

は じ め に

東京大学（医学部年報）2006 年度をお届けします。

この年報は、医学系研究科、医学部のすべての研究室の研究、教育活動の報告です。東京大学は、歴史的に日本の医学のリーダーとして其の役割を果たしてきました。また、当然ながら国際的にも先駆的な貢献が期待されてきました。私たちは、この東京大学医学系研究科のミッションとして国際的な研究教育拠点として優れた研究成果を発信すると同時にそれを通して未来の医学医療をになう優れたリーダーを養成することをかかっています。20 世紀は、欧米が医学をリードしてきました。しかし、21 世紀には、確実にアジアの貢献が大きくなると確信します。其の中で日本がそして東京大学が果たすべき役割は、益々大きくなるでしょう。私たち東京大学医学系研究科の構成員は、このことを常に自覚し、しかし自然体で仕事を楽しみながら努力すべきだと思います。医学の新しい歴史をつくるために高い目標をかかげて質の高い研究、教育を実現しましょう。

平成 19 年 3 月

東京大学医学系研究科長、医学部長 廣 川 信 隆

目 次

はじめに

沿革	1
組織図	3
職員名簿	9
人事異動	20
平成 18 年度外国出張・海外研修旅行	24
医学図書館	25
医学系研究科・医学部国際交流室	28

分子細胞生物学専攻

細胞生物学・解剖学講座

細胞生物学・生体構造学・細胞構築学・神経細胞生物学	31
---------------------------------	----

生化学・分子生物学講座

分子生物学	34
細胞情報学	37
代謝生理化学	41

機能生物学専攻

生理学講座

統合生理学	43
細胞分子生理学	46
神経生理学	48

薬理学講座

細胞分子薬理学	51
分子神経生物学	54

病因・病理学専攻

病理学講座

人体病理学・病理診断学	57
分子病理学	61

微生物学講座

微生物学	64
感染制御学	66

免疫学講座	
免疫学	71
生体物理医学専攻	
放射線医学講座	74
医用生体工学講座	
システム生理学	83
生体機能制御学	87
脳神経医学専攻	
基礎神経医学講座	
神経病理学	91
神経生化学	94
認知・言語医学講座	
認知・言語行動科学	100
臨床神経精神医学講座	
精神医学	102
神経内科学	110
脳神経外科学	115
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
分子予防医学	121
公衆衛生学	125
法医学・医療情報経済学講座	
法医学	128
医療情報経済学	131
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学	135
呼吸器内科学	141
消化器内科学	146
生体防御腫瘍内科学講座	
腎臓学・内分泌病態学	154
代謝・栄養病態学	159

血液・腫瘍病態学	165
アレルギー・リウマチ学	169
生体防御感染症学	173
ストレス防御・心身医学	178
病態診断医学講座	
臨床病態検査医学（検査部[P. 347]参照）	
輸血医学	182
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	185
小児医学講座	
小児科学・発達発育学	190
小児外科学	195
加齢医学講座	
老年病学／老化制御学	198
外科学専攻	
臓器病態外科学講座	
呼吸器外科学	203
心臓外科学	206
消化管外科学	212
肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学	218
泌尿器外科学	224
腫瘍外科学	228
血管外科学	234
代謝栄養・内分泌外科学	237
感覚・運動機能医学講座	
皮膚科学	241
形成外科学	245
口腔外科学	249
整形外科学	253
眼科学	260
耳鼻咽喉科学	266
リハビリテーション医学	270
生体管理医学講座	
麻酔学	273
救急医学	276

健康科学・看護学専攻

健康科学講座

健康社会学	280
精神保健学	283
生物統計学	286
健康学習・教育学	290
医療倫理学・健康増進科学	293

予防看護学講座

看護管理学／看護体系・機能学	296
家族看護学	298
地域看護学／行政看護学	300

臨床看護学講座

成人看護学／緩和ケア看護学	304
母性看護学・助産学	309
精神看護学	311
老年看護学／創傷看護学	314

国際保健学専攻

国際社会医学講座

国際保健計画学	317
国際地域保健学	322

国際生物医科学講座

人類遺伝学	326
発達医科学	331
人類生態学	335
生物医化学	339

附属病院	344
------------	-----

診療科

内科診療部門

循環器内科（循環器内科学[P. 135]参照）
呼吸器内科（呼吸器内科学[P. 141]参照）
消化器内科（消化器内科学[P. 146]参照）
腎臓内科・内分泌内科（腎臓学・内分泌病態学[P. 154]参照）
糖尿病・代謝内科（代謝・栄養病態学[P. 159]参照）
血液・腫瘍内科（血液・腫瘍病態学 [P. 165]参照）
アレルギー・リウマチ内科（アレルギーリウマチ学[P. 169]参照）
感染症内科（生体防御感染症学[P. 173]参照）
神経内科（神経内科学[P. 110]参照）
老年病科（老年病学[P. 198]参照）

心臓内科（ストレス防御・心身医学[P. 178]参照）

外科診療部門

一般外科	346
胃・食道外科（消化管外科学[P. 212]参照）	
大腸・肛門外科（腫瘍外科学[P. 228]参照）	
肝・胆・膵外科（肝胆膵外科学[P. 218]参照）	
血管外科（血管外科学[P. 234]参照）	
乳腺・内分泌外科（代謝栄養・内分泌外科学[P. 237]参照）	
人工臓器・移植外科（人工臓器移植外科学[P. 218]参照）	
心臓外科（心臓外科学[P. 206]参照）	
呼吸器外科（呼吸器外科学[P. 203]参照）	
脳神経外科（脳神経外科学[P. 115]参照）	
麻酔科・痛みセンター（麻酔学[P. 273]参照）	
泌尿器科・男性科（泌尿器外科学[P. 224]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. 185]参照）	

感覚・運動機能科診療部門

皮膚科・皮膚光線レーザー科（皮膚科学[P. 241]参照）
眼科・視覚矯正科（眼科学[P. 260]参照）
整形外科・脊髄外科（整形外科[P. 253]参照）
耳鼻咽喉・感覚音声外科（耳鼻咽喉科学[P. 266]参照）
リハビリテーション科（リハビリテーション部[P. 361]参照）
形成外科・美容外科（形成外科学[P. 245]参照）
顎口腔外科・歯科矯正歯科（口腔外科学[P. 249]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. 190]参照）
小児外科（小児外科学・小児腫瘍学[P. 195]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[P. 185]参照）

精神神経科診療部門

精神神経科（精神医学[P. 102]参照）

放射線科診療部門

放射線科（放射線医学[P. 74]参照）

中央診療施設等

検査部	347
手術部	352
放射線部	355
薬剤部	357
救急部（救急医学[P. 276]参照）	
輸血部（輸血医学[P. 182]参照）	
周産母子診療部（生殖内分泌学・生殖腫瘍学・周産期医学[P. 185]参照）	

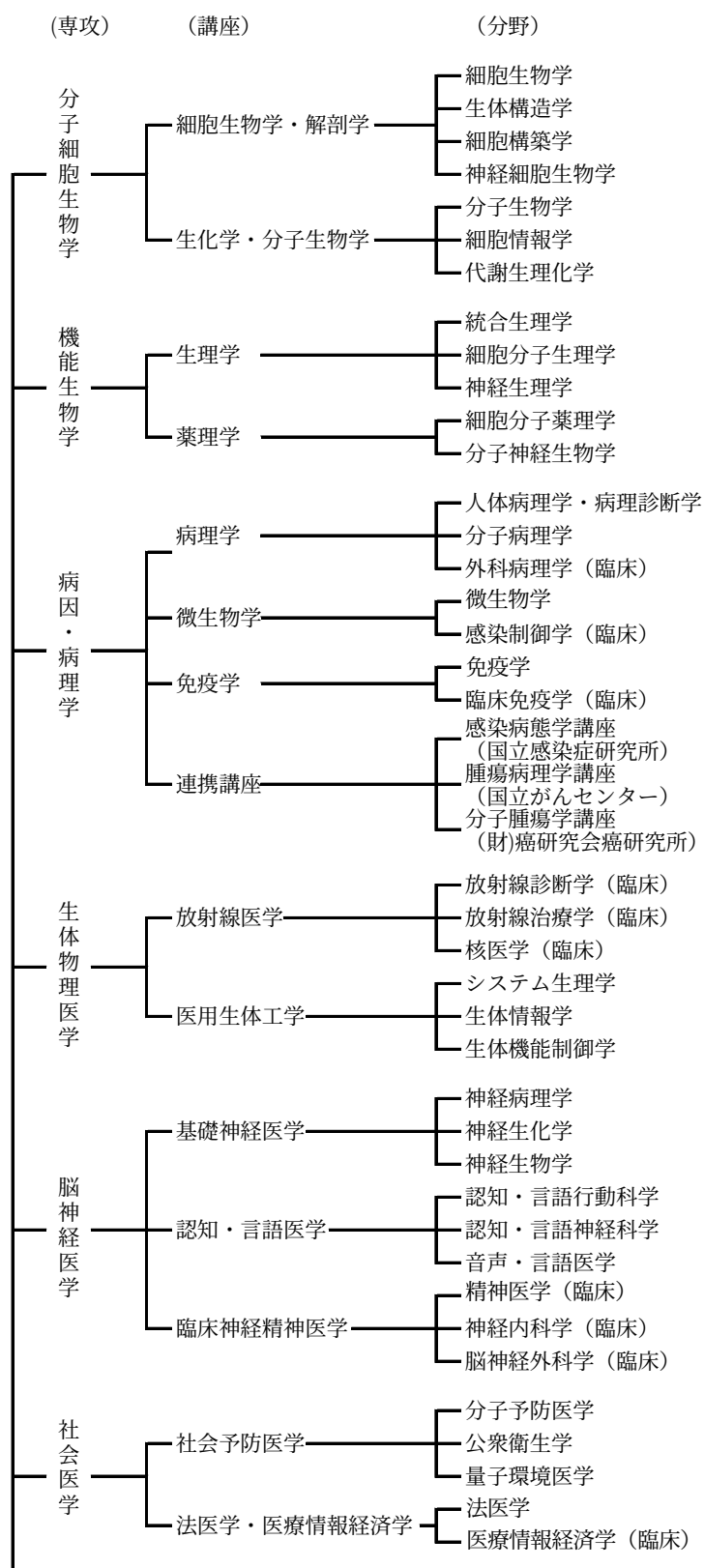
リハビリテーション部	361
集中治療部（救急医学[P. 276]参照）	
病理部	364
角膜移植部	366
無菌治療部	368
光学医療診療部	371
血液浄化療法部	375
臨床試験部	378
感染制御部（感染制御学[P. 66]参照）	
企画情報運営部	382
大学病院医療情報ネットワーク研究センター	384
臓器移植医療部	389
ティッシュ・エンジニアリング部	390
企画経営部	395
「こころの発達」診療部	398
臨床ゲノム診療部	401
医工連携部	403
疾患生命工学センター	
疾患生命科学部門（Ⅰ）	412
疾患生命科学部門（Ⅱ）	418
医療材料・機器工学部門	421
臨床医工学部門	424
健康・環境医工学部門	428
動物資源研究領域	432
放射線研究領域	434
医工情報研究領域	438
医学教育国際協力研究センター	439
東京医学会第 2387 回～2421 回集会一覧	442

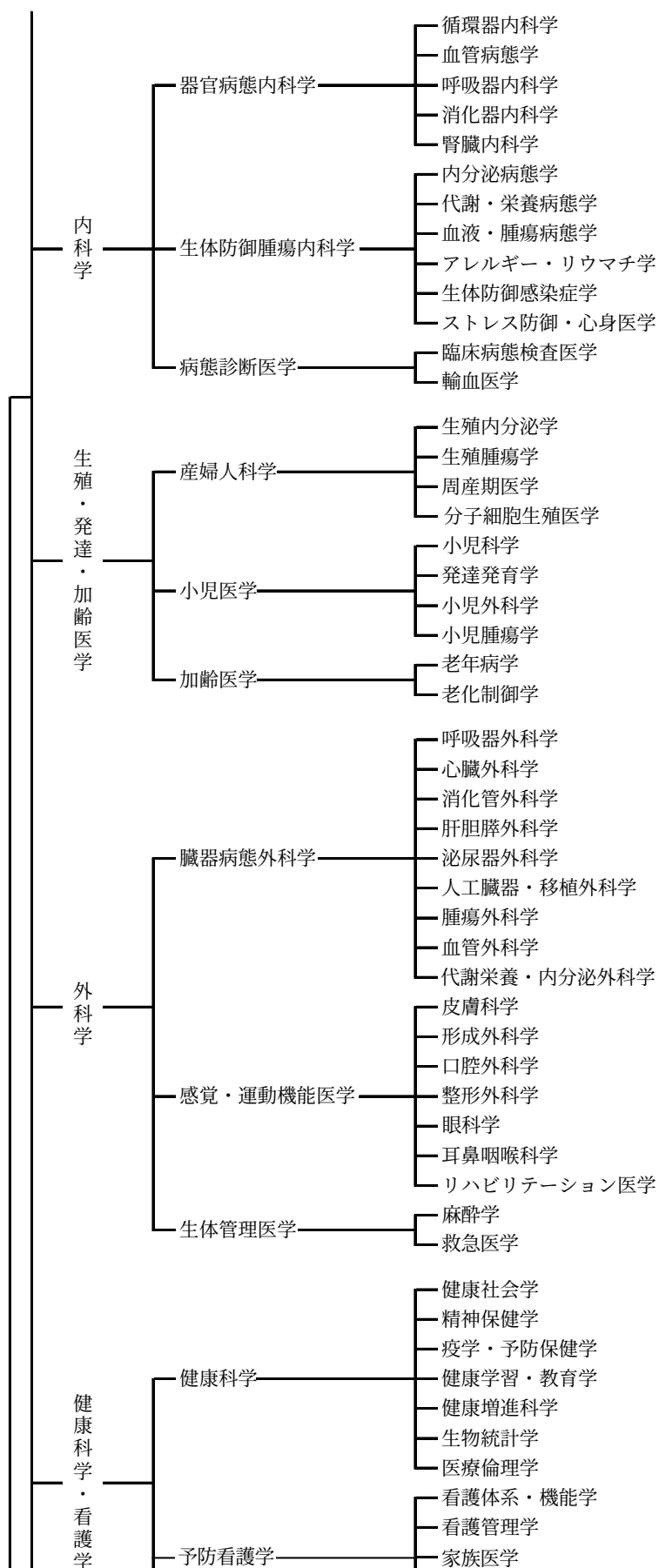
治 革

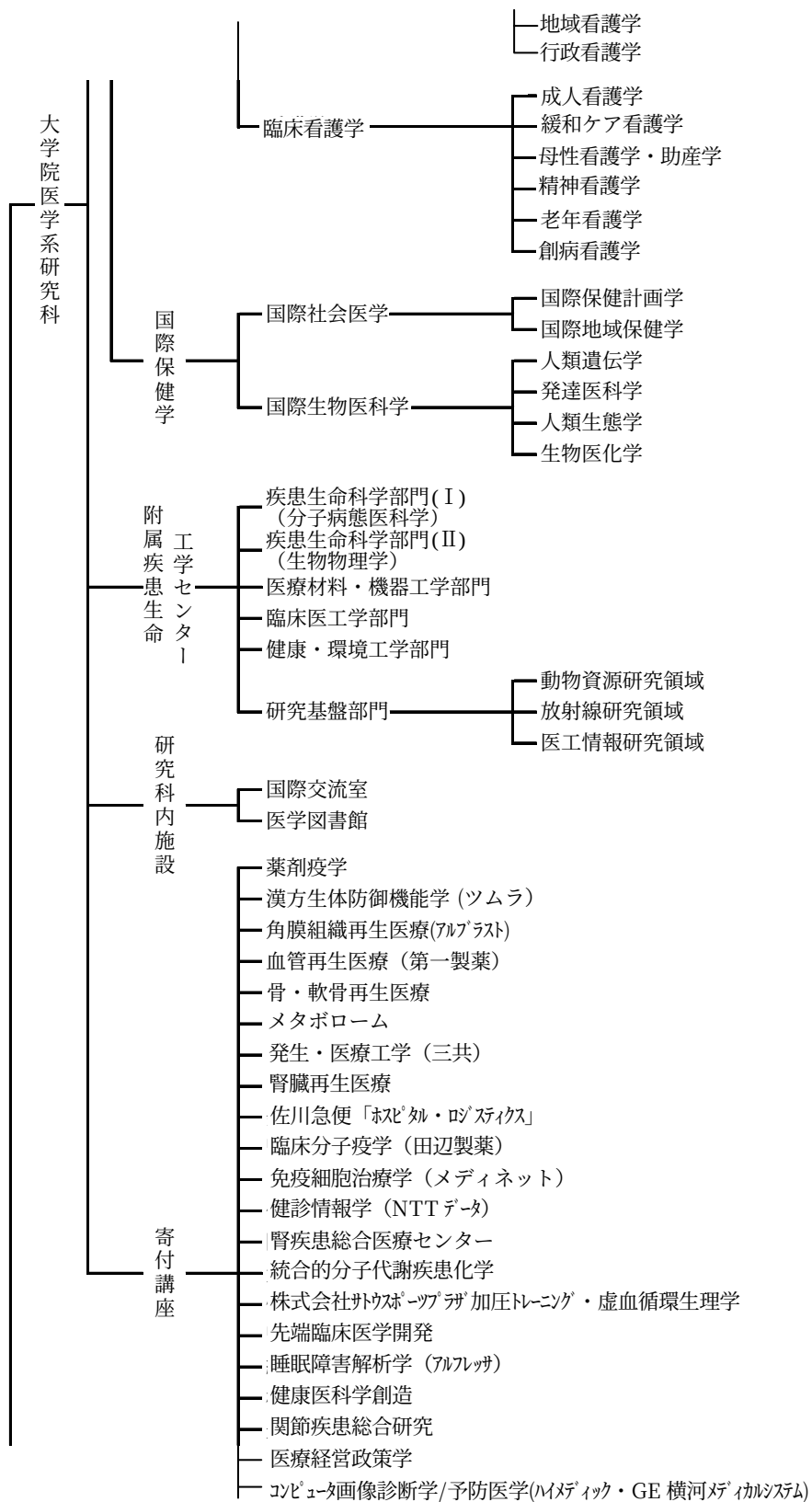
安政5年	(1858)	5月	江戸市中の蘭医 82 名の醵金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。
		11月	種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。
安政6年	(1859)	9月	種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。
万延元年	(1860)	10月	幕府直轄の種痘所となった。
文久元年	(1861)	10月	種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。
文久3年	(1863)	2月	西洋医学所は、医学所と改称された。
明治元年	(1868)	7月	医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて、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。

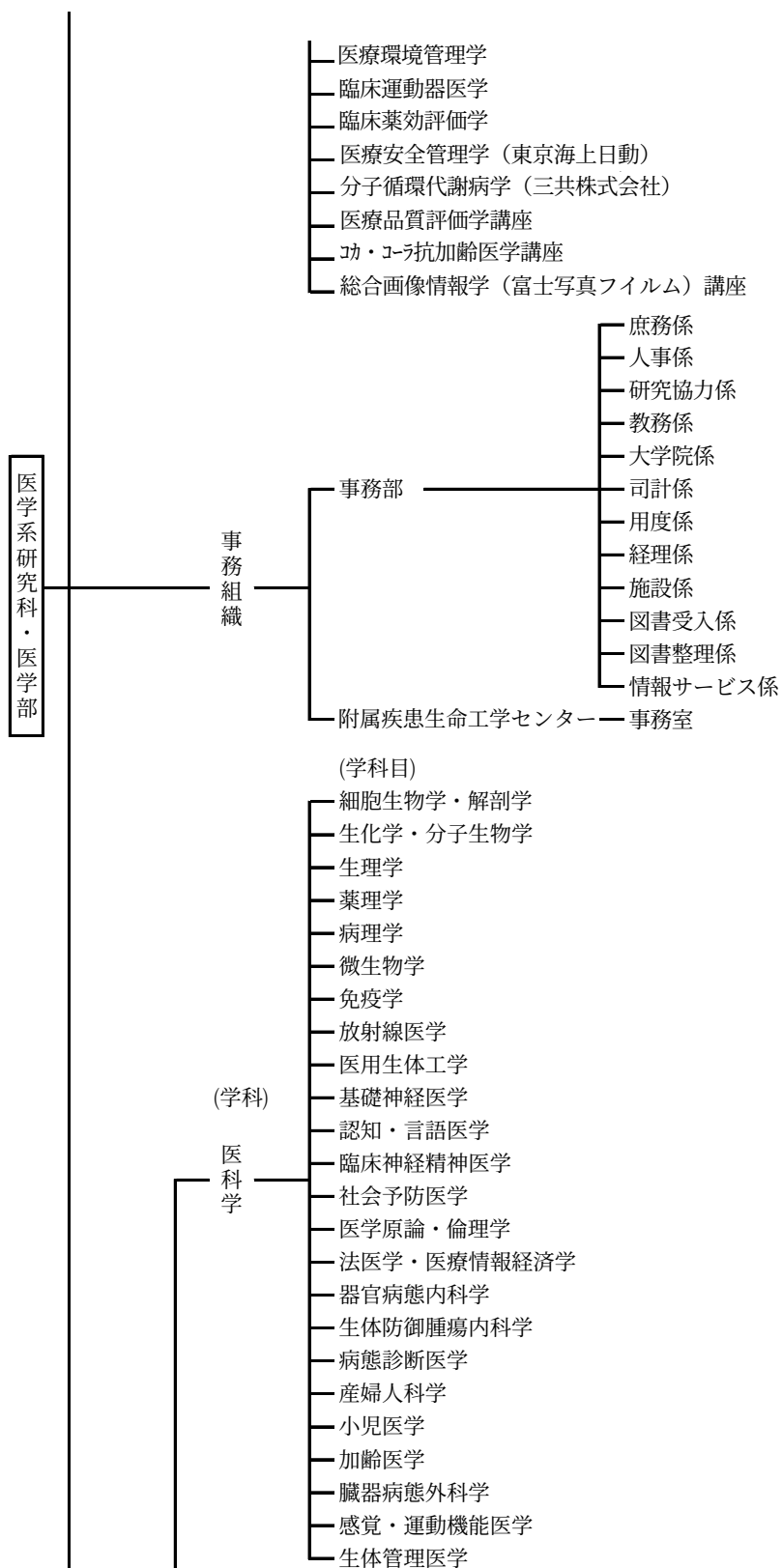
昭和31年(1956)	4月	医学部附属助産婦学校が、設置された。
昭和33年(1958)	4月	医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。
	5月	東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
昭和36年(1961)	3月	医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。
	4月	医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
昭和40年(1965)	4月	医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。 衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。 東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。 医学系研究科に保健学専門課程が、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15年(2003)	4月	疾患生命工学センター設立。

