerbation 3 Years After Heart Transplantation. *Front Immunol*. 2021;12:630051.
16. Kadowaki H, Ishida J, Uehara M, Ishizuka M, Kiyosue A, Hatano M, Shimada S, Ono M, Akazawa H, Komuro I. Detection of Profound Myocardial Damage by Cardiac MRI in a Patient with Severe Cardiotoxicity Induced by Anti-HER2 Therapy. *Int Heart J*. 2021;62(6): 1436-1441.
17. 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*. 2021;100(4):1097-1100.
18. Hatano M, Jimba T, Fujiwara T, Tsuji M, Bujo C, Ishida J, Amiya E, Kinoshita O, Ono M. Late-onset right ventricular failure after continuous-flow left ventricular assist device implantation: case presentation and review of the literature. *Cardiol*. 2022; 80(2):110-115.

摂食嚥下センター

センター長・准教授

上羽 瑠美

副センター長

井口 はるひ（リハビリテーション科兼任）

兼岡 麻子（リハビリテーション部兼任）

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

沿革と組織の概要

摂食嚥下障害は、摂食や飲み込みに問題がある状態をいう。医療技術の進歩による救命率の向上や社会の高齢化により、子供から高齢者まで幅広い年齢層で、先天性疾患や脳卒中、難病、悪性腫瘍などによる摂食嚥下障害患者が増えてきた。これに対応すべく、2009年に東京大学医学部附属病院に、摂食嚥下にかかわる専門職で「摂食嚥下サポートチーム」を構成し、摂食嚥下障害患者への診療を行ってきた。より専門的かつ多角的に摂食嚥下障害の診療を提供するため、2021年4月に「摂食嚥下センター」を開設した。

耳鼻咽喉科・頭頸部外科、リハビリテーション科、口腔顎顔面外科・矯正歯科を中心に、老年病科、小児科、小児外科、脳神経内科など多くの診療科・部門と連携し、主に入院患者を対象に、摂食嚥下に関する検査や訓練、助言などを行っている。専任教員はセンター長・准教授1名で、副センター長の2名はリハビリテーション科・部との兼任である。連携している診療科・部門を挙げる。

- 1) 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
- 2) リハビリテーション科・部
- 3) 口腔顎顔面外科・矯正歯科
- 4) 老年病科
- 5) 小児科

- 6) 小児外科
- 7) 脳神経内科
- 8) 病態栄養治療センター
- 9) 看護部
- 10) 薬剤部

2ヶ月に1回、「摂食嚥下センター運営会議」を開催し、院内全体の摂食嚥下診療の改善や診療報酬対応、教育活動などを協議している。

診療

外来診療では、毎週火曜・木曜午前の耳鼻咽喉科・頭頸部外科の専門外来（気管食道外来）で摂食嚥下障害患者の診察を行っている。入院診療では、耳鼻咽喉科・頭頸部外科とリハビリテーション科・部が中心となって診療を行っている。毎週火曜日に嚥下カンファレンスを行い、様々な症例について多職種で協議している。

多角的な視点から患者の状態を評価し、個々の病態に応じた集学的かつ専門的治療およびリハビリテーションを提案・提供している。適応があれば手術治療（誤嚥防止手術、嚥下機能改善手術）を積極的に行い、嚥下機能改善手術後のリハビリテーションを入院中に集中的に行っている。

2021年に行った嚥下機能検査を以下に示す。

- ・ 嚥下造影検査 637件

- ・ 内視鏡下嚥下機能検査 575 件
- ・ 嚥下圧検査（高解像度内圧検査） 45 件
- ・ 嚥下 CT 9 件

教育

院内全体への教育活動を重視しており、E-learning を積極的に活用し、「摂食嚥下」についての理解を向上させるための取り組みを行っている。また希望する診療科や部署に対して個別に講習会を実施し、2021 年には約 6 割の病棟に対し、講義を行った。また、他部門からの講演依頼があれば、積極的に協力している。

学生教育として、耳鼻咽喉科・頭頸部外科及びリハビリテーション科の学生講義の一部を担当している。

研究

臨床研究に加えて、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) 嚥下機能から見た誤嚥防止手術に関する研究
- 2) 造影剤による肺障害に関する研究
- 3) VR システムを用いた嚥下機能解析
- 4) 神経筋疾患と食道運動に関する研究
- 5) 咽頭食道高解像度マノメトリーを用いた嚥下病態解析
- 6) 声帯麻痺・炎症モデルを用いた病態解析と予防・再生
- 7) 喉頭乳頭腫の遺伝子発現解析と新規治療法の開発
- 8) 新型コロナウイルスによる鼻粘膜障害と中枢神経系への影響
- 9) 頭頸部癌への化学放射線療法による嚥下障害に対する予防的リハビリテーションに関する研究
- 10) 食道がん術後に生じる嚥下障害の病態解明

- 11) ビッグデータを用いた嚥下障害患者の統計的解析
- 12) 頸椎手術による嚥下機能への影響に関する研究

出版物等

1. Kataoka T, Yoshida S, Ueha R. Clicking Sensation on Swallowing. *Jama Otolaryngol.* 147(8):762-3. 2021.
2. Koyama S, Kondo K, Ueha R, Kashiwadani H, Heinbockel T. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *International journal of molecular sciences.* 22(16). 2021.
3. Koyama S, Ueha R, Kondo K. Loss of Smell and Taste in Patients With Suspected COVID-19: Analyses of Patients' Reports on Social Media. *J Med Internet Res.* 23(4). 2021.
4. Masuda H, Ueha R, Sato T, Goto T, Koyama M, Yamauchi A, Kaneoka A, Suzuki S, Yamasoba T. Risk Factors for Aspiration Pneumonia After Receiving Liquid-Thickening Recommendations. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* doi: 10.1177/01945998211049114. 2021.
5. Mori E, Ueha R, Kondo K, Funada S, Shimmura H, Kanemoto K, Tanaka H, Nishijima H, Otori N, Yamasoba T, Kojima H. Squamous and Respiratory Metaplasia After Olfactory Mucosal Resection. *Front Neurosci.* 15:695653. 2021.
6. Nativ-Zeltzer N, Ueha R, Nachalon Y, Ma B, Pastenkos G, Swackhamer C, Bornhorst GM, Lefton-Greif MA, Anderson JD, Belafsky PC. Inflammatory Effects of Thickened Water on the Lungs in a Murine Model of Recurrent Aspiration.

-
- Laryngoscope. 131(6):1223-8. 2021.
7. Sato T, Ueha R, Goto T, Yamauchi A, Kondo K, Yamasoba T. Expression of ACE2 and TMPRSS2 Proteins in the Upper and Lower Aerodigestive Tracts of Rats: Implications on COVID 19 Infections. *Laryngoscope*. 131(3):E932-E9. 2021.
 8. Sekiguchi Koyama M, Ueha R, Goto T, Sato T, Tachibana A, Mizumoto Y, Nito T, Yamasoba T. Aspiration Prevention Surgery under Local Anesthesia for Palliative Care in Patients with Head and Neck Cancer: A Report of Two Cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 83(1):52-8. 2021.
 9. Sugaya T, Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Yamasoba T. Safety of surgical tracheostomy under continued anti-thrombotic therapy: A retrospective cohort study. *Clinical otolaryngology*. doi: 10.1111/coa.13861. 2021.
 10. Takeuchi M, Ahn J, Lee K, Takaki K, Ifukube T, Yabu K, Ueha R, Sekino M. Hands-free wearable electrolarynx using LPC residual waves and listening evaluation by laryngectomies. *Advanced Biomedical Engineering*. 11:68-75, 2021.
 11. Ueha R, Kondo K, Kagoya R, Shichino S, Shichino S, Yamasoba T. ACE2, TMPRSS2, and Furin expression in the nose and olfactory bulb in mice and humans. *Rhinology*. 59(1):105-9. 2021
 12. Ueha R, Sato T, Goto T, Koyama M, Yamauchi A, Mizukami A, Yamasoba T. Effects of Aspiration Prevention Surgery on the Dynamics of the Pharynx and Upper Esophageal Sphincter. *OTO Open*. 5(4): 2473974X211048505. 2021
 13. Ueha R, Sato T, Goto T, Yamauchi A, Nativ-Zeltzer N, Mitsui J, Belafsky PC, Yamasoba T. Esophageal Dysmotility is Common in Patients With Multiple System Atrophy. *Laryngoscope*. 131(4):832-8. 2021
 14. Uranaka T, Kashio A, Ueha R, Sato T, Bing H, Ying G, Kinoshita M, Kondo K, Yamasoba T. Expression of ACE2, TMPRSS2, and Furin in Mouse Ear Tissue, and the Implications for SARS-CoV-2 Infection. *Laryngoscope*. 131(6):E2013-E7. 2021.

免疫疾患治療センター

教授

助教授

神田 浩子

講師

助教

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

沿革と組織の概要

多くの免疫疾患では、一部の免疫細胞・反応が暴走しています。それを制御する薬剤、つまり、サイトカインや細胞表面分子を標的とする薬剤として、「生物学的製剤」が開発されました。本邦では、2003年、「生物学的製剤」として初めて、TNF阻害剤が、関節リウマチ（RA: Rheumatoid Arthritis）に導入されました。その効果は絶大で、治療のゴールだけでなく、治療アルゴリズム、診断のための分類基準の改訂など、RA診療にパラダイムシフトがもたらされました。現在、免疫担当細胞の特定分子を標的とした「低分子化合物」も加わり、これらの薬剤は「分子標的治療薬」と呼ばれ、次々開発されています。現在、「生物学的製剤」としては、TNF阻害剤8剤、IL-6阻害剤3剤、CTLA4-Ig1剤、IL-17阻害剤4剤、IL-12/23阻害剤1剤、IL-23阻害剤2剤、 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤2剤、IL-5阻害剤2剤、IL-4/13阻害剤1剤、抗IgE抗体1剤、IL-1阻害剤1剤、B細胞活性化阻害剤2剤、typeI IFN阻害剤1剤、補体活性化阻害剤2剤、胎児性FcR阻害剤1剤、「分子標的治療薬」としては、JAK阻害剤5剤、PDE4阻害剤1剤、認可されています。対象疾患は、RA、

若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、成人発症スチル病、脊椎関節炎、乾癬および乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、死神経性悸随縁、夜間発作性血色素尿症、キャッスルマン病などの免疫疾患のみならず、自己炎症性疾患、アトピー性皮膚炎へと拡大しております。これらの疾患に対し、分子標的治療薬は高い有効性を示すことから、副腎皮質ステロイドの長期的な投与の回避が期待されています。

分子標的治療薬が免疫疾患に対する治療の中心的な位置づけられてきた2017年、外来診察部門に「免疫疾患治療センター外来」が開設されました。その後、さらなる薬剤の増加と適応疾患の拡大により、2020年4月、当センターは、東京大学大学院医学系研究科の一講座として、認可されました。それと同時に、外来で院内全体の免疫疾患に対する点滴分子標的治療を集約的に提供する場として、「免疫疾患治療センター点滴部門」が、入院棟B12階に開設されました。当センター所属の科は、アレルギー・リウマチ内科、皮膚科、眼科、整形外科、消化器内科、大腸肛門外科、脳神経内科、血液内科の8科です。そして、3名の専属看護師、2名の薬剤師とともに、よりスムーズ

ズでより安全な分子標的治療を、外来で提供できるよう運営しております。また、2 か月 1 回、情報共有の場として「免疫疾患治療センター会議」を開き、新規薬剤のレジメン審議や問題点の改善を行っています。

分子標的治療薬の処方件数は、2017 年当時 550 件でしたが、2021 年は 2 倍以上の 1300 件で、皮下注製剤 65%、点滴注射製剤 30%、内服 5%となっています。今後、横断的センターとして、連携を深め、より安全な運営を目指していきたいと思っています。

診療

毎週月曜日午前に「免疫疾患治療センター外来」を設け、免疫疾患の診断から治療方針の相談、特に分子標的治療関連の相談の窓口外来を行っています。実際の治療は、各診療科の主治医制ですが、点滴治療に関しては、前述したように当センターで集約して行っております。

教育

外来スタッフに対する教育は、各疾患別の講義を定期的に施行しています。新規薬剤が導入された場合は、その薬剤関連の講義を追加施行します。医学部学生には、BSL を通じて教育をおこなっていきます。

研究

免疫疾患ごと、「分子標的治療薬」の有効性や安全性について、バイオマーカーの探索や診療情報をもとにした解析を行い、precision medicine 構築へとつながる研究を目指しています。

Yamamoto K, Fujio K. Decrease peripheral blood memory B cells are associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a case-control study. *Mod Rheumatol*. 2021; 31: 127-32