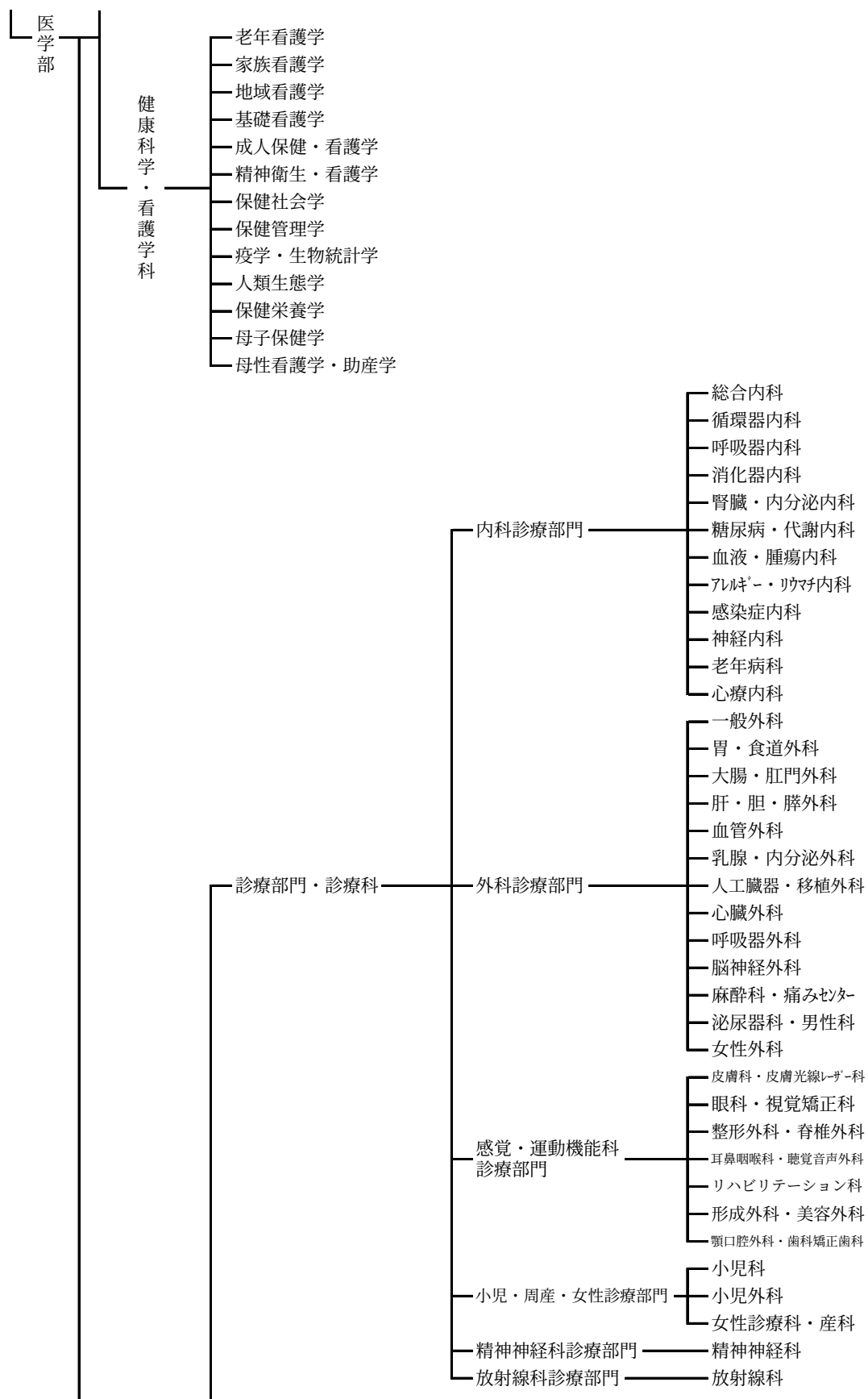
組 織

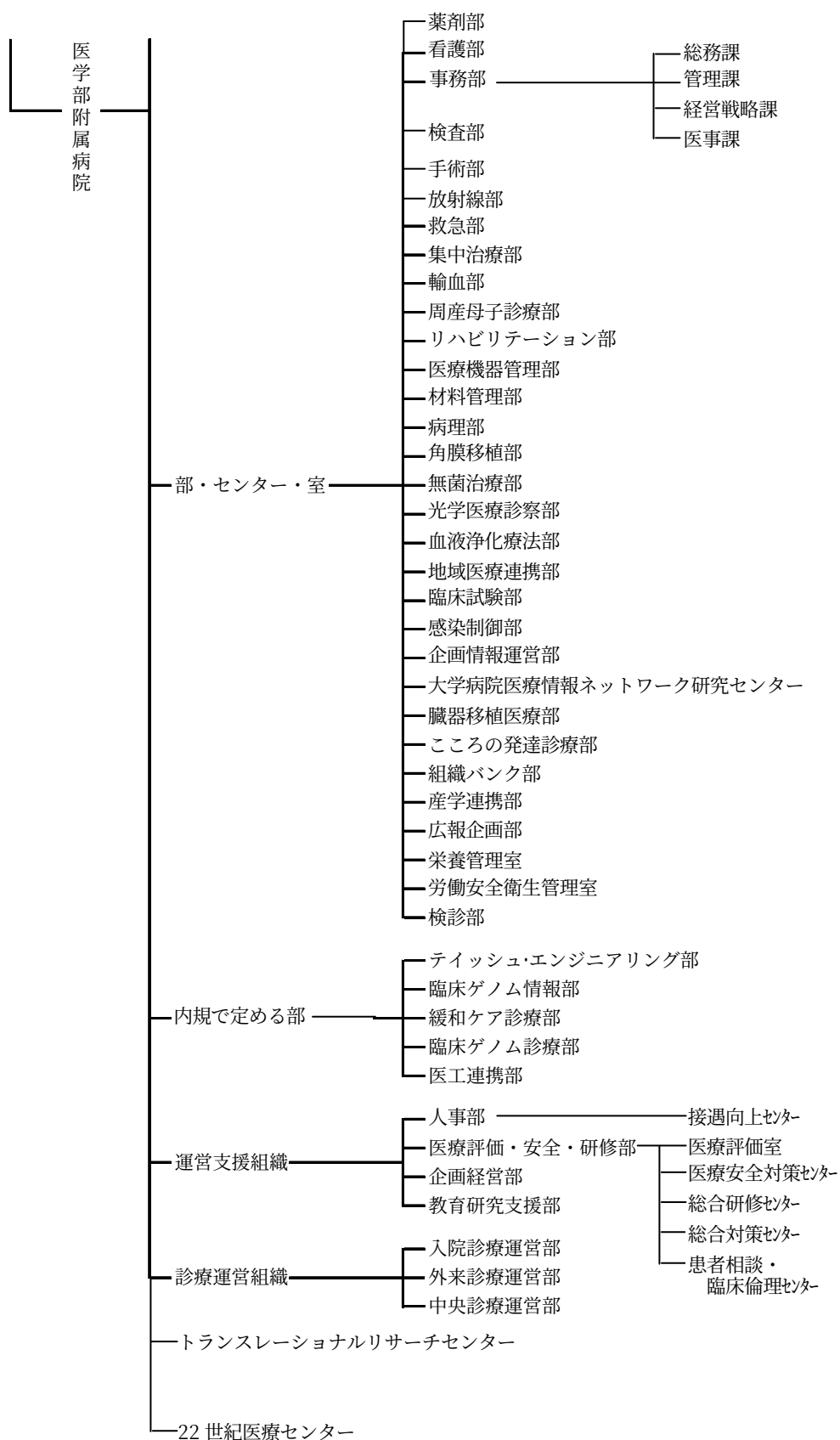












職 員 名 簿

平成 19 年 3 月 16 日現在

大学院医学系研究科

専攻・講座・分野	教授	助教授	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	廣 川 信 隆	武 井 陽 介	野 田 泰 子
生体構造学		中 田 隆 夫	
細胞構築学		金 井 克 光	
神経細胞生物学	(兼) 廣川 信隆		
生化学・分子生物学講座			
分子生物学	岡 山 博 人	神 野 茂 樹	
細胞情報学	清 水 孝 雄		石 井 聡
			中 村 元 直
代謝生理化学	栗 原 裕 基		
生理学講座			
統合生理学	宮 下 保 司	小 西 清 貴	
細胞分子生理学	森 憲 作		山 口 正 洋
神経生理学	高 橋 智 幸		辻 本 哲 宏
薬理学講座			
細胞分子薬理学	飯 野 正 光		
分子神経生物学	三 品 昌 美		
病因・病理学専攻			
病理学講座			
人体病理学・病理診断学	深 山 正 久	福 嶋 敬 宜	太 田 聡
分子病理学	宮 園 浩 平	宮 澤 恵 二	
外科病理学（臨床）			
微生物学講座			
微生物学	野 本 明 男		
感染制御学（臨床）	小 池 和 彦		
免疫学講座			
免疫学	谷 口 維 紹		高 岡 晃 教
臨床免疫学（臨床）			
連携講座			
感染病態学講座	(委嘱) 渡邊 治雄		
(国立感染症研究所)			
腫瘍病理学講座	(委嘱) 廣橋 説雄		
(国立がんセンター)			
分子腫瘍学講座	(客員) 中村 卓郎		
((財)癌研究会癌研究所)			

専攻・講座・分野	教授	助教授	講師
生体物理医学専攻			
放射線医学講座			
放射線診断学（臨床）	大友 邦	青木 茂樹	
放射線治療学（臨床）		中川 恵一	
核医学（臨床）		百瀬 敏光	阿部 修
医用生体工学講座			
システム生理学	安藤 譲二		柴田 政廣
			山本 希美子
生体情報学			
生体機能制御学		阿部 裕輔	磯山 隆
脳神経医学専攻			
基礎神経医学講座			
神経病理学	井原 康夫		森島 真帆
神経生化学		尾藤 晴彦	
神経生物学			
認知・言語医学講座			
認知・言語行動科学			
認知・言語神経科学		坂井 克之	
音声・言語医学		高山 吉弘	
臨床神経精神医学講座			
精神医学（臨床）	加藤 進昌	中安 信夫	
		綱島 浩一	
神経内科学（臨床）	辻 省次	郭 伸	
脳神経外科学（臨床）	齊藤 延人	川原 信隆	
社会医学専攻			
社会予防医学講座			
分子予防医学	松島 綱治	石川（山脇）昌	
公衆衛生学	小林 廉毅	井上 和男	佐藤 元
量子環境医学			
法医学・医療情報経済学講座			
法医学	吉田 謙一		上村 公一
医療情報経済学（臨床）	大江 和彦		
健康科学・看護学専攻			
健康科学講座			
健康社会学		山崎 喜比古	
精神保健学	川上 憲人	（委嘱）津島 明人	
疫学・予防保健学	大橋 靖雄		
健康学習・教育学	甲斐 一郎		
健康増進科学			李 廷秀
生物統計学		松山 裕	
医療倫理学	赤林 朗		

専攻・講座・分野	教授	助教授	講師
予防看護学講座			
看護体系・機能学	(兼) 菅田 勝也		
看護管理学	菅 田 勝 也		
家族看護学		上別府 圭 子	山 崎 あけみ
地域看護学	村 嶋 幸 代		永 田 智 子
行政看護学			
臨床看護学講座			
成人看護学	數 間 恵 子		
緩和ケア看護学	(兼) 數間 恵子		
母性看護学・助産学			春 名 めぐみ
			村 山 陵 子
精神看護学	(兼) 川上 憲人		宮 本 有 紀
老年看護学	真 田 弘 美		田 高 悦 子
創傷看護学			
国際保健学専攻			
国際社会医学講座			
国際保健計画学		黒 岩 宙 司	
国際地域保健学	神 馬 征 峰		
国際生物医科学講座			
人類遺伝学	徳 永 勝 士		
発達医科学	牛 島 廣 治	福 岡 秀 興	
人類生態学	渡 邊 知 保	梅 崎 昌 裕	
生物医化学	北 潔	渡 邊 洋 一	
内科学専攻			
器官病態内科学講座			
循環器内科学	永 井 良 三	平 田 恭 信	
血管病態学			
呼吸器内科学	長 瀬 隆 英		大 石 展 也
			永 田 泰 自
消化器内科学	小 俣 政 男		
腎臓内科学			藤 乗 嗣 泰
生体防御腫瘍内科学講座			
内分泌病態学	藤 田 敏 郎		
代謝・栄養病態学	門 脇 孝		金 子 義 保
			戸 邊 一 之
血液・腫瘍病態学	黒 川 峰 夫		本 倉 徹
アレルギー・リウマチ学	山 本 一 彦		奥 平 博 一
生体防御感染症学	(兼) 小池 和彦		
ストレス防御・心身医学		熊 野 宏 昭	
病態診断医学講座			
臨床病態検査医学	矢 富 裕	池 田 均	

専攻・講座・分野	教授	助教授	講師
輸血医学	高 橋 孝 喜		
生殖・発達・加齢医学専攻			
産婦人科学講座			
生殖内分泌学	武 谷 雄 二	藤 井 知 行	
生殖腫瘍学		矢 野 哲	
周産期医学		上 妻 志 郎	
分子細胞生殖医学	堤 治		
小児医学講座			
小児科学	五十嵐 隆	水 口 雅	
発達発育学	(兼)五十嵐 隆	関 根 孝 司	渡 辺 博
小児外科学	岩 中 督		
小児腫瘍学			
加齢医学講座			
老年病学	大 内 尉 義	秋 下 雅 弘	
老化制御学			飯 島 勝 矢
外科学専攻			
臓器病態外科学講座			
呼吸器外科学	高 本 眞 一	中 島 淳	
心臓外科学	(兼)高本 眞一	村 上 新	
消化管外科学	上 西 紀 夫		
肝胆膵外科学	幕 内 雅 敏	國 土 典 宏	
泌尿器外科学	北 村 唯 一	武 内 巧	
		富 田 京 一	
人工臓器・移植外科学	(兼)幕内 雅敏	菅 原 寧 彦	佐 野 圭 二
腫瘍外科学	名 川 弘 一		北 山 丈 二
血管外科学	(兼)名川 弘一	宮 田 哲 郎	
代謝栄養・内分泌外科学	(兼)上西 紀夫	小 川 利 久	
感覚・運動機能医学講座			
皮膚科学	玉 置 邦 彦	菊 池 かな子	柿 沼 誉
形成外科学	光 嶋 勲		
口腔外科学	高 戸 毅	須佐美 隆 史	
		米 原 啓 之	
整形外科	中 村 耕 三	高 取 吉 雄	大 西 五三男
		川 口 浩	
眼科学	新 家 眞	富 田 剛 司	
		玉 置 泰 裕	
耳鼻咽喉科学	加 我 君 孝	山 唄 達 也	
リハビリテーション医学	芳 賀 信 彦		
生体管理医学講座			
麻酔学	山 田 芳 嗣	西 山 友 貴	張 京 浩
救急医学	矢 作 直 樹		田 中 行 夫

専攻・講座・分野	教授	助教授	講師
附属疾患生命工学センター 疾患生命科学部門Ⅰ 疾患生命科学部門Ⅱ 医療材料・機器工学部門 臨床医工学部門 健康・環境工学部門 研究基盤部門 動物資源研究領域 放射線研究領域 医工情報研究領域 研究科内施設 国際交流室 医学図書館	宮崎 徹 河西 春郎 牛田 多加志 (兼)片岡 一則 遠山 千春 (兼)野本 明男 宮川 清 (室長)山本 一彦 (館長)大内 尉義	根本 信乃 酒井 康行 大迫 誠一郎 細井 義夫	西山 伸宏 鈴木 崇彦 GREEN JOSEPH 丸山 稔之 HOLMES CRISTOPHER

医学部附属病院

診療科・診療部等	教授	助教授	講師
内科診療部門 総合内科 循環器内科 呼吸器内科 消化器内科 腎臓・内分泌内科 (分) 糖尿病・代謝内科 血液・腫瘍内科 アレルギー・リウマチ内科	(兼)大内 尉義 (兼)永井 良三 (兼)長瀬 隆英 (兼)小俣 政男 (兼)藤田 敏郎 (兼)門脇 孝 (兼)黒川 峰夫 (兼)山本 一彦	(兼)平田 恭信 (兼)藤乗 嗣泰	山下 尋史 世古 義規 (兼)大石 展也 (兼)永田 泰自 吉田 晴彦 椎名 秀一朗 多田 稔 福本 誠二 関 常司 (兼)金子 義保 (兼)戸邊 一之 (兼)本倉 徹 神田 善伸 (兼)竹内二士夫

診療科・診療部等	教授	助教授	講師
			三 崎 義 堅 土 肥 眞
感 染 症 内 科	(兼) 小池 和彦		
神 経 内 科	(兼) 辻 省次	(兼) 郭 伸	宇 川 義 一 後 藤 順
老 年 病 科	(兼) 大内 尉義	(兼) 秋下 雅弘	寺 本 信 嗣 江 頭 正 人
心 療 内 科	(兼) 赤林 朗	(兼) 熊野 宏昭	
外科診療部門			
一 般 外 科	(兼) 幕内 雅敏		
胃・食道外科	(兼) 上西 紀夫		野 村 幸 世
大腸・肛門外科	(兼) 名川 弘一		(兼) 北山 丈二
肝・胆・膵外科	(兼) 幕内 雅敏	(兼) 國土 典宏	今 村 宏
血 管 外 科	(兼) 名川 弘一	(兼) 宮田 哲郎	
乳腺・内分泌外科	(兼) 上西 紀夫	(兼) 小川 利久	金 内 一
人工臓器・移植外科	(兼) 幕内 雅敏	(兼) 菅原 寧彦	(兼) 佐野 圭二
			別 宮 好 文
心 臓 外 科	(兼) 高本 真一	(兼) 村上 新	師 田 哲 郎 本 村 昇 小 野 稔
呼 吸 器 外 科	(兼) 高本 真一	(兼) 中島 淳	
脳 神 経 外 科	(兼) 齊藤 延人	(兼) 川原 信隆	藤 堂 具 紀 川 合 謙 介
			(兼) 張 京浩
麻酔科・痛みセンター	(兼) 山田 芳嗣	(兼) 西山 友貴	折 井 亮
泌尿器科・男性科	(兼) 北村 唯一	(兼) 武内 巧 (兼) 富田 京一	石 川 晃 久 米 春 喜 西 松 寛 明 福 原 浩
女 性 外 科	(兼) 堤 治	(兼) 矢野 哲	百 枝 幹 雄

診療科・診療部等	教授	助教授	講師
感覚・運動機能科診療部門			
皮膚科・皮膚光線 レーザー科	(兼) 玉置 邦彦	(兼) 菊池かな子	(兼) 柿沼 誉 佐 伯 秀 久 小宮根 真 弓 渡 邊 孝 宏 門 野 岳 史
眼科・視覚矯正科	(兼) 新家 眞	(兼) 富田 剛司 (兼) 玉置 泰裕	永 原 幸 富 所 敦 男 相 原 一 加 藤 聡
整形外科・脊椎外科	(兼) 中村 耕三	(兼) 高取 吉雄 (兼) 川口 浩	(兼) 大西五三男 星 地 亜都司 田 中 栄 竹 下 克 志
耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	(兼) 加我 君孝	(兼) 山唄 達也	朝 蔭 孝 宏 石 尾 健一郎 伊 藤 健 中 尾 一 成
リハビリテーション科	(兼) 中村 耕三		
形成外科・美容外科	(兼) 光嶋 勲		吉 村 浩太郎
顎口腔外科・歯科矯正歯科	(兼) 高戸 毅	(兼) 須佐美隆史 (兼) 米原 啓之	森 良 之 富 塚 健 引 地 尚 子
小児・周産・女性科診療部門			
小 児 科	(兼) 五十嵐 隆	(兼) 水口 雅 (兼) 関根 孝司	(兼) 渡辺 博 賀 藤 均 高見澤 勝
小 児 外 科	(兼) 岩 中 督		金 森 豊
女性診療科・産科	(兼) 武谷 雄二	(兼) 上妻 志郎 (兼) 藤井 知行	久 具 宏 司 大須賀 穰

診療科・診療部等	教授	助教授	講師
精神神経科診療部門			八 杉 利 治
精神神経科	(兼) 加藤 進昌	(兼) 中安 信夫 (兼) 綱島 浩一	笠 井 清 登 柴 山 雅 俊 土 井 永 史 鎮 西 美栄子
放射線科診療部門			
放射線科	(兼) 大友 邦	(兼) 百瀬 敏光 (兼) 青木 茂樹 (兼) 中川 恵一	(兼) 阿部 修 赤 羽 正 章 多 湖 正 夫 増 谷 佳 孝
中央診療施設等			
検 査 部	(兼) 矢富 裕	(兼) 池田 均	竹 中 克 高 井 大 哉 下 澤 達 雄 湯 本 真 人
手術部	(兼) 安原 洋	三 村 芳 和	
放射線部	(兼) 大友 邦		増 本 智 彦
救急部	(兼) 矢作 直樹		(兼) 田中 行夫
輸血部	(兼) 高橋 孝喜		
周産母子診療部	(兼) 武谷 雄二		
リハビリテーション部	(兼) 中村 耕三		
医療機器管理部			玉 井 久 義
材料管理部		(兼) 三村 芳和	
集中治療部	(兼) 矢作 直樹		
病理部	(兼) 深山 正久		宇於崎 宏
角膜移植部		天 野 史 郎	
無菌治療部		千 葉 滋	滝 田 順 子
光学医療診療部		川 邊 隆 夫	
血液浄化療法部	(兼) 藤田 敏郎		野 入 英 世

診療科・診療部等	教授	助教授	講師
地域医療連携部	(兼) 大内 尉義		榎 本 裕 長 野 宏一朗
臨床試験部	(兼) 小俣 政男	荒 川 義 弘	
感染制御部	(兼) 小池 和彦		森 屋 恭 爾
企画情報運営部	(兼) 大江 和彦	今 村 知 明	美 代 賢 吾
大学病院医療情報ネットワーク 研究センター	木 内 貴 弘	青 木 則 明	
臓器移植医療部	(兼) 幕内 雅敏	(兼) 菅原 寧彦	
ティッシュ・エンジニアリング部	(兼) 高戸 毅		
臨床ゲノム情報部	(兼) 永井 良三		
緩和ケア診療部		(兼) 中川 恵一	
薬 剤 部	鈴 木 洋 史	伊 藤 晃 成	樋 坂 章 博
こころの発達診療部	(兼) 加藤 進昌		
医療評価・安全・研修部	(兼) 名川 弘一		
医療評価室		大 西 真	
医療安全管理対策室			
総合研修センター	(兼) 北村 聖		関 根 信 夫
健康相談室			本 田 善一郎

学内共同研究施設

医学教育国際協力研究センター

部門名	教授	助教授	講師
医学教育国際協力研究部門	北 村 聖	武 田 裕 子	
医学教育国際協力事業企画調整・情報部門			大 西 弘 高

寄付講座

所 属	客 員 教 授	客員助教授
薬剤疫学講座		久保田 潔
漢方生体防御機能学(ツム)講座		岡 部 哲 郎
角膜組織再生医療（アルブラスト）講座		山 上 聡
血管再生医療（第一製薬）講座		小 山 博 之

所 属	客 員 教 授	客員助教授
骨・軟骨再生医療講座		
軟骨・再生医療（富士ソフト）講座		星 和 人
メタボローム講座	田 口 良	小 田 吉 哉
発生・医療工学（三共）講座	(委嘱)鈴木 宏志	
腎臓再生医療講座		菱 川 慶 一
佐川急便「ホスピタル・ロジスティクス」講座	(委嘱)苦瀬 博仁	
臨床分子疫学（田辺製薬）講座		後藤田 貴 也
免疫細胞治療学（メディネット）講座		垣 見 和 宏
健診情報学（NTT データ）講座		奥 真 也
腎疾患総合医療センター講座		
統合的分子代謝疾患科学講座		山 内 敏 正
株式会社サトウスポーツプラザ [※] 加圧トレーニング・虚血循環生理学講座		中 島 敏 明
先端臨床医学開発講座	(委嘱)川上 浩司	佐 田 政 隆
睡眠障害解析学（アルフレサ）講座		海老澤 尚
健康医科学創造講座		林 同 文
関節疾患総合研究講座		吉 村 典 子
医療経営政策学講座	橋 本 英 樹	
コンピュータ画像診断学/予防医学(ハイメディック・GE 横河メディカルシステム)講座		林 直 人 宇 野 漢 成
医療環境管理学講座		上 寺 祐 之
臨床運動器医学講座		馬 淵 昭 彦
臨床薬効評価学講座		金 井 文 彦
医療安全管理学（東京海上日動）講座	児 玉 安 司	前 田 正 一
分子循環代謝病学（三共株式会社）		安 東 克 之
医療品質評価学講座		(兼務)本 村 昇
コラーゲン抗加齢医学講座	井 上 聡	
統合画像情報学（富士写真フイルム）講座		吉 岡 直 紀

科学技術振興調整費（科学技術振興調整特任教員）

所 属	特 任 教 授	特 任 助 教 授	特 任 講 師
新興分野人材養成プログラム クリニカルバイオインフォマ ティクス研究ユニット	山 崎 力 小 山 博 史 橋 詰 明 英	小野木 雄 三 小 出 大 介 松 尾 仁 司	

所 属	特 任 教 授	特 任 助 教 授	特 任 講 師
新興分野人材養成プログラム 生命・医療倫理人材養成ユニット			奈 良 雅 敏
医療政策人材養成ユニット			中 島 勸
産学官共同研究の効果的な推進 ナノミセル型 siRNA 送達システムの開発			
医療ナノテクノロジー人材養成 ユニット			位 高 啓 史 眞 鍋 一 郎
重要課題解決型研究等の推進 振興・再興感染症制圧のための 共同戦略			
臨床医学データ解析のための 医療知識 基盤データベースの構築に関する研究			

研究拠点形成費補助金（研究拠点形成特任教員）

所 属	特 任 教 授	特 任 助 教 授	特 任 講 師
生体シグナル伝達機構の領域 横断的研究			齋 藤 直 人
脳神経医学の融合的研究拠点		河 崎 洋 志	稲 生 靖
環境・遺伝素因相互作用に起因 する疾患研究		植 木 浩二郎 宮 岸 真 小 川 誠 司	

寄附金（疾患生命科学特任教員）

所 属	特 任 教 授	特 任 助 教 授	特 任 講 師
疾患生命工学センター疾患生 命科学部門（Ⅱ）			高 橋 倫 子

寄附金（N I H特任教員）

所 属	特 任 教 授	特 任 助 教 授	特 任 講 師
疾患生命工学センター疾患生 命科学部門（Ⅰ）			遊 佐 精 一

運営費交付金（特別教育研究経費）（こころの発達特任教員）

所 属	特 任 教 授	特 任 助 教 授	特 任 講 師
病院・こころの発達診療部		金 生 由紀子	渡 邊 慶一郎

人事異動（平成18年4月1日～平成19年3月31日）

区分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
採 用	川上 憲人	H18.4.1	東京大学大学院医学系研究科 精神保健学教授	岡山大学大学院医歯薬学総 合研究科教授
採 用	宮崎 徹	H18.4.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 疾患生命科学部門（I）教授	テキサス大学オースティン校 医学部准教授
採 用	山田 芳嗣	H18.4.1	東京大学大学院医学系研究科 麻酔学教授	横浜市立大学医学部教授
採 用	中村 元直	H18.4.1	東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学助教授	日本たばこ産業（株） 医薬総合研究所グループリーダー
採 用	青木 則明	H18.4.1	東京大学医学部附属病院大学病院 医療情報ネットワーク研究センター 助教授	テキサス大学健康情報科学 大学院 Assistant Professor
採 用	クリスファー ホル ムズ	H18.4.1	東京大学大学院医学系研究科 交際交流室講師	東京大学大学院医学系研究科 国際交流室外国人教師
配 置 換	竹内二士夫	H18.4.1	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	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講 師
配 置 換	宇於崎 宏	H18.4.1	東京大学医学部附属病院 病理部講師	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	福島 敬宜	H18.4.1	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学助教授	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学講師
昇 任	榎本 裕	H18.4.1	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部講師	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科助手
兼 務	片岡 一則	H18.4.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門教授（兼務）	東京大学大学院工学系研究 科教授
昇 任	飯島 勝矢	H18.5.1	東京大学大学院医学系研究科 老化制御学講師	東京大学医学部附属病院 老年病科助手
昇 任	土肥 眞	H18.5.1	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師	東京大学保健センター助手
採 用	根本 信乃	H18.5.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター疾 患生命科学部門（I）助教授	米国 NIHBI Staff Scientist

区分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
委 嘱	岩中 督	H18.5.1	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学非常勤講師 (客員教授)	埼玉県立小児医療センター 外科科長兼外科部長
昇 任	神馬 征峰	H18.6.16	東京大学大学院医学系研究科 国際地域保健学教授	東京大学大学院医学系 研究科国際地域保健学講師
辞 職	岡崎 具樹	H18.6.30	帝京大学医学部生化学講座 主任教授	東京大学大学院医学系研究科 内分泌病態学助教授
採 用	芳賀 信彦	H18.7.1	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	静岡県立こども病院 整形外科医長
昇 任	太田 聡	H18.7.1	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学講師	東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学助手
辞 職	滝澤 始	H18.7.31	帝京大学医学部付属溝口病院 教授	東京大学大学院医学系 研究科呼吸器内科学助教授
採 用	岩中 督	H18.8.1	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学教授	埼玉県立小児医療センター 外科科長兼外科部長
昇 任	永田 泰自	H18.8.1	東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学講師	東京大学医学部附属病院 呼吸器内科助手
辞 職	土屋 尚之	H18.9.30	筑波大学大学院人間総合科 学研究科教授	東京大学大学院医学系 研究科人類遺伝学助教授
昇 任	西山 伸宏	H18.10.1	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門講師	東京大学大学院医学系 研究科附属疾患生命工学セ ンター臨床医工学部門助手
委 嘱	島津 明人	H18.10.1	東京大学大学院医学系研究科 精神保健学助教授(委嘱)	広島大学大学院 教育学研究科助教授
昇 任	藤乗 嗣泰	H18.10.16	東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学講師	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科助手
昇 任	張 京浩	H18.10.16	東京大学大学院医学系研究科 麻酔学講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター助手
辞 職	中原 潔	H18.10.31	国立精神・神経センター 神経研究所モデル動物開発部 動物遺伝解析室長	東京大学大学院医学系 研究科統合生理学講師
配 置 換	川原 信隆	H18.12.1	東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学助教授	東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学(脳血管障害領域) 助教授
昇 任	石井 聡	H18.12.16	東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学助教授	東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学講師

区分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
採 用	安原 洋	H18.12.16	東京大学医学部附属病院 手術部教授	帝京大学 ちば総合医療センター教授
辞 職	矢澤 徳仁	H19.1.31		東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学講師
昇 任	渡邊 洋一	H19.2.1	東京大学大学院医学系研究科 生物医化学助教授	東京大学大学院医学系研究科 生物医化学講師
昇 任	柿沼 誉	H19.2.1	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・皮膚レーザー光線科 助手
辞 職	佐野 圭二	H19.2.28	日本赤十字社医療センター 医師	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学講師
研修出向	中尾 一成	H18.3.1	(ペンシルバニア大学研究員)	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講師
昇 任	鄭 雄一	H18.3.16	東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門助教授
定 年	高橋 智幸	H19.3.31	同志社大学生命医科学部 設置準備室教授	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学教授
定 年	加我 君孝	H19.3.31	国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター長	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学教授
定 年	井原 康夫	H19.3.31	同志社大学生命医科学部 設置準備室教授	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学教授
定 年	金子 義保	H19.3.31		東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学講師
任期満了	加藤 進昌	H19.3.31	昭和大学附属烏山病院 教授(病院長)	東京大学大学院医学系研究科 精神医学教授
任期満了	幕内 雅敏	H19.3.31	日本赤十字社医療センター 院長	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学教授
任期満了	牛島 廣治	H19.3.31	鹿児島国際大学 福祉社会学研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 発達医科学教授
任期満了	高山 吉弘	H19.3.31		東京大学大学院医学系研究科 音声・言語医学助教授
任期満了	福岡 秀興	H19.3.31	早稲田大学	東京大学大学院医学系研究科 発達医科学助教授
辞 職	森島 真帆	H19.3.31	北海道大学大学院 薬学研究院特任准教授	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学講師