2. 神田浩子. 乾癬性関節炎・診断と治療における最新知見 臨床症状と診断 活動性評価. *日本臨床* 2021; 79: 534-539
3. 神田浩子. Jak 阻害薬による免疫介在性炎症性疾患の治療 関節リウマチに対する tofacitinib の安全性. *リウマチ科* 2021; 65: 494-501
4. 神田浩子. 腎疾患治療薬 update 腎疾患患者への薬の使い方 ループス腎炎 シクロスポリン. *腎と透析* 2021; 91: 143-6
5. 神田浩子. 急速進行性腎炎症候群・Up date IgA 血管炎 臨床と治療. *腎と透析* 2021; 91: 411-6
6. 神田浩子. 一般内科医に役立つ抗リウマチ薬の最新知識 各治療薬の使い方 メトトレキサート(乾癬性関節炎). *診断と治療* 2021; 109: 1641-5

出版物等

1. Shimizu T, Nagafuchi Y, Harada H, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Hanata N, Tateishi S, Kanda H, Sumitomo S, Soda H,

地域医療連携センター

准教授（部長）

住谷昌彦（兼任）

助教

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

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。

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

入澤裕子、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ないが、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、相談員として看護師 3 名の体制です。相談は相談員が対応します。

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。

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

特任助教

谷口 香織

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

研究方針と研究内容

本研究室は、種々の疾患の発症増悪のメカニズムの探究と、それに関連する生命現象の生理的な解明を主眼とし研究を行う。遺伝子ノックアウトやトランスジェニックマウスの手法を用いた生体における遺伝子操作の豊富な技術的背景に基づき、各々の対象疾患に対して、可能な限り vivo での解析を行う。したがって、最終的には、研究成果を新しい治療法の開発、検討にも結び付けて行く方針である。未知の病態や生理現象の探究解明に挑むという立場から、研究分野や戦略、技術において、ある特定の領域に限定することはず、多くの研究室とコラボレーションしながら幅広く研究を行う。これは、基礎医学、臨床医学、および工学の総合科学をめざす疾患生命工学センターの趣旨に準ずるものである。また、研究対象とする分子は、なるべく自分たちでクローニングした新しい遺伝子、蛋白質とし、既知の現象の detail の探究ではなく、novel insights の発見を主眼とする。現在は主に下記に示すプロジェクトを中心に研究を行う。

様々な現代病のマスタースイッチ AIM (apoptosis inhibitor of macrophage)

生活習慣や食環境などが急速に変化している現代社会において、肥満、糖尿病、動脈硬化を中心としたメタボリックシンドローム・生活習慣病を始め、脂肪肝から NASH や肝臓病、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。以上のことから、上記研究は、令和元年度に、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トタイプ (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。また AMED 課題については、令和 2-3 年度「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する研究)」にも採択され、ウイルス感染症に対する食細胞機構を用いた治療法開発の研究も進めている。

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ます。したがって、学生の間に来る限り広範囲な技術を習得し、ポスト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ます。また、平成 18 年に研究室を開設以来、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ます。さらに、国内外の大学との合同ミーティングを定期的に開催し、お互いの研究成果についての情報交換や多角的な議論を通して、研究の発展を模索するとともに、学生による研究発表・議論、及び

研究者との交流の場を設けている。本年度はコロナ禍による事情を鑑み、開催を見合わせた。

主な出版物

1. Hasegawa H, Mizoguchi I, Orii N, Inoue S, Katahira Y, Yoneto T, Xu M, Miyazaki T & Yoshimoto T. IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible novel heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development. *Sci. Rep.* 11, 5266 (2021).
2. Lee J Y, Arumugarajah S, Lian D, Maehara N, Haig A R, Suri R S, Miyazaki T, & Gunaratna L. Recombinant Apoptosis Inhibitor of Macrophage Protein Reduces Delayed Graft Function in a Murine Model of Kidney Transplantation. *PloS One.* 16, e0249838 (2021).
3. Maehara N, Taniguchi K, Okuno A, Ando H, Hirota A, Li Z, Wang C-T, Arai S, & Miyazaki T. AIM/CD5L attenuates DAMPs in the injured brain and thereby ameliorates ischemic stroke. *Cell Rep.* 36, 109693 (2021).
4. Wang C-T, Tezuka T, Takeda N, Araki K, Arai S, & Miyazaki T. High salt exacerbates acute kidney injury by disturbing the activation of CD5L/apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) protein. *PloS One.* 16, e0260449 (2021).
5. 新井 郷子, 宮崎 徹 ペットと腎臓病 猫の腎不全の治療, 腎臓, 43:27-32, 2021

構造生理学部門

教授

河西春郎

講師

柳下 祥

助教

飯野祐介

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。

令和 3 年 4 月の当部門のメンバーは、河西春郎教授、柳下祥講師、飯野祐介助教、澤田健 MD 研究者育成コース助教、Hasan UCAR 特任研究員、田尻美緒 特任研究員、守本祐一 特任研究員、久米秀明（D4）、岡崎斉（D2）、近江秀文（M2）、研究支援員として倉林亜里沙、藤井静花、坂田由紀、

浅海政康、藤波千恵、阿部昭子、槐由美子の 17 名である。

教 育

令和 3 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（柳下）を担当し、学生実習の内分泌を担当した（柳下）。フリークオーターはパンデミックの為に受け入れできなかった。医学修士授業でヒト機能（河西）、シナプス生物学（柳下）を担当した。河西は定年に際し、令和 4 年 3 月 3 日に最終講義を行なった。

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

脳のシナプスの70% (興奮性シナプスの90%) は、樹状突起スパインというトゲ構造に形成されます。スパインは反復刺激を受けると頭部体積を拡張する増大運動を行い、その結果として長期的なグルタミン酸の感受性の増大が起き、長期記憶を形成していくことを我々は見いだしています。しかし、シナプスが増大運動する時は、必然的に軸索終末を押します。軸索終末は、開口放出という力学的な機構で伝達物質放出を行っており、押されることの影響を調べることは懸案でした (文献8)。

シナプスの性質は通常、たくさんのシナプスの集合として測定されます。しかし、シナプスの運動性を見る場合には、一個一個に分離して観察しなければなりません。我々は、単一シナプス後部スパインの運動性を調べる2光子アンケイジング法を開発し、使用してきました。今回はこれに加えて、シナプス前部終末の光刺激 (CsChrimsonR)、グルタミン酸放出の蛍光測定 (iGluSnFR)、そして、放出を起こす SNARE 蛋白質の会合を検出 (iSLIM) するなど光を使った刺激・測定技術を用いて、単一スパイン増大の効果を単一シナプス前終末で調べました。この結果、スパインで押された軸索終末部位で SNARE 蛋白質の会合が起き、グルタミン酸放出が促進することが見いだされました。この効果は即時に起き、また、20-30 分持続しました。実際、スパインの代わりにガラス電極で押しても、同じことが起きました。ショ糖による浸透圧増大 (20 mM) でも同様の現象が起き、これから増大は 0.5kg/cm^2 という圧力で筋肉の張

力とほぼ同じでした。即ち、シナプス内ではスパインは筋肉並みの力で軸索を押し、軸索はその圧を感知して機能的に応答していることがわかりました。ちなみに、この圧感覚では抹消軸索終末の圧受容機構は用いられていませんでした。この力のお陰で、スパインの学習的变化を軸索側が速く読み出してより短期的な記憶の保持に使われていると考えられます。一方、スパイン増大自身は長期的な記憶の保持に使われますが、この際のグルタミン酸受容体の集積はそれほど速くありません。短期的と長期的で記憶の保持がシナプスの後ろと前に分かれており、脳では異なった記憶媒体に保存される様です。これらに関する詳細は、今後の研究を待つことになります。いずれにせよ、神経細胞はスパインシナプスで化学伝達をするだけでなく力学的伝達をして2つの記憶媒体間の情報を力で受け渡している描像が生まれました。

通常、脳は電気化学的な機械とされています。そうするとシリコンでできた人工知能も脳と同じことができるのではないかと考えがちですが、脳の神経細胞は大事な学習記憶のところで細胞運動により力学的に繋がっており、その複雑精巧なダイナミズムを模倣することは、シリコンではできません。我々の体の運動能力や得意技が人ごとに異なるのと同じことが、脳のシナプスで起き脳の機能を決めているでしょう。スパインシナプスには、精神疾患に関係する分子がたくさん集まっており、それらの大部分はシナプスの運動性に関係します。例えば、統合失調症ではシナプシンというシナプス前部蛋白質が減少していることが人間で知られていますが、この分子はシナプス小胞の集積と関係し、軸索圧効果に関連する可能性が高いです。今回、シナプスの力が初めて測定され、その前部終末への効果がわかりました。今回の発見により、たくさんの機能分子がどのようにシナプス運動やその受容を変え、精神過程に関わるのかについて理解が深まっていくでしょう。今後は、

このシナプスの圧機構の分子基盤をさらに明らかにし、一方、それに介入する薬やその他の方法を探していくことが重要になります（文献 8,12）。

2) シナプス後部スパインに関する研究

統合失調症では神経伝達物質のドーパミンが過剰になると妄想・幻覚などの症状を生み、D2 受容体を抗精神病薬が遮断すると症状が改善することが知られています。このように D2 受容体は脳機能において重要な役割を担いますが、具体的にどのようにシナプス機能や行動を制御しているのかは未解明でした（文献 1）。

ドーパミン神経が強く投射する領域である側坐核にはドーパミン 1 型受容体（D1 受容体）を発現する神経細胞群（D1 細胞）と D2 受容体を発現する細胞群（D2 細胞）が半数ずつ存在します。報酬による条件づけ学習において予想外の報酬が与えられると、定常状態から一過性にドーパミン濃度が上昇します。これにより音などの条件刺激（CS）と水などの報酬（無条件刺激, US）を連合させる古典的条件づけ学習が生じます。この結果、学習前は反応を起こさなかった CS から動物は報酬を予測し、条件反射が起きるなど、CS が高い価値情報を持つようになります。当研究室では以前、ドーパミンの一過性上昇を D1 細胞のスパインが検出し頭部増大を起こすことが、報酬による条件づけ学習を制御する基盤となることを報告しました。一方、ドーパミン濃度は予想外に報酬が来ないと一過性に濃度が低下することが知られています。このドーパミンの一過性低下を D2 受容体が検出することが予想されていましたが、その実態の検証は電気刺激法などの古典的な実験手法では困難でした。

しかし、光遺伝学の登場によりドーパミン濃度を脳スライス上で厳密にコントロールすることが可能になりました。この方法と当研究室で開発したグルタミン酸 2 光子アンケーシングを組み合わ

せることで、単一スパインレベルで D2 受容体がドーパミン濃度変化によりシナプス機能を制御する機序の研究が可能になりました。また、このようなシナプスレベルのドーパミン検出機序が実際の学習行動とどのように関係するのかについても光遺伝学（ドーパミン光操作）や高感度の神経活動センサーと光ファイバーを介した蛍光検出（ドーパミン光測定）を組み合わせることで検証可能になりました。そこで、光による神経活動の操作・観察技術を駆使し、脳スライスと学習行動の両方を調べることで、D2 受容体機能の謎に迫りました。

出版物等

1. Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, Tajiri, M., K., Ishii, S., Kasai, H.* & Yagishita, S.* (2020) Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature* 579: 555-560.
2. Seaton, G., Hodges, G., de Haan, A., Grewal, A., Pandey, A., Kasai, K. & Fox, K. (2020) Dual-component structural plasticity mediated by alphaCaMKII γ autophosphorylation on basal dendrites of cortical layer 2/3 neurones. *J. Neurosci.*, 40:2228-2245.
3. Lee, S., Kume, H., Urakubo, H., Kasai, H., Ishii, S. (2020) Multi-scale U-net for Two-Photon Microscopy Image Denoising and Restoration in Neural Networks. *Neural Networks* 125:92-103.
4. Ishii, S., Lee, Sehyung, Urakubo, H., Kume, H., Kasai, H. (2020) Generative and discriminative model-based approaches to microscopic image restoration and segmentation. *Microscopy* 69, 79-91.
5. Fujita, Y., Yagishita, S., Kasai, H., Ishii, S. (2020) Computational Characteristics of the Striatal Dopamine System Described by Reinforcement Learning With Fast Generalization. *Frontier in Computational*

- Neuroscience, 22 July, 2020. DOI: 10.3389/fncom.2020.00066
6. Urakubo, H., Yagishita, S., Kasai, H., & Ishii, S. (2020) Signaling models for dopamine-dependent temporal contiguity in striatal synaptic plasticity. *PLoS Computational Biology*, July 23, 2020.
 7. Hao Wang, Kouichi Mizuno, Noriko Takahashi, Eri Kobayashi, Jun Shirakawa, Yasuo Terauchi, Haruo Kasai, Katsuhide Okunishi, Tetsuro Izumi (2020) Melanophilin Accelerates Insulin Granule Fusion Without Predocking to the Plasma Membrane, *Diabetes* 69:2655-2666.
 8. Ucar, H., Morimoto, Y., Watanabe, S., Noguchi, J., Iino, Y., Yagishita, S., Takahashi, N. & Kasai, H. (2021). Mechanical actions of dendritic-spine enlargement on presynaptic exocytosis. *Nature* 600: 686-689.
 9. Kasai, H., Ziv, N. E., Okazaki, H., Yagishita, S. & Toyoizumi, T. (2021) Spine dynamics in the brain, mental disorders and artificial neural networks. *Nature Reviews Neuroscience* 22: 407-422.
 10. Shimizu, G., Yoshida, K., Kasai, H. & Toyoizumi, T. (2021) Computational Roles of Intrinsic Synaptic Dynamics, *Current Opinions in Neuroscience* 70:34-42.
 11. Urakubo, H., Yagishita, S., Kasai, H., Kubota, Y. & Ishii, S. (2021) Molecular concentrations required for dopamine dip-detection in D2 striatal-projection neurons. *PLoS Computational Biology* 17:e1009364.
 12. Kasai, H. & Ucar, H. (2021) Forceful synapses reveal mechanical interactions in the brain. *Nature* online 24 November 2021. DOI:10.1038/d41586-021-03516-0.