区分	氏 名	日 付	新 職 名 等	旧 職 名 等
辞 職	田高 悦子	H19.3.31	横浜市立大学研究院教授	東京大学大学院医学系研究科 老年看護学講師
辞 職	神田 善伸	H19.3.31	自治医科大学附属大宮医療セ ンター教授	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科講師
辞 職	石尾健一郎	H19.3.31	東京都立墨東病院耳鼻咽喉科 部長	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講 師
辞 職	石川 晃	H19.3.31	東京大学大学院医学系研究科 腎疾患総合医療センター 寄付講座客員准教授	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師
辞 職	土井 永史	H19.3.31	茨城県立友部病院病院長	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師
辞 職	樋坂 章博	H19.3.31	東京大学大学院医学系研究科 薬理動態学寄付講座 客員准教授	東京大学医学部附属病院 薬剤部講師

平成18年度外国出張・海外研修

(延べ人数)

地域	国名	教授	助教授
アジア・太平洋	インドネシア共和国	6	0
	オーストラリア	5	4
	シンガポール共和国	2	0
	タイ王国	5	3
	大韓民国	9	4
	台湾	3	2
	中華人民共和国	20	10
	トルコ共和国	1	0
	パキスタン・イスラム共和国	1	0
	フィリピン共和国	1	0
	ベトナム社会主義共和国	3	2
	ラオス人民民主共和国	2	2
	アフガニスタン・イスラム共和国	1	2
	カンボジア王国	1	0
	パプアニューギニア独立国	1	2
北米・南米	アメリカ合衆国	58	34
	アルゼンチン共和国	1	1
	カナダ	5	4
	ブラジル連邦共和国	1	0
ヨーロッパ	英国	7	2
	イタリア共和国	6	2
	オーストリア共和国	1	0
	オランダ王国	2	4
	スイス連邦	1	0
	スウェーデン王国	6	1
	スペイン	2	1
	チェコ共和国	1	2
	ドイツ連邦共和国	9	2
	ハンガリー共和国	0	1
	フィンランド共和国	1	0
	フランス共和国	2	0
	ポルトガル共和国	1	0
	クロアチア共和国	1	0
	デンマーク王国	2	0
	ベルギー王国	0	2
	ロシア連邦	1	0
アフリカ	南アフリカ共和国	3	0

医 学 図 書 館

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。以来今日に至るまで、質量ともに充実した図書館サービスを目指して努力を続けている。

当館は、本学の医学関係者はもとより、部外者も簡単な手続きで利用することができる。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・学部の教員・大学院生および附属病院職員に対しては、当館で所蔵していない資料について、所蔵している他大学図書館等からの文献複写・図書現物取り寄せサービスを行っている。また、Web上で学外への文献複写・図書借用の申し込みができるWEBリクエストサービス、および柏図書館等の所蔵雑誌の文献の取り寄せの申し込みから閲覧までをWeb上で行うe-DDSサービスも実施している。また、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。

特に最近、図書館をとりまく環境が急変し、図書館の機能が大幅に拡張している。中でも図書館情報の電子化によるサービスが顕著である。

医学図書館では、この電子化された医学情報を医学研究・教育に迅速に対応させるため、医学情報支援機能を加えて非来館型利用サービスを全学的にも提供し、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 Online、

今日の診療等の臨床医学情報ツール、Journals@Ovid Full Text 等の電子ジャーナルコレクションがあり、Harrison's Principles of Internal Medicine など主要医学書については電子ブックでも提供している。また、和雑誌特集記事索引および1987年以降に本研究科に提出された学位論文論題索引を当館で作成、Web上から検索が可能になっている。

図書館案内については、医学図書館の動きを知らせるために、ウェブサイトを開設している。

ここに、これまで紹介した様々なサービスの入口が用意され、ポータルサイトとしての機能を果たしてしている。

<URLは<http://www.lib.m.u-tokyo.ac.jp>>

館内のマルチメディア・コーナーには、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 約20台を備えている。

文献複写用のコピー機は、かなりの需要があるので、閲覧室に3台、書庫に1台用意している。

また、建物は築後40数年の歳月を経て補修の必要が出てきたので、書庫の窓枠改修・冷房装置設置、閲覧室天井の塗り替え、床の補修などを行っている。

以上のように、医学図書館では利用環境の整備充実を図り、一歩進んだ利用者のサービス向上に努めている。

現在の医学図書館における資料数、利用実績を別表に示す。

蔵書数 (平成18年4月1日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	46,566	63,347	109,913	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	61,180	100,336	161,516	同 上
合計	107,746	163,683	271,429	同 上

受入冊数 (平成17年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	1,172	631	1,803	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	1,039	2,100	3,139	同 上
合計	2,211	2,731	4,942	同 上

受入雑誌種類数 (平成17年度)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	235	532	767	教室所蔵分も含む
寄贈・交換	595	103	698	同 上
合計	830	635	1,465	同 上

利用状況 (平成17年度)

1. 開館日数	275 日
2. 利用者総数	93,226 人
3. 一日平均利用者数	339 人／日
4. 貸出総冊数	11,343 冊
5. 一日平均貸出冊数	41 冊／日
6. Ovid アクセス数	447,222 回／年
7. 医中誌 Web アクセス数	202,096 回／年

蔵書数 (平成 19 年 4 月 1 日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	47,539	63,794	111,333	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	62,200	102,396	164,596	同 上
合計	109,739	166,190	275,929	同 上

受入冊数 (平成 18 年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	1,008	447	1,455	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	1,020	2,060	3,080	同 上
合計	2,028	2,507	4,535	同 上

受入雑誌種類数 (平成 18 年度)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	237	529	766	教室所蔵分も含む
寄贈・交換	549	102	651	同 上
合計	786	631	1,417	同 上

利用状況 (平成 18 年度)

8. 開館日数	277 日
9. 利用者総数	77,214 人
10. 一日平均利用者数	279 人／日
11. 貸出総冊数	12,662 冊
12. 一日平均貸出冊数	46 冊／日
13. Ovid アクセス数	375,597 回／年
14. 医中誌 Web アクセス数	433,859 回／年

医学系研究科・医学部 国際交流室

講師

山本一彦

助手

Joseph Green、丸山稔之、Christopher Holmes

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/koryu/homepage00.html>

医学部国際交流室は医学部長の直轄組織として、国際交流委員会の決定事項に従って、1) 国際教育交流、2) 国際学術・研究交流、3) 国際保健医療協力の大きな三本の機能・活動を果たしてきた。以下例年通り、各項目にそって平成18年度の活動状況を報告する。

1. 国際教育交流

(1) 留学生の教育・研究上の相談

医学系研究科に在籍する平成18年度の留学生総数は166名(32ヶ国)であった。それ以外にも各教官が個人的に指導している学生も多数存在する。海外から留学・研修を希望する者からの問い合わせは依然として多く、対応回数は延べ、平成18年度92件であった。留学生、留学希望者からは、留学上の相談や学位取得に関する相談、奨学金に関する相談などがあった。卒前の基礎臨床研修の希望も大変多く、特に1～3カ月間の短期の研修（これを海外では Elective と呼ぶことが多い）を本学で希望する者も依然として多い。諸々の事情で受け入れが困難なことが多いが、国際交流室が介在した範囲で受け入れが可能との回答を得たのは平成18年度は2名（米国1、タイ1）であった。それ以外にも各教官が個人的に Elective として受け入れている学生も多数存在する。東大の学生が毎年延べ20人以上海外で受け入れてもらっていることを考えると、短期研修

希望者の受け入れ条件の整備は今後の検討課題となっている。海外からの問い合わせ件数の急増に対処するため、平成12年10月より、国際交流室のホームページを立ち上げ、また、海外との連絡も極力、電子メールを利用して行っている。ホームページは留学生への情報伝達も担っており、現在約5120画面の情報を掲載している。

また、恒例となった春の留学生懇親会を山上会館で開催した。医学部長以下教職員・学生の出席は平成18年度は約81名であった。また、留学生旅行も昭和50年頃より継続しており、平成18年度は東京ディズニーシーを訪問、参加者は、11か国34名であった。さらに毎年、留学生関係の行事として留学生論文コンテストを開催し、応募者の中から優秀論文を発表した4名を選考し、学部長より賞状が授与され、副賞が支給された。

(2) 東京大学医学部学生および医学系研究科学生の海外短期実習および海外留学に関する相談

卒前、卒後に海外に研修に出たいという学生からの相談は年間約36件あった。情報提供、指導、推薦状の作成などを行った。東京大学医学部学生による1～3カ月間の米国臨床研修に関しては、平成10年8月に米国・ペンシルベニア大学医学部と学部間交流協定が締結され、平成18年度は東大側から学生2名が研究実習に派遣された。平成14年12月より米国・ジョンスホプキンス大学

とも学術交流協定が締結され、平成 18 年度は東大側から学生 2 名が臨床実習に派遣された。平成 17 年 1 月より米国・ミシガン大学とも学術交流協定が締結され、平成 18 年度は東大側から学生 2 名が臨床実習に派遣された。平成 17 年 2 月よりドイツ・ミュンヘン大学とも学術交流協定が締結されたが、平成 18 年度は、派遣・受け入れともいなかった。平成 17 年 11 月より米国・ワシントン大学とも学術交流協定が締結され、平成 18 年度は東大側から学生 2 名が臨床実習に派遣された。平成 17 年 11 月より新たに台湾・台北医学大学とも学術交流協定が締結され、平成 18 年度は東大側から学生 1 名が臨床実習に派遣された。平成 18 年 9 月より新たにタイ・マヒドン大学とも学術交流協定が締結され、平成 18 年度は東大側から学生 1 名が臨床実習に派遣された。マヒドン大学医学部より、学生 1 名を臨床実習に受け入れた。

学部間交流協定を締結していない米国の病院（ハーバード医科大学、Mayo Clinic、Cleveland Clinic、Oregon Health & Science University など）においても、1～2 カ月間の米国臨床研修の申し込みを行い、平成 18 年度は、合計で約 5 名の学生が海外で臨床実習あるいは研究実習を体験した。

2. 国際学術・研究交流

(1) 日本学術振興会によるタイとの学術交流

医学分野、特に感染症およびその周辺領域に関する学術交流プログラムをタイ・マヒドン大学医学部を相手側拠点校として 10 年間実施することを日本学術振興会に申請し、平成 11 年度より開始された。この学術交流プログラムは、当初より 2 大研究プロジェクトを計画し、焦点を当てた成果重視のための研究プロジェクトを実施している。国際共同研究および研究者交流は引き続き活発に行われている。（平成 18 年度

現在招聘研究者：延べ 19 人／847 人・日数 日
日本人派遣研究者：延べ 17 人／124 人・日数）

3. 教育・研究活動

(1) 教育

講師の Joseph Green と丸山稔之とは医学系研究科大学院共通講義「臨床疫学研究入門」を担当した。講師の Joseph Green は「健康アウトカム測定法の開発および検証」と「国際疫学特論 I」と「国際疫学特論 II」とを担当した。講師の丸山稔之は医学系研究科内科学専攻、および国際保健学専攻講師を兼任した。講師の Christopher Holmes は医学英語、保健学英語を担当した。講師の Joseph Green と Christopher Holmes とは大学院学生・学部学生・職員を対象に英語口頭発表トレーニングを担当した。

発表論文

- (1) Hanajiri K, Maruyama T, Kaneko Y, Mitsui H, Watanabe S, Sata M, Nagai R, Kashima T, Shibahara J, Omata M, Matsumoto Y. Microbubble-induced increase in ablation of liver tumors by high-intensity focused ultrasound. *Hepatology Research*. 36: 308-314. 2006.
- (2) Suzukamo Y, Noguchi H, Takahashi N, Shimatsu A, Chihara K, Green J, Fukuhara S. Validation of the Japanese version of the Quality of Life-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA). *Growth Hormone & IGF Research* 16 (2006) 340-347
- (3) Green J. *Graphs*. Chest. 2006;130:620-621.
- (4) Takahashi H, Suzukamo Y, Nakamura M, Miyachi Y, Green J, Ohya Y, Finlay AY, Fukuhara S. Japanese version of the Dermatology Life Quality Index: validity and reliability in patients with

-
- acne. Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:46
- (5) Fukuhara S, Green J, Albert J, Mihara H, Pisoni R, Yamazaki S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Port F, Held P, Kurokawa K. Symptoms of depression, prescription of benzodiazepines, and the risk of death in hemodialysis patients in Japan. *Kidney Int.* 2006 Nov;70(10):1866-72.
- (6) Takahashi N, Kikuchi S, Konno S, Morita S, Suzukamo Y, Green J, Fukuhara S. Discrepancy between disability and the severity of low back pain: demographic, psychologic, and employment-related predictors. *Spine* 2006 Apr 15;31(8):931-9; discussion 940.

細胞生物学・生体構造学・細胞構築学・ 神経細胞生物学

教授

廣川信隆

助教授

中田隆夫、金井克光、武井陽介、竹田扇

講師

野田泰子

助手

岡田康志、田中庸介、川岸将彦、仁田亮、本間典子、三木玄方、矢島孔明、
小川覚之

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

教 育

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

医学部学生及び理学部人類学学生を対象に骨学（5コマ、16時間）、肉眼解剖学（実習 61 コマ、193 時間）、細胞生物学、発生学、組織学総論・各論（講義、実習 36 コマ、114 時間）合計 323 時間を大講座全体で協力し一体として行っている。また健康科学・看護学科生に研究方法論（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、助教授、講師の内 1 名と助手が 1 名組んで担当している。なお、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、総計 518 時間である。

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

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

研 究

本大講座では細胞生物学及び神経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。

1) 新しいモーター分子の探索とその機能の分子

細胞生物学的解析、KIF4を発見しKIF4が幼若な神経に多く発現し、核内にも局在する事を示した。KIF4のin vivoでの機能を解析する為、KIF4を発現しない神経細胞の作製を含む分子細胞生物学的及び分子遺伝学的解析を行った。その結果、KIF4はPolyADP ribose polymerase 1 (PARP1)に結合し、その活性を抑制する事により脳の発達の過程で活動依存性に神経細胞の生死を制御する鍵分子である事が分かった。

2) モーター分子のCargoとその認識・結合機構の解明。KIF5がKIF5 tailにhnRNP-U, Pur a/b, PSF, FMRPs, Staufen等42種の蛋白複合体を介してmRNA (CamKII a, Arc等)と結合しこれを樹状突起内で輸送することを明らかとした。

3) モーター分子の機能の分子遺伝学的解析。

a) KIF3モーターの結合蛋白KAP3のconditional knock out mouseの作製と解析により、神経特異的にKIF3の機能を抑制すると、上衣芽腫様の腫瘍が形成されることが分った。これはKIF3がN cadherinと β cateninをGolgi装置から形質膜へ輸送し接着装置を形成することにより、核内でT cell factor等とともに細胞の増殖を亢進する転写因子として働く β cateninの細胞内局在を制御し、細胞の異常な増殖による腫瘍の形成を抑制していることを明らかにした。この研究によりモーター分子の、腫瘍の形成を抑制するという新しい働きが明らかとなった。

b) 私たちは以前KIF3が体の左右決定に重要な胎生初期のNodeにおいて上皮細胞の線毛内の微小管上を線毛の材料となる蛋白複合体を運び線毛を形成し、この線毛が回転運動することによりNode領域での細胞外液の左方向への流れ(ノード流)を作り、左右決定に重要な役割を果たすことを示した。残された課題として、他の脊椎動物(ウサギ、メダカ)で同様の線毛とその回転によるノード流があること、時計回りの回転の軸が後方に40度傾いている為左向きの流れが生ずるこ

とを示した。caged fluoresceinで標識した蛋白やビーズをレーザー光で蛍光活性化する方法を用いてノード流により左での濃度勾配が生ずることを示した。さらにノードの上皮細胞がFGF受容体を介する信号依存性に脂質を含む大型小胞を分泌しこれに含まれるsonic hedgehogとレチノイン酸がノード流により左へ流されて左に信号を伝達し左右を決定することを明らかにした。これにより左右決定の基本的機構が明らかとなった。

4) モーター分子の作動機構の分子生物物理学的及び構造生物学的解析

私たちが発見した最も単純なモノマー型モーター分子KIF1Aの作動機構を解析するためKIF1Aモーター領域のAMP・PCP(ATP結合様状態 preisomerization)、AMP・PNP(ATP結合様状態 prehydrolysis)、ADP-AlFx(ADP・Pi状態、加水分解途中)、ADP-Vi(ADP・Pi状態、加水分解直後)及びADP結合状態のX線結晶解析を行い、AMP・PNP及びADP状態のモーター領域と微小管複合体の三次元構造をクライオ電子顕微鏡で解析した。その結果、主にSwitch IとSwitch II領域に大きな構造変化をみると、ATP状態ではL11で微小管と結合し、加水分解のエネルギーによりL11と微小管との結合を能動的に解き、微小管から一時的に浮いた状態となり、その後ADP状態では逆側のL12で微小管と強く結合し、一次元ブラウン運動を開始することが分かり、さらに0.2 μ m 蛍光ビーズにKIF1Aモノマー単分子を結合し、laser optical trap法で動きの詳細を解析した結果、KIF1Aの動きはブラウン運動を基礎としており、ADP状態の一次元ブラウン運動の後、ADPが解離し微小管に再結合する際に、微小管プラス端方向への一方向性の動きが生み出されていることが分かり、方向性のない熱揺動から一方向性の運動を生み出す巧妙な機構が明らかになった。さらにKIF1Aと微

小管の複合体の 10 Å 分解能の構造をクライオ電子顕微鏡で明らかにし、上記の機構を支持する結果を得た。

発表論文

- (1) Hirokawa, N. and R. Takemura. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. **Nature Rev Neurosci** 6: 201-214, 2005.
- (2) Teng J., T. Rai, Y. Tanaka, Y. Takei, T. Nakata, M. Hirasawa, A. B. Kulkarni, and N. Hirokawa. The KIF3 motor transports N-cadherin and organizes the developing neuroepithelium. **Nature Cell Biol** 7: 474-482, 2005.
- (3) Tanaka, Y., Y. Okada, and N. Hirokawa. FGF-induced vesicular release of Sonic hedgehog and retinoic acid in leftward nodal flow is critical for left-right determination. **Nature** 435: 172-177, 2005.
- (4) Okada, Y., S. Takeda, Y. Tanaka, J.-C. I. Belmonte and N. Hirokawa. Mechanism of nodal flow: a conserved symmetry breaking event in left-right axis determination. **Cell** 121: 633-644, 2005.
- (5) Miki. H., Y. Okada, and N. Hirokawa. Analysis of the kinesin superfamily: insights into structure and function. **Trend Cell Biol** 15: 467-476, 2005.
- (6) Hirokawa, N., Y. Tanaka, Y. Okada and S. Takeda. Nodal flow and the generation of left-right asymmetry. (Review Article) **Cell** 125 (1): 33-45, 2006.
- (7) Midorikawa R., Y. Takei, and N. Hirokawa. KIF4 motor regulates activity-dependent neuronal survival by suppressing PARP-1 enzymatic activity. **Cell** 125: 371-383, 2006.
- (8) Hirokawa, N. mRNA Transport in Dendrites: RNA Granules, Motors, and Tracks. **Journal of Neuroscience** 26: 7139-7142, 2006.
- (9) Kikkawa, M. and N. Hirokawa. High-resolution cryo-EM maps show the nucleotide binding pocket of KIF1A in open and closed conformations. **EMBO Journal** 25: 4187 - 4194, 2006.
- (10) Nakata, T and N. Hirokawa. Neuronal Polarity and the Kinesin Superfamily Proteins. **Science STKE** 6 February 2007: pe6

分子生物学

教授

岡山博人

助教授

神野茂樹

助手

山本華子、伊藤健治、荒川志穂

ホームページ <http://www.cellcycle.m.u-tokyo.ac.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 6 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。

第四代の島蘭順雄教授は、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、52 年癌研生化学部長を歴任し、昭和 57 年より、本講座を担当した。留学時に開始したりボゾーム RNA の研究に業績を残すとともにインターフェロンを初めシトクローム P-450 の遺伝子クローニングを世界に先駆けて成功した。

現在教室を主宰している岡山博人教授は、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ている。スタンフォード大学留学時には、完全長 cDNA の発現クローニング法を開発、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した。現在、細胞周期制御の観点から、癌化の普遍機構の解明を進めている。

研 究

現在の研究は、これまで中心であった分裂酵母の細胞周期制御機構から、発癌の根底機構である足場非依存性 S 期開始機構の解明に焦点を絞っている。準教授及び 3 名の助手と共に、COE 研

究員 2 名、大学院博士課程学生 7 名で展開中である。

1. 足場消失に伴う Cdc6 タンパクの分解機構

これまで、ラット線維芽細胞株を用いた実験から、複製開始前複合体のアッセンブリーに必須な Cdc6 タンパクの足場消失に伴う分解にリソゾームのカテプシンが重要な役割を演じていることを報告したが、今回、マウスおよびラットの胎生線維芽細胞では、主に、二つのユビキチンリガーゼによってユビキチン化を受け分解されることが判明した。そのひとつは、Cdh1-APC で他の一つは、現在同定中である。

2. Cdc6 タンパクの足場シグナルによる分解制御シグナル経路の解明

足場シグナルによる Cdc6 タンパクの分解制御の経路の解明が、発ガン機構を解く上で鍵となる。これに関して、家族性過誤腫の原因遺伝子である Tsc2 がシグナル経路の一部を形成することが判明した。さらに、その下流の経路として Rheb, mTOR に繋がることを見出した。

3. Cdc6 の新しい機能

前述のとおり、Cdc6 は複製開始前複合体の形成を行う必須な因子である。昨年度報告した DNA 損傷による S 期停止からの回復機構の検索によって、Cdc6 が全く別の機能を有し、S 期進行の制御に深くかかわっていることを見出した。新しい機能とは、サイクリン依存性キナーゼ阻害タンパクの p21 によって不活化された Cdk2 を ATP の加水分解エネルギーを利用して活性化する機能である。この機能は、これまで Cdc6 に決して想定されることはなかった機能であると共に、これまで想定されることがなかったサイクリン依存性キナーゼの活性化機構である。

4. 細胞周期開始因子による足場非依存性増殖の誘導

当研究のひとつの目的は、細胞周期制御因子のみによって足場非依存性細胞増殖を引き起こすことができるかという問いに答えることである。

前述のラット線維芽細胞株を用いて、Cdk6, サイクリン D3 および Cdc6 の高発現を行うと、足場の無いメチールセルロース培地で極めて速い速度でコロニーを行うことを見出した。現在、マウスおよびラットの胎生線維芽細胞で確認中である。

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、DNA 関連の講義を担当している。主たる講義内容は、DNA 複製、転写、mRNA 核外輸送、mRNA 翻訳、遺伝子工学の基礎、レトロウイルス進化の元となっている可動 DNA、核酸の合成・分解等である。

大学院博士課程の学生に対しては、遺伝子工学入門コースを設定し、講義および実習を行っている。

出版物等

- (1) Horiuchi, K., Umetani, M., Minami, T., Okayama, H., Takada, S., Yamamoto, M., Aburatani, H., Reid, P. C., Housman, D. E., Hamakubo, T., and Kodama, T. Wilms' tumor 1-associating protein regulates G2_M transition through stabilization of cyclin A2 mRNA. 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 17278-17283.
- (2) Isobe, H., Nakanishi, W., Tomita, N., Jinno, S., Okayama, H., and Nakamura, E. Gene delivery by aminofullerenes: Structure requirement for efficient transfection. 2006, Chemistry-an Asian Journal 1, 168-175.
- (3) Isobe, H., Nakanishi, W., Tomita, N., Jinno S., Okayama, H. and Nakamura, E. Nonviral gene delivery by aminofullerene. 2006, Mol Pharm 3, 124-134.

細胞情報学

教授

清水孝雄

助教授

中村元直、石井聡

助手

北芳博、進藤英雄

ホームページ http://biochem2.umin.jp/index_j.html

沿革と組織の概要

当講座には上記 5 名のスタッフに加え、18 名の大学院生（2 名の PhD・MD コースの学生を含む 16 人の博士課程学生と 2 人の修士課程学生）と 2 人の医学部学生（フリークォーター）が在籍している。また臨床医や製薬会社からの受託研究員も受け入れている。学部長室付きの高橋利枝助手は、共通機器の管理と使用指導を担当している。

教 育

約 100 名の医学部学生と約 5 名の理学部人類学系の学生への総計約 80 コマの講義と少人数セミナーに加え、短期（2～3 週間）研究室体験コースも担当している。フリークォーターの学生は毎年受け入れており、2003-2006 年の間で約 10 名に達している。大学院生向けには、3 ヶ月にわたる講義（生化学と遺伝子工学に関して）と 8 週間にわたる臨床研究者向けの研究室コースを担当している。

研 究

1. 脂質メディエーターの機能と細胞内シグナル
アラキドン酸の酸化代謝物（プロスタグランジン、ロイコトリエンやヒドロキシエイコサテトラ

エン酸）は、生理活性リン脂質（血小板活性化因子や他の関連リン脂質）と同様に、さまざまな細胞において細胞内シグナル経路を惹起することが知られている。これら脂質メディエーターは、神経伝達物質やサイトカインなどの生理活性物質とともに作用して、神経可塑性や生体防御に重要な役割を果たすと考えられている。生体系における脂質メディエーターの役割を明らかにするために、私どもは主に 3 つの異なるアプローチにより研究を進めている。1) 脂質メディエーターの合成や分解に関わる酵素の単離と cDNA 及び遺伝子のクローニング、転写レベル及び転写後レベルでの酵素の調節機構の解明、2) 脂質メディエーターの G タンパク質共役型受容体のクローニングと細胞内シグナル伝達機構の解明、3) 注目する遺伝子をマウス個体内で欠損させるか若しくは過剰発現させ、これらノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの表現型を解析してその遺伝子産物の生体内における役割を解明する。過去数年にわたり、いくつかのリン脂質代謝酵素や脂質メディエーターの受容体をクローニングした。また、トランスジェニックマウスとノックアウトマウスを数ライン樹立し、それぞれの表現型解析を行ってきた。その結果、これらメ

ディエーターが炎症やアレルギー、神経機能に関与することを突きとめた。

2. 脂質メディエーターの同時定量

脂質メディエーターはカスケード経路を通して作られる。アラキドン酸カスケードと呼ばれるこのカスケード経路では、細胞質型ホスホリパーゼ A2 やシクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼ等の重要な酵素が共通のレギュレーターとなり、各脂質メディエーター分子種を実際にカスケードの末端で産生する種々の合成酵素と協調的に働いている。網羅的な脂質メディエーターの解析のためには、感度と信頼性に富んだ同時定量法が必要である。そこで私どもは、カラムスイッチ装着 HPLC-タンデム質量分析計による多種脂質メディエーターの定量システムを最近開発した。最適化をすれば、14 種の脂質メディエーターの定量解析を、24 時間あたり 96 検体処理することが可能である。定量の下限値は 5 pg であり、2000-5000 pg までキャリブレーションに直線性が得られている。実際、私どもはこの系を用いて、齧歯類の病理組織における一連の脂質メディエーター量の動的時間変化を検出することに成功している。

3. 機器分析

医学部にはガスクロマトグラフや HPLC を装備した質量分析計 (JEOL 社製 HX 110、Hitachi 社製 M-80、Finnigan MAT 社製 TSQ 7000) や PerkinElmer 社製ペプチドシーケンサー、富士フイルム社製 BAS 2000 イメージアナライザー、BD 社製 FACScan、Beckman 社製キャピラリー電気泳動装置等、共通使用を目的とした多種にわたる分析機器及び試料調製用機器を所有している。高橋助手はこれら機器類の保守管理及び初心者への使用法の解説を行っている。高橋の研究テーマは、HPLC-質量分析計によるタンパク質の一次構

造の決定、ガスクロマトグラフ-質量分析計や HPLC-質量分析計を用いた低分子量化合物の同定、等である。

4. インターネットウェブサイト

より詳細な当講座の研究活動については、ウェブサイト (http://biochem2.umin.jp/index_j.html) を参照されたい。このホームページでは分子生物学や細胞生物学の研究に役立つ私どもの実験プロトコールも紹介している。

5. メタボローム講座との共同研究

2003 年、島津製作所と小野薬品の寄付によってメタボローム講座が新規に誕生した。田口良教授と小田吉哉助教授は世界的に優れたプロテオミクスとメタボロミクスの研究者である。彼らとの共同研究により、私どもは内在性のリガンドが未同定の、いわゆるオーファン受容体と呼ばれる G タンパク質共役型受容体に結合する新規脂質メディエーターを探索している。また、肺サーファクタント脂質合成酵素の単離にも成功した。

出版物等

- (1) Ando K, Tsuji E, Ando Y, Kunitomo J, Kobayashi R, Yokomizo T, et al. Synthesis of 2-, 4- and 5-(2-alkylcarbamoyle-1-methylvinyl)-7-alkyloxybenzo[b]furans and their leukotriene B4 receptor antagonistic activity. *Org Biomol Chem*. 2005;3:2129-39.
- (2) Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH, Jr., Murphy RC, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res*. 2005;46:839-61.
- (3) Houjou T, Yamatani K, Imagawa M, Shimizu T, Taguchi R. A shotgun tandem mass spectrometric analysis of phospholipids with normal-phase and/or reverse-phase liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*.

- 2005;19:654-66.
- (4) Iizuka Y, Yokomizo T, Terawaki K, Komine M, Tamaki K, Shimizu T. Characterization of a mouse second leukotriene B4 receptor, mBLT2: BLT2-dependent ERK activation and cell migration of primary mouse keratinocytes. *J Biol Chem*. 2005;280:24816-23.
- (5) Ishii S, Kihara Y, Shimizu T. Identification of T cell death-associated gene 8 (TDAG8) as a novel acid sensing G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem*. 2005;280:9083-7.
- (6) Kihara Y, Ishii S, Kita Y, Toda A, Shimada A, Shimizu T. Dual phase regulation of experimental allergic encephalomyelitis by platelet-activating factor. *J Exp Med*. 2005;202:853-63.
- (7) Kita Y, Takahashi T, Uozumi N, Nallan L, Gelb MH, Shimizu T. Pathway-oriented profiling of lipid mediators in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;330:898-906.
- (8) Kita Y, Takahashi T, Uozumi N, Shimizu T. A multiplex quantitation method for eicosanoids and platelet-activating factor using column-switching reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*. 2005;342:134-43.
- (9) Lang PA, Kempe DS, Tanneur V, Eisele K, Klarl BA, Myssina S, et al. Stimulation of erythrocyte ceramide formation by platelet-activating factor. *J Cell Sci*. 2005;118:1233-43.
- (10) Marusic S, Leach MW, Pelker JW, Azoitei ML, Uozumi N, Cui J, et al. Cytosolic phospholipase A2 α -deficient mice are resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2005;202:841-51.
- (11) Ohto T, Uozumi N, Hirabayashi T, Shimizu T. Identification of novel cytosolic phospholipase A2s, murine cPLA2 δ , ϵ , and ζ , which form a gene cluster with cPLA2 β . *J Biol Chem*. 2005;280:24576-83.
- (12) Oikawa Y, Yamato E, Tashiro F, Yamamoto M, Uozumi N, Shimada A, et al. Protective role for cytosolic phospholipase A2 α in autoimmune diabetes of mice. *FEBS Lett*. 2005;579:3975-8.
- (13) Okuno T, Yokomizo T, Hori T, Miyano M, Shimizu T. Leukotriene B4 receptor and the function of its helix 8. *J Biol Chem*. 2005;280:32049-52.
- (14) Saiga A, Uozumi N, Ono T, Seno K, Ishimoto Y, Arita H, et al. Group X secretory phospholipase A2 can induce arachidonic acid release and eicosanoid production without activation of cytosolic phospholipase A2 α . *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2005;75:79-89.
- (15) Shimada A, Satoh M, Chiba Y, Saitoh Y, Kawamura N, Keino H, et al. Highly selective localization of leukotriene C4 synthase in hypothalamic and extrahypothalamic vasopressin systems of mouse brain. *Neuroscience*. 2005;131:683-9.
- (16) Shindou H, Ishii S, Yamamoto M, Takeda K, Akira S, Shimizu T. Priming effect of lipopolysaccharide on acetyl-coenzyme A:lyso-platelet-activating factor acetyltransferase is MyD88 and TRIF independent. *J Immunol*. 2005;175:1177-83.
- (17) Taguchi R, Houjou T, Nakanishi H, Yamazaki T, Ishida M, Imagawa M, et al. Focused lipidomics by tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;823:26-36.
- (18) Taniguchi M, Masuda T, Fukaya M, Kataoka H, Mishina M, Yaginuma H, et al. Identification and characterization of a novel member of murine semaphorin family. *Genes Cells*. 2005;10:785-92.
- (19) Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, Toda A, Taniguchi M, Hashizume K, et al. Absence of leukotriene B4 receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2-type immune responses. *J Immunol*.

- 2005;175:4217-25.
- (20) Toyo-Oka K, Sasaki S, Yano Y, Mori D, Kobayashi T, Toyoshima YY, et al. Recruitment of katanin p60 by phosphorylated NDEL1, an LIS1 interacting protein, is essential for mitotic cell division and neuronal migration. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3113-28.
- (21) Zhang Q, Mousdicas N, Yi Q, Al-Hassani M, Billings SD, Perkins SM, et al. Staphylococcal lipoteichoic acid inhibits delayed-type hypersensitivity reactions via the platelet-activating factor receptor. *J Clin Invest.* 2005;115:2855-61.
- (22) Kita Y, Ohto T, Uozumi N, Shimizu T. Biochemical properties and pathophysiological roles of cytosolic phospholipase A2s. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 1317-22.
- (23) Akiba S, Mukaida Y, Hane K, Oka M, Uozumi N, Shimizu T, Sato T. Group IVA phospholipase A(2)-mediated production of fibronectin by oxidized LDL in mesangial cells. *Kidney Int.* 2006; 70: 1013-18.
- (24) Shimizu T, Ohto T, Kita Y. Cytosolic phospholipase A2: Biochemical properties and physiological roles. *IUBMB Life* 2006; 58: 328-33.
- (25) Chiba Y, Shimada A, Satoh M, Saitoh Y, Kawamura N, Hanai A, Keino H, et al. Sensory system-predominant distribution of leukotriene a(4) hydrolase and its colocalization with calretinin in the mouse nervous system. *Neurosci.* 2006; 141: 917-27.
- (26) Nakanishi H, Shindou H, Hishikawa D, Harayama T, Ogasawara R, Suwabe A, et al. Cloning and characterization of mouse lung-type acyl-coa:lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1): Expression in alveolar type II cells, and possible involvement in surfactant production. *J Biol Chem.* 2006; 281: 20140-7.
- (27) Yoshikawa K, Kita Y, Kishimoto K, Shimizu T. Profiling of eicosanoid production in the rat hippocampus during kainate-induced seizure: Dual-phase regulation and differential involvement of cox-1 and cox-2. *J Biol Chem.* 2006; 281: 14663-9.
- (28) Doi K, Okamoto K, Negishi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, et al. Attenuation of folic acid-induced renal inflammatory injury in platelet-activating factor receptor-deficient mice. *Am J Pathol.* 2006; 168: 1413-24.
- (29) van der Sluijs KF, van Elden LJR, Nijhuis M, Schuurman R, Iorquin S, Shimizu T, et al. Involvement of the platelet activating factor receptor in host defense against *Streptococcus pneumoniae* during postinfluenza pneumonia. *Am J Physiol.* 2006; 290: L194-9.

代謝生理化学

教授

栗原裕基

助手

栗原由紀子、西山功一、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。2005 年度の構成員は、上記スタッフをはじめ、大学院生博士課程 8 名(臨床教室からの受入を含む)、修士課程 2 名、客員研究員 1 名、ポストドクトラルフェロー 2 名、研究補佐員 2 名、事務補佐員 1 名である。非常勤講師として群馬大学医学部の和泉孝志教授を招聘し、学部学生への講義をお願いしている。さらに当教室を協力講座として、寄附講座「発生・医療工学(三共)」が設置されており、研究・教育をともに行っている。

教 育

医学部医学科の教育では、医学部医学科(M0)と理学部人類学科を対象として、分子生物学教室・細胞情報学教室とともに生化学の講義・実習を担当している。講義では、主に発生・再生・代謝の領域を担当し、実習では上記教室との合同による基礎篇(核酸・糖質・脂質・タンパク質)および応用編のうち 2 テーマ(ホルモン情報伝達機構の解析・マウス発生学と発生工学の基礎)を担当した。その他、M1, M2 を対象としたフリークォーター、教養学部 1 年を対象としたゼミナール「医学に接する」で学生の受け入れを行っている。

教室における大学院教育(修士、博士課程)では、週 1 回ずつ研究報告会、教科書の輪読会、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

1. 発生学

発生学は、受精から誕生までのダイナミックな生命現象を対象とした学問であるが、近年、再生医学の基礎として臨床医学にも密接に関わっている。当研究室では、神経堤細胞の発生・分化と顔面、心大血管形成の分子メカニズムに関する研究、初期胚発生に関する研究、血管新生に関する研究を中心に進めている。

(1) 神経堤細胞の分化・頭部形態形成

鰓弓領域の形成過程において、エンドセリン-1 が神経堤細胞に作用してホメオティック遺伝子 *Dlx5/Dlx6* の発現を誘導し、背腹軸方向の領域特異性を決定していることを明らかにした。また、そのシグナルの下流遺伝子として *Calpain6* を同定し、その細胞骨格や細胞運動制御における機能を明らかにした。現在、エンドセリン A 型受容体遺伝子座に遺伝子交換可能な変異を導入したマウスを樹立し、エンドセリンシグナルから *Dlx* 遺伝子に至る分子機序の解明を行っている。さらに、

神経堤細胞や筋細胞の分化に重要なホメオボックス型転写因子 Pax3 の結合タンパクとして TAZ を同定し、その転写コアクチベーター活性を明らかにした。TAZ 遺伝子欠損マウスを作成したところ、多発性嚢胞腎や肺気腫様の表現型を示し、この遺伝子が腎臓や肺の器官形成に重要であることが明らかになった。

(2) 初期胚発生機構

一方、細胞分化のメカニズムをよりよく理解するため、マウス着床前胚において DNA メチル化状態の制御がどのようにして営まれているか、核移植後のリプログラミング（初期化）がどのような機序で起こっているかを研究している。体細胞型 DNA メチル基転移酵素 1 が卵細胞や着床前胚に存在し、これまでその機構が不明であった着床前胚の DNA メチル化維持を担っていることを明らかにした。

(3) 血管新生機構

血管内皮細胞による血管新生のメカニズムについて、転写因子 Id を中心に研究を進めている。Id 遺伝子導入による血管新生効果を見いだすとともに、その作用が核—細胞質間移行により調節されること、その調節機序にプロテインキナーゼ A が関与していることを見だし、現在他のシグナルとのクロストークと三次元的な血管構築形成との関係を解析している。

2. 代謝制御学

広島大学医学部の浅野知一郎教授（代謝生理化学前助教授）、本学農学部の高橋伸一郎助教授との共同研究により、インスリンシグナルや糖尿病の病態に関わる分子メカニズムに関する研究を行っている。Akt シグナルの調節機構と Akt に結合する新規蛋白の同定とその機序の解析、消化管から分泌される resistin のホモログである resistin like molecule β (RELM β) の作用とトランスジェニックマウスにおける高血糖、高脂血症、

脂肪肝、血管病の解析を進めている。

出版物等（2006 年）

- (1) Murakami, M., Tominaga, J., Makita, R., Uchijima, Y., Kurihara, Y., Nakagawa, O., Asano, T. and Kurihara, H. (2006). Transcriptional activity of Pax3 is co-activated by TAZ. *Biochem Biophys Res Commun* 339:533-539.
- (2) Amano, T., Gertsenstein, M., Nagy, A., Kurihara, H. and Suzuki, H. (2006). Nuclear transfer reprogramming does not improve the low developmental potency of embryonic stem cells induced by long-term culture. *Reproduction* 132:257-263.
- (3) Viana, A. Y., Sakoda, H., Anai, M., Fujishiro, M., Ono, H., Kushiya, A., Fukushima, Y., Sato, Y., Oshida, Y., Uchijima, Y., Kurihara, H. and Asano, T. (2006). Role of hepatic AMPK activation in glucose metabolism and dexamethasone-induced regulation of AMPK expression. *Diabetes Res Clin Pract* 73:135-142.
- (4) Harada, N., Okajima, K., Uchiba, M., Kurihara, H. and Nakagata, N. (2006). Antithrombin reduces reperfusion-induced liver injury in mice by enhancing sensory neuron activation. *Thromb Haemost* 95:788-795.
- (5) Shimozawa, N., Okajima, K., Harada, N., Arai, M., Ishida, Y., Shimada, S., Kurihara, H. and Nakagata, N. (2006). Contribution of sensory neurons to sex difference in the development of stress-induced gastric mucosal injury in mice. *Gastroenterology* 131:1826-1834.
- (6) Cho Y, Ariga M, Uchijima Y, Kimura K, Rho JY, Furuhashi Y, Hakuno F, Yamanouchi K, Nishihara M, Takahashi SI. (2006) The Novel Roles of Liver for Compensation of Insulin Resistance in Human Growth Hormone Transgenic Rats. *Endocrinology* 147, 5374-5384.

統合生理学

教授

宮下保司

助教授

小西清貴

助手

福島徹也、平林敏行、竹田真己

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

沿革と組織の概要

統合生理学教室は、学科目担当としては生理学第一講座であって、1877年に開設されたわが国最古の生理学講座である。1997年の大学院化によって改組され、大学院講座としては生理学大講座の一部門となった。2004年にそれまでの医学部1号館より、医学部教育研究新棟に移転した。現在の構成員は、教授1、助教授1、助手3、事務補佐員2、技術補佐員2、博士研究員3、大学院生12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・生物物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・助教授が担当し、生理学の特徴である明快な階層的学問体系の構造の理解に主眼を置いている。近年、分子細胞生物学をはじめとする学際的研究の展開にともない、他講座の講義との連関が重要になった。過度の重複を避け

つつ、現代医科学の統一的理解に導くよう努力している。

学生実習は、医学部1号館実習室にて生理学講座の他の部門と協力して、計7つのテーマのうち3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2つ、動物実験が1つ、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。視覚心理特性をコンピュータディスプレイ上での計測する実験は、実習で興味をもった学生がフリークォーターで新しい実験プログラムを作成し、翌年・翌々年の実習指導に参加して実習の活性化に貢献している。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。現在も2名の学生がフリークォーター期間終了後も研究を続けており、さらに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

当教室に入学した例もあり、将来の我が国の研究リーダー育成に、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英語による口頭発表の研修を行なうほかに、薬理学講座・理学部生物物理学教室・文学部心理学講座との合同セミナー並び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。(1)ヒト認知機能の非侵襲的画像解析、(2)霊長類(サル)の視覚および記憶機能の電気生理学的解析、(3)上記(1)(2)を結ぶサル大脳の機能イメージング、が主な研究テーマとなっている。(1)ヒト脳の高次機能を非侵襲的に調べることは、臨床的観点のみならず基礎医学・生理学の立場からも重要な課題である。従来は脳波計測等が主要な手段であったが、脳磁場計測(MEG)や機能的磁気共鳴画像法(fMRI)などの新しい手段が開発されてきた。ことに、fMRIは、時間・空間解像度や非侵襲性においてPETを遥かに凌ぎ、断層撮影可能性やS/Nにおいて脳波やMEGを凌ぐ。当教室では、早くからfMRIを用いた高次認知機能の研究を進め、ヒト前頭葉における注意のシフト機構やメタ認知機構の解明などの成果を挙げている。

(2)ヒトを含む霊長類では、大脳皮質における視覚情報処理は後頭葉の一次視覚野に始まり側頭葉前部、さらには前頭葉へと向かう神経経路によって担われている。当教室では、視覚的形態認知・記憶に関連した領域(下部側頭回皮質や海馬)の各々において、認知記憶過程を担うニューロンを、種々の記憶課題を用いて同定し、記憶回路の全貌を解明しつつある。さらに、記憶想起においては、自発的想起と意識的想起の2つのメカニズムがあるとの仮説を提起し、この仮説を支持する証拠

として、まず、記憶想起信号が海馬から傍臭皮質さらに側頭葉新皮質TE野へと、通常の視覚信号とは逆方向に伝播していくことを発見した。次に、意識的想起過程において前頭葉が重要な役割を果たす事を部分分離脳標本という新しいパラダイムを開発して立証し、実際に前頭葉から側頭葉へと至る制御信号(トップダウン信号と呼ばれる)を発見した。

(3)ヒト大脳認知機能の非侵襲的画像解析は重要なアプローチではあるが、近年発展の著しい分子細胞生物学的研究と直接の接点を見出すのは容易ではない。当教室では、高磁場(4.7 Tesla)のMRI装置によるサルのfMRI解析を導入することにより、上記(1)と(2)のギャップの橋渡しをする手法を開発した。4.7 Tesla MRI装置により、通常の臨床用1.5Tesla MRI装置を遙かに凌ぐ高空間解像度を得ることができる。ヒトの認知課題と基本的に同型の高次課題を開発してサルのイメージングを行い、ヒトとの機能的ホモロジー関係を解析するとともに、動物実験にのみ許される侵襲的解析(微小電極による電気生理学、トレーサーによる形態学、全ての分子生物学等)を用いることによって、ヒト大脳認知機能の分子細胞生物学的な体系的な理解に到達することをめざしている。

出版物等

- (1) Matsui, T., Koyano, K.W., Koyama, M., Nakahara, K., Takeda, M., Ohashi, Y., Naya, Y. and Miyashita, Y.: MRI-based localization of electrophysiological recording sites within the cerebral cortex at single voxel accuracy. *Nature methods* 4, 161-168, 2007.
- (2) Chikazoe, J., Konishi, S., Asari, T., Jimura, K. and Miyashita, Y.: Activation of right inferior frontal gyrus during response inhibition across response modalities. *J. Cogn. Neurosci.* 19, 69-80, 2007.

-
- (3) Nakahara, K., Adachi, Y., Osada, T. and Miyashita Y : Exploring the neural basis of cognition: multi-modal links between human fMRI and macaque neurophysiology. *Trend Cogn. Science* 11, 84-92, 2007.
- (4) Konishi, S., Asari, T., Jimura, K., Chikazoe, J. and Miyashita, Y. : Activation shift from medial to lateral temporal cortex associated with recency judgements following impoverished encoding. *Cereb. Cortex* 16, 469-474, 2006.
- (5) Takeda, M., Naya, Y., Fujimichi, R., Takeuchi, D. and Miyashita, Y. : Active maintenance of associative mnemonic signal in monkey inferior temporal cortex. *Neuron* 48, 839-848, 2005.
- (6) Konishi, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T. and Miyashita, Y. : Neural mechanism in anterior prefrontal cortex for release from inhibition of prolonged set interference. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 12584-12588, 2005.

細胞分子生理学

教授

森憲作

講師

山口正洋

助手

長尾伯、柏谷英樹

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

沿革と組織の概要

細胞生理学教室は、旧第二生理学講座を受け継ぎ、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。現在の構成員は、教授1、講師1、助手2、事務補佐員1、研究員1、大学院生12（臨床教室からの受け入れを含む）である。

教 育

細胞分子生理学教室では、学部学生を対象に、生理学の講義と実習を行っている。また、研究室配属およびフリークォーターでは、電気生理学的実験法や細胞分子生理学的研究方法を学部学生に教えている。感覚生理学や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、セミナー、研究報告、論文抄読会を恒常的に行っている。また大学院生は、毎月その他研究室との合同セミナー（機能生物学専攻セミナー、理化学研究所脳総研グループセミナー等）に参加している。

研 究

細胞分子生理学教室では、電気生理学、イメージング、細胞分子生物学、分子遺伝学など、多角的な実験アプローチによって、感覚・知覚のメカニズムや感覚入力によって引き起こされる情動メカニズムを理解することを目指している。特に、におい情報に基づく食物の価値付けや可食の判断の神経メカニズムの研究や、においにより誘起される無条件忌避反応の神経メカニズムの研究から、これらのにおいがどのような神経機構を介して「positive または negative な情動」と結びつくのか理解を進めたいと考えている。

我々はまた、成体における新生ニューロンの既存神経回路への組み込み機構や、神経細胞と免疫細胞の相互作用に関わる細胞接着分子の機能解析も進めている。

現在、以下の3つのテーマに焦点をおいて研究を行っている。

（1）嗅覚中枢の機能的神経回路の解析

我々は、これまで進めてきた嗅球の「匂い受容体地図」の知識をもとに、嗅皮質やより上位の嗅覚中枢の機能解析を進めている。まず、食物（野菜や果物）のにおい情報の処理メカニズムに注目

し、前梨状皮質や前嗅核の個々のニューロンが、いくつかのにおい分子カテゴリーの組み合わせに選択的に応答することを見出した。すなわち、これらの食物のにおいに応答する嗅皮質ニューロンは、特定の食物が示すにおい分子カテゴリープロフィールに選択的に応答することが判明した。

さらに前嗅核の個々のニューロンにおいて、「同側嗅上皮の匂い刺激にたいするにおい分子カテゴリープロフィール選択性」と「対側嗅上皮の匂い刺激にたいするにおい分子カテゴリープロフィール選択性」とがほぼ一致することを見出した。

これらの結果から、前嗅核や前梨状葉（嗅皮質の吻側部）の個々のニューロンは、いくつかの特定のにおい分子カテゴリーからの信号を統合し、対象物の嗅覚認識および嗅覚識別に寄与していると考えられる。

また、我々は「嗅球の神経回路は、短い嗅覚入力を僧帽細胞の prolonged discharge として数十秒にわたって保持する機能をもっている」ことや「顆粒細胞から僧帽細胞への樹状突起間抑制性シナプスの働きは、睡眠や覚醒状態に依存して多段階に変動すること」を見出した。

（２）正常時あるいは病態時における神経細胞—免疫細胞間の接触を介した相互作用における細胞応答とその分子機構

我々は、終脳特異的細胞接着分子であるテレンセファリンの役割に注目した解析を進めている。カイニン酸の海馬 CA1 領域への局所投与により、損傷領域への活性化ミクログリアの集積とともに、CA1 錐体細胞の樹状突起に高密度かつ広い面積で活性化ミクログリアが接着していることが確認された。このような接着時に、テレンセファリンを介して神経細胞と免疫細胞の間でどのような情報のやり取りがなされるのか、特にニュー

ロンのダメージからの回復過程に注目して研究をすすめている。

（３）成体脳における神経細胞の新生と除去

嗅覚系では、成体においても新しく生まれた神経細胞が既存の神経回路に組み込まれている。我々は、新生神経細胞のあるものが回路に組み込まれ、あるものは回路に組み込まれずアポトーシスによって除去されることに着目し、新生神経細胞の生死の振り分けの細胞分子機構の解析を行っている。最近の研究により、「嗅球における新生顆粒細胞の生死の運命決定は、主として食事時間に行なわれていること」、および、「顆粒細胞の運命決定に食事時間の嗅覚入力大きな影響をおよぼすこと」を見出した。現在、新生顆粒細胞の嗅球神経回路への組み込みが食べ物のおい記憶と関連すると予想し、解析を進めている。

出版物等 (2006-)

- （１）Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiological Reviews* 86:409-433 (2006)
- （２）Imamura F, Nagao H, Naritsuka H, Murata Y, Taniguchi H, Mori K. A leucine-rich repeat membrane protein 5T4 is expressed by a subtype of granule cells with dendritic arbor in specific strata of the mouse olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 495:754-768 (2006)
- （３）Xu Y, Kitada M, Yamaguchi M, Dezawa M, Ide C. Increase in bFGF-responsive neural progenitor population following contusion injury of the adult rodent spinal cord. *Neurosci. Lett.* 397:174-179 (2006)
- （４）Kunze A, Grass S, Witte OW, Yamaguchi M, Kempermann G, Redecker Proliferative response of distinct hippocampal progenitor cell populations after cortical

-
- infarcts in the adult brain. *Neurobiol. Dis.* 21:324-332 (2006).
- (5) Takagi T, Jin W, Taya K, Watanabe G, Mori K, Ishii S. Schnurri-2 mutant mice are hypersensitive to stress and hyperactive. *Brain Res.* 1108: 88-97 (2006)
- (6) Matsuno H, Okabe S, Mishina M, Yanagida T, Mori K, Yoshihara Y. Telencephalin Slows Spine Maturation. *J Neurosci.* 26:1776-1786 (2006)
- (7) Mitsui, S., Saito, M., Mori, K. and Yoshihara, Y. A transcription enhancer that directs telencephalon-specific transgene expression in mouse brain. *Cerebral Cortex.* 17:522-530 (2007)
- (8) Hasegawa, S., Yamaguchi, M., Nagao, H, Mishina, M. and Mori, K. Enhanced cell-to-cell contacts between activated microglia and pyramidal cell dendrites following kainic acid-induced neurotoxicity in the hippocampus. *J. Neuroimmunol.* 186: 75-85 (2007)

神経生理学

教授

高橋智幸

講師

辻本哲宏、斉藤 直人

助手

堀 哲也

特任研究員

中村行宏

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

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 年の大学院講座化に伴い機能生物学専攻・神経生理学講座に改称された。教室の現在の構成員は教授、講師、助手、特任研究員、博士課程大学院生（鈴木大介、山下貴之、渡邊博康、中村健、金子雅博、山下慈郎、上田壮志）、修士課程大学院生（大島知子）、技術官（松山恭子）、技能補佐員（菊池夕子）である。現在の研究スタッフの出身は医学部 2 名、他学部 11 名となっている。

教育活動

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、および教養学部総合科目「脳の構造・機能と疾患」の講義を担当している。講義内容はイオンチャネルとシナプスの生理学を中心に行っている。M1 の生理学の担当項目では 5 年前からグループ学習形式の授業を行っている。授業の数ヶ月前に学生を 5 人 20 グループに分け項目ごとのキーワードを提示する。このキーワードを中心に各グループは教科書、文献に当たって自主学習を行い、その結果をプリント 1

枚にまとめて授業の 1 週間前までに担当教授に提出する。5 人の学生は教授とその場で質疑討論を行い、理解を完全にした上で改訂プリントを授業の 2 日前までに作成する。教授は必要に応じて追加プリントを作成し、学生のプリントに加えて授業当日に配布する。授業は、学生の発表、質疑応答、教員の講義、質疑応答の順で進行する。この形式で 1 コマ当たり、2 項目、計 9 コマの授業を行っている。実習ではラット脳スライスのニューロンを顕微鏡下で観察しながらチャンネル電流をパッチクランプ法で記録するプログラムと、海馬スライスのシナプス伝達の可塑性変化を記録するプログラムを行っている。大学院生には、新着論文、古典論文、テキストのセミナーを定期的に行っている。基本的には実験を通じて、自然現象から学ぶことを旨としている。

研究活動

哺乳動物中枢神経系シナプスの多くは胎生期に形成され、生後発達に伴って形態、機能、分子を再編して成熟・分化を遂げる。この生後発達過程における分子・機能間の因果関係を明確にする

ことを通じて、シナプス伝達・調節の分子機構を解明することを目的に研究を行っている。ラット・マウスの脳幹の聴覚中継シナプスにはヘルドのカリックスと呼ばれる巨大神経終末端が存在し、スライス上に、その形態を直視することが出来る。生後発達途上の神経終末端と後細胞からパッチクランプ法による同時記録を行い、前末端に電気信号を与えてシナプス応答を誘発することによりシナプス特性を解析することを中心に膜容量測定によるシナプス小胞開口放出回収測定、Ca 測光、免疫組織化学によるタンパク質の局在と移動の測定、前末端内への薬物、タンパク質の注入、ロックアウトマウス、内耳破壊などの方法を随時組み合わせて研究を行っている。現在の研究課題は(1)シナプス小胞回収再利用分子機構、(2)伝達物質放出確率決定機構、(3)伝達物質放出増強分子機構、(4)シナプス伝達信頼性支持機構、が主なものである。

発表論文 (平成 18-19 年)

- (1) Mizutani H., Hori T., & Takahashi T. (2006). 5-HT_{1B} receptor-mediated presynaptic inhibition at the calyx of Held of immature rats. *Eur.J.Neurosci.* 24, 1946-1954.
- (2) Hige T., Fujiyoshi Y., & Takahashi T. (2006). Neurosteroid pregnenolone sulfate enhances glutamatergic synaptic transmission by facilitating presynaptic calcium currents at the calyx of Held of immature rats. *Eur.J.Neurosci.* 24, 1955-1966.
- (3) Nakamura Y. & Takahashi T. (2007). Developmental changes in potassium currents at the rat calyx of Held presynaptic terminal. *J. Physiol.* 581, 1101-1112.