医療材料・機器工学部門

教授

伊藤大知

准教授

原田香奈子

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

伊藤教授は、工学系研究科・化学システム工学専攻およびバイオエンジニアリング専攻においては、生体システム工学、分離工学 I、バイオテクノロジー II, Basic Biolgy, 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。

原田准教授は、工学系研究科・機械工学専攻およびバイオエンジニアリング専攻においては、Bioengineering exercise for social implementation 1・2, 工学コンピテンシーIII – サマーキャンプ-, 工学コンピテンシーI –PBL-, Basic Biolgy , Overview of mechano bioengineering, 臨床バイオメカニクスをそれ

ぞれ講義している。医学系研究科において、医用機器工学に関連する講義を行っている。研究成果に関しては積極的な学会発表、論文報告を行えるよう指導体制を整えている。

研 究

伊藤教授を中心に、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・膵液瘻防止材・食道狭窄防止材料・膵島再生や骨再生の足場材料への応用に関する研究を、附属病院と連

携しながら進めている。

微粒子を用いた、人工酸素運搬体、肝硬変治療・強皮症治療に関する研究を、研究附属病院と連携しながら進めている。

また原田准教授を中心に、機械工学を基礎とした医療機器に関する研究開発を進めている。特に、手術手技評価、手術支援ロボット、理化学実験支援ロボットの研究開発を行っている。

1. 手術手技評価

手術手技を定量化することを目的としたデータ解析を行っている。顕微鏡画像の画像処理によって縫合糸を自動で検出するなどの技術開発を行った。

2. 手術支援ロボット

小児外科、脳外科、眼科などの支援を対象として、手術支援ロボットの研究を行っている。特にツール同士やツールと患者の自動衝突回避やツールの先端位置の誘導などのアルゴリズムを開発した。

3. 理化学実験支援ロボット

マウスに対する処置などをロボットで支援するための研究開発を行っており、プラットフォームを開発した。特に数理研究者やAI研究者、ロボット研究者、そして科学者との共同研究として実施している。

出版物等

- (1) Y. Oki, K. Harano, Y. Hara, Y. Sasajima, R. Sasaki, T. Ito, M. Fujishiro, T. Ito "Cationic surface charge effect on proliferation and protein production of human dental pulp stem cells cultured on diethylaminoethyl-modified cellulose porous beads" *Biochemical Engineering Journal*, 2021, 176, 108217
- (2) K. Yamaguchi, O. Hiraike, H. Iwaki, K. Matsumiya, N. Nakamura, K. Sone, S. Ohta, Y. Osuga, T. Ito "Intraperitoneal administration of cisplatin-loaded nanogel through a hybrid system containing alginic acid-based nanogel and in situ cross-linkable hydrogel for peritoneal dissemination of ovarian cancer" *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18, 4090-4098
- (3) X. Fu, S. Ohta, T. Kawakatsu, M. Kamihira, Y. Sakai, T. Ito "Bioinspired perfluorocarbon-based oxygen carriers with concave shape and deformable shell" *Advanced Materials Technologies*, 2021, 2100573
- (4) A.K.S. Chandel, A. Shimizu, K. Hasegawa, T. Ito "Advancement of biomaterial-based postoperative adhesion barriers" *Macromolecular Bioscience*, 2021, 2000395
- (5) M. Okawa, M. Sakoda, S. Ohta, K. Hasegawa, Y. Yatomi, and T. Ito "The balance between the hemostatic effect and immune response of hyaluronan conjugated with different chain lengths of inorganic polyphosphate", *Biomacromolecules*, 2020, 21(7), 2694-2704
- (6) A. Huauilmé, D. Sarikaya, K. Le Mut, F. Despinoy, Y. Long, Q. Dou, CB. Chng, W. Lin, S. Kondo, L. Bravo-Sánchez, P. Arbeláez, W. Reiter, M. Mitsuishi, K. Harada, P. Jannin, "Micro-surgical anastomose workflow recognition challenge report", *Comput. Methods Programs Biomed.* 2021, 212: 106452.
- (7) SA. Heredia Perez, MM. Marinho, K. Harada, M. Mitsuishi, "The effects of different levels of realism on the training of CNNs with only synthetic images for the semantic segmentation of robotic instruments in a head phantom", *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2020, 15(8):1257-1265.
- (8) MM. Marinho, H. Ishida, K. Harada, K. Deie, M. Mitsuishi, "Virtual Fixture Assistance for Suturing in Robot-Aided Pediatric Endoscopic Surgery", *IEEE Robot Autom Lett*, 2020, 5.2: 524-531.

-
- (9) A. Nakazawa, K. Harada, M. Mitsuishi, P. Jannin, “Real-time surgical needle detection using region-based convolutional neural networks”, *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2020, 15:41-47.

臨床医工学部門

教授

鄭 雄一

准教授

北條 宏徳

助教

岡田 寛之

ホームページ <https://gel.tokyo/med/>
<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・性質が決まります。このとき、エピゲノムは遺伝子発現のメインスイッチとして、

塩基配列依存性にゲノムへ結合する転写因子は発現量を調節するボリュームとして働くと考えられます。

そこで、当部門では、エピゲノム動態と転写因子のゲノム標的に着目することで、遺伝子転写機構の観点から、骨格（骨・軟骨）発生過程における細胞運命決定・分化・成熟のメカニズムを明らかにし、骨格組織再生・修復療法につなげる基礎的知見を集積することを目指しています。このとき、「生体内・細胞内で実際に起こっていることをあるがままに、網羅的・俯瞰的に観察」し、取得したデータに基づいて前向きに仮説を構築し、検証することを主眼としています。この方針のもと、次世代シーケンサーを駆使して、遺伝子発現とエピゲノム状態・転写因子結合領域に関するゲノムワイドデータを取得し、バイオインフォマティクスの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; *Bone.* 137:115458, 2020; *Nat Commun.* 12(1):6271, 2021)。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; *Regen Ther.* 14:19-31, 2020）。また、本方法を活用して、ヒト骨発生機序の研究を進めています（*Stem Cell Reports*. 15(1):125-139, 2020）。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。

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、高分子ナノミセルを核酸キャリアとして用いたプラスミド送達による骨再生療法（*Molecular Therapy* 15:1655, 2007）や mRNA 送達による軟骨変性の進行抑制治療（*Scientific*

Reports 6:18743, 2016) にも取り組んでいます。

骨・軟骨分化をハイスループットに検出する細胞センサー (*Biochemical and Biophysical Research Communications* 376:375, 2008; *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 28:627, 2010) を用いた化合物ライブラリーのスクリーニングにより、骨形成や軟骨形成を誘導する新しい低分子化合物の同定を進めています (*Biochemical and Biophysical Research Communications* 357:854, 2007; *Annals of Rheumatic Diseases* 72:748, 2013)。

④ 高機能・高生体適合性バイオマテリアルと組織再生シグナルの知見に基づいた、組織再生を誘導するインプラントデバイスの開発

高齢化社会を迎えた現代において、種々の疾患によって生じた運動器における組織欠損の治療は健康寿命の延伸につながる重要な課題の一つです。低侵襲であり、かつ機能的にも審美的にも罹患前と同等の状態を取り戻す再建法の開発は、高齢化社会における喫緊の課題の一つといえます。組織欠損に対する治療法としては、患者自身の健常部位から採取した組織の移植による再建（自家組織移植）がこれまでに広く行われてきましたが、組織採取部位への侵襲による術後疼痛や審美障害がしばしば問題となっております。一方、生体材料を用いた再建は組織採取に伴う侵襲を回避できますが、自家組織移植に比較して組織を誘導する能力（組織誘導能）では劣ることが問題点として挙げられます。

近年の幹細胞生物学の進歩により、組織・器官・臓器の形成や再生に関わるシグナルネットワークは急速に解明されつつあり、シグナル因子を標的細胞に送達する方法も開発が進んでいます。上記①や③で述べたように、当部門でも精力的にこの点について取り組んでいます。また、三次元プリンター等の登場で、足場素材の三次元形状制御技

術が急速に発展しています。当部門でも、生体材料の形状を制御することで、従来の組織修復用生体材料が抱える問題点を解決するべく、研究を行っています。三次元プリンターを用いて作製するオーダーメイドリン酸カルシウム人工骨（CTbone）を開発し、東京大学医学部附属病院口腔顎顔面外科とともに臨床応用に取り組んでいます (*Journal of Artificial Organs* 9:234, 2006; *Journal of Artificial Organs* 12:200, 2009; *Regenerative Therapy* 5:1, 2016)。また、射出成型技術により、外形 1 mm のテトラポッド形状に成型されたリン酸カルシウム微小人工骨や、レーザー焼結法で作製したテーラーメイドチタンメッシュを開発し、その骨再生医療への応用に取り組んでいます (*Acta Biomaterialia* 8:2340, 2012; *Biomaterials* 35:3229, 2014)。

しかし、これらの要素単独では臨床的組織再生を実現するには不十分であり、両者を統合するインターフェースとなるユニットの開発が不可欠です。この統合インターフェースの候補としては、シグナル因子を保持して足場素材への空間的配置を可能にし、かつ、望みの時間に分解してシグナル因子を標的細胞に最適タイミングで届けられ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; *Phys Rev Lett.* 125(26):267801, 2020; *RSC Advances* 11, 23637, 2021)。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. Wang JS, Kamath T, Mazur CM, Mirzamohammadi F, Rotter D, Hojo H, Castro CD, Tokavanich N, Patel R, Govea N, Enishi T, Wu Y, da Silva Martins J, Bruce M, Brooks DJ, Buxsein ML, Tokarz D, Lin CP, Abdul A, Macosko EZ, Fisaletti M, Munns CF, Ryder P, Kost-Alimova M, Byrne P, Cimini B, Fujiwara M, Kronenberg HM, Wein MN. Control of osteocyte dendrite formation by Sp7 and its target gene osteocrin. *Nat Commun.* 12(1):6271, 2021
2. Yamada D, Nakamura M, Takao T, Takihira S, Yoshida A, Kawai S, Miura A, Ming L, Yoshitomi H, Gozu M, Okamoto K, Hojo H, Kusaka N, Iwai R, Nakata E, Ozaki T, Toguchida J, Takarada T. Induction and expansion of human PRRX1 + limb-bud-like mesenchymal cells from pluripotent stem cells. *Nat Biomed Eng.* 5(8):926-940, 2021
3. Kanazawa S, Okada H, Hojo H, Ohba S, Iwata J, Komura M, Hikita A, Hoshi K. Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties. *Sci Rep.* 11(1):15811, 2021
4. Fujiyabu T, Sakai T, Kudo R, Yoshikawa Y, Katashima T, Chung UI, and Sakumichi N. Temperature Dependence of Polymer Network Diffusion. *Physical Review Letters* 127, 237801, 2021
5. Ishikawa S, Kamata H, Chung UI, Saka T. On-demand retrieval of cells three-dimensionally seeded in injectable thioester-based hydrogels. *RSC Advances* 11, 23637, 2021
6. Yoshikawa Y, Sakumichi N, Chung UI, and Sakai T. Negative Energy Elasticity in a Rubberlike Gel. *Physical Review X* 11, 11045, 2021
7. Tang J, Katashima T, Li X, Mitsukami Y, Yokoyama Y, Chung UI, Shibayama M, Sakai T. Effect of Nonlinear Elasticity on the Swelling Behaviors of Highly Swollen Polyelectrolyte Gels. *Gels* 7, 25, 2021

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階から臨床研究棟Aに研究室を移動した。2022年度現在、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4名、大学院修士課程学生2名、外部研究生4名、研究補助員1名など合わせて17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、脂質代謝の変容に関わる疾患の診断・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、環境に纏わる多岐にわたるテーマを長年研究している。