細胞分子薬理学

教授

飯野正光

助手

山澤徳志子、柿澤 昌、大久保洋平

ホームページ <http://calcium.cmp.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 階に移転し新たなスタートを切っている。

教室の構成員は、教授 1、助手 3、ポストドク 2、大学院博士課程 8、ラボラトリスタッフ 4 である。その他に、分子神経生物学教室と合わせて 7 名の非常勤講師が講義の一部を担当している（平成 18 年 4 月 1 日現在）。

教 育

医学科の学生に対して、薬理学の講義と実習を分子神経生物学分野と協力して行っている。薬理学は、薬物治療の基本原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、基本的な事項を中心に行っているが、最新のイメージング手法などを取り入れた実験も組み込んでいる。研究室配属、フリークォーターにも積極的に取り組んでおり、フリークォーター期間前後の実験も歓迎している。

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

Ca^{2+} シグナルは、筋収縮、分泌、免疫、シナプス可塑性、発生、分化など広汎な細胞機能制御に極めて重要な働きをしている。当研究室は、 Ca^{2+} シグナル機構およびその関連シグナル機構を対象として、生理学、生化学および分子生物学的手法など必要なものは全て取り入れて、多角的に研究を展開している。その中でも、生命現象の可視

化（イメージング）に重点を置く研究を展開している（後述）。このような研究を通して、 Ca^{2+} シグナルの多彩な機能の基本原理に迫りたいと考えている。特に、中枢神経系の機能に着目している。

1) Ca^{2+} シグナルの時空間制御機構解析

Ca^{2+} シグナルは、細胞内を波のように伝播する Ca^{2+} ウェーブや、周期的に振動する Ca^{2+} オシレーションといったダイナミックな時空間分布をとる。これが、 Ca^{2+} シグナルに多様な細胞機能を制御し得る能力を付与しているものと考えられている。イノシトール 1,4,5-三リン酸（ IP_3 ）受容体は Ca^{2+} シグナル形成に極めて重要な細胞内 Ca^{2+} 放出チャネルであり、多種多様で重要な細胞機能制御に関わっている。 IP_3 受容体は単に細胞内 IP_3 濃度にだけ応答するのではなく、細胞内 Ca^{2+} 濃度や ATP 濃度にも依存して活性化を受ける。特に Ca^{2+} による制御は Ca^{2+} 放出にフィードバックをかけるため、 Ca^{2+} シグナルのパターン形成に重要であると考えられる。我々は、 IP_3 受容体上の Ca^{2+} センサー領域を同定することに成功している。また、この領域に変異を導入して IP_3 受容体の Ca^{2+} 感受性を低下させることにより、 Ca^{2+} オシレーションが抑制されることを実験的に示しており、 Ca^{2+} 放出のフィードバック制御が Ca^{2+} シグナルパターン形成に重要であることを明確にした。

さらに Ca^{2+} オシレーションの形成メカニズムを追究するため、細胞内小器官（小胞体およびミトコンドリア）内腔の Ca^{2+} 濃度を細胞質 Ca^{2+} 濃度と同時に測定する新たな測定法を開発した。この方法を用いて、 Ca^{2+} オシレーションの際の細胞内 Ca^{2+} 動態を詳しく解析した結果、オシレーションと同期して小胞体とミトコンドリアの間を Ca^{2+} が行き来する「 Ca^{2+} シャトル機構」を発見した。この Ca^{2+} シャトル機構により、 Ca^{2+} オシレーションの頻度が決定されることを明らかにした。

以上のように、 Ca^{2+} オシレーションの形成機構について分子レベルの理解を深める研究を推進してきた。一方、 Ca^{2+} オシレーションによってコードされる情報を細胞がどのように解釈するのかという基本的問題も重要である。 Ca^{2+} 依存性に脱リン酸化されると核内に移行して IL-2 などの転写を制御する NFAT について、細胞内局在と Ca^{2+} シグナルの関係を解析した。この結果、脱リン酸化 NFAT は Ca^{2+} シグナルの作業記憶素子（平均寿命 7 分）として機能することが明らかになった。従って、 Ca^{2+} オシレーション頻度が増加するとともに、作業記憶素子である脱リン酸化 NFAT が細胞質に蓄積し核内移行が促進される。このメカニズムによって、 Ca^{2+} オシレーション頻度のデコーディングが行われることが明らかになった。

2) シグナル分子の可視化解析

Ca^{2+} シグナルの研究を通して、シグナル分子の時間的・空間的分布がシグナルの意義を決定するのに極めて重要であることが明らかになってきた。そこで、当研究室ではシグナル分子の新しいインジケーターの開発を行ってきた。まず、 Ca^{2+} シグナルの上流に位置する IP_3 シグナルを細胞内で可視化する試みを行い、プレクストリン・ホモロジー・ドメイン（PHD）を用いた方法を世界に先駆けて確立した。この方法を小脳プルキンエ細胞に適用し、従来考えられていた平行線維入力に伴う代謝型グルタミン酸受容体を介する IP_3 産生の他に、登上線維入力に伴う脱分極によっても IP_3 が産生されるという、新しい IP_3 産生系の存在を明らかにした。また、平行線維入力に伴う IP_3 シグナルも、代謝型グルタミン酸受容体によって活性化されるだけでなく、イオンチャネル型グルタミン酸受容体の活性化も細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を介して IP_3 シグナル形成を促進することが明確になった。

Ca^{2+} シグナルの下流に位置するミオシン軽鎖リン酸化をモニターできるインジケーターも開発し

た。これにより、経時的に細胞内でのミオシン軽鎖リン酸化の時間経過を追えるようになった。また、Rho キナーゼによるミオシン軽鎖リン酸化も迅速に測定することができるようになった。

最新の成果として、一酸化窒素 (NO) のインジケータを、可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム結合領域を利用して作製した。これを用い、小脳スライス標本において、平行線維刺激に伴うプルキンエ細胞内 NO 濃度変化を可視化することに成功した。この結果、NO シグナルは活性化されたシナプスからの距離とともに急速に減衰することが明らかになるとともに、シナプス特異的な長期増強 (LTP) を惹起することを明確にした。さらに、NO シグナル強度は、平行線維入力周波数に二相性に依存し、LTP も全く同様な周波数依存性を示すことを明らかにした。このような結果により、ある特定の入力パターンに対してのみ、NO が生成され、LTP を惹起することが明確になった。

細胞が隣接して他の細胞が存在することをどのようにして検知するのかはまだ十分に明らかになっていない。細胞同士が接触する部位の Ca^{2+} 濃度変化を詳しく解析した結果、細胞が触れ合う部位に局限した一過性の Ca^{2+} シグナルを発見して、 Ca^{2+} 雷光 (Ca^{2+} lightning) と名付けた。 Ca^{2+} 雷光は、細胞が他の細胞と接触した後に退縮する現象を制御していることも明らかにした。

3) Ca^{2+} シグナルにより制御される機能の探索

Ca^{2+} は多様な細胞機能を制御するが、 Ca^{2+} により制御される機能が全て明らかになっているわけではない。当教室では、 Ca^{2+} シグナルにより制御される新たな細胞機能を探索する試みを続けている。その一環として、小脳平行線維→プルキンエ細胞間における代謝型グルタミン酸受容体刺激に引き続く IP_3 - Ca^{2+} シグナルの機能的意義を解析した。その結果、シナプス入力による IP_3 - Ca^{2+} シグナルの下流に脳由来神経栄養因子があり、これが

シナプス前部のグルタミン酸放出能を制御していることを明らかにした。これは、活動依存的にシナプス強度を制御するメカニズムがあることを示唆している。すなわち、神経回路を使い続けることが、その維持に必要なことの分子機構を示しているものと考えられる。

以上のようにダイナミックな Ca^{2+} シグナルの基盤となる分子機構の追究を進めると共に、その生理的意義を中枢神経系において探索している。同時に、 Ca^{2+} 関連シグナル分子の特に中枢神経系における可視化研究も教室の重要テーマとしている。

出版物等

- (1) Ishii K, Hirose K, Iino M. Ca^{2+} shuttling between endoplasmic reticulum and mitochondria underlying Ca^{2+} oscillations. **EMBO Rep** 2006;7:390-6.
- (2) Furutani K, Okubo Y, Kakizawa S, Iino M. Postsynaptic inositol 1,4,5-trisphosphate signaling maintains presynaptic function of parallel fiber-Purkinje cell synapses via BDNF. **Proc Nat Acad Sci USA** 2006;103:8528-33.
- (3) Hashido M, Hayashi K, Hirose K, Iino M. Ca^{2+} lightning conveys cell-cell contact information inside the cells. **EMBO Rep** 2006;7:1117-23.
- (4) Baba Y, Hayashi K, Fujii Y, Mizushima A, Watarai H, Wakamori M, Numaga T, Mori Y, Iino M, Hikida M, Kurosaki T. Coupling of STIM1 to store-operated Ca^{2+} entry through its constitutive and inducible movement in the endoplasmic reticulum. **Proc Nat Acad Sci USA** 2006;103:16704-9.
- (5) Iino M. Ca^{2+} -dependent inositol 1,4,5-trisphosphate and nitric oxide signaling in cerebellar neurons. **J Pharmacol Sci** 2006;100:538-44.

分子神経生物学

教授

三品 昌美

助手

竹内 倫徳、吉田 知之、植村 健、中尾 和人

ホームページ <http://www.pharmacol2.m.u-tokyo.ac.jp/>

分子神経生物学教室の現在の構成員は、教授（三品昌美）、助手4名（竹内倫徳、吉田知之、植村健、中尾和人）、ポストドク2名（渡辺文寛、加藤永子）、大学院生15名（横山明人、三上義礼、陳西貴、安村美里、福島章顕、関根千晶、佐藤暢彦、野田賀大、李聖真、篠崎綾子、岩本智江、岸岡歩、農澤由記、木村栄輝、渋谷謙吾）、研究生2名（朱宰烈、遠藤のぞみ）、秘書2名（中村美智子、中島由美子）、研究補助員4名（高橋幸希、角田徳子、後藤有里子、柿原文乃）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、神経筋接合部薬理、自律神経薬理、中枢神経薬理、化学療法薬、免疫抑制薬、発生薬理学の講義を分担している。非常勤講師は腎臓薬理、化学療法薬、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5つのテーマを取り上げ、助手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、助手による実地の研究指導と研究室全員が参加するプログレスレポートと文献セミナー、分子生物学と神経生物学の基礎を学ぶ分子神経科学セミナー、薬理学講座の薬理学セミナー、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

本研究室は生物学最後のフロンティアとされてきた脳・神経系に取り組み、「記憶・学習」および「神経ネットワークの形成」の分子機構解明を目的として研究を進めている。特に、シナプス可塑性に中心的役割を果たしているNMDA型グルタミン酸受容体チャネルの分子の実体と多様性および生理機能を明らかにしてきた。

NMDA受容体チャネルのGluR ϵ 1サブユニット欠損マウスでは海馬CA1領域のシナプス長期増強誘導の閾値と文脈依存学習の閾値がともに上昇していることを見出し、NMDA受容体チャネル依存性シナプス可塑性が記憶・学習の基盤となることを強く示唆した。GluR ϵ 2サブユニット欠損マウスは、ヒゲ知覚神経に対応する脳内感覚地図の形成不全とシナプス可塑性の欠損を認めた。新規グルタミン酸受容体チャネルGluR δ 2サブユニットは小脳プルキンエ細胞に

特異的に発現し、欠損マウスは運動失調と運動学習障害を示し、小脳シナプス長期抑圧が観察されないことを明らかにした。さらに、登上線維によるプルキニエ細胞の多重支配が残り、平行線維シナプス数が減少することを見出した。

グルタミン酸受容体チャンネルがシナプス可塑性とシナプスの形成整備の両者に関与しているとの成果から、記憶・学習の基本機構にシナプス形成に関わる発生・分化の機構が応用されているとの作業仮説に到達した。この説を検証するために、ゼブラフィッシュのTMP欠失変異法と全ゲノムのサブトラクションによる原因遺伝子のクローニング法の開発に成功し、神経回路網形成遺伝子の系統的単離を進めている。さらに、ゼブラフィッシュの神経回路特異的可視化と遺伝子操作法を開発し、シナプス形成の分子機構の解析を進めている。同時に、シナプス形成遺伝子が記憶・学習に果たす役割を成熟した脳において解析するために、脳部位特異的および時期特異的遺伝子ノックアウト法の開発を進めている。これらの研究は分子生物学を中心に薬理学、生化学、生理学、解剖学、発生工学、行動学、遺伝学を適用する総合的アプローチが必要不可欠であり、内外の研究者との共同研究も積極的に行っている。

出版物等

- (1) Matsuno H, Okabe S, Mishina M, Yanagida T, Mori K, Yoshihara Y. Telencephalin slows spine maturation. *J. Neurosci.* 2006; 26: 1776-1786.
- (2) Kitamura, T., Mishina, M. and Sugiyama, H. Dietary restriction increases hippocampal neurogenesis by molecular mechanisms independent of NMDA receptors. *Neurosci. Lett.* 2006; 393, 94-96.
- (3) Kakegawa, W., Miyzaki, T., Hirai, H., Motohashi, J., Mishina, M., Watanabe, M. and Yuzaki, M. Ca^{2+} permeability of the channel pore is not essential for the $\delta 2$ glutamate receptor channel to regulate synaptic plasticity and motor coordination. *J. Physiol.* 2007; 579, 729-735.
- (4) Xu, L., Okuda-Ashitaka, E., Matsumura, S., Mabuchi, T., Okamoto, S., Sakimura, K., Mishina, M. and Ito, S. Signal pathways coupled to activation of neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord by nociceptin/orphanin FQ. *Neuropharmacology* 2007; 52, 1318-1325.
- (5) Aiba, A., Inokuchi, K., Ishida, Y., Itohara, S., Kobayashi, K., Masu, M., Mishina, M., Miyakawa, T., Mori, H., Nakao, K., Obata, Y., Sakimura, K., Shiroishi, T., Wada, K. and Yagi, Y. Mouse liaison for integrative brain research. *Neurosci. Res.* 2007; 58, 103-104.
- (6) Mishina, M. and Sakimura, K. Conditional gene targeting on the pure C57BL/6 genetic background. *Neurosci. Res.* 58, 2007; 105-112.
- (7) Hasegawa, S., Yamaguchi, M., Nagao, H., Mishina, M. and Mori, K. Enhanced cell-to-cell contacts between activated microglia and pyramidal cell dendrites following kainic acid-induced neurotoxicity in the hippocampus. *J. Neuroimmunol.* 2007; 186, 75-85.
- (8) Takemoto-Kimura, S., Ishihara-Ageta, N., Nonaka, M., Adachi-Morishima, A., Mano, T., Okamura, M., Fujii, H., Fuse, T., Hoshino, M., Suzuki, S., Kojima, M., Mishina, M., Okuno, H. and Bito, H. Regulation of dendritogenesis via a lipid raft-associated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI γ . *Neuron* 2007; 54, 755-770.
- (9) Xu, L., Mabuchi, T., Katano, T., Matsumura, S., Okuda-Ashitaka, E., Sakimura, K., Mishina, M. and Ito, S. Nitric oxide (NO) serves as a retrograde messenger to activate neuronal NO synthase in the spinal cord via NMDA

-
- receptors. *Nitric Oxide* 2007; 17, 18-24.
- (10) Tian, L., Stefanidakis, M., Ning, L., Lint, P. V., Nyman-Huttunen, H., Libert, C., Itohara, S., Mishina, M., Rauvala, H. and Gahmberg, C. G. Activation of NMDA receptors promotes dendritic spine development through MMP-mediated ICAM-5 cleavage. *J. Cell Biol.* 2007; 178, 687-700.
- (11) Uemura, T., Kakizawa, S., Yamasaki, M., Sakimura, K., Watanabe, M., Iino, M. and Mishina, M. Regulation of long-term depression and climbing fiber territory by GluR $\delta 2$ at parallel fiber synapses through its carboxyl terminal domain in cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.*, in press.
- (12) Kimura, M., Taniguchi, M., Mikami, Y., Masuda, T., Yoshida, T., Mishina, M. and Shimizu, T. Identification and characterization of zebrafish semaphoring 6D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press.

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

助教授

福嶋敬宜

講師

太田聡, 宇於崎宏 (病理部)

病院講師 (病理部)

鹿島健司、高澤豊、元井亨 (米国留学)

助手

後藤明輝, 坂谷貴司 (教室), 柴原純二, 牛久哲男 (病理部)

技官

夏坂孝道、森下保幸、原田伸一

ホームページ <http://pathol.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

2003年(平成15年)より, 病因病理学専攻人体病理学分野は, 内科学専攻診断病理学分野と統合し, 人体病理学・病理診断学分野として新たに出発した。病院病理部と一体となって病理診断業務, 教育, 研究にあたることにより, 「臨床医学としての病理学」, 「トランスレーショナルリサーチを担う次世代病理学」の構築を目指している。

平成18年度には, 福嶋講師が助教授に, 太田助手が講師に昇任し, 宇於崎講師が病理部に配置換えとなった。また, 坂谷助手が加わった。

大学院については, 7名が卒業し, 博士号を受けた。新年度には1名の新入生が加わり, 平成19年度には大学院生13名(留学生1名)となる。

人体病理学・病理診断学分野は, 東大医学部附属病院の生検診断, 剖検診断業務を支える一方,

ヒトの病気を対象に形態学を基盤にした研究を行っている。また, 分子病理学分野と協力してM1の病理学総論を担当し, さらに系統病理学, クリニカルクラークシップ, BSL と, M2 からM4に及ぶ医学部病理学教育にあたっている。

診療 (病理診断・剖検)

人体病理学・病理診断学分野は, 病院病理部とともに, 東大医学部附属病院の生検診断, 剖検診断業務を支えている。2004年に病理部に迅速固定・包埋装置を導入し, 病理診断の迅速化を目指し, 技術開発, 体制作りに取り組んでいる (病院病理部の項参照)。

剖検症例については, 毎月1回2例の病院CPCを行っている。また, 胸部, 上部消化管, 脳外科, 肝臓, 胆膵, 泌尿器, 婦人科, 乳腺, 整形外科の腫瘍, ならびに肝臓, 腎臓, 皮膚生検について,

臨床各科と定期的カンファランスを行っている。

教 育

M1 に対する病理総論では、形態学的な部分について、講義、実習の一部を担っている。講義の概要については、UT オープンコースウェア (<http://ocw.u-tokyo.ac.jp/>) において公開している。

系統病理学、ならびに実習は、系統講義の進行にあわせ、一週間に各々1回、それぞれ19回行っている。病理学各論としての identity が薄まる恐れがあるが、系統講義とうまく歯車が噛み合うと、臓器病理学の実質的な理解につながるのではないかと期待している。実習の理解を促進するため、前半、後半に分けてハンドアウトを配布している。また、平成12年度からスライド投影を用いた試験を実施しており、出題した問題をホームページ上で公開している。

M3 では病理部クリニカル・クラークシップ、M4 ではBSLを実施している。BSLでは学生2名単位で1例の剖検症例をまとめ発表する剖検病理演習、種々の腫瘍切除例を用いた外科病理演習、ならびに病院病理部見学を行っている。

卒業時の病理学の試験は、ホームページで過去の問題、模範解答を公開している。

研 究

「慢性炎症と腫瘍」を大きなテーマとして、Epstein-Barr ウイルス関連腫瘍（胃癌）、肺腺癌の癒痕形成と進展、肺線維症における発癌について、形態学を主要な武器として研究を展開している。

第二の柱として、東京大学先端科学技術研究所と共同で、癌の発現分子に関する網羅的解析を行い、治療標的分子探索に取り組んでいる。

出版物等

- (1) Barua RR, Uozaki H, Chong JM, Ushiku T, Hino R, Chang MS, Nagai H, Fukayama M. Phenotype analysis by MUC2, MUC5AC,

MUC6, and CD10 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *J Gastroenterol.* 2006 Aug;41(8):733-9.

- (2) Chang MS, Uozaki H, Chong JM, Ushiku T, Sakuma K, Ishikawa S, Hino R, Barua RR, Iwasaki Y, Arai K, Fujii H, Nagai H, Fukayama M. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res.* 2006 May;12(10):2995-3002.
- (3) Endo H, Takemura T, Fukayama M, Tsutsumi O. Comparison of the number of spermatogonia and Sertoli cells in fetal and neonatal testes autopsied between 1958-1964 and 1989-1998 in Tokyo. *Reprod Med Biol* 2006 Mar;5(1):65-70.
- (4) Hanajiri K, Maruyama T, Kaneko Y, Mitsui H, Watanabe S, Sata M, Nagai R, Kashima T, Shibahara J, Omata M, Matsumoto Y. Microbubble-induced increase in ablation of liver tumors by high-intensity focused ultrasound. *Hepatol Res.* 2006 Dec;36(4):308-14.
- (5) Hara T, Kawahara N, Tsuboi K, Shibahara J, Ushiku T, Kirino T. Sarcomatous transformation of clival chordoma after charged-particle radiotherapy. Report of two cases. *J Neurosurg.* 2006 Jul;105(1):136-41.
- (6) Hishinuma M, Ohashi KI, Yamauchi N, Kashima T, Uozaki H, Ota S, Kodama T, Aburatani H, Fukayama M. Hepatocellular oncofetal protein, glypican 3 is a sensitive marker for alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma. *Histopathology.* 2006 Nov;49(5):479-86.
- (7) Ishizawa T, Komori T, Shibahara J, Ishizawa K, Adachi J, Nishikawa R, Matsutani M, Hirose T. Papillary glioneuronal tumor with minigemistocytic components and increased proliferative activity. *Hum Pathol.* 2006 May;37(5):627-30.

-
- (8) Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, Shibahara J, Midorikawa Y, Kawai S, Kinoshita Y, Watanabe A, Hippo Y, Ohtomo T, Iwanari H, Nakajima A, Makuuchi M, Fukayama M, Hirata Y, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M, Aburatani H. Identification of ROBO1 as a novel hepatocellular carcinoma antigen and a potential therapeutic and diagnostic target. *Clin Cancer Res*. 2006 Jun 1;12(11 Pt 1):3257-64.
- (9) Katoh H, Shibata T, Kokubu A, Ojima H, Fukayama M, Kanai Y, Hirohashi S. Epigenetic instability and chromosomal instability in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*. 2006 Apr;168(4):1375-84.
- (10) Kawamura-Saito M, Yamazaki Y, Kaneko K, Kawaguchi N, Kanda H, Mukai H, Gotoh T, Motoi T, Fukayama M, Aburatani H, Takizawa T, Nakamura T. Fusion between CIC and DUX4 up-regulates PEA3 family genes in Ewing-like sarcomas with t(4;19)(q35;q13) translocation. *Hum Mol Genet*. 2006 Jul 1;15(13):2125-37.
- (11) Konishi T, Watanabe T, Shibahara J, Nagawa H. Surveillance colonoscopy should be conducted in patients with colorectal Shistosomiasis even after successful treatment of the disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Jan-Mar;19(1):245-6.
- (12) Maeda E, Uozumi K, Kato N, Akahane M, Inoh S, Inoue Y, Beck Y, Goto A, Makuuchi M, Ohtomo K. Magnetic resonance findings of bile duct adenoma with calcification. *Radiat Med*. 2006 Jul;24(6):459-62.
- (13) Matsui Y, Sugawara Y, Tsukada K, Kishi Y, Shibahara J, Makuuchi M. Aspergillus thyroiditis in a living donor liver transplant recipient. *J Infect*. 2006 Dec;53(6):e231-3.
- (14) Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2006 Apr 15;243(1-2):101-4.
- (15) Morikawa T, Nagata M, Tomita K, Kitamura T, Goto A, Chong JM, Fukayama M. Phyllodes tumor of the prostate with exuberant glandular hyperplasia. *Pathol Int*. 2006 Mar;56(3):158-61.
- (16) Nakao K, Mochiki M, Nibu K, Sugawara M, Uozaki H. Analysis of prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: impact of in situ hybridization for Epstein-Barr virus encoded small RNA 1. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Apr;134(4):639-45.
- (17) Narahashi T, Niki T, Wang T, Goto A, Matsubara D, Funata N, Fukayama M. Cytoplasmic localization of p63 is associated with poor patient survival in lung adenocarcinoma. *Histopathology*. 2006 Oct;49(4):349-57.
- (18) Nozaki K, Nomura S, Shimizu N, Hiki N, Yoshizawa N, Aikou S, Kubota K, Yamaguchi H, Kurosaka H, Shinozaki A, Mafune K, Fukayama M, Kaminishi M. Helicobacter pylori-negative / API2-MALT1 translocation-negative low-grade MALT lymphoma. *Gastric Cancer*. 2006;9(3):229-34.
- (19) Okada T, Sasaki F, Cho K, Itoh T, Ota S, Todo S. Histological differentiation between prenatally diagnosed choledochal cyst and type I cystic biliary atresia using liver biopsy specimens. *Eur J Pediatr Surg*. 2006 Feb;16(1):28-33.
- (20) Okada T, Sasaki F, Takahashi H, Taguchi K, Takahashi M, Watanabe K, Itoh T, Ota S, Todo S. Management of childhood and

- adolescent thyroid carcinoma: long-term follow-up and clinical characteristics. *Eur J Pediatr Surg*. 2006 Feb;16(1):8-13.
- (21) Ota S, Hishinuma M, Yamauchi N, Goto A, Morikawa T, Fujimura T, Kitamura T, Kodama T, Aburatani H, Fukayama M. Oncofetal protein glypican-3 in testicular germ-cell tumor. *Virchows Arch*. 2006 Sep;449(3):308-14.
- (22) Rogers CD, Fukushima N, Sato N, Shi C, Prasad N, Hustinx SR, Matsubayashi H, Canto M, Eshleman JR, Hruban RH, Goggins M. Differentiating Pancreatic Lesions by Microarray and QPCR Analysis of Pancreatic Juice RNAs. *Cancer Biol Ther*. 2006 Oct;5(10):1383-9.
- (23) Sato N, Fukushima N, Matsubayashi H, Iacobuzio-Donahue CA, Yeo CJ, Goggins M. Aberrant methylation of Reprimo correlates with genetic instability and predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2006 Jul;107(2):251-7.
- (24) Sato N, Fukushima N, Chang R, Matsubayashi H, Goggins M. Differential and epigenetic gene expression profiling identifies frequent disruption of the RELN pathway in pancreatic cancers. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):548-565.
- (25) Shibahara J, Kashima T, Kikuchi Y, Kunita A, Fukayama M. Podoplanin is expressed in subsets of tumors of the central nervous system. *Virchows Arch*. 2006 Apr;448(4):493-9.
- (26) Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, Mori S. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006 Mar;56(3):112-6.
- (27) Tsurumaki Y, Tomita K, Kume H, Yamaguchi T, Morikawa T, Takahashi S, Takeuchi T, Kitamura T. Predictors of seminal vesicle invasion before radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2006 Dec;13(12):1501-8.
- (28) Yamada Y, Fujimura T, Takahashi S, Takeuchi T, Takazawa Y, Kitamura T. Tubulovillous adenoma developing after urinary reconstruction using ileal segments. *Int J Urol*. 2006 Aug;13(8):1134-5.
- (29) Yamaguchi U, Hasegawa T, Sakurai S, Sakuma Y, Takazawa Y, Hishima T, Mitsuhashi T, Sekine S, Chuman H, Shimoda T. Interobserver variability in histologic recognition, interpretation of KIT immunostaining, and determining MIB-1 labeling indices in gastrointestinal stromal tumors and other spindle cell tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006 Mar;14(1):46-51.
- (30) Zhang SC, Hironaka S, Ohtsu A, Yoshida S, Hasebe T, Fukayama M, Ochiai A. Computer-assisted analysis of biopsy specimen microvessels predicts the outcome of esophageal cancers treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 15;12(6):1735-42.