本年度は、ダイオキシン受容体として有名なアールハイドロカーボン受容体 (Ahr) の研究を行っている。Ahr はダイオキシン毒性を引き出すリガンド依存的転写因子であるが、免疫系の細胞、特にヘルパーT 細胞の分化制御を行っている。Ahr 遺伝子のノックアウトマウス (AhrKO) では、古くから脾臓細胞の減少等、免疫系の異常が起ることが知られていた。大迫は東京理科大学のSPF 動物施設で AhrKO の繁殖を行っていたが、偶然にも新しい表現型(炎症性腸疾患)を発見し、その病態発現機構について解析を行った。また、民間企業との共同研究により、Ahr が関与していることが明らかとなった、乾癬などの皮膚炎症研究をスタートしている。

研究成果

1. 脂質による健康環境整備機構の解明

本グループは、脂質代謝のボトルネック酵素であるホスホリパーゼ 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 がリポタンパク質のリン脂質代謝を介して肥満の調節に関わること (Sato et al, *Cell Metab* 2014)、脂肪組織の M2 マクロファージに発現している sPLA₂-IID が ω 3 脂肪酸 (EPA, DHA) の遊離を介して白色脂肪細胞のベージュ化を促進し、肥満の抑制に関わること (Sato et al, *Cell Reports* 2020) を報告した。新たに、寒冷に伴い褐色脂肪細胞及びベージュ脂肪細胞に発現誘導される PLA₂ として sPLA₂-IIE を同定した。sPLA₂-IIE 欠損マウスの褐色脂肪組織では高度不飽和脂肪酸が減少し、寒冷暴露による脂肪細胞のベージュ化

と熱産生が抑制された。

細胞内酵素 PNPLA7 (リゾホスホリパーゼ) 及び PNPLA8 (ホスホリパーゼ A_{1/2}) の欠損マウスは、成長不良・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見出した。PNPLA7 及び PNPLA8 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明らかとなった。本研究で発見した肝臓の PNPLA8-PNPLA7 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(投稿中)。一方、PNPLA7 の骨格筋特異的欠損マウスはサルコペニア様の症状を示すことを見出し、リン脂質代謝の変容と筋機能低下の関連について解析を進めている。

2) 皮膚疾患

これまでに、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 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に関わること (Hirabayashi et al, *Nat Commun* 2017) を報告した。cPLA₂e は表皮ケラチノサイトに分布し、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 *snr*-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、抗炎症性脂質である *N*-アシルエタノールアミン (NAE) の生成に関わることを明らかにした (Liang et al,

FASEB J 2022)。さらに、cPLA₂ε 欠損マウスの全身組織のリピドミクスの結果、本酵素は皮膚以外に骨格筋と胃の NAE 産生に関わることがわかった (Murakami et al, *Biochem Pharm* 2022)。

表皮ケラチノサイトの分化に伴い誘導される sPLA₂-III は、皮膚の適応修復に関わるプロスタグランジン (PGE₂, PGF_{2α}) の産生に関わること、皮膚特異的に sPLA₂-III もしくは PGE₂, PGF_{2α} 受容体 (EP4, FP) を欠損させると、角質の創傷治癒が遅延して皮膚バリアが乱れ、2 型免疫の亢進と掻痒行動の増加を伴うアトピー性皮膚炎、さらには気管支喘息 (アレルギーマーチ) が増悪することを見出した。加えて、sPLA₂-III 欠損マウスでは皮膚細菌叢が乱れていることが判明し、アトピー病態との関連を解析中である (投稿準備中)。

3) 免疫アレルギー疾患

これまでに、アレルギーの中心的役割を担うマスト細胞を中心に、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い、sPLA₂-III-PGD₂ 経路がマスト細胞の成熟 (Taketomi et al, *Nat Immunol* 2013; Taketomi et al, *Cells* 2021)、PAFAH2-ω3 エポキシド経路がマスト細胞活性化の最適化 (Shimanaka et al, *Nat Med* 2017) に関わることを報告した。さらに、sPLA₂-III の下流で機能する新たな脂質メディエーターとして LPA を同定し、ストロマ線維芽細胞の LPA₁ 受容体が PGD₂ と協調してマスト細胞の成熟を促進することが明らかとなった (投稿準備中)。

naïve T から Th17 細胞の分化に伴い発現誘導される PLA₂ として sPLA₂-XIIIA を同定した。sPLA₂-XIIIA 欠損マウスでは Th17 細胞と γδT 細胞が減少し、乾癬や関節炎の軽減が見られた。さらに、sPLA₂-XIIIA の下流で動員され Th17 応答の誘導に関わる脂質メディエーターを同定し、その作用機序の解明を進めている。

4) 腸内細菌叢

BALB/c マウスにおいて sPLA₂-IIA は小腸に限

局発現しているにもかかわらず、欠損マウスでは皮膚がんの軽減や乾癬の増悪が認められた。sPLA₂-IIA 欠損マウスでは腸内細菌叢が乱れており、このため免疫系や血中代謝物に変容をきたし、遠隔組織である皮膚の病態が間接的に影響を受けることがわかった。sPLA₂-IIA 欠損マウスを野生型マウスと同居飼育するか、よりクリーンな飼育環境下におくと、皮膚の表現型は消失した (Miki et al, *JCI Insight*, 2022)。また、sPLA₂-IIA 欠損マウスはアナフィラキシー応答にも変化が認められ、腸内細菌叢の変容が皮膚マスト細胞にも影響を及ぼすものと考えられる (Taketomi et al, *Metabolites* 2022)。さらに、大腸に発現している sPLA₂-X の欠損マウスも腸内細菌叢が変容していることが判明し、その全身組織への影響を解析中である。本研究は、腸内細菌叢を介した sPLA₂ の新しい作動原理を提示するものである。

5) がん

ヒト造血細胞を再構成した免疫不全マウス (ヒト化マウス) に EBV ウイルスを感染させると、B 細胞リンパ腫を発症する。この腫瘍組織のマクロファージに発現誘導される sPLA₂-X は、腫瘍細胞由来の細胞外小胞 (EV) のリン脂質を分解し、脂質メディエーターに富む修飾 EV を生じることを見出した。sPLA₂-X 修飾 EV は小型化・凝集・融合するとともに、脂質メディエーターのシグナルを腫瘍随伴マクロファージに伝え、がん促進性の組織微小環境を生み出すことがわかった。本研究は、EV が sPLA₂ の標的膜プラットフォームとなることを *in vivo* で証明した初めての例であり、sPLA₂ の新しい作動原理を提示するものである (Kudo et al, *Cell Metab* 2022)。sPLA₂ による EV の修飾は B リンパ腫以外のがん、さらにはアレルギーや代謝疾患でも普遍的に生じている可能性が予想され、現在解析中である。

6) 感染症

樹状細胞の sPLA₂-IID は ω3 脂肪酸や PGD₂ を

動員して Th1 免疫を抑える (Miki et al, *J Exp Med* 2013)。海外グループとの共同研究で、sPLA₂-IID の欠損は気道の PGD₂ シグナルを抑えて抗ウイルス免疫を賦活化し、コロナウイルス感染を抑えることを報告した (Roy Wong et al, *Nature* 2022)。この発見が COVID-19 の新規治療薬の開発につながることを期待する。

7) 神経・網膜疾患

iPLA₂ ファミリーの一つである PNPLA6 はヒトにおいて痙攣性対麻痺や遺伝性網膜変性症の原因遺伝子である。PNPLA6 及び類縁酵素 PNPLA7 を同時に中枢神経特異的に欠損させたマウスは、痙攣性対麻痺と類似の運動ニューロン変性、脱髄、筋萎縮を発症し、3 ヶ月以内に全個体が死亡した。一方、眼球特異的 PNPLA6 欠損マウスでは網膜の菲薄化、視細胞のミトコンドリア変性と細胞死、視力の低下が進行した。さらに、本マウスの網膜変性は PC 分解産物であるコリンの点眼により予防できることが明らかとなった。

さらに、外部との共同研究を通じて、脳梗塞モデルにおいて神経保護に関わる sPLA₂ とその下流の機能性脂質を同定した (投稿中)。

2. 環境因子による毒性発現機構の解明

環境毒性研究における最も有名な遺伝子 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も新しい表現型を発見した。古くから AhrKO マウスは、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 は外来化学物質であるベンツピレンなど発癌性物質などの解毒排泄に必須の遺伝子であるが、植物や腸内細菌の産成するトリプトファン代謝物を内因性リガンドとして受容し、Th17/Treg 分化を制御する。このことから Ahr は自己免疫疾患に関係している遺伝子である。大迫グループは約 10 週齢で AhrKO が軟便と下血、明瞭な脱肛を起こし、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飼育していた東京理科大学 SPF 施設特有の細菌叢が存在した。そこで、日本クレア株式会社 SPF 施設において、IVF による個体復元から AhrKO の繁殖飼育したところ、炎症性大腸炎は観察されず、日本クレア菌叢と東京理科大学菌叢で大きな違いがあることがメタゲノム解析から判明した。これらの結果は、Ahr 内因性リガンドを産生すると想定される特異な腸内細菌が、発見した AhrKO の炎症性腸疾患の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、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 名が博士課程に入学し、1 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、1 名の MD 研究者育成プログラム学生 of 修士論文をまとめた。さらに、6 名のフリークォーター学生を指導し、うち 3 名は継続的にラボの研究に参加している。

発表論文等

1. Miki Y, Taketomi Y, Kidoguchi Y, Yamamoto K, Muramatsu K, Nishito Y, Park J, Hosomi K, Mizuguchi K, Kunisawa J, Soga T, Boilard E, Gowda SGB, Ikeda K, Arita M, Murakami M. Group IIA secreted phospholipase A₂ controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota. *JCI Insight*. 7, e152611, 2022.
2. Doré E, Joly-Beauparlant C, Morozumi S, Mathieu A, Lévesque T, Allaëys I, Duchez AC, Cloutier N, Leclercq M, Bodein A, Payré C, Martin C, Petit-Paitel A, Gelb MH, Rangachari M, Murakami M, Davidovic L, Flamand N, Arita M, Lambeau G, Droit A, Boilard E. The interaction of secreted phospholipase A₂-IIA with the microbiota alters its lipidome and promotes inflammation. *JCI Insight*. 7, e152638, 2022.
3. Kudo K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Nakamoto Y, Ito M, Nagashima E, Yamamoto K, Higuchi H, Morita S, Inoue A, Aoki J, Ando K, Nakamura N, Murakami M, Kotani A. Secreted phospholipase A₂ modifies extracellular vesicles and accelerates B-cell lymphoma. *Cell Metab*. 34, 1-19, 2022.
4. Roy Wong LY, Zheng J, Wilhelmsen K, Li K, Ortiz ME, Schnicker NJ, Pezzulo AA, Szachowicz PJ, Klumpp K, Aswad F, Rebo J, Narumiya S, Murakami M, Meyerholz DK, Fortney K, McCray PB, Perlman S. Eicosanoid signaling as a therapeutic target in middle-aged mice with severe COVID-19. *Nature*. 605, 146-151, 2022.
5. Shibata T, Kawana H, Nishino Y, Ito Y, Sato H, Onishi H, Kano K, Inoue A, Taketomi Y, Murakami M, Kofuji S, Nishina H, Miyazawa A, Kono N, Aoki J. Abnormal male reproduction and embryonic development induced by downregulation of a phospholipid fatty acid-introducing enzyme Lpgat1 in zebrafish. *Sci Rep*. 12, 7312, 2022.
6. Liang L, Takamiya R, Miki Y, Heike K, Taketomi Y, Sugimoto N, Yamaguchi M, Shitara H, Nishito Y, Kobayashi T, Hirabayashi T, Murakami M. Group IVE cytosolic phospholipase A₂ limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid N-acyl ethanolamine. *FASEB J*. 36, e22301, 2022.
7. Taketomi Y, Miki Y, Murakami M. Old but new: Group IIA phospholipase A₂ as a modulator of gut microbiota. *Metabolites*. 12, 352, 2022. (Review)
8. Taketomi Y, Murakami M. Regulatory roles of phospholipase A₂ enzymes and bioactive lipids in mast cell biology. *Front. Immunol*. 13, 923265, 2022. (Review)
9. Murakami M, Takamiya R, Miki Y, Sugimoto N, Nagasaki Y, Suzuki Yamamoto T, Taketomi Y. Segregated functions of two cytosolic phospholipase A₂ isoforms (cPLA_{2α} and cPLA_{2ε}) in lipid mediator generation. *Biochem. Pharmacol*. 203, 115176, 2022. (Review)
10. 村上 誠. 脂質メディエーターと最新知見. *Medical Science Digest*. 48, 6-8, 2022. (総説監修)
11. Ekuban A, Zong C, Ekuban FA, Kimura Y, Takizawa R, Morikawa K, Kinoshita K, Ichihara S, Ohsako S, Ichihara G. Role of macrophages in cytotoxicity, reactive oxygen species production and DNA damage in 1,2-dichloropropane-exposed human cholangiocytes in vitro. *Toxics*. 9, 128. 2021.
12. Ekuban FA, Zong C, Takikawa M, Morikawa K, Sakurai T, Ichihara S, Itoh K, Yamamoto M, Ohsako S, Ichihara G. Genetic ablation of Nrf2 exacerbates neurotoxic effects of acrylamide in mice. *Toxicology*. 456, 152785, 2021.