分子病理学

教授

宮園浩平

助教授

宮澤恵二

助手

齋藤正夫、渡部徹郎

ホームページ <http://beta-lab.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

分子病理学講座の現在の構成員は教授 1、助教授 1、助手 2 で、そのほか技術補佐員 4、事務補佐員 1、大学院生 6、医科学修士学生 5、ポストドクター 2 名、学内・学外他施設からの研究者（大学院生を含む）が 3 名、外国人留学生 1 名、非常勤講師が 3 である。平成 12 年 8 月より宮園浩平教授が分子病理学講座を担当している。以下に当教室の教育、研究の内容について述べる。

教 育

医学部医学科学生の教育は人体病理学講座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講座が中心となって担当している。また大学院の共通講義、医科学修士の講義などを担当している。

医学部医学科学生の病理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、化学発がん、ウィルスによる発がんのメカニズム、がんの疫学、がんの浸潤・転移のメカニズムなどは医学部学生が学ぶべき重要な問題の一つであり、これらについて実例をあげながら集中的に講義を行っている。実習はアポトーシスに関する実験を指導している。

最近、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しばしば論じられているが、我々は病理学総論の講義を通じて「癌の基礎」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。

研究室は平成 14 年 4 月より医学系研究科基礎研究棟 11 階に移転した。一つのフロアでほとんどすべての実験が行えるようになり、研究の効率が飛躍的に良くなった。分子病理学教室では月 2 回の教室内のプロGRESSミーティングのほか、毎週 1 回の文献抄読会、さらに月 1 回、癌研究所生化学部との合同で研究発表会を行っている。また教員と学生の 1 対 1 のディスカッションを頻繁に行い、学生の研究指導を行っている。

我々の研究室はスウェーデンの Uppsala 大学と平成 7 年以来、共同研究を行って来た。また毎年春には Uppsala で開催される TGF- β meeting に大学院生数名が出席し研究成果の口頭発表を行っている。

研究室の廊下には大学院生を中心に学会で発表したポスターを掲示している。来訪者の方々には時間の許す限りポスターをご覧いただければ幸いである。

研究

分子病理学講座は実験病理学を中心とした研究をこれまで目指してきた。平成12年より新体制となったあともこうした基本目標はかわらず、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。現在はTGF- β のシグナル伝達の研究、がんと血管の分化に関する研究を中心に研究を行っている。

TGF- β 阻害剤はがん新生血管に主に作用して血流量は減少させずにその漏出性を高める作用を有する。我々は低用量のTGF- β 阻害剤を併用投与することで、アドリアマイシンを内包するブロック共重合体ミセル（ミセルアドリアマイシン）のがん組織への分布を劇的に改善し、動物モデルにおいてBxPC3やMiaPaCa-2, Panc-1などの膵臓腺がんやスキルス胃がんOCUM-2MLNの顕著な増殖抑制に成功した。

ミセルアドリアマイシンはヌードマウス皮下移植モデルにおいて単独で膵臓腺がんの増殖を抑制するが、TGF- β 阻害剤を併用するとより強力に増殖を抑制した。TGF- β 阻害剤は組織の線維化や免疫能、血管新生のプロセスを制御する。TGF- β 阻害剤は血管内皮細胞の壁細胞との結合を喪失させ、腫瘍血管の漏出性を亢進させることによって正常の組織へのナノ粒子の蓄積を促進しないが、腫瘍組織における血管外移行が増加したことが効果発現のメカニズムと考えられた。さらにTGF- β 阻害剤は膵臓腺がんだけでなくヒトスキルス胃癌の細胞においてもヌードマウス同所移植モデルでミセルアドリアマイシンの効果を増強させ、腫瘍の増殖を抑えることを明らかにした。

リンパ管は血管とともに生体内の恒常性の維持、代謝、免疫応答など生理的に重要な役割を担っているだけでなく、悪性腫瘍の転移などの病的状態にも関与していることが示唆されている。しかし、リンパ管の発生を調節する分子機構には未

解明な部分が多い。ホメオボックス転写因子Prox1は脈管系においてはリンパ管内皮細胞に特異的に発現し、そのノックアウトマウスにおいて静脈からのリンパ管の発芽が停止することから、リンパ管発生に必須の転写因子であることが知られている。我々は血管内皮細胞がリンパ管内皮細胞へと分化する過程でのProx1の機能を解析するために、マウス胚性幹(ES)細胞由来血管細胞およびヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)におけるProx1の作用を検討した。血管内皮細胞においてProx1を発現させることで、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)-3の発現が亢進し、VEGF-C(VEGFR-3に対するリガンド)に対する走化性が上昇した。また、Prox1を発現した血管内皮細胞ではシート形成が阻害され、運動性が亢進することが示された。この作用はProx1により発現が亢進するintegrin $\alpha 9$ に対する中和抗体により抑制された。以上の結果の発生生物学的意義を検討するため、E15のマウス胚より血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞を単離して各種マーカーの発現を検討したところ、Prox1の発現とVEGFR3やintegrin $\alpha 9$ の発現が一致していることが示された。さらに成熟したリンパ管内皮細胞におけるProx1の発現を低下させることでVEGFR3やintegrin $\alpha 9$ の発現が減少し、VEGF-Cへの走化性が低下することが示された。以上より、Prox1は血管内皮細胞において、VEGFR3やintegrin $\alpha 9$ などの発現を調節することで、内皮細胞の運動性や走化性を調節し、リンパ管発生において重要な役割を果たしていることが示唆された。

出版物等

- (1) Fukuda, N., Saitoh, M., Kobayashi, N., and Miyazono, K. (2006) Execution of BMP-4-induced apoptosis by p53-dependent ER dysfunction in myeloma and B-cell hybridoma cells. *Oncogene* 25 (25),

- 3509-3517.
- (2) Shirakawa, K., Maeda, S., Gotoh, T., Hayashi, M., Shinomiya, K., Ehata, S., Nishimura, R., Mori, M., Onozaki, K., Hayashi, H., Uematsu, S., Akira, S., Ogata, E., Miyazono, K., and Imamura, T. (2006) CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) regulates osteoblast differentiation. *Mol. Cell. Biol.* 26 (16): 6105-6116.
- (3) Nagata, M., Goto, K., Ehata, S., Kobayashi, N., Saitoh, M., Miyoshi, H., Imamura, T., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2006) Nuclear and cytoplasmic c-Ski differentially modulate cellular functions. *Genes Cells* 11 (11), 1267-1280.
- (4) Miyazono, K., Ishikawa, F., Winterhager, E., Deppert, W., and Rajewsky, M.F. (2006) Tenth Japanese-German workshop on molecular and cellular aspects of carcinogenesis, Essen, Germany, 29 September-1 October 2005. *Cancer Sci.* 97 (4), 332-339.
- (5) Watabe, T., Yamashita, J.K., Mishima, K., and Miyazono, K. (2006) TGF- β signaling in embryonic stem cell-derived endothelial cells. *Methods Mol. Biol.* 330: 341-351.
- (6) Miyazono, K., Maeda, S., and Imamura, T. (2006) Smad transcriptional co-activators and co-repressors. In: *Smad Signaling* (ten Dijke, P. and Heldin, C.-H. eds.) Springer, pp. 277-293.

微生物学

教授

野本明男

助手

大岡静衣、棟方 翼、鴨下信彦

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

沿革と組織の概要

病原微生物は太古より現在に至るまで人類の脅威として認識されてきた。いくつかの病原微生物に対しては予防法や治療法が開発されているが、微生物感染症は依然として最も重大な医学上の問題の一つである。特に近年の SARS コロナウイルスの登場、鳥インフルエンザウイルスのヒト社会への侵入例の報告、また西ナイルウイルスの世界的な広がりなどは今後とも感染症が次々と登場し、人類の脅威であり続けることを示している。一方、病原微生物を含む微生物は、生命体を理解するために役立ってきた。生命科学の先端の一翼を担う学問でもある。さらに良く研究され、理解が深まった病原ウイルスは遺伝子治療のベクターとしても使われており、その有用性も認識されている。以上のような急速に展開する微生物をめぐる諸問題についての教育と研究を行っている。平成18年度の微生物学のスタッフは教授1名、助手3名、技術専門職員1名、非常勤職員3名であった。

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に関する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、大腸菌0157の血清凝集反応・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など）、（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など）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。

この他、教養課程1年生(C1)を対象とする少人数ゼミナール、フリークオータープログラム、

クリニカルクラークシップなどで学生を一定期間受け入れ、医微生物学の基本概念を紹介し、基礎的な実習を行っている。

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。当教室に所属する大学院生に対しては直接研究の指導を行い、その業績は論文発表され、学位授与に到っている。

研 究

現在の研究テーマは以下の通りである。

1. IRES (internal ribosome entry site) 依存翻訳機構とウイルストロピズム。
2. PVR (poliovirus receptor) を介したポリオウイルスの細胞侵入および体内伝播機構。
3. 細胞代謝に与えるウイルス感染の影響。
4. ポリオウイルスの血液脳関門透過機構。
5. ポリオウイルスの経口感染機構。
6. RNA レプリコンとしての C 型肝炎ウイルスゲノムの生化学的解析。
7. C 型肝炎ウイルスの病原性発現機構。
8. C 型肝炎ウイルスの新規複製阻害剤の開発。

出版物等

- (1) Fujiyuki T, Ohka S, Takeuchi H, Ono M, Nomoto A, Kubo T. Prevalence and phylogeny of Kakugo virus, a novel insect picorna-like virus that infects the honeybee (*Apis mellifera* L.), under various colony conditions. *J Virol.* 2006;80:11528-38.

感染制御学

教授

小池和彦

講師

森屋恭爾、四柳 宏

助手

新谷良澄、奥川 周

ホームページ <http://www.cc.h.u-tokyo.ac.jp/mulins/kansen/index.html>
(病院内限定)

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2、助手2、技術補佐員1、検査技師11、医学部研究生1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・援助に頼る所が多である。

診 療

当講座の病院内業務は以下のような事項である。

- 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)、ムピロシン・バンコマイシン・テイコプラニンの適正使用の指導、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ない、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・看護婦と相談したうえで問題解決を図る。

- 3) 病棟・外来の環境調査感染が多発した病棟において、必要に応じ病棟側と相談の上、病室、処理室などの環境や器具の汚染状況を調査している。

- 4) アウトブレイク発生時の対策と検討：検査部細菌検査室からの情報をもとに、特定の菌種の分離が病院内で特定の部署で増加していないかどうか調べている。増加が見られる場合には、その部署への情報提供や分離菌株の遺伝子解析(pulsed field gel electrophoresis)を行ない、原因を明らかにしたうえで、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、伝染性角結膜炎や症瘰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、病棟からコンサルトがあった場合、

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している。

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を行っている。

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。

10) 手指洗浄・消毒法の指導：MRSA や多剤耐性緑膿菌などの院内伝播による院内感染症を防止するために最も有効な方法は職員の手洗い励行であるが、なかなか徹底しないのが現状である。この点を改善するために、各部署でくり返し職員の指導を行っている。

教 育

当講座は、医学部医学科、健康科学・看護学科および付属看護学校の教育を担当している。医学科では、M1 および M2 で感染制御学の系統講義と実習、M2 で内科(感染症)の系統講義を感染症内科(教授 小池和彦併任)と共同で担当し、健康科学・看護学科では微生物学・医動物学の系統講義の一部を、看護学校では微生物学の系統講義と実習の全てを担当している。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、抗生物質・ワクチンの使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・技術指導を行なっている。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ような事項である。

- 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発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

出版物等

- (1) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirology* 2006;49:51-57.
- (2) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.
- (3) Nukui Y, Tajima S, Kotaki A, Ito M, Takasaki T, Koike K, Kurane I. Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap State, Micronesia. *Emerg Infect Dis* 2006;12: 343-346.
- (4) Koike K. Oxidative stress and apoptosis

- in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006;41:292-294.
- (5) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:3759-3759.
- (6) Matsuoka-Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, Koike K, Kimura K, Oka S. Gag substitutions responsible for nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and human immunodeficiency virus type-1 replication. *Antiviral Res* 2006;70:51-59.
- (7) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Role of type II topoisomerase mutations and AcrAB efflux pump in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemoth* 2006;58:673-677.
- (8) Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Bacterial fragelin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1). *Cell Microbiol* 2006;8:1571-1580.
- (9) Kitazawa T, Ota Y, Kada N, Morisawa Y, Yoshida A, Koike K, Kimura S. Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods. *Intern Med* 2006;45:317-321.
- (10) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J Infect Chemother* 2006;12:227-232.
- (11) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol* 2006;41:981-986.
- (12) Shin N, Sugawara Y, Tsukada K, Tamura S, Akamatsu N, Okugawa S, Koike K, Kikuchi K, Makuuchi M. Successful treatment of disseminated *Nocardia farcinica* infection in a living donor liver transplantation recipient. *Transpl Infect Dis* 2006 ;8:222-225.
- (13) Okuse C, Adachi K, Katakura Y, Matsunaga K, Ishii T, Matsumoto N, Yotsuyanagi H, Iino S, Suzuki M, Itoh F. A case of deep venous thrombosis associated with pegylated interferon alpha2b plus ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2006;41:1231-1236.
- (14) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res*. 2006;36:107-114.
- (15) Yamada N, Okuse C, Nomoto M, Orita M, Katakura Y, Ishii T, Shinmyo T, Osada H, Maeda I, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Obstructive jaundice caused by secondary pancreatic tumor from malignant solitary fibrous tumor of pleura: a case report. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4922-4926.
- (16) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Takahashi H, Suzuki M, Kondo S, Kimura K, Koike J, Itoh F. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine. *Clin Nephrol*. 2006;65:53-56.

- (17) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int.* 2006;26:90-96.
- (18) Ikeda H, Suzuki M, Takahashi H, Kobayashi M, Okuse N, Moriya H, Koike J, Maeyama S, Yotsuyanagi H, Itoh F. Hepatocellular carcinoma with silent and cirrhotic non-alcoholic steatohepatitis, accompanying ectopic liver tissue attached to gallbladder. *Pathol Int.* 2006;56:40-45..
- (19) Ogata K, Ide T, Kumashiro R, Kumada H, Yotsuyanagi H, Okita K, Akahane Y, Kaneko S, Tsubouchi H, Tanaka E, Moriwaki H, Nishiguchi S, Kakumu S, Mizokami M, Iino S, Sata M. Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. *Hepatol Res.* 2006;34:35-40.
- (20) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:2-5.
- (21) Bi X, Gatanaga H, Koike K, Kimura S, Oka S. Reversal periods and patterns from drug resistant to wild-type HIV-1 after cessation of anti-HIV therapy. *AIDS Res Hum Retro* 2007;23:43-50.
- (22) Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 γ -Dependent Pathway. *J Virol* 2007;81:1727-1735.
- (23) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1661-1666.
- (24) Ishizaka N, Saito K, Furuta K, Matsuzaki G, Koike K, Noiri E, Nagai R. Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-related genes in the rat kidney. *Hypertens Res* 2007;30:195-202.
- (25) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. *World J Gastroenterol* 2007;13:964-969.
- (26) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of Influenza B Viruses With Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. *JAMA* 2007;297:1435-1442.
- (27) Saito R, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with qnrA in an Escherichia coli clinical isolate producing CTX-M-9 beta-lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:600-602.
- (28) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Koike K, Hashimoto H, Yamakado M. Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Mar 10; [Epub ahead of print]

-
- (29) Kitazawa T, Nakayama K, Okugawa S, Koike K, Shibasaki Y, Ota Y. Biphasic regulation of levofloxacin on lipopolysaccharide-induced IL-1 β production. *Life Sci* 2007;80:1572-1577.
- (30) Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 2007;39:344-346.
- (31) Takahashi H, Suzuki M, Ikeda H, Kobayashi M, Sase S, Yotsuyanagi H, Maeyama S, Iino S, Itoh F. Evaluation of Quantitative Portal Venous, Hepatic Arterial, and Total Hepatic Tissue Blood Flow Using Xenon CT in Alcoholic Liver Cirrhosis: Comparison With Liver Cirrhosis C. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:S43-S48.
- (32) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007 in press.
- (33) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007 in press.
- (34) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with qnrA in *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9 β -lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007 in press.
- (35) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res* 2007 in press.
- (36) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model. *J Proteome Res* 2007 in press.

免疫学

教授

谷口維紹

講師

高岡晃教

助手

本田賢也、柳井秀元

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

沿革と組織の概要

当免疫学教室の歴史は 1918 年に溯る。当時は血清学教室と呼ばれており歴代、三田定則、緒方富雄、鈴木鑑教授が主宰された。1977 年に前任の多田富雄教授（現・東京大学名誉教授）が着任、以来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、当免疫学教室を更に国際的にも広く知られる教室へと発展させるため、T 細胞による免疫系の制御に関する研究を重ねられ、国際免疫学連合会長を歴任、又 International Immunology の Editor-in-Chief として国内から世界に免疫学研究を発信するための国際誌を創設、その発刊と運営に多大な貢献を果たされた。1994 年多田教授がご退官、その後我々が当教室を担当している。基本的には多田教授が築かれた本教室の歴史と伝統を継承しながらも、研究と教育両面において国際的に更なる発展を目指している。

我々の教室では、免疫調節分子であるサイトカインの遺伝子を中心として、それらの発現を制御する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研究を行い、同時に免疫と発がんを繋ぐシグナル伝達・遺伝子発現ネットワークの解析を行っている。

更に研究室の一層の国際化を図るため、外国人

大学院学生やポスドクを積極的に受け入れるとともに、最新の情報を得るため国際的に著名な研究者を招いて公開セミナーの充実を図っている。また、大学院重点化に伴い、本教室は医学系研究科、病因・病理学専攻に属しており、運営において当専攻に属する各教室とは特に密接な連携を図りながら研究・教育の向上に務めている。

教 育

医学部医学科学生の教育は、講義と実習、ならびに基礎配属からなる。講義は前期は総論、後期は各論とし、教授、講師らが分担して行っている。また、非常勤講師として、北海道大学 教授 瀬谷司先生らに各論の一部を担当していただいている。

学生実習は、免疫学の基礎的技術を経験することを主とし、その他に *in vivo* での抗体産生応答・フローサイトメトリーでの細胞表面マーカーの解析を行っている。

当講座では、基礎配属のための特別のカリキュラムを組むことをせず、進行中のプロジェクトの中で、学生の希望に合わせて一部を分担させるようにしている。

大学院生を対象にした研究は、基本的には週 2

回毎に担当を決めて研究報告会を行っているが、そこでは毎回数名が順番に約1時間の持ち時間で、各自のプロジェクトの成果及び進捗状況をまとめて発表し、全体的な方向性を討論する。

同じく週1回行う抄読会では、最近のトピックスを紹介するとともに、関連するそれまでの代表的な論文をレビューし、発表させている。このほか第一線で活躍中の外国の研究者が当教室を訪れる際には、教室内外でセミナーを行うとともに、当教室構成員との個別の議論を持つ機会を設けている。

研 究

病原体やがん細胞の排除に関与する免疫系の調節機構といった生体防御系の根幹を担う個々のシステムの破綻が細胞のがん化やがん細胞の異常増殖につながることは広く知られているところであるが、そこでは自然免疫系と適応免疫系の連携の重要性が指摘されている。これまで、生体防御系におけるIFN (interferon)や、IFN系を制御する因子として我々が同定したIRF (IFN regulatory factor)ファミリー転写因子の重要性について、生体防御系における遺伝子発現ネットワークについて解析してきた。

免疫応答の惹起においてToll-like受容体 (TLRs) の役割が注目されている。実際、これらの受容体は抗原提示細胞において顕著な発現が見られ、感染微生物などが持つ特有の核酸や他の構成分子によって活性化されることが知られており、従ってそのシグナル経路は自然、適応免疫系の根幹を担っている。我々はそのなかでも高い抗腫瘍免疫を誘導することで知られる非メチル化DNAを認識するTLR9を中心とするTLRのシグナル伝達機構について、IFN系の制御とそれによる免疫系の制御に関する解析を行った。その結果、TLRの下流でアダプター分子として機能するMyD88及びTRAF6がIRF-7と結合し、

IRAK4介してIRF-7の活性化に繋がることを明らかにした。

更に、本年度はIRF-5の機能解析を詳細に行った。そしてIRF-5が炎症性サイトカインの遺伝子発現誘導に重要であることが明らかとなった。一方、IRF-5がウイルス感染細胞にアポトーシスを誘導するための必須因子として機能することを明らかにした。そしてIRF-5がDNA損傷によっても活性化され、がん遺伝子を発現する細胞が損傷を受けるとp53とは独自の経路でアポトーシスを誘導することを明らかにした。IRF-5ががん抑制因子として機能することが明らかになった訳であるが、現在、そのメカニズムの解明とヒトがんとの関係について更に解析を進めているところである。

出版物等

- (1) Honda, K. and Taniguchi, T.; IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. (2006). *Nature Rev. Immunol.*, 6, 644-659.
- (2) Honda, K., Takaoka, A., and Taniguchi, T.; Type I interferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors. (2006). *Immunity*, 25(3):349-60.
- (3) Negishi, H., Fujita, Y., Yanai, H., Sakaguchi, S., Ouyang, X., Shinohara, M., Takayanagi, H., Ohba, Y., Taniguchi, T., and Honda, K.; Evidence for licensing of IFN- γ -induced IFN regulatory factor 1 transcription factor by MyD88 in Toll-like receptor-dependent gene induction program. (2006). *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 103, 15136-15141.
- (4) Shibue, T. and Taniguchi T.; BH3-only proteins: Integrated control point of apoptosis. (2006). *Int. J. Cancer*, 119, 2036-2043.
- (5) Shibue, T., Suzuki, S., Okamoto, H.,

-
- Yoshida, H., Ohba, Y., Takaoka, A., and Taniguchi, T.; Differential contribution of Puma and Noxa in dual regulation of p53-dependent apoptotic pathways. (2006). *EMBO J*, 25, 4952-4962.
- (6) Ouyang, X., Negishi, H., Takeda, R., Fujita, Y., Taniguchi, T. and Honda, K.; Cooperation between MyD88 and TRIF pathways in TLR synergy via IRF5 activation. (2007). *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 354, 1045-1051.
- (7) Yanai, H., Chen, H., Inuzuka, T., Kondo, S., Mak, W. T., Takaoka, A., Honda, K. and Taniguchi, T.; Role of IFN regulatory factor 5 transcription factor in antiviral immunity and tumor suppression. (2007). *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 104, 3402-3407.
- (8) Onoguchi, K., Yoneyama, M., Takemura, A., Akira, S., Taniguchi, T., Namiki, H., and Fujita T.; Viral Infections Activate Types I and III Interferon Genes through a Common Mechanism. (2007). *J. Biol. Chem.* 282(10), 7576-7581.