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、齋藤遼、成田（野田）翔子

特任助教

坂井祐介

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

沿革と組織の概要

本部門の前身である医学部附属動物実験施設は1971年4月に開設された。そして、1972年4月の施設建設と同時に管理者として専任教員が着任した。建物は1973年3月に竣工し、4月より施設運営が開始された。2001年4月には医学系研究科附属へ移行し、2003年4月には医学系研究科附属疾患生命工学センター発足に伴い、研究基盤部門の一つとして改組され動物資源研究領域となった。さらに2008年度に動物資源学部門と改称され、従来の動物実験の支援を主たる業務とする動物資源研究領域の業務を兼務することになった。

動物資源学部門は研究部門であり、遺伝子操作動物の解析により脳機能・神経発生の分子基盤を明らかにすること、種々のコンディショナルノックアウト動物を作製し疾患モデル動物を樹立すること、哺乳動物の発生工学における技術開発を行うこと等を目標としている。

動物資源研究領域は研究基盤部門であり、動物実験施設の管理・運営を主な業務としている。6名の教員の他、技術職員6名、事務主任1名、技

術補佐員2名、事務補佐員2名、派遣職員2名（獣医1名、事務1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、2021年度末時点での利用登録者数は637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、発生病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。2020 年度 9 月からオンライン講習会を開始し、毎月講習会を開催するようになった。2021 年度は合計 12 回開催し、543 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 症候群モデルマーマーモセットの作製

本部門では、精神疾患モデルマー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マーモセット作製を行っている。これまでに、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 の変異マーマーモセットを作製した。FMR1 のコードする FMRP タンパク質の発現が認められない FMR1 変異マーマーモセットはてんかんの痙攣を示し、生後 8 日目までに致死に至ることが明らかになった。野生型と変異型の FMR1 遺伝子を持つモザイク雄個体と野生型雌個体を交

配することにより、FMR1 のヘテロ接合体を得ることに成功した。現在、ヘテロ接合体の自発行動下での運動・発声等を記録し、この動物が脆弱 X 症候群のモデルとなるかどうかを検討している。

2) 慰め行動に関わる神経基盤の解明

慰め行動とは、例えば、他の個体が経験した痛みやストレスを軽減するために抱擁するなどの親和的な接触である。げっ歯類では、苦痛を感じている仲間に対して、慰め様行動である毛づくろい行動の増加を示す。当部門でも、近交系マウスを用いて慰め行動の検出を試み、慰め行動を顕著かつ効率的に検出する実験系の構築を行った。

ASD 患者は、他者との感情・情動の共有（共感）をしにくい傾向があると考えられているが、このような精神疾患と共感欠如の因果関係を裏付ける生物学的なエビデンスはほとんどない。いまだに十分なエビデンスの存在しない「精神疾患によって共感が欠如するメカニズム」を明らかにするために、我々が独自に作製した精神疾患モデルマウス（22q11.2 欠失症候群モデルマウス）などの遺伝子改変マウスを用いて、精神疾患を引き起こす遺伝的素因を持つことが、共感行動のひとつである慰め行動にどのように影響するか検証を行う予定である。

3) 脳転移における血液脳関門の機能解析

がんの脳転移においては血液脳関門が重要な働きを担っている。一方で、脳転移において、がん細胞側の転移に必要な分子の解析等は良く行われているが、血液脳関門を構成する血管内皮細胞やペリサイト（壁細胞）での分子レベルでの解析はあまり行われていない。そこで当部門では、血管内皮細胞・ペリサイト・アストロサイトによる *in vitro* での血液脳関門の再構成系およびマウス個体での血管内皮細胞の遺伝子操作により、血管透過性、がんの脳転移に関与する分子機構の解明を

目指している。

がん細胞の転移においては血管内皮細胞の FAK (focal adhesion kinase) の活性化が重要であり、FAK の血管内皮細胞特異的ノックアウトマウスでは体幹部での転移の抑制が見られることが報告されている。この機序が脳転移においても働くかどうかを解析し、脳の血管内皮細胞では FAK が恒常的に不活性化されており、FAK の血管内皮細胞特異的ノックアウトによる脳転移の抑制は見られないことを明らかにした。今後は脳の血管内皮細胞に特異的な FAK の制御機構を明らかにするため、周辺のペリサイトやアストロサイトとの相互作用を解析する予定である。

出版物等

1. Arioka Y, Shishido E, Kushima I, Suzuki T, Saito R, Aiba A, Mori D, and Ozaki N. Chromosome 22q11.2 deletion causes PERK-dependent vulnerability in dopaminergic neurons. *EBioMedicine*, 63, 103138, 2021.
2. Saito R, Miyoshi C, Koebis M, Kushima I, Nakao K, Mori D, Ozaki N, Funato H, Yanagisawa M, and Aiba A. Two novel mouse models mimicking minor deletions in 22q11.2 deletion syndrome revealed the contribution of each deleted region to psychiatric disorders. *Mol Brain*, 14(1), 68, 2021.
3. Kwarada L, Fukaya M, Saito R, Kassai H, Sakagami H, and Aiba A. Telencephalon-specific Alkbh1 conditional knockout mice display hippocampal atrophy and impaired learning. *FEBS Lett*, 595(12), 1671-1680, 2021.
4. Yamasaki M, Aiba A, Kano M, and Watanabe M. mGluR1 signaling in cerebellar Purkinje cells: Subcellular organization and involvement in cerebellar function and

disease.

Neuropharmacology, 194, 108629, 2021.

5. Hasegawa K, Takenaka N, Tanida K, Chan MP, Sakata M, Aiba A, and Satoh T. Atrophy of White Adipose Tissue Accompanied with Decreased Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Mice Lacking the Small GTPase Rac1 Specifically in Adipocytes. *Int J Mol Sci*, 22(19), 10753, 2021.
6. Abe Y, Nakao H, Goto M, Tamano M, Koebis M, Nakao K, and Aiba A. Efficient marmoset genome engineering by autologous embryo transfer and CRISPR/Cas9 technology. *Sci Rep*, 11(1), 20234, 2021.

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

安原崇哲、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、ヘテロクロマチンタ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与することが判明している。

Rad52 の酵母の相同組換えにおける役割は確立しているが、哺乳動物における役割ははっきりしていない。ヒト正常上皮細胞におけるその機能解析を行った結果、RNA と DNA が DNA 二本鎖切断部位で形成する R-loop のプロセッシングに関与することが明らかとなった。このことは、Rad52 が転写に関与した相同組換えに重要な役割を果たすことを示唆するものであり、転写領域における DNA 修復の理解を深めることに大きく貢献するものである。

このように、相同組換えの分子機序の研究は、ゲノム不安定性における新たな原理を確立することによって、がん治療における重要な方法を開発することに貢献するものである。放射線や多くの抗がん剤は、DNA 二重鎖切断によって抗腫瘍効果を発揮する。ところが、通常はそれに対して修復機構がはたらくために、必ずしも DNA 切断が細胞死に至るわけではない。このようながん細胞における修復機構の詳細が解明されれば、それを標的とすることによって、現在のがん治療をより有効性の高いものにすることも可能である。このような視野から、本研究を今後も展開していきたい。

出版物等

1. Hosoya N, Miyagawa K. Synaptonemal complex proteins modulate the level of genome integrity in cancers. *Cancer Sci*, 112:989-996, 2021.
2. Hosoya N, Miyagawa K. Implications of the germline variants of DNA damage response genes detected by cancer precision medicine for radiological risk communication and

- cancer therapy decisions. *J Radiat Res*, 62 (Suppl. 1): i44–i52, 2021.
3. Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ, Kuo MC, Nannya Y, Sasaki K, Mitani K, Hosoya N, Hiramoto N, Ishikawa T, Branford S, Shanmuganathan N, Ohyashiki K, Takahashi N, Takaku T, Tsuchiya S, Kanemura N, Nakamura N, Ueda Y, Yoshihara S, Bera R, Shiozawa Y, Zhao L, Takeda J, Watatani Y, Okuda R, Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takaori-Kondo A, Miyano S, Ogawa S, Shih LY. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Nat Commun*, 12:2833, 2021.
 4. Kobayashi H, Makise N, Shinozaki-Ushiku A, Ishibashi Y, Ikegami M, Kohsaka S, Ushiku T, Oda K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H, Tanaka S. Scapular angiomatoid fibrous histiocytoma with EWSR1-CREB1 fusion in an adult patient. *Case Rep Orthop*, 30:9434222, 2021.
 5. Fukasawa T, Yoshizaki A, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Enomoto A, Miyagawa K, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S. Single-cell-level protein analysis revealing the roles of autoantigen-reactive B lymphocytes in autoimmune disease and the murine model. *Elife*, 10:e67209, 2021.

医工情報学部門

准教授

今井 健

* 都合により、昨年度と同じ内容となっております。

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

2020 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 1 コマ (「医用自然言語処理と医学知識記述」)、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)、M2 医療情報学 1 コマ (医学知識と推論) 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。2020 年度は医学博士課程 3 名、医科学修士課程 1 名が在籍した。また、2 名の客員研究員、学外からの研修生として富山大学より 5 名の短期研修受け入れを行った。

また、M3 Elective Clerkship では 6 名の学生の実習教育を担当した。

研究

当部門の主要な研究領域は、1) 医学医療における知識表現手法と知識処理、2) 自然言語処理や機械学習技術を用いた診療情報の解析と医学知の創出、3) これらを用いた診療・診断支援システムの開発、4) 医療情報の標準化、などである。これらについての代表的なテーマを以下に挙げる。

1) 医療知識基盤の開発研究

医療における電子化の進展に伴い、大量の診療情報が電子的に蓄積されている。これを用いて、類似症例検索や診断支援、新たな医学知の創出などに2次的に活用する需要が高まっている。計算機がこれを行うためには、機械学習や知識推論などの情報・知識処理技術と共に、臨床医学分野における用語・概念を体系的に整理し、相互の意味関係を記述した知識データベース(オントロジー)が必要である。そこで、これまで厚労省受託研究により、解剖、疾患、異常状態の分野で上記オントロジーの開発を行ってきた。例えば疾患分野では、約6,000疾患の規模で、疾患概念を異常状態の因果連鎖として記述したオントロジーの開発を行ってきた。2015年からは、AMED受託研究で開始された医用人工知能基盤開発研究に参画しており、上記のオントロジーを発展させ、慢性疾患の異常状態と実患者の臨床情報を自動マッピングすることで、患者の病態遷移の把握や臨床支援アプリケーションへ応用する研究を行っている。

2) 総合診療医の診断支援システムの開発研究

地域医療では専門医や高度医療機関との連携は困難であり、僻地医療現場の医師には総合的な診療能力とともに、一定の専門的知識が求められてきた。しかしこれを個々の医師の知識と経験にのみ依存することは難しく、システムとして診療支援を行う必要が指摘されている。本研究ではこのような問題に対し、僻地で診療に従事してい

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。本システム(J-Casemap)は2020年8月に日本内科学会の会員向けサービスとしてリリース・社会実装された。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。

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. Iwai S, Mitani T, Hayakawa J, Shinohara E, Imai T, Kawazoe Y, Ohe K. Development of Graph-Based Algorithm for Differentiating Pathophysiological Conditions. *Applied Medical Informatics*. 2020;42(2):107-117.
2. Mitani T, Doi S, Yokota S, Imai T, Ohe K. Highly accurate and explainable detection of specimen mix-up using a machine learning model. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Feb 25;58(3):375-383.
3. 今井 健, 明神大也, 大井川仁美, 香川璃奈, 今村知明. 原死因確定作業についての実態・問題点の把握、ならびに正確・効率性向上に向けた機械学習の適用可能性と課題に関する調査研究. *厚生指標*, 2020;67(3):17-24, 2020.
4. 今井 健. 医用自然言語処理分野における人工知能技術応用. *人工知能学会誌* 2020; 35(4):474-479.
5. 今井 健. 用語集として見た ICD-11 と国内適用に向けた課題. *医療情報学 40(Suppl.):* 324-327, 2020.
6. 小川俊夫, 今井 健, 滝澤雅美, 小松雅代, 今村知明. ICD-11 国内適用に向けた日本語化の検討. *医療情報学 40 (Suppl.):*328-331, 2020.
7. 荻島創一, 今井 健, 吉田輝彦, 小原 収, 堤正好, 古田 耕, 中込英人, 西村邦裕. クリニカルシークエンスデータの標準化. *医療情報学 40 (Suppl.):*371-373, 2020.
8. 明神大也, 大井川仁美, 香川璃奈, 今村知明, 今井 健. 死因統計の精度と効率性の向上に向けた我が国の原死因確定課題の抽出. *医療情報学 40(Suppl.):*674-676, 2020.
9. 大井川仁美, 明神大也, 香川璃奈, 今村知明, 今井 健. 原死因確定プロセスにおける IRIS の国内導入可能性に関する基礎的な検討. *医療情報学 40(Suppl.):*677-682, 2020.

医学教育学部門

教授

江頭 正人

講師

泉谷 昌志

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

医学科学学生の卒前教育の実践活動ならびに医学教育に関連した分野の研究を推進する部門である。卒前教育においては、国際水準の教育内容であることは基より、わが国の医学・医療を牽引できるような人材の育成・輩出を目指している。また、近年のデジタル技術の急速な発展を背景にして、これら新しい技術を活用した効果的・効率的な医学教育を行うための研究を展開する。

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、臨床導入実習、他学科や他大学と合同での多職種連携教育（IPE）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。

また、医学科の教育の継続的な評価・改善を行うために、大学機関調査研究（institutional research: IR）や授業/カリキュラムアンケートの実施、ならびに医学教育分野別評価推進委員会の事務局も担当している。

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。2018年4月からは、それまで医学教育学部門と一体化した形で運営されてきた医学教育国際協力学部門が、独立した形で運営されるに至っている。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り、毎週水曜日に開催するゼミを通じての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) ACP (advance care planning) に関連する研究：高齢者が自らの最期をどこでどのように迎えたいかと家族の想いの関連についての研究を継続

している。

(4) 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. 質の高い看護実践の基盤は臨床推論にあり. 看護診断 26(1): 26-36, 2021
2. 大西弘高. 【リハビリテーション医療における新人教育】新人教育はどうあるべきか. 総合リハビリテーション 49(6): 533-539, 2021
3. 大西弘高. 標準的在宅医療を教育する. 地域医学 35(4): 317-322, 2021
4. 大西弘高. 臨床推論. 森川暢, 大武陽一, 酒井清裕編. 総合診療×心療内科 心身症の一步進んだ診かた. pp26-31. 日本医事新報社. 2021
5. 大西弘高. 家庭医療・総合診療の教育・学習と学習理論. 日本プライマリ・ケア連合学会編. 日本プライマリ・ケア連合学会基本研修ハンドブック改訂3版. pp448-457. 南山堂. 2021
6. 大西弘高. カリキュラム開発における学習と評価について. 日本プライマリ・ケア連合学会編. 日本プライマリ・ケア連合学会基本研修ハンドブック改訂3版. pp458-468. 南山堂. 2021
7. 大西弘高. 業務基盤型評価のプロセスとポイント. 日本プライマリ・ケア連合学会編. 日本プライマリ・ケア連合学会基本研修ハンドブック改訂3版. pp489-497. 南山堂. 2021
8. 大西弘高. 家庭医療専門医試験のデザインとポイント. 日本プライマリ・ケア連合学会編. 日本プライマリ・ケア連合学会基本研修ハンドブック改訂3版. pp498-503. 南山堂. 2021

グローバルナース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

山本則子

特任准教授

成瀬昂

特任講師

森田光治良

特任助教

戸部浩美、高橋聡明、東村志保、Sameh Eltaybani

特任研究員

中井彩乃、Chia Chien Li

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ーション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ス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、ビジュアライズドナーシング、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1件、外国語査読付き論文72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

特任教授1名(Ardith Doorenbos氏:Professor in, Biobehavioral Nursing Science, University of Illinois, Chicago)、研究員2名(Seonae Yeo氏: Prof. of School of Nursing, University of North Carolina at Chapel Hill, Carolina D. Weller氏: Professor, Head of Wound Research Group, Monash University)による、後述のポストクセ

ミナーをオンラインで開催した。

2. ポストクプログラム

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

ポストクセミナーは学外にも公開し、のべ1541名が受講した。

イノベティブ看護学研究分野の基盤確立

1. グローバルナーシングリサーチセンター基金

昨年度若手研究者の育成を目的に開設したグローバルナーシングリサーチセンター基金を継続した。

出版物等

1. Astrada A, Nakagami G, Minematsu T, Goto T, Kitamura A, Mugita Y, et al. Concurrent validity of biofilm detection by wound blotting on chronic wounds. J Wound Care. 2021;30(Sup4):S4-13.
2. Kataoka Y, Kunimitsu M, Nakagami G, Koudounas S, Weller DC, Sanada H. Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoping review. Int Wound J. 2021;18(2):176-86.
3. Koyanagi H, Kitamura A, Nakagami G,

- Kashiwabara K, Sanada H, Sugama J. Local wound management factors related to biofilm reduction in the pressure ulcer: a prospective observational study. *Jpn J Nursing Sci.* 2021;18(2):e12394.2020.
4. Hasegawa Y, Yoshida M, Sato A, Fujimoto Y, Minematsu T, Sugama J, et al. A change in temporal muscle thickness is correlated with past energy adequacy in bedridden older adults: A prospective cohort study. *BMC Geriatrics.* 2021;21(1):182.
 5. Matsumoto M, Nakagami G, Kitamura A, Kurita M, Suga H, Miyake T, et al. Ultrasound assessment of deep tissue on the wound bed and periwound skin: a classification system using ultrasound images. *J Tissue Viability.* 2021;30(1):28-35.
 6. Matsumoto M, Fujioka M, Okada T, Naka Y, Amemiya A, Matsushima E, et al. Evaluation of bowel preparation before colonoscopy by ultrasonographic monitoring of colonic fecal retention: A case series. *Med Ultrason.* 2021;23(2):147-52.
 7. Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, Sanada H. Changes in the subcutaneous tissue of catheterization site from the precatheterization state to the onset of anticancer drug-induced induration: a case report. *Clin Case Rep.* 2021;9(1): 57.
 8. Murayama R, Abe-Doi M, Kogure T, Takahashi T, Kanno C, Ishigaki M, et al. The influence of peripheral intravenous catheterization on the sleep quality of ophthalmic inpatients: An observational study. *J Nurs Sci Eng.* 2021;8:134-42.
 9. Oe M, Tsuruoka K, Ohashi Y, Takehara K, Noguchi H, Mori T, et al. Prevention of diabetic foot ulcers using a self-monitoring device smartphone and mobile thermography : Case study. *J Wound Care.* 2021; 30(2):116-9.
 10. Morisaki-Nakamura M, Suzuki S, Kobayashi A, Kita S, Sato I, Iwasaki M, et al. Development and validation of a Japanese version of the TRANSITION-Q. *Pediatr. Int.* 2021;63(3):270-8.
 11. Eltaybani S, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N. Palliative and end-of-life care education in prelicensure nursing curricula: A nationwide survey in an Arab country. *Nurse Educ Today.* 2021;96:104644.
 12. Sakka M, Kita S, Sato I, Soejima T, Eguchi H, Tokita M, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Caregiving Interface Work Scale in employed Japanese family caregivers. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21(2):254-61.
 13. Sari DW, Minematsu T, Yoshida M, Noguchi-Watanabe M, Tomida S, Kitamura A, et al. Validity of skin blot examination for albumin and nerve growth factor β to detect itching of the skin in Indonesian older adults. *J Tissue Viability.* 2021;30(1): 42-50.
 14. Eltaybani S, Yamamoto-Mitani N, Ninomiya A, Igarashi A. The association between nurses' burnout and objective care quality indicators: a cross-sectional survey in long-term care wards. *BMC Nurs.* 2021; 20(1):34.
 15. Kida R, Togari T, Yumoto Y, Ogata Y. The association between workplace social capital and authentic leadership, structural empowerment, and forms of communication as antecedent factors in hospital nurses: a cross-sectional multilevel approach. *J Nurs Manag.* 2021;29(3):508-17.
 16. Inoue M, Kunie K, Takemura Y, Ichikawa N, Kida R. The influence of learning circumstances and on-the-job opportunities for professional growth on perceived person-environment fit among hospital nurses: a longitudinal study. *J Nurs Manag.* Forthcoming.

17. Saiki M, Kunie K, Takemura Y. Nursing assistants' desired roles, perceptions of nurses' expectations, and effect on team participation: A cross-sectional study. *J Nurs Manag*. Forthcoming.
18. Piao X, Tsugawa S, Takemura Y, Ichikawa N, Kida R, Kunie K, et al. Disability Weights Measurement for 17 Diseases in Japan: A Survey Based on Medical Professionals. *Econ Anal Policy*. 2021;70: 238-48.
19. Takahashi Y, Kunie K, Takemura Y. The lasting impacts of work-attendance decisions of health care employees under uncertainty: Japanese hospital nurses' experiences outside the evacuation zone after the nuclear accident. *The Journal of Organization and Discourse*. Forthcoming.
20. Abe-Doi M, Murayama R, Kawamoto A, Komiyama C, Doorenbos A, Sanada H. Damage to subcutaneous tissue at the catheterization site during chemotherapy: A prospective observational study using ultrasonography. *Jpn J Nurs Sci*. 2021;18: e12436.
21. Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, Tateishi R, Sanada H. Effectiveness of ultrasonography for peripheral catheter insertion and catheter failure prevention in visible and palpable veins. *J Vasc Access*. 2021;DOI: 10.1177/11297298211022078
22. Tanaka S, Kunie K, Takemura Y, Ichikawa N, Kida R. Exploring nurses' clinical reasons for bed transfers in acute care wards: An observational study. *J Nurs Manag*. (accepted 26 Apr. 2021) doi: 10.1111/jonm.13352
23. Kawaguchi S, Takemura Y, Takehara K, Kunie K, Ichikawa N, Komagata K, et al. Relationship between teams' Leader-Member Exchange characteristics and psychological outcomes for nurses and nurse managers: A cross-sectional study in Japan. *SAGE Open Nurs* 2021; 7: 1-11.
24. Tanaka S, Kunie K, Takemura Y, Ichikawa N, Kida R. The patterns and reasons for changing bed placement in multi-bed rooms in acute care settings. *J So Nurs Pract*. (accepted 24 Jun. 2021)
25. Ishii K, Takemura Y, Ichikawa N, Kunie K, Kida R. The relationship between nursing groups' organizational socialization and nurses' perception of organizational learning subprocesses: A cross-sectional study in hospital wards. *Team Perform Manag*. (accepted 15 Jul. 2021) doi: 10.1108/TPM-01-2021-0002
26. Hikita N, Batsaikhan E, Sasaki S, Haruna M, Yura A, Oidovsuren O. Factors Related to Lacking Knowledge on the Recommended Daily Salt Intake among Medical Professionals in Mongolia: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):3850.
27. Tahara-Sasagawa E, Ota Y, Matsuzaki M, Shimpuku Y, Oishi T. Visualization of midwifery education in 109 countries on a world map: Secondary analysis of the data from the International Confederation of Midwives (ICM). *J Jpn Acad Midwif*. 2021; 35(1):48-56.
28. Murakami M, Yonezawa K, Shimizu S, Haruna M, Sasagawa E, Usui Y. Newborn-oriented and environmental factors for newborns' skin barrier functions. *Jpn J Nurs Sci*. 2021. (Accepted)
29. Koudounas S, Minematsu T, Mugita Y, Tomida S, Nakai A, Nakagami G et al. Inhibiting effect of synthetic urine on the growth and mobility of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* shifts to a promoting effect during culture. *J Nurs Sci Engineer*. 2021; 8: 220-9.