放射線医学

教授

大友 邦

助教授

百瀬敏光、青木茂樹、中川恵一

講師

寺原敦朗、阿部 修、赤羽正章、増谷佳孝、増本智彦

助手

小松秀平、稲生信一、森 壱、加藤伸之、白石憲史郎、
山下英臣、佐藤次郎、稲野祥子

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、助教授3、講師4、助手8、医員3、大学院生11となっている。これに放射線部専任教官(講師1、助手1)、医科学研究所附属病院放射線科(助教授1、講師1、助手1)、緩和ケア診療部(助手1)、コンピュータ画像診断学／予防医学(ハイメディック・GE 横河メディカルシステム)(助教授1、教員2)と相互の協力体制を敷いている。放射線診断学分野は新中央診療棟1階とMR棟、放射線治療学分野は入院棟B地下1階深部治療棟と入院棟A9階南およびA14階南(緩和ケア病床)、核医学分野は新中央診療棟地下1階で診療と臨床研究を行っている。新中央診療棟Ⅱ期の開設に伴い、3テスラを含めたMR装置の増設、放射線治療外来の移転が2007年2月までに完了した。なお、医局、研究室及び図書室は内科研究棟にある。

診療

1) 放射線診断：血管・消化管・尿路などの造影検査、CTやMRIを実施している。また、血管造影技術を応用した治療(interventional radiology、IVR)も行っている。大部分は新中央診療棟1階放射線診断部門とMR棟で施行され、一部は手術室、救急部や2、3の診療科でも行われている。2006年度の実績は延べCT 56940件、MRI 9951件、血管造影3471件である。近年、多列検出器型CT、IVR用open MRIや循環器用血管造影装置などが導入されており、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。分院統合・新病棟開設による全体的な撮影件数の増加を割り引いても、特に、CTおよびMRIの件数が飛躍的に増加している。

2) 放射線治療：ライナック2台、イリジウム小線源治療装置、前立腺癌永久挿入小線源治療装置、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。2006年度ライナックによる外照射は15336件、イリジウム小線源治療・前立腺癌永久挿入小線源治療はそれぞれ89件、21件、ガンマナイフは149件で利用された。

3) 核医学：放射性医薬品を用いた *in vivo* 核医学検査（シンチグラフィ）が行われている。*in vivo* 核医学検査には骨、ガリウム、腎、甲状腺シンチグラフィ、心筋 SPECT や脳 SPECT が含まれ、トレーサー法を応用した機能画像が診療に供されている。2006年度実績は核医学検査全体で2778件である。この他、小型サイクロトロンで製造したポジトロン核種 (^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F) で標識した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イメージングに利用されている。1996年度から高度先進医療として施行されてきたが、2002年度より FDG-PET が保険適応となり、悪性腫瘍症例を中心に院内外からの依頼が急増しており、2004年度 FDG-PET 検査は1516件実施された。

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)、M3およびM4において各班1-2週間ずつの臨床教育(BSL)、12週間の Clinical Clerkship 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・腹部放射線診断、IVR、造影剤、放射線治療等の各分野において最新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を行っている。M3のBSLでは放射線診断学(CT・MRI・血管造影の見学、全身のCT・中枢神経系のMRIの読影)に重点をおき、読影に必要な正常解剖を復習した後に、それ

をビデオ学習で補充し、その後、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。M4の学生には放射線治療(放射線治療総論・各論、治療計画演習、放射線医学総合研究所での重粒子線治療見学、緩和医療)と核医学(腫瘍核医学、中枢神経核医学)に関する臨床実習を行っている。M3の Clinical Clerkship 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3期行う。その際にはより実践的な画像診断報告書作成や放射線治療計画を遂行し、スタッフからマンツーマン指導を受ける。

卒後教育：初期研修としては2年目で当科希望研修医を受け入れており、2005年度に当科で研修した初期研修医はのべ62ヶ月と比較的多人数で、初期研修医の希望に応じた、多彩な研修が可能である。3年目以降の専門研修では本院または指導体制の整った関連大学・病院において放射線診断学、放射線治療学、核医学の各分野で研修を行い、専門医(一次試験)取得を目指す。その後は、各分野の専門グループに所属し診療に従事するとともに研究活動を行う。この間に放射線科専門医(二次試験)を取得するとともに学位論文の完成をめざす。また大学院へは卒後2年終了時以降随時入学が可能で、入学時の臨床経験と本人の希望によって診療と研究に従事する時間配分が決定される。

研 究

1)放射線診断学

各種画像診断の診断精度の向上・適応の確立・医療経済の面から見た最適化とIVRの適応拡大が大きなテーマとなっている。CT・MRIのハード・ソフトの進歩による新しい展開を先取りし、新たに得られる画像情報が臨床に与えるインパクトを正しく評価・報告することを目指している。具体的にはCTでは縦方向に多数の検出器(最大16

列)を配列した multidetector CT の導入により、3次元画像の臨床的有用性の評価が急務となっている。新たな3次元画像作成法の開発にも精力的に取り組む、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、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への適応の拡大も検討項目である。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。また脳虚血の超早期診断に関する拡散強調画像の有用性に関する動物実験を含めた総合的検討も行っている。さらに拡散強調画像を用いてdiffusion tensor画像解析を行うプログラムを独自に開発し、その臨床評価を行っている。診断技術を治療に応用したいいわゆるIVR(interventional radiology)はその裾野を拡大しつつある。特に顔面四肢の血管奇形・血管腫に対する経皮的及び経カテーテル的な集学的治療法の確立は大きなテーマとなっており、この治療において従来のX線透視に代わりうるオープン型MR装置の改良にも積極的に取り組んできた。

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とその臨床応用、Evidence-based medicineを活用した集学的癌治療を推進している。疾患別では、脳腫瘍での大線量照射、ガンマナイフやC-armライナックを用いた頭部と体幹部の定位照射、肝臓癌門脈内腫瘍塞栓への照射、直腸癌における術前照射、前立腺癌における2軸原体照射と永久挿入小線源治療、食道癌や子宮頸癌に対する化学放射線療法などに特長がある。頭頸部腫瘍においては、Intensity Modulated Radiotherapy(IMRT)もおこなっている。最近で

は、放射線照射による遺伝子発現などの分子生物学的研究も開始された他、大量被曝医療にも実績を持つ。緩和ケアについても積極的に関わっており、緩和ケア病床を主体的に運営する他、緩和ケアチームを2003年に発足した。患者QOLの定量化やサイトカインの関与など、学術的分析にも力点を置いている。

3)核医学

放射性同位元素で標識したトレーサーを用いたPET、SPECTによる機能画像に関する臨床研究とその技術的改良を目指した基礎的研究が中心である。特に痴呆症や脊髄小脳変性症をはじめとする、脳変性疾患における脳血流の局所的变化の解析は成果を挙げている。今後はFDGの保険適応拡大により疾患特異性の高い腫瘍核医学の臨床的重要性が飛躍的に高まることが予測され、各疾患の病期診断の精度を明らかにする必要がある。予防医学に関連した事項としては咀嚼による脳血流賦活の可能性をテーマにした研究も行っている。また各種核医学画像の解析に欠かせない信号量・部位の標準化の問題にも取り組んでいる。

おわりに

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

出版物等

- (1) Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Iwanami A, Ohtani T, Masutani Y, Kato N, Ohtomo K. Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress

- disorder due to terrorism. *Psychiatry Research* 146(3): 231-242, 2006
- (2) Abe O, Yamasue H, Aoki S, Suga M, Yamada H, Kasai K, Masutani Y, Kato N, Kato N, Ohtomo K. Aging in the CNS: Comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiology of Aging*, Epub ahead of print, 2006
- (3) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 295(21): 2535-2536, 2006
- (4) Hama Y, Makita K, Yamana T, Dodanuki K. Mucinous adenocarcinoma arising from fistula in ano: MRI findings. *American Journal of Roentgenology* 187(2): 517-521, 2006
- (5) Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Matsuzaki Y, Akine Y. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 65(1): 196-202, 2006
- (6) Hata M, Miyanaga N, Tokuyue K, Saida Y, Ohara K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Hattori K, Shimazui T, Akaza H, Akine Y. Proton beam therapy for invasive bladder cancer: a prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 64(5): 1371-1379, 2006
- (7) Hideyama T, Momose T, Shimizu J, Tsuji S, Kwak S. A positron emission tomography study on the role of nigral lesions in parkinsonism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 63(12): 1719-1722, 2006
- (8) Hori M, Okubo T, Aoki S, Kumagai H, Araki T. Line scan diffusion tensor MRI at low magnetic field strength: feasibility study of cervical spondylotic myelopathy in an early clinical stage. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 23(2): 183-188, 2006
- (9) Igaki H, Tokuyue K, Takeda T, Sugahara S, Hata M, Hashimoto T, Fukumitsu N, Wu J, Ohnishi K, Ohara K, Akine Y. Sequential evaluation of hepatic functional reserve by ^{99m}Tc-technetium-galactosyl human serum albumin scintigraphy after proton beam therapy: a report of three cases and a review of the literatures. *Acta Oncologica* 45(8): 1102-1107, 2006
- (10) Inoue Y, Izawa K, Tojo A, Sekine R, Okubo T, Ohtomo K. Light emission requires exposure to the atmosphere in ex vivo bioluminescence imaging. *Molecular Imaging* 5(2): 53-56, 2006
- (11) Inoue Y, Nomura Y, Haishi T, Yoshikawa K, Seki T, Tsukiyama-Kohara K, Kai C, Okubo T, Ohtomo K. Imaging living mice using a 1-T compact magnetic resonance imaging system. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 24(4): 901-907, 2006
- (12) Inoue Y, Tojo A, Sekine R, Soda Y, Kobayashi S, Nomura A, Izawa K, Kitamura T, Okubo T, Ohtomo K. In vitro validation of bioluminescent monitoring of disease progression and therapeutic response in leukaemia model animals. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 33(5): 557-565, 2006
- (13) Inoue Y, Izawa K, Tojo A, Nomura Y, Sekine R, Oyaizu N, Ohtomo K. Monitoring of disease progression by bioluminescence imaging and magnetic resonance imaging

- in an animal model of hematologic malignancy. *Experimental Hematology* 35(3): 407-415, 2007
- (14) Ishizawa T, Sugawara Y, Hasegawa K, Ikeda M, Akahane M, Ohtomo K, Makuuchi M. Splenic artery aneurysm after liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21(7): 1213, 2006
- (15) Itoh D, Aoki S, Maruyama K, Masutani Y, Mori H, Masumoto T, Abe O, Hayashi N, Okubo T, Ohtomo K. Related articles, links corticospinal tracts by diffusion tensor tractography in patients with arteriovenous malformations. *Journal of Computer Assisted Tomography* 30(4): 618-623, 2006
- (16) Iwase S, Murakami T, Saitou Y, Nakagawa K. Preliminary statistical assessment of intervention by a palliative care team working in a Japanese general inpatient unit. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine* 24(1): 1-7, 2007
- (17) Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Morita A, Saito N. Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Journal of Neurosurgery* 106(1): 90-98, 2007
- (18) Kiryu S, Watanabe M, Kabasawa H, Akahane M, Aoki S, Ohtomo K. Evaluation of super paramagnetic iron oxide-enhanced diffusion-weighted PROPELLER T2-fast spin echo magnetic resonance imaging: Preliminary experience. *Journal of Computer Assisted Tomography* 30(2): 197-200, 2006
- (19) Kiryu S, Okubo T, Takeuchi K, Inoue Y, Endo T, Odawara T, Nakamura T, Aoki S, Ohtomo K. Magnetic resonance imaging and diffusion tensor analysis of lymphomatoid granulomatosis of the brain. *Acta Radiologica* 47(5): 509-513, 2006
- (20) Kiryu S, Loring SH, Mori Y, Rofsky NM, Hatabu H, Takahashi M. Quantitative analysis of the velocity and synchronicity of diaphragmatic motion: dynamic MRI in different postures. *Magnetic Resonance Imaging* 24(10):1325-1332, 2006
- (21) Kudo N, Kasai K, Itoh K, Koshida I, Yumoto M, Kato M, Kamio S, Araki T, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Kato N, Iwanami A. Comparison between mismatch negativity amplitude and magnetic mismatch field strength in normal adults. *Biological Psychology* 71(1): 54-62, 2006
- (22) Kuwabara K, Nishishita T, Morishita M, Oyaizu N, Yamashita S, Kanematsu T, Obara T, Mimura Y, Inoue Y, Kaminishi M, Kaga K, Amino N, Kitaoka M, Ito K, Miyauchi A, Noguchi S, Uchimar K, Akagawa E, Watanabe N, Takahashi TA, Sato K, Inazawa T, Nakaoka T, Yamashita N. Results of a phase I clinical study using dendritic cell vaccinations for thyroid cancer. *Thyroid* 17(1): 53-58, 2007
- (23) Li Z, Hosoi Y, Cai K, Tanno Y, Matsumoto Y, Enomoto A, Morita A, Nakagawa K, Miyagawa K. Src tyrosine kinase inhibitor PP2 suppresses ERK1/2 activation and epidermal growth factor receptor transactivation by X-irradiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 341(2): 363-368, 2006
- (24) Maeda E, Akahane M, Kato N, Hayashi N, Koga H, Yamada H, Kato H, Ohtomo K. Assessment of major aortopulmonary collateral arteries (MAPCAs) with multidetector-row computed tomography. *Radiation Medicine* 24(5): 378-383, 2006
- (25) Maeda E, Uozumi K, Kato N, Akahane

- M, Inoh S, Inoue Y, Beck Y, Goto A, Makuuchi M, Ohtomo K. MR findings of eile duct adenoma with calcification. *Radiation Medicine* 24(6): 459-462, 2006
- (26) Maeda E, Akahane M, Watadani T, Yoshioka N, Goto A, Sugawara Y, Makuuchi M, Ohtomo K. Isolated hepatic hemangiomatosis in adults: report of two cases and review of the literature. *European Journal of Radiology extra* 61(1): 9-14, 2007
- (27) Maeda E, Akahane M, Uozaki H, Kato N, Hayashi N, Fukayama M, Ohtomo K. CT appearance of Epstein-barr virus associated gastric carcinoma. *Abdominal Imaging*, in press
- (28) Maeda T, Fujii T, Matsumura T, Endo T, Odawara T, Itoh D, Inoue Y, Okubo T, Iwamoto A, Nakamura T. AIDS-related cerebral toxoplasmosis with hyperintense focion T1-weighted MR images: A case report. *The Journal of Infection* 53(4): e167-e170, 2006
- (29) Maruyama K, Shin M, Tago M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Saito N. Management and outcome of hemorrhage after gamma knife surgery for arteriovenous malformations of the brain. *Journal of Neurosurgery* 105(supplment): 52-57, 2006
- (30) Maruyama K, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Morita A, Kawahara N. Radiosurgery to reduce the risk of first hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 60(3): 453-459, 2007
- (31) Masutani Y, Uozumi K, Akahane M, Ohtomo K. Liver CT image processing: A short introduction of the technical elements. *European Journal of Radiology* 58(2): 246-251, 2006
- (32) Matsumoto Y, Nakagawa S, Yano T, Takizawa S, Nagasaka K, Nakagawa K, Minaguchi T, Wada O, Ooishi H, Matsumoto K, Yasugi T, Kanda T, Huibregtse JM, Taketani Y. Involvement of a cellular ubiquitin-protein ligase E6AP in the ubiquitin-mediated degradation of extensive substrates of high-risk human papillomavirus E6. *Journal of Medical Virology* 78(4):501-507, 2006
- (33) Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences* 243(1-2): 101-104, 2006
- (34) Morita A, Zhu J, Suzuki N, Enomoto A, Matsumoto Y, Tomita M, Suzuki T, Ohtomo K, Hosoi Y. Sodium orthovanadate suppresses DNA damage-induced caspase activation and apoptosis by inactivating p53. *Cell Death and Differentiation* 13(3): 499-511, 2006
- (35) Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Takizawa S, Matsumoto Y, Tsuruga T, Nakagawa K, Minaguchi T, Oda K, Hiraike-Wada O, Ooishi H, Yasugi T, Taketani Y. Human homolog of Drosophila tumor suppressor Scribble negatively regulates cell-cycle progression from G1 to S phase by localizing at the basolateral membrane in epithelial cells. *Cancer Science* 97(11): 1217-1225, 2006
- (36) Nakagawa K, Yoda K, Shiraki T, Sasaki K, Miyazawa M, Ishidoya T, Ohtomo K, Hamada M. Radiophotoluminescence dosimetry using a small spherical glass: A preliminary phantom study. *Radiation Protection Dosimetry*, Epub ahead of print, 2006
- (37) Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, Saito Y, Nakamura N, Nakata K, Hareyama

- M, Takada T, Karasawa K, Watanabe T, Yorozu A, Tachibana H, Suzuki G, Hayabuchi N, Toba T, Yamada S. Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 65(4): 1045-1050, 2006
- (38) Nakamura N, Igaki H, Yamashita H, Shiraishi K, Tago M, Sasano N, Shiina S, Omata M, Makuuchi M, Ohtomo K, Nakagawa K. A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma (HCC). *Japanese Journal of Clinical Oncology* 37(1): 38-43, 2006
- (39) Nakata Y, Yagishita A, Arai N. Two patients with intraspinal germinoma associated with Klinefelter syndrome: Case report and review of the literature. *American Journal of Neuroradiology* 27(6): 1204-1210, 2006
- (40) Nakata Y. Intraspinal germinoma associated with Klinefelter syndrome: a case report and review of literature. *American Journal of Neuroradiology*, in press
- (41) Nomura Y, Inoue Y, Yokoyama I, Nakaoka T, Itoh D, Okubo T, Ohtomo K. Evaluation of left ventricular function with cardiac magnetic resonance imaging using Fourier fitting. *Magnetic Resonance Imaging* 24(10): 1333-1339, 2006
- (42) Ohgami Y, Kotani Y, Tsukamoto T, Omura K, Inoue Y, Aihara Y, Nakayama M. Effects of monetary reward and punishment on stimulus-preceding negativity. *Psychophysiology* 43(3): 227-236, 2006
- (43) Ohtomo K. Liver MRI update. *European Journal of Radiology* 58(2): 163-164, 2006
- (44) Seki C, Momose T, Kojima Y, Ohtomo K, Yokoyama I. Proposal of blood volume-corrected model for quantification of regional cerebral blood flow with H2 15O-PET and its application to AVF. *Radiation Medicine* 24(4): 260-268, 2006
- (45) Takahashi M, Momose T, Kameyama M, Ohtomo K. Abnormal accumulation of [18-F] Fluorodeoxyglucose in the aortic wall related to inflammatory changes: three case reports. *Annals of Nuclear Medicine* 20(5): 361-364, 2006
- (46) Takizawa S, Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Nakagawa K, Yasugi T, Takeuchi T, Kanda T, Huibregtse JM, Akiyama T, Taketani Y. Human scribble, a novel tumor suppressor identified as a target of high-risk HPV E6 for ubiquitin-mediated degradation, interacts with adenomatous polyposis coli. *Genes to Cells* 11(4): 453-464, 2006
- (47) Tonotsuka N, Hosoi Y, Miyazaki S, Miyata G, Sugawara K, Mori T, Ouchi N, Satomi S, Matsumoto Y, Nakagawa K, Miyagawa K, Ono T. Heterogeneous expression of DNA-dependent protein kinase in esophageal cancer and normal epithelium. *International Journal of Molecular Medicine* 18(3): 441-447, 2006
- (48) Tsukamoto T, Kotani Y, Ohgami Y, Omura K, Inoue Y, Aihara Y. Activation of insular cortex and subcortical regions related to feedback stimuli in a time estimation task: an fMRI study. *Neuroscience Letters* 399(1-2): 39-44, 2006
- (49) Uno K, Takenaka K, Asada K, Ebihara A, Sasaki K, Komuro T, Nagai R, Motomura N, Ono M, Takamoto S. Diagnosis of subacute cardiac rupture by contrast echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 19(11): 1401.e9-1401.e11, 2006
- (50) Watanabe M, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Hayashi N, Masumoto T, Mori H, Kabasawa H, Ohtomo K. Flexible ex vivo phantoms for validation of diffusion tensor tractography on a clinical scanner. *Radiation Medicine* 24(9):

- 605-609, 2006
- (51) Yamamoto KK, Miyata T, Momose T, Nagayoshi M, Akagi D, Hosaka A, Miyahara T, Ishii S, Kimura H, Deguchi J, Shigematsu K, Shigematsu H, Nagawa H. Reduced vascular reserve measured by stressed single photon emission computed tomography carries a high risk for stroke in patients with carotid stenosis. *International Angiology* 25(4): 385-388, 2006
- (52) Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Igaki H, Shiraishi K, Nakamura N, Sasano N, Yamakawa S, Ohtomo K. Small bowel perforation without tumor recurrence after radiotherapy for cervical carcinoma: report of seven cases. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 32(2): 235-42, 2006
- (53) Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Eda M, Nakata H, Nagamatsu N, Yokoyama R, Onimura M, Ohtomo K. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head & Neck* 28(6): 508-516, 2006
- (54) Yamashita H, Izutsu K, Nakamura N, Shiraishi K, Chiba S, Kurokawa M, Tago M, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K. Treatment results of chemoradiation therapy for localized aggressive lymphomas: A retrospective 20-year study. *Annals of Hematology* 85(8): 523-529, 2006
- (55) Yamashita H, Nakagawa K, Shiraishi K, Tago M, Igaki H, Nakamura N, Sasano N, Shiina S, Omata M, Ohtomo K. External beam radiotherapy to treat intra- and extra-hepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21(10): 1555-1560, 2006
- (56) Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Mafune K, Kaminishi M, Ohtomo K. The intergroup/RTOG 85-01 concurrent chemoradiation regimen for Japanese esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 53(72): 863-868, 2006
- (57) Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Abe K, Asakage T, Ohmoto M, Okada S, Matsumoto I, Hosoi Y, Sasano N, Yamakawa S, Ohtomo K. Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 66(5): 1422-1429, 2006
- (58) Yamashita H, Nakagawa K, Shiraishi K, Tago M, Igaki H, Nakamura N, Sasano N, Siina S, Omata M, Ohtomo K. Radiotherapy for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma: Retrospective study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22(4): 523-527, 2007
- (59) Yamasue H, Abe O, Kasai K, Suga M, Iwanami A, Yamada H, Tochigi M, Ohtani T, Rogers MA, Sasaki T, Aoki S, Kato T, Kato N. Human brain structural change related to acute single exposure to sarin. *Annals of Neurology* 61(1): 37-46, 2007
- (60) Yamazaki T, Suzuki J, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto Y, Toyo-oka T, Omata M, Ohtomo K, Nagai R. Focalized contractile impairment at hypertrophied myocardium proven in consideration of wall stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *International Heart Journal* 47(2): 247-258, 2006
- (61) Yokoyama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, Nagai R. Myocardial glucose utilisation in type II diabetes mellitus patients treated with sulphonylurea drugs. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 33(6): 605-609, 2006

703-708, 2006

- (62) Yoshikawa T, Hayashi N, Yamamoto S, Tajiri Y, Yoshioka N, Masumoto T, Mori H, Abe O, Aoki S, Ohtomo K. Brachial Plexus Injury: Clinical Manifestations, Conventional Imaging Findings, and the Latest Imaging Techniques. *Radiographics* 26(supplment1): S133-S143, 2006
- (63) Yoshioka N, Hayashi N, Akahane M, Yoshikawa T, Takeshita K, Ohtomo K. Bezier surface reformation: an original visualization technique of cervical myelographic CT. *Radiation Medicine* 24(8): 600-604, 2006

システム生理学

教授

安藤 譲二

講師

柴田 政廣、山本 希美子

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

沿革と組織の概要

本講座は昭和 36 年に医学部に設置された医用電子研究施設が平成 9 年に大学院講座制への移行に伴い生体物理医学専攻の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 1、講師 2 となっている。

教 育

M0 の学生には「医学に接する」で医学研究の手ほどきと「医用工学基礎論」の講義を、M1 には「医用工学基礎論」を、大学院生には医学共通講義「医用生体工学入門」を行っている。また、学部教育として M1, M2 を対象とした研究室配属とフリークォーターに参加している。また、工学系の新領域創成科学研究科で「基礎医学概論」の講義を行っている。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、適宜教官による会合をもち、各大学院生の研究指導、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

当教室では生体の機械的現象を扱うバイオメカニクス、とくに細胞に加わる機械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

た細胞のバイオメカニクス研究を行っている。研究の主題は血流に起因する機械的刺激である剪断応力 (shear stress) とそれが作用する血管内皮細胞の関係を探ることである。このことは血流を介した血管系システムの制御機構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や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繋がる。

研究方法は培養した内皮細胞に流体力学的に設計した流れ負荷装置で定量的な shear stress を作用させて細胞応答を観察する独自の生体工学的実験を用いている。また、生体顕微鏡による微小循環での血流および酸素動態を解析している。これまで行ってきた研究の成果を以下の 4 項目に分けて紹介する。

1. Shear stress に対する細胞応答
2. Shear stress による遺伝子発現制御機構
3. Shear stress の感知・情報伝達機構
4. 微小循環の酸素 dynamics と energetics

1. Shear stress に対する細胞応答

内皮細胞が 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 (Micorvasc Res 1987, Biorheology 1990)。また、shear stress が内皮細胞の一酸化窒素 (NO) の産生を、shear stress の強さ依存性に亢進させること (BBRC 1994)、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 (BBRC 1994) 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 (BBRC 1993, Am J Physiol 1994)。共同研究により shear stress が NO と同様血管拡張作用を持つ C-型利尿ペプチド、アドレノモデュリンの mRNA レベルを上昇させること (Hypertension 1997)、また、新しく発見された酸化型低比重リポ蛋白受容体の蛋白および mRNA レベルを増加させること (Circ Res 1998) を明らかにした。最近、ヒトの末梢血を流れる内皮前駆細胞が shear stress に反応して増殖、分化、管腔形成能が亢進することを観察した (J Appl Physiol 2003)。また、shear stress がマウスの胚性幹細胞 (ES 細胞) を内皮細胞へ分化誘導する効果があることを明らかにした (Am J Physiol 2005)。このことを応用し、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 (J Artif Organs 2005)。

2. Shear stress 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 (Am J Physiol 1997)。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 (Circ Res 1998)。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 法で示した (BBRC 1996)。共同研究により 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 (BBRC 1997)。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 (Am J Physiol 2001)。さらに 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た (J Athero Thromb 2003)。最近、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 (Am J Physiol 2004)。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 (プラスミノゲン・アクチベータ阻害因子) の遺伝子の転写を活性化することが示された (Am J Physiol 2006)。

3. Shear stress 感知・情報伝達機構

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初めて明らかにした (In Vitro Cell Dev Biol 1988)。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 (Biorheology 1994) 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 (BBRC 1991)。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 (BBRC 1993)。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 (Proc Natl Acad Sci 1998)。また、共同研究で、こうした Ca^{2+} を介する情報伝達にミオシン軽鎖キナーゼが深く関わっていることを明らかにした (FASEB J 1998)。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 (Am J Physiol 2000)、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 (Circ Res 2000)、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 (Am J Physiol 2003)。最近、P2X₄ の遺伝子欠損マウスの作製に成功した。P2X₄ 欠損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。また、血流を変化させたときに生じる血管のリモデリングも障

害を受けていた。このことから、P2X₄ を介する血流刺激の情報伝達は循環系の調節に個体レベルで重要な役割を果たしていることが示された (Nat Med 2006)。

4. 微小循環の酸素 dynamics と energetics

Krogh の研究以来 1 世紀近く、生命活動を維持する上で最も重要な物質である酸素は、毛細血管から組織へ供給されると考えられている。我々は独自に開発した光学的測定法 (Med Biol Eng Comput 1999) により、毛細血管の前に位置する細動脈においても既に血中酸素濃度は低下し、かつ細動脈壁で大きな酸素濃度勾配が存在することを明らかにした (J Appl Physiol 2001)。これらの結果と毛細血管血流制御の非線形を基に、骨格筋では毛細血管のみが唯一酸素供給の場ではなく、細動脈も組織への酸素供給源として機能していることを示した (Eur J Appl Physiol 2005, 2006)。しかし、この細動脈での血中酸素濃度の低下は、組織への酸素拡散のみでは説明できず、新たに細動脈血管壁自身による酸素消費を検討した結果、血管壁での酸素消費率は、これまでの in vitro 実験系による報告値より遙かに大きく、細動脈での酸素濃度勾配の形成に強く関与していることが示された (Am J Physiol 2005a)。また、血管壁の酸素消費率は、血管平滑筋の仕事量に依存し、下流側細動脈より上流側で、さらには血管拡張時 (血管平滑筋弛緩時) より収縮時の方が高いことを明らかにした (Am J Physiol 2005b, J Appl Physiol 2006)。

出版物等

- (1) Sugiyama S, Yamamoto K, Nishimura N, Nakagawa M, Maruta Y, Ando J. Adequate design of customized cDNA microarray for convention multiple gene expression analysis. J. Biosci. Bioeng. 2007;103: 74-81.
- (2) Nakatsuka H, Sokabe T, Yamamoto K, Sato

- Y, Hatakeyama K, Kamiya A, Ando J. Shear stress induces hepatocyte PAI-1 gene expression through cooperative Sp1/Ets-1 activation of transcription. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 291: G26-G34.
- (3) Mackley JR, Ando J, Herzyk P, Winder SJ. Phenotypic responses to mechanical stress in fibroblasts from tendon, cornea and skin. *Biochem. J.* 2006; 396:307-316.
- (4) Nakamura M, Mie M, Funabashi H, Yamamoto K, Ando J, Kobatake E. Cell-surface-localized ATP detection with immobilized firefly luciferase. *Anal. Biochem.* 2006; 352: 61-67.
- (5) Yamamoto K, Sokabe T, Matsumoto T, Yoshimura K, Shibata M, Ohura N, Fukuda T, Sato T, Sekine K, Kato S, Isshiki M, Fujita T, Kobayashi M, Kawamura K, Masuda H, Kamiya A, Ando J. Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice. *Nat Med.* 2006; 12: 133-137.
- (6) Yamamoto K, Sokabe T, Watabe T, Miyazono K, Yamashita JK, Obi S, Ohura N, Matsushita A, Kamiya A, Ando J. Fluid shear stress induces differentiation of Flk-1-positive embryonic stem cells into vascular endothelial cells in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H1915-H1924.
- (7) Huang H, Nakayama Y, Qin K, Yamamoto K, Ando J, Yamashita JK, Itoh H, Kanda K, Yaku H, Okamoto Y, Nemoto Y. Differentiation from embryonic stem cells to vascular wall cells under in vitro pulsatile flow loading. *J Artif Organs.* 2005; 8:110-118..
- (8) Chen YM, Shiraishi N, Satokawa H, Kakugo A, Narita T, Gong JP, Osada Y, Yamamoto K, Ando J. Cultivation of endothelial cells on adhesive protein-free synthetic polymer gels. *Biomaterials.* 2005; 26: 4588-4596.
- (9) Shibata M, Qin K, Ichioka S, Kamiya A. Vascular wall energetics in arterioles during nitric oxide dependent and independent vasodilation. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 1793-1798.
- (10) Shibata M, Ichioka S, Togawa T, Kamiya A. Arterioles' contribution to oxygen supply to skeletal muscles at rest. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 97: 327-331
- (11) Ohura N, Kurita T, Takishima A, Shibata M, Harii K. Efficacy of a skin-protection power for use as a dressing for intractable ulcers. *J Wound Care.* 2006; 15: 471-478.
- (12) Ichioka S, Kudo S, Shibata M, Ando J, Sekiya N, Nakatsuka T. Bone marrow cell implantation improves flap viability after ischemia-reperfusion injury. *Ann Plast Surg* 2004;52:414-418.
- (13) Shibata M, Ichioka S, Ando J, Togawa T, Kamiya A. Non-linear regulation of capillary perfusion in relation to ambient pO₂ changes in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 94: 352-355.
- (14) Shibata M, Ichioka S, Kamiya A. Nitric oxide modulates oxygen consumption by arteriolar walls in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H2673-H2679.
- (15) Ohura N, Ichioka S, Nakatsuka T, Shibata M. Evaluating dressing materials for the prevention of shear force in the treatment of pressure ulcers. *J Wound Care.* 2005; 14: 401-404.
- (16) Asano Y, Ichioka S, Shibata M, Ando J, Nakatsuka T. Sprouting from arteriovenous shunt vessels with increased flow. *Med Biol Eng Comput.* 2005; 43: 126-130.