30. Hsu W, Minematsu T, Nakagami G, Koudounas S, Tomida S, Nakai A et al. Identification of microRNAs responsive to shear loading in rat skin. *Int Wound J*. Online ahead of print. 2021.
31. Kunimitsu M, Nakagami G, Kitamura A, Minematsu T, Mugita Y, Ogai K et al. Dissemination of microbiota between wounds and the beds of patients with pressure injuries: A cross-sectional study. *Wound Pract Res*. 2021; 29(2): 70-6.
32. Astrada A, Nakagami G, Minematsu T, Goto T, Kitamura A, Mugita Y et al. Concurrent validity of biofilm detection by wound blotting on chronic wounds. *J Wound Care*. 2021; 30 (Sup4): S4-13.
33. Tsukatani T, Minematsu T, Dai M, Tamai N, Nakagami G, Sugama J et al. Polymorphism analysis of candidate risk genes for pressure injuries in older Japanese patients: A cross-sectional study at a long-term care hospital. *Wound Repair Regen*. 2021; 29(5): 741-51.
34. Sawada U, Shimazu A, Kawakami N, Miyamoto Y, Spiegel L, Leiter MP. The Effects of the Civility, Respect, and Engagement in the Workplace (CREW) Program on Social Climate and Work Engagement in a Psychiatric Ward in Japan: A Pilot Study. *Nursing Reports*. 2021; 11(2):320-330.
35. Iida M, Watanabe K, Imamura K, Sakuraya A, Asaoka H, Sato N, Nozawa K, Kawakami N. Development and validation of the Japanese version of the team job crafting scale for nurses. *Research in Nursing & Health*. 2021; 44(2):329-43.
36. Asaoka H, Sasaki N, Imamura K, Kuroda R, Tsuno K, Kawakami N. Changes in COVID - 19 measures in the workplace: 8 - month follow - up in a cohort study of full - time employees in Japan. *Journal of Occupational Health*. 2021; 63(1):e12273.
37. Sasaki N, Asaoka H, Kuroda R, Tsuno K, Imamura K, Kawakami N. Sustained poor mental health among healthcare workers in COVID - 19 pandemic: A longitudinal analysis of the four - wave panel survey over 8 months in Japan. *Journal of occupational health*. 2021; 63(1):e12227.
38. Eltaybani S, Ahmed FR. Family satisfaction in Egyptian adult intensive care units: A mixed-method study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021 Oct;66: 103060.
39. Sumikawa Y, Honda C, Yoshioka-Maeda K, Yamamoto-Mitani N. Characteristics of COVID-19-related free telephone consultations by public health nurses in Japan: A retrospective study. *Healthcare*. 2021 Aug 9;9(8):1022.
40. Matsumoto H, Maeda A, Igarashi A, Weller C, Yamamoto-Mitani N. Dementia education and training for the general public: a scoping review. *Gerontology & Geriatrics Education*.
41. Honda C, Naruse T, Yamana H, Yamamoto-Mitani N. Infant Injury Prevention Education for Pregnant Women Attending Antenatal Class: A Quasi-Experimental Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(17), 9393
42. Matsumoto M, Tamai N, Miura Y, Okawa Y, Yoshida M, Igawa Y, et al. Evaluation of a point-of-care ultrasound education program for nurse educators. *J Contin Educ Nurs*. 2021;52(8):375-81.
43. Matsumoto M, Karube M, Nakagami G, Kitamura A, Tamai N, Miura Y, et al. Development of an automatic ultrasound image classification system for pressure injury based on deep learning. *Appl Sci*. 2021;11(17):7817.
44. Kunimitsu M, Nakagami G, Kitamura A,

- Minematsu T, Mugita Y, Ogai K et al. Dissemination of microbiota between wounds and the beds of patients with pressure injuries: A cross-sectional study. *Wound Pract Res.* 2021; 29(2): 70-6.
45. Astrada A, Nakagami G, Minematsu T, Goto T, Kitamura A, Mugita Y et al. Concurrent validity of biofilm detection by wound blotting on chronic wounds. *J Wound Care.* 2021; 30 (Sup4): S4-13.
46. Qin Q, Oe M, Ohashi Y, Shimojima Y, Imafuku M, Dai M, Nakagami G, Yamauchi T, Yeo S, Sanada H. Factors associated with the local increase of skin temperature, 'hotspot,' of callus in diabetic foot: A cross-sectional study. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2021: 19322968211011181.
47. Mugita Y, Minematsu T, Nakagami G, Sanada H. Promoting effect of acylated homoserine lactone on the healing of tissue damage in incontinence-associated dermatitis model rats. *Journal of Wound Care.* 2021.
48. Kunimitsu M, Kataoka Y, Nakagami G, CWeller DC, Sanada H. Factors related to the composition and diversity of wound microbiota investigated using culture-independent molecular methods: a scoping review. *Drug Discoveries & Therapeutics.* 2021;15(2):78-86.
49. Mugita Y, Koudounas S, Nakagami G, Weller C, Sanada H. Assessing Absorbent Products' Effectiveness for the Prevention and Management of Incontinence-associated Dermatitis Caused by Urinary, Faecal or Double Adult Incontinence: A Systematic Review. *Journal of Tissue Viability.* 2021.
50. Haba D, Nakagami G, Minematsu T, Sanada H. Low-frequency vibration promotes AMPK-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Heliyon.* 2021.
51. Yoshinaga N, Nakagami G, Fukahori H, Shimpuku Y, Sanada H, Sugama J. Initial Impact of the COVID-19 Pandemic on Time Japanese Nursing Faculty Devote to Research: Cross-Sectional Survey. *Japan Journal of Nursing Science.* 2021.
52. Honda C, Naruse T, Yamamoto-Mitani N. Pregnant Women's Intentions to Implement Safety Practices for Preventing Infant Injury: A Cross-Sectional Study. *International journal of environmental research and public health.* 2021;18(1):24.
53. Sumikawa Y, Yamamoto-Mitani N. Transitional care during COVID-19 pandemic in Japan: calls for new strategies to integrate traditional approaches with information and communication technologies. *BioScience Trends.* Published online 2021.
54. Matsumoto H, Kawagoe M, Hotta S. Older Adults Used Fewer Home Care Services during the COVID-19 Pandemic: Findings from a Secondary Analysis of an Urgent Survey in Japan. *Ann Geriatr Med Res.* 2021;25(4):286-293.
55. Igarashi A, Matsumoto H, Takaoka M, Kugai H, Suzuki M, Murata S, Miyahara M, Yamamoto-Mitani N. Building Relationships Between Community Care Professionals and Convenience Stores in Japan: Community-Based Participatory Research. *Progress in Community Health Partnerships: Research, Education, and Action*(in Press).
56. Matsumoto H, Maeda A, Igarashi A, Weller C, Yamamoto-Mitani N. Dementia education and training for the general public: a scoping review. *Gerontol Geriatr Educ.* 2021. Doi: 10.1080/02701960.2021.1999938. Epub ahead of print.
57. Eltaybani S, Abdelhalim GE, Abdelgawad

- ME. Nursing students' and educators' experience with e-learning during a pandemic: An online survey. *Nurs Forum*. 2021;56(4):878-888. doi: 10.1111/nuf.12634.
58. Yonezawa K, Haruna M, Ohya Y. Impact of skin conditions of infants on their mothers' quality of life. *J Neonatal Nurs*. 2021. Doi.org/10.1016/j.jnn.2021.10.012
 59. Sugawara C, Yamana H, Sasagawa E, Yonezawa K, Hikita N, Morita K, Matsui H, Yasunaga H, Haruna M. Factors Associated with Surgical Treatment in Postpartum Women with Mastitis or Breast Abscess: A Retrospective Cohort Study. *Breastfeed Med*. 2021. doi.org/10.1016/j.jnn.2021.10.012
 60. Shiraishi M, Matsuzaki M, Tsunematsu R, Watanabe S, Kobayashi R & Haruna M. Effects of Individual Dietary Intervention on Nutrient Intake in Postpartum Japanese Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2021; 13(9): 3272.
 61. Tamai N, Minematsu T, Sanada H. Changes in scalp epidermal thickness using in vivo reflectance confocal microscopy in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a case series. *J Nurs Sci Eng*. 2021;8:143-150.
 62. Koudounas S, Mugita Y, Minematsu T, Nakagami G, Weller C, Sanada H. Does the presence of bacterial urinary infection contribute to the development of incontinence-associated dermatitis? A scoping review. *Journal of Tissue Viability*. 2021;30(2):256-261.
 63. Miura Y, Tamai N, Kitamura A, Yoshida M, Takahashi T, Mugita Y, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound examination in detecting aspiration and pharyngeal residue in patients with dysphagia: A systematic review and meta-analysis. *Japan Journal of Nursing Science*. 2021;18: e12396.
 64. Sari WD, Minematsu T, Yoshida M, Noguchi-Watanabe M, Tomida S, Kitamura A, et al. Validity of skin blot examination for albumin and nerve growth factor β to detect itching of the skin in Indonesian older adults. *Journal of Tissue Viability*. 2021; 30(1):42-50.
 65. Takahashi T, Shintani Y, Murayama R, Noguchi H, Abe-Doi M, Koudounas S, et al. Ultrasonographic measurement of blood flow of peripheral vein in the upper limb of healthy participants: a pilot study. *Journal of the Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management*. 2021;25(3).
 66. Minematsu T, Dai M, Tamai N, Nakagami G, Urai T, Nakai A, et al. Risk scoring tool for forearm skin tears in Japanese older adults: A prospective cohort study. *Journal of Tissue Viability*. 2021;30(2):155-160.
 67. Shimizu S, Yonezawa K, Haruna M, Sasagawa E, Hikita N, Sanada H, et al. Relationship between the skin barrier function of 2-week old infants after bathing and facial skin problems during the first 6 weeks of life: A prospective observational cohort study. *The Japan Journal of Nursing Science*. 2021:e12408.
 68. Nakagami G, Yokota S, Kitamura A, Takahashi T, Morita K, Noguchi H, et al. Supervised machine learning-based prediction for in-hospital pressure injury development using electronic health records: A retrospective observational cohort study in a university hospital in Japan. *International Journal of Nursing Studies*. 2021;119:103932.
 69. Takahashi T, Murayama R, Abe-Doi M, Miyahara M, Kanno C, Nakagami G, et al. Catheter failure in the administration of hyperosmotic drugs through a peripheral

-
- vein and vascular selection: A retrospective cohort study. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2021;15(5):236-240.
70. Maeda T, Tamai N, Minematsu T, Noguchi H, Yabunaka K, Nakagami G, et al. The relationship between pressure injuries and dynamic buttock pressure distributions during performance in wheelchair basketball athletes. *Wound Practice and Research*. 2021.
71. Kitamura A, Nakagami G, Minematsu T, Kunimitsu M, Sanada H. Establishment of an infected wound model by bacterial inoculation on wound surface in rats. *J Nurs Sci Eng*. 2021;9:1-8.
72. Takizawa C, Kitamura A, Nakagami G, Matsumoto M, Hayashi C, Kawasaki A, et al. The relationship between the temperature distribution detected by thermography and suspected deep tissue injuries. *Jpn J PU*. 2021.

医学のダイバーシティ教育研究センター

センター長・教授

笠井清登

副センター長・准教授

里村嘉弘

ホームページ <https://cdmer.jp>

沿革と組織の概要

東京大学大学院医学系研究科・医学のダイバーシティ教育研究センターは、全国医学部初の、障害のある医学生の育成プログラムを提供することを含む、医学分野におけるダイバーシティとインクルージョンの教育と研究を推進するセンターとして2021年4月に設立された。

医学系研究科とバリアフリー支援室の密接な連携により、教育、支援、研究、組織変革・共同創造の部門で活動を進めており、障害のある医療人がチーム医療の一員となることによる、患者中心の医療サービスの質の向上を目指している。

教育

医学のダイバーシティとインクルージョンについての教育を行い、医療の研究・開発における患者・市民参画 (Patient and Public Involvement: PPI) の意義を理解し、研究と医療実践における共同創造 (Co-production) の素養をもつ医師・医学研究者・医療人材を育成することを目指して、既存の医学部講義・実習等 (フリークォーター、臨床研究者育成プログラムなど) への参画を進めている。また、これらの取り組みをより統合的・系統的に行うために、2022年度より「医学のダイバーシティ&インクルージョン人材育成プログラム」を創設する準備を進めた。同プログラムでは、

共同創造の理念にもとづいて参加学生も主導となりながら学びを深めていく仕組みづくりを行い、学術理論にふれるだけでなく、各実践現場への見学・参加の機会を創出していく。

研究

医学・医療分野におけるダイバーシティとインクルージョンを推進していくための研究活動として、医学教育・医療の現場における障害のある人材の存在率や合理的配慮などについての実態の調査、障害のある医療人材の組織参加のための障壁として最も大きいものの一つであるとされる、医療者がもつスティグマの実態研究やアンティスティグマ教育介入法の開発、障害のある構成員が活躍できる組織条件についての研究などの準備を行っている。

出版物等

1. Kanehara A, Koike H, Fujieda Y, Yajima S, Kabumoto A, Kumakura Y, Morita K, Miyamoto Y, Nochi M, Kasai K: Culture-dependent and universal constructs and promoting factors for the process of personal recovery in users of mental health services: Qualitative findings from Japan. *BMC Psychiatry*, 2022 Feb 10; 22(1): 105. doi: 10.1186/s12888-022-

03750-4.

2. Morishima R, Kumakura K, Usami S, Kanehara A, Tanaka M, Okochi N, Nakajima N, Hamada J, Ogawa T, Ando S, Tamune H, Nakahara M, Jinde S, Kano Y, Tanaka K, Hirata Y, Oka A, Kasai K: Medical, welfare, and educational challenges and psychological distress in parents caring for an individual with 22q11.2 deletion syndrome: A cross-sectional survey in Japan. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2022 Jan;188(1):37-45. doi: 10.1002/ajmg.a.62485. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34480405.
3. Kaji N, Ando S, Nishida A, Yamasaki S, Kuwabara H, Kanehara A, Satomura Y, Jinde S, Kano Y, Hiraiwa-Hasegawa M, Igarashi T, Kasai K: Children with special health care needs and mothers' anxiety/depression: findings from the Tokyo Teen Cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Dec; 75(12):394-400. doi: 10.1111/pcn.13301. doi: 10.1111/pcn.13301. PMID: 34549856.
4. 笠井清登：特別寄稿. 人生行動科学としての精神科医の仕事と人生：making of 人生とmaking 人生. 精神科治療学 37(3): 309-317, 2022.
5. 笠井清登：序文. 特集「統合失調症 あなたはどう答えますか?」. *Progress in Medicine*, 2021.
6. 笠井清登：「価値ということに自覚的になる支援 (values-informed care)」の視点から. 精神科治療学 36(4): 375-380, 2021.

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、解剖図卷子本、本学医学部創設期の文書・資料など様々な貴重資料を所蔵している。これらは医学図書館史料室で保存し整理作業を進めるとともに、「医学図書館デジタル史料室」(<https://iiif.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/repo/s/medlib/page/home>)等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、2020年度から2021年度にかけては、COVID-19への対応のため郵送貸出等の特別なサ

ービスを実施した。

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4年4月1日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	58,932	59,991	118,923	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	54,774	96,875	151,649	同 上
合計	113,706	156,866	270,572	同 上

受入冊数 (令和3年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	1,277	81	1,358	
雑誌 (製本)	726	0	726	
合計	2,003	81	2,084	

受入雑誌種類数 (令和4年4月1日現在)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	148	14	162	
寄贈・交換	306	12	318	
合計	454	26	480	

利用状況 (令和3年度)

1. 開館日数	227 日
2. 利用者総数	4560 人
3. 一日平均利用者数	20 人／日
4. 貸出総冊数	12584 冊
5. 一日平均貸出冊数	55 冊／日
6. 特別利用入館者総数	0 人

※COVID-19 への対応により臨時閉館、開館時間短縮、特別利用の中止などを実施

医学系研究科・医学部 国際交流室

教授

佐藤 伸一

講師

名西 恵子、KIPLER David、ENE Florence

ホームページ <http://koryu.m.u-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。2021 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、2021 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。2021 年度は 10 名の海外の医学生の実習をアレンジしたが、COVID-19 のパンデミックによる検疫強化で入国できる留学生が日本国籍保持者などに限られていたため、実際に実習ができた学生は 2 名であった。

(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、ソウル大学、台湾大学、シンガポール大学、ミュンヘン大学、カロリンスカ研究所と 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、2021 年 4-7 月の留学に向けて準備をサポートした。しかし、COVID-19 のパンデミックが続いたため、ほとんどの協定校で海外留学生の受け入れを再開できず、国境をまたぐ移動制限も続き、台湾大学に 2 名をそれぞれ 1-2 か月間派遣できたのみであった。

(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書類作成をサポートしている。2021 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

2021 年度は、ミュンヘン大学との部局間協定を更新した。シカゴ大学、台湾大学などの戦略的パートナーシップ大学と、ワークショップをオンラ

インで共同して開催するなど、COVID-19 パンデミック下で可能な交流を続けた。

3. 教育・研究活動

ENE Florence は医学英語 I & II を担当した。KIPLER David は、大学院学生・学部学生を対象に論文執筆や英語口頭発表のトレーニングを実施した。名西恵子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。

2021 Mar 27;11:04017.

4. Binns CW, Lee MK, Maycock B, Torheim LE, Nanishi K, Duong DTT. Climate Change, Food Supply, and Dietary Guidelines. *Annu Rev Public Health*. 2021 Apr 1;42:233-255.
5. Nanishi K, Hongo H, Tada K. Does giving infant formula to prevent cow's milk allergy hinder breast-feeding? *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):1118.

発表論文

1. Nanishi K, Green J, Hongo H. Development of the breastfeeding support scale to measure breastfeeding support from lay and professional persons, and its predictive validity in Japan. *PeerJ*. 2021 Jul 27;9:e11779.
2. Shibanuma A, Ansah EK, Kikuchi K, Yeji F, Okawa S, Tawiah C, Nanishi K, Addei S, Williams J, Asante KP, Oduro A, Owusu-Agyei S, Gyapong M, Asare GQ, Yasuoka J, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Project Team. Evaluation of a package of continuum of care interventions for improved maternal, newborn, and child health outcomes and service coverage in Ghana: A cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2021 Jun 25;18(6):e1003663.
3. Kikuchi K, Gyapong M, Shibanuma A, Asah E, Okawa S, Addei S, Nanishi K, Tawiah C, Yasuoka J, Yeji F, Oduro A, Owusu-Agyei S, Quansah-Asare G, Hodgson A, Jimba M; Ghana EMBRACE Implementation Research Team. EMBRACE intervention to improve the continuum of care in maternal and newborn health in Ghana: The RE-AIM framework-based evaluation. *J Glob Health*.

MD 研究者育成プログラム室

教授 (室長)

廣瀬謙造

講師

菅谷佑樹

助教

澤田健

特任助教

栗川義峻

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)、2 代目室長の吉川雅英教授 (平成 23～26 年度)、前室長の尾藤晴彦教授 (平成 27 年～令和 2 年) によりプログラムの基礎が築かれ、現室長の廣瀬謙造教授 (令和 3 年度～)、講師 1 名、助教 1 名、特任助教 1 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、近年は 3 年生～6 年生までの 4 学年で約 150 名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し、著者とディスカッション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、夏季休暇やエレクトティブクラークシップの期間を利用して1か月から2か月の留学をしている。しかし、令和3年度はコロナウイルス感染症の拡大のため学生は海外への渡航ができず、国内の学会へ参加した9名（内オンライン参加3名）を支援した。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3年度は9名がフェローシップの対象となったが、そのうち8名はコロナウイルス感染症の拡大に伴い国内における先端医療等の実習を行った。1名は海外において病院実習を行うことができた。

東京大学 MD 研究者育成プログラムリトリート

令和4年2月12～13日に全学年合同の研究発表会を鉄門記念講堂およびオンラインのハイブリッドで開催した。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、90名が参加した。研究発表スライド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。前回のリトリートは2019年4月28日、29日に日本医学会総会と同時期に名古屋で開催され、90名以上の参加があった。2021年度からは、ラボツアーや研究研修など4大学のより密な相互連携を目的として基礎研究者養成イニシアチブという新たな取り組みを開始した。

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いる。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、慶応大学の参加があり、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。令和3年度は横浜市立大学の主幹でオンラインの研究発表交流会を行い、90名以上の参加があった。

実績 (令和 3 年度)

履修生数：150 名 (内訳：3, 4 年生：73、5, 6 年生：77)

教養学部生対象講義

Medical Biology 入門：13 回

Molecular Biology of the Cell 輪読ゼミ：13 回

医学部生対象少人数ゼミ

基礎医学ゼミ：5 回

Medical Research Communications：62 回

研究発表会：東大リトリート 1 回、東日本リトリート 1 回

海外留学生・学会発表者数：9 名

大坪フェローシップ受賞者：9 名

修了認定：2 名 (うち学部長賞 1 名、有馬聡記念フェローシップ受賞 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発し、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。なお、2020年3月より、新型コロナウイルス感染症拡大の影響を受け、臨時休館している。

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、
年末年始（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研究対象者の健康、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。

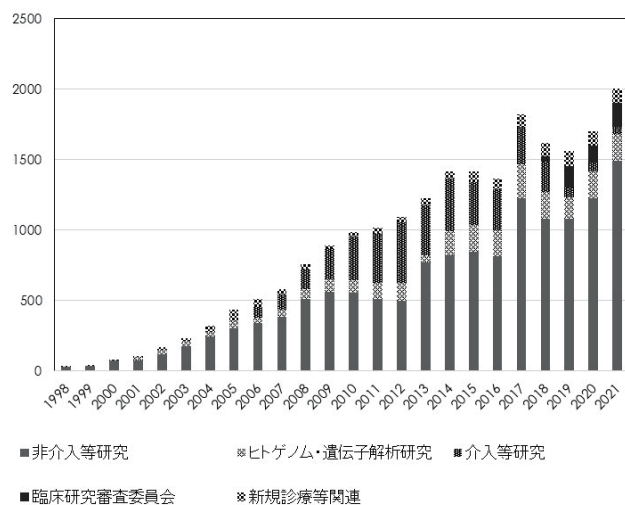
業務

- ・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、医学部、附属病院で行われる全ての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（2021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 350 件、変更件数 1,137 件、SAE 報告等 22 件、認定臨床研究審査委員会 174 件、新規診療等関連 99 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。

2021 年度も毎月開催し合計 3,255 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、医学生の実習、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

もと、Student Doctor 任命式を執り行っている。

実習に際しては、学生、各診療科、外部協力施設に対して、実習を行う上で必要な連絡・手続きを案内し、実習が円滑に実施されるよう支援している。また実習中に生じた問題や検討事項に対して、必要に応じて適宜対応している。特に、実習に際して個別にサポートを必要とする学生に対しては、教務係、チューター、学生支援室などと連携をとりながら、必要な対応を行っている。ICT稼働により、平成30年1月より実習評価がリアルタイム化され、学生は早ければ実習終了日に評価の確認が可能となった。

また、年に2回、実習を担当している診療科(部)の実習責任者であるCC支援部員を対象とし、CC支援部会を開催している。この会では、実習終了時のアンケートにて学生から寄せられた意見を診療科にフィードバックするとともに、実習その他について情報共有・意見交換を行い、臨床実習の更なる改善に取り組んでいる。一方、医学教育検討委員会において学生医学教育ワーキンググループとも定期的に話し合いの場を持つことで、現状について学生の生の意見を聞き、可能な限り実習の場に反映するよう努めている。

教育

医学教育国際研究センターと合同で医学科4年

の「臨床導入実習」および医学科進学内定 2 年の「チュートリアル PBL」を担当し、医療面接、身体診察、プロフェッショナリズムの教育を主として行っている。また、CC における個別指導・相談も担当している。

研究

学生の生活状況・心理的状況と成績・卒業時アウトカムとの関連に関する研究を実施中である。本学での成果を 2018、2019 年度の国内外の医学教育関連学会にて発表し、2021 年に国際誌に掲載された。現在多施設連携研究を行っている。またオンライン医療面接の教育上の効果に関しても研究中である。

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）

藤尾 圭志

教授（利益相反アドバイザー機関副委員長）

深柄 和彦

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、介入、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IRB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

2021 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。2021 年度中に倫理指針が改訂されたことを受け、外部一括で倫理審査が実施される際の利益相反管理の手順を策定している。2021 年 4 月から 2022 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 2000 件である。

東京医学会 第2800回～2808回 集会一覧

第2800回 集会

日時：令和3年5月10日(月) 18:30～19:30

場所：附属病院南研究棟 鉄門臨床講堂

演者：市川 智彦先生

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学

演題：生殖医療における泌尿器科の役割

～男性パートナーの意識改革を目指して～

共催：産婦人科学教室

演題：TGF- β ファミリーの分子病理学

主催：東京医学会

第2805回 集会（第275回特別学術講演会）

日時：令和4年3月22日（火）14:00～15:00

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：森屋 恭爾先生

演題：感染と代謝

主催：東京医学会

第2801回 集会（第271回特別学術講演会）

日時：令和4年3月18日（金）15:00～16:30

場所：医学部2号館 大講堂

演者：畠山 昌則先生

演題：微生物が紐解く細胞がん化の仕組み

主催：東京医学会

第2806回 集会（第276回特別学術講演会）

日時：令和4年3月14日（月）15:00～16:30

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：小林 廉毅先生

演題：公衆衛生学の基盤：統計と調査、理論と実証

主催：東京医学会

第2802回 集会（第272回特別学術講演会）

日時：令和4年3月4日（金）15:00～16:30

場所：東京大学大講堂（安田講堂）

演者：川上 憲人先生

演題：パブリックメンタルヘルス

ー40年の到達点とこれからの挑戦ー

主催：東京医学会

第2807回 集会（第277回特別学術講演会）

日時：令和4年3月17日（木）16:30～18:30

場所：東京大学大講堂（安田講堂）

演者：真田 弘美先生

演題：ナーシングケアサイエンス

主催：東京医学会

第2803回 集会（第273回特別学術講演会）

日時：令和4年3月3日（木）15:30～17:00

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：河西 春郎先生

演題：運動するシナプスの研究は続く

主催：東京医学会

第2808回 集会（第278回特別学術講演会）

日時：令和4年3月11日（金）16:30～18:00

場所：医学部2号館 大講堂

演者：鈴木 洋史先生

演題：病院薬剤業務と医療薬科学の展開

主催：東京医学会

第2804回 集会（第274回特別学術講演会）

日時：令和4年3月15日（火）16:00～17:30

場所：医学部教育研究棟 鉄門記念講堂

演者：宮園 浩平先生

(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 144 巻 令和 4 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