生体機能制御学

助教授

阿部裕輔

講師

磯山 隆

ホームページ <http://www.bme.rcast.u-tokyo.ac.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、医用工学 (ME) 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、准教授 1、講師 1、大学院生 5 (内外国人 1)、客員研究員 10、技術専門員 1、技術専門職員 1、事務補佐員 1 である。当研究室は、臨床医学に関連した医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行っている。特に、先端科学技術研究センター人工生体機構分野、大学院情報理工学系研究科システム情報学および東北大学先進医工学研究機構ナノメディシン分野とは密接な研究連携を行っており、研究スタッフや学生の交流なども含めて幅広い組織で研究活動を行っている。なお、当教室に在籍する博士課程の大学院生は、大学院情報理工学系研究科システム情報学の満洲邦彦教授 (兼担) を指導教官とすることもできる。

教 育

医学部医学科の 1 年生に対しては、専門科目「医用工学基礎論」を医用生体工学 2 講座と疾患生命工学センター医療材料・機器工学部門で担当しており、当教室は、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医用電子工学の基礎知識と、現代の医療に必要な不可欠となっている人工臓器に関する総論的な講義を行っている。また、基礎配属およびフリークォーターで学部学生数名を引き受け、ものの作りをキーワードに人工臓器に関する実地教育を行っている。これ以外にも、学生は自由に出入り可能である。

大学院博士課程に対しては、医学部共通科目の「医用生体工学入門」の講義を、同様に医用生体工学 2 講座と疾患生命工学センター医療材料・機器工学部門で分担して行っており、当教室は、ME 診断治療技術に関して、内容を掘り下げて専門的な各論的講義を行っている。医科学修士課程に対しては、最先端の研究も含めた人工臓器の総合的な講義を行っている。この他、健康科学・看護学科の 4 年生に対する講義「環境工学・人間工学」の一部「医用工学」を分担しており、ここでは臨床工学も含めた包括的な講義を行っている。

当教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が行われる。特に、大型動物（ヤギ）を用いた人工心臓の慢性動物実験を通して、大型実験動物の術前管理、術前処置、麻酔、手術、術後管理、術後処置、感染対策、データ採取方法、データ処理方法、病理解剖、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ってもらう。修士課程の学生には、教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、ある程度絞った研究テーマが与えられるが、自ら研究テーマを見出して自ら研究することを推奨している。また、博士課程の学生は、人工臓器の研究開発に縛られることなく、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、自ら研究を遂行するように教育指導が行われる。

スタッフ全員と学生は、毎週月曜日午後4時より行われるミーティングに参加する義務を有する。この会合は、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自由である。

研 究

研究の中心は先端的 ME 診断治療技術の研究開発であり、科学技術の進歩に伴い常に新しい技術の開発が要求される。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。

当教室のメインテーマは人工臓器（人工心臓、補助循環、人工肺、人工弁、組織工学的人工臓器、再生医療人工臓器、他）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年近くの歴史を持っており、当教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（トータルハート）と、不全心臓に装着してポンプ機能を補助する補助人工心臓（アシストデバイス）とがある。日本語ではどちらも人工心臓であるが、欧米では区別される。東京大学人工心臓研究チームは、完全人工心臓（トータルハート）を中心として総合的な研究開発を行っている。その内容は駆動機構・血液ポンプ・弁・医用材料・生体計測技術・制御アルゴリズム・神経インターフェイス・数値流体解析・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、当教室で発明され研究開発を行ってきた波動ポンプという特殊な連続流ポンプを用いた体内埋込式完全人工心臓（波動型完全人工心臓）が慢性動物実験の段階に達している。波動型完全人工心臓は、モーター駆動による世界で最もコンパクトかつ高性能な体内埋込式完全人工心臓であり、日本人の体重に近いヤギに埋め込める世界で唯一の完全人工心臓である。昨年度より新型の波動型完全人工心臓の開発を行っており、現在、かなり完成度が向上した。新しいモデルでは、両心完全無拍動流の完全人工心臓を実現でき、拍動流と無拍動流を自在に切り替えて循環生理の比較実験が行える。次世代の完全人工心臓を開発する上で、性能・効率・耐久性いずれを考慮しても連続流ポンプの使用は必須となると思われるが、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。新しいモデルを用いた研究では、拍動流から両心完全無拍動流に切り換えても実験動物の一般状態に変化は無いが、心房圧を高め設定しなければならないという問題があることが分かっており、ある程度の拍動流は必要であることが示唆されている。なお、新しいモデルでは、抗凝固療法無しで72日間の生存を達成している。

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

制御（生理的制御）が非常に重要である。生理的制御としては、末梢血管抵抗の逆数（ $1/R$ ）を入力として心臓血管中枢によるフィードバック制御を可能とする $1/R$ 制御がある。 $1/R$ 制御は、当教室において、長い年月をかけて慢性動物実験により研究開発した世界で唯一の生理的制御法である。 $1/R$ 制御では、中心静脈圧の上昇、軽度貧血、甲状腺ホルモンの低下などの完全人工心臓動物に特有に見られた病態が生じず、また代謝に応じて自動的に心拍出量に変動する。 $1/R$ 制御は、体外に血液ポンプと駆動装置を置く空気圧駆動方式の完全人工心臓で最長 532 日（動物実験では世界最長生存記録）の実績がある。 $1/R$ 制御をモーター駆動方式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が、現在までに、 $1/R$ 制御を波動型完全人工心臓に移植することに成功し、慢性動物実験による病態生理を研究できる段階に達した。

医用材料の研究は、血液適合性の研究を中心にセグメント化ポリウレタンの研究を行ってきたが、加えて昨年より生体材料を用いた人工臓器のパーツ開発の基礎研究を行っている。一般的に生体材料は強度が不十分であるために、人工臓器のパーツとして使用するのは困難であった。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のメッシュに自身の細胞を播種し、それを型に入れて皮下に埋め込むことにより、生体内で人工臓器のパーツを作成する方法を開発した。この方法で、3 週間程度でジェリーフィッシュ弁（人工心臓用人工弁）の弁葉（本来はポリマー弁）を作製することに成功した。この方法は体内埋込式人工臓器の様々なパーツ製作に応用できる。

生体計測技術の研究では、血管新生観察プローブが研究開発途上にある。これは、従来より研究開発を進めている CCD カメラを用いた体内埋込式微小循環観察プローブの技術を進化させたも

ので、組織工学で使用するスカフフォールドを固定した CMOS カメラを皮下に埋め込み、スカフフォールド内に組織と血管が発達する様子を実時間で生体内観察できるものである。現在までに、ポリグルタル酸のスカフフォールドを使用して結合組織の成長と血管新生の関係を詳細に観察することに成功した。微小循環や血管新生の生体内実時間観察は体内埋込式の循環系人工臓器のみならず組織工学・再生医療の研究にとっても非常に重要である。

神経インターフェイスに関しては、神経から情報を引き出し、逆に刺激を与えて制御を行うための多チャンネルマイクロプローブが開発途上にある。現在、ラットを用いてブレインインターフェイスを研究中であるが、人工心臓を始めとする体内埋込式能動人工臓器の制御のための重要な技術である。

他には、マイクロマシン・ナノメディシン・サーモグラフィーなどの研究も行っている。

出版物等

- (1) Imachi K, Saito I, K. Takiura K, Chinzei T, Isoyama T, Yambe T, Shiraishi Y, Miura H, Matsuki H, Mitamura Y, Inoue Y, Okamoto E, Umezu M, Nemoto I, Abe Y: Compact ventricular assist device and total artificial heart using undulation pump. Proc World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 3021-3025, T18-4501
- (2) Imachi K, Mochizuki S, Baba A, Isoyama T, Saito I, Takiura K, Chinzei T, Shiraishi Y, Yambe T, Abe Y: An implantable probe for chronic observation of microcirculation. Proc World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 2219-2223, T14-3947
- (3) Okamoto E, Makino T, Nakamura M, Tanaka S, Chinzei T, Abe Y, Isoyama T, Saito I, Mochizuki S, Imachi K, Inoue Y,

- Mitamura Y: Numerical estimation of heat distribution from implantable battery system of undulation pump. *J. Artif Organs*, 9:77-83, 2006
- (4) Okamoto E, Makino T, Inoue Y, Tanaka S, Yasuda T, Nakamura M, Saito I, Abe Y, Chinzei T, Isoyama T, Mochizuki S, Imachi K, Mitamura Y: Development of Integrated Electronic Unit for Drive and Control of Undulation Pump LVAD. *Artificial Organs*, 30(5):403-405, 2006
- (5) Makino T, Okamoto E, Tanaka S, Yasuda T, Inoue Y, Saito I, Isoyama T, Chinzei T, Mochizuki S, Abe Y, Imachi K, Mitamura Y: Estimation of early stage malfunction using implantable artificial heart sound in animal experiments. *Artificial Organs*, 30(5):360-364, 2006
- (6) Fukayama O, Taniguchi N, Suzuki T, Mabuchi K: Estimation of Locomotion Speed and Directions Changes to Control a Vehicle using Neural Signals from the Motor Cortex of Rat. *Proc 28th Annual International Conference of the IEEE-EMBS*, 3873-3876, 2006
- (7) Hoshino T, Ozasa A, Kometani R, Suzuki T, Matsui S, Mabuchi K: Development of a Regeneration-type Neural Interface: A Microtube Guide for Axon Growth of Neuronal Cells Fabricated Using Focused-ion-beam Chemical Vapor Deposition. *J Vacuum science and Tech* 24(6):2538-2543, 2006
- (8) Imachi K, Mochizuki S, Baba A, Isoyama T, Saito I, Takiura K, Chinzei T, Shiraishi Y, Yambe T, Abe Y: Development of implantable probe for observation of microcirculation, *Biocybernetics and Biomed Eng*, 27:45-52, 2007
- (9) Abe Y, Isoyama T, Saito I, Mochizuki S, Ono M, Nakagawa H, Taniguchi N, Mitsumune N, Sugino A, Mitsui M, Takiura K, Ono T, Kouno A, Chinzei T, Takamoto S, Imachi K: Development of mechanical circulatory support device at the university of Tokyo. *J Artif Organs*, 10:60-70, 2007

神経病理学

教授

井原康夫

講師

森島真帆

助手

舟本 聡、宮坂知宏

沿革と組織の概要

現在の神経病理学分野の前身は医学部附属脳研究施設（脳研）脳病理学部門である。この脳研究施設は 1935 年に設置された「医学部附属脳研究室」に遡る。第一部、脳に関する解剖学及組織学的研究；第二部、脳に関する生理学及生化学的研究；第三部、医学的心理学に関する研究並精神衛生に関する研究の 3 部を設けた。第一部主任が小川鼎三、第二部主任が吉益脩夫、第三部主任が懸田克躬であった。1953 年に東京大学医学部附属脳研究施設へ改組、脳解剖学、脳病理学、脳生理学、脳生化学、心理学、臨床の 6 部門制をとった。1959 年、白木博次が脳病理学部門の初代教授に就任した。その後、山本達也、朝長正徳、を経て、1991 年、井原康夫が第四代脳病理学部門教授に就任した。1997 年、東京大学医学部の大学院講座化に伴い、60 年間続いた医学部附属脳研究施設は閉設され、各部門は大学院講座に再編成された。脳病理学、神経生物学（旧心理学）、脳生化学、臨床部門は、精神医学、脳神経外科学の 2 講座、および旧音声言語学施設の 3 部門とともに新しく脳神経医学専攻を形成した。脳病理学部門は、脳神経医学専攻・基礎神経医学講座・神経病理学分野となつた。平成 19 年 3 月 31 日に井原康夫教授は定年退職し、同志社大学生命医科学部準備室教授に転任した。

教 育

当教室の教育は、駒場総合講義（旧脳研時代から続く）、修士課程の神経解剖学講義、神経病理学特論、フリークォーター、博士（医科学修士）課程学生（少人数）のための神経解剖学実習からなる。医科学修士の講義は、神経変性疾患の理解のための、脳の解剖を解説し、神経変性疾患の理解を助けることを目指す。総合講義、修士課程特論では、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)に関する最近の知見を解説する。

研 究

当教室では、すでに到来しつつある高齢化社会で避けがたい認知症（痴呆）の大部分を占める AD の発症機序の解明を目指した研究をしている。

AD の病理学的特徴は、老人斑と神経原線維変化(paired helical filaments; PHF)である。老人斑は、アミロイド線維から成り、その主要成分は分子量約 4,000 の β タンパク($A\beta$)と同定され、PHF の主要成分は微小管結合タンパクの 1 つである τ と同定された。以上の二つの病変の時系列を決めるために、各年齢のダウン症候群患者の脳が分析され、現在 $\beta \rightarrow \dots \rightarrow \tau$ という病理カスケード（アミロイドカスケード仮説）が信じられている。本研究室の目的は、AD の神経細胞死における $A\beta$ 沈着と τ 沈着の意義を解明すること

である。

2000年前後において、(主にヒト脳を用いた) $A\beta$ の蓄積過程の解析プロジェクトは完了し、 $A\beta$ を産生する γ セクレターゼ (膜タンパクを分解する特異なアスパラギン酸プロテアーゼと考えられている) の酵素学的性質の解明へと移った。アルツハイマー病脳に蓄積する 39-43 残基の $A\beta$ は、その前駆体である 1 型膜タンパクの APP (β amyloid precursor protein) が段階的な切断を受けて生じる。最終的な、 $A\beta$ の C 末端の切断は膜のちょうど真ん中で起こる (γ 切断)。この膜貫通部分の真ん中で APP の切断に参与するプロテアーゼが γ セクレターゼと呼ばれている。このプロテアーゼの活性には家族性アルツハイマー病の原因遺伝子産物の presenilin1/2 が必須であることがわかっている。この切断の大きな謎は、加水分解反応に必要な水分子がどのようにして膜の真ん中にまで達することが出来るのかということである。いくつかのモデルが提出されているが、実態は全く不明である。

数年前に、APP は膜貫通ドメインの約 10 残基下流の細胞質側でも切断される (ϵ 切断) ことを見いだした。当然問題となるのが、では γ 切断と ϵ 切断のどちらが先なのかという問いである。3つの可能性が考えられる。1) γ 切断を受けてから ϵ 切断を受ける；2) ϵ 切断と γ 切断が同時に起こり、短い膜ペプチドを生じる；3) ϵ 切断を受けてから γ 切断を受ける。1) の場合は、long CTF γ (CTF41-99, 43-99) が存在するはずである。2) の場合は、10 残基弱の膜ペプチドが生じるはずであるが、これの確認は現時点の技術では困難であろう。最後に 3)、long $A\beta$ ($A\beta$ 1-48, 1-49) が存在するがそれが掴まっていないとする立場である。long $A\beta$ が十分に分離可能な urea/SDS gel を開発して、N 末端特異的な抗体を用いて同定を試み、 $A\beta$ 1-45, 1-46, 1-48, 1-49

を同定した。さらに、reconstituted system では、CTF γ と $A\beta$ 産生の stoichiometry は、1 : 1 の関係にあることが明瞭になった。

以上の研究の進展によって、 γ セクレターゼの酵素学的性質がさらに明らかにされれば、副作用のないまたは少ない γ セクレターゼ阻害剤、とくに選択的 $A\beta$ 42 産生阻害剤、の開発ができる可能性がある。

τ の役割については、アミロイド蓄積の結果による 2 次的な現象であり、AD 発症には重要でないという意見がアルツハイマー病研究者の間では強かったが、この考えに修正をせまったのが、Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) の原因がタウ遺伝子の変異であるという発見である。病理学的には、前頭・側頭葉皮質、皮質下核における神経細胞、グリア内の神経原線維変化 (PHF-like fibril の形成) と神経細胞の脱落を主な特徴とする。この疾患の発見により、 τ の異常が神経原線維変化および神経細胞脱落の必要にして十分条件であることが明らかとなった。現在多くの研究者が考えていることは、FTDP-17 を 1 次性タウオパチーとすれば、AD は 2 次性タウオパチーではないかということである。すなわち、アミロイドの蓄積が何らかの (何段階もの) 反応を介して、タウオパチーをひきおこし、そのために神経原線維変化が生じ、同時に神経細胞が脱落するのではないかということである。FTDP-17 において τ 遺伝子の変異は、exon および intron に認められる。これらの異常は、 τ の微小管結合領域およびその近傍に集中しており、この領域の何らかの重大な生物学的活性を疑わせる。Intronic mutation (5'-splice donor site) が存在すると、exon 10 の splicing-in を活性化するため、4-repeat tau が増加することが共通の異常と考えられている。

ではこのような τ 遺伝子の変異があった場合、神経細胞はなぜ死ぬのだろうか。Exonic mutation は微小管結合領域に集中しているので、まず考えられるのが、微小管重合能の低下である。実際、多くの exonic mutation において、cell-free 系では重合能が低下しており、この低下が少なくとも、FTDP-17 の原因の一部となっているのではないかと主張された。 τ の微小管結合部位が神経細胞死において重要な役割をしているらしいとしても、どのような機序でなのか、たとえば分解産物が重要なのか、他のタンパクとの相互作用が重要なのか全く不明である。 τ の knockout mice において中枢神経系の異常がほとんどなかったということを考えるのならば、FTDP-17 における変異 τ の役割は、loss-of-function というよりも gain-of-function ではないかと疑われる。

細胞レベルでの研究には限りがあり、in vivo 研究が必須である。当研究室では女子医科大学の三谷昌平助教授と共同で線虫 (*C. elegans*) のタウオパチーモデルを作製した。線虫は寿命が2～3週間程度であり、取り扱いが簡単で、かつゲノムプロジェクトの進展で全シーケンスが知られており、さらにはヒトの病気の遺伝子のホモログを有することが多いという利点から採用した。線虫の mechanosensory (mec) neuron は6つあり、その機能は touch response test によって簡単に調べられる。すなわち前後 1/3 の部分を睫毛で軽く触ると後退、または前進するという反射的行動である。この mec neuron にヒト野生型、変異型タウを発現させ機能変化を追った。そうすると、野生型タウでも反射の低下が認められ、変異型タウではその程度がさらに増大した。形態的には、タウの凝集体（神経原線維変化に対応）が生じる前に機能異常があり、それに対応するものとして、神経突起の過剰分枝、蛇行が特徴的であった。この所見は、タウが凝集する前にすでに機能、形態的には異常であることを明確に示したものであ

る。タウを発現してどのような遺伝子発現の変化が起こるのかを調べている。すなわち、unc 119 を promoter とし、タウを全ニューロンに発現させ、microarray を用いてある遺伝子の有意の変動を突き止め、現在それを検証中である。

出版物等

- (1) Yagishita S, Morishima-Kawashima M, Tanimura Y, Ishiura S, Ihara Y: DAPT-induced intracellular accumulations of longer amyloid β -proteins: further implications for the mechanism of intramembrane cleavage by γ -secretase. *Biochemistry* 45: 3952-3960, 2006
- (2) Kuwano R, Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Tsukie T, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y: Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease. Dynamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 15:2170-2178, 2006
- (3) Kakuda N, Funamoto S, Yagishita S, Takami M, Osawa S, Dohmae N, Ihara Y. Equimolar production of amyloid β -protein and amyloid precursor protein intracellular domain from β -carboxyl-terminal fragment by γ -secretase. *J Biol Chem* 281:14776-14786, 2006

神経生化学

助教授（教室主任）

尾藤晴彦

助手

奥野浩行、竹本さやか

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。これらの異動に加え、医学部3号館内の実験区域の再配置により、教室スペースの大半が平成15年より医学部3号館5階から6階へ移転した。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、平成15年4月より、21世紀COE「脳神経医学の融合的研究拠点」の事業をも担当している。平成19年4月1日現在の教室構成員は、准教授1（尾藤晴彦）、助教2（奥野浩行、竹本さやか）、専門技術職員1（岡村理子）、研究員2、大学院生4（医学博士課程2、医科学修士課程2）、医学部生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、21世紀COE「脳神経医学の融合的研究拠点」との共催により、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た。

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

さらに、神経生化学セミナーを毎月開催し、脳神経科学の最先端の研究成果を、世界各国の第一線の研究者自身により直接発表してもらう機会を設けている。また国際HFSP推進機構の助成などを通じ、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、トロント大学などと国際共同研究を進めており、内外研究拠点との交流を積極的に推進している。

研 究

神経回路は、神経細胞の結合と機能的なシステ

ム形成のための厳格な「設計図」と、個体ごとに内部・外部の環境変化に刻一刻と対応しその経験を蓄積できる「適応性・学習能力」という、「剛」と「柔」の性質を併せ持つ。特に後者の特性は、シナプスにおける電氣的シグナルと化学的シグナルの絡み合いから成り立っている。本研究室では、その一つ一つの素過程を同定し、そのダイナミクスを明らかにすることを通じ、脳の作動原理を明らかにしたいと考えている。

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

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

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

具体的には現在、当教室では、

- 1) 長期記憶の成立に関与する転写因子 CREB の分子制御機構やシナプスから核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、シナプス伝達の場合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 リン酸化経路であることを世界に先駆けて示し、同時に CREB のリン酸化そのものよりも CREB リン酸化の持続性が神経活動パターンによって制御されることが下流の遺伝子発現に必須であることを証明した (Bito et al., *Cell* 1996; Deisseroth, Bito et al., *Neuron*, 1996; Bito et al., *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1997; Bito, *Cell Calcium* 1998)。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ことが、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)。

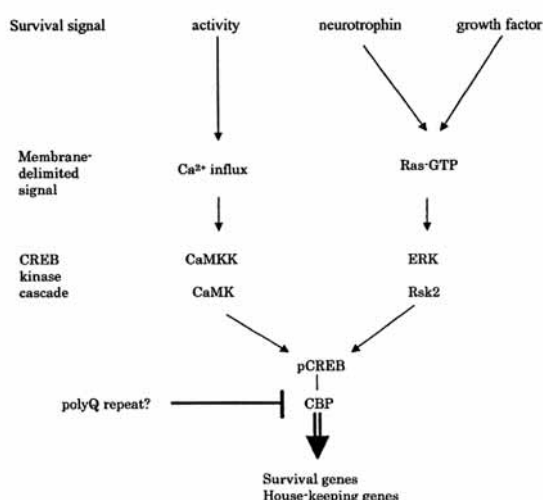


図 1 : CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

最近、CaMKIV/CREB 経路と協調して CREB 転写を制御する可能性を有する新たなリン酸化経路とそれに関与するリン酸化酵素 Dclk1-3 を同定した (Ohmae et al., J. Biol. Chem., 2006 Fuse et al. in press)。この新たなシグナル経路が「シナプス Ca^{2+} 流入 → CaMKIV 活性化 → CREB リン酸化」に匹敵するシナプスから核へのシグナルルートなのか、CREB 転写制御にどのような修飾をもたらすのか、その生理的意義は如何、などを探索中である。

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

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していることが近年明らかになってきている。

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

一方、われわれは、形態的に最も単純な神経細

胞である小脳顆粒細胞に着目して、まず極性が生じ、2本の軸索がまず伸展し始め、その後に細胞体周辺に数多くの樹状突起が発生する過程（図2）を支配するシグナル経路の役割を探索した。

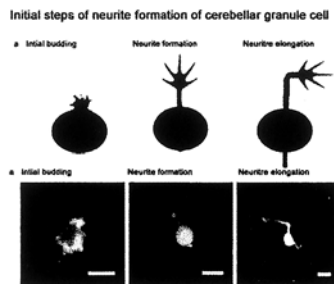


図2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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 (Arakawa et al., J. Cell Biol., 2003; Bito, J. Biochem. 2003; Yamana et al., Mol. Cell Biol. 2006) (図3)。

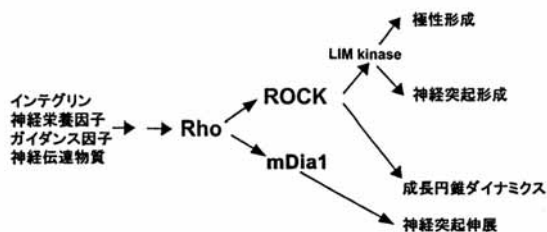


図3：ROCK と mDia1 の協調による突起伸展

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。

このような考え方を検証する目的で、PSD-95 の足場蛋白としての結合能を担う PDZ モチーフ

の結合親和性を特異的に低下させた変異体を成熟神経細胞にて過剰発現させると、PSD-95 のクラスターリング不全とともに、スパイン形態成熟不全が共存することが明らかとなった (Nonaka et al., J. Neurosci., 2006)。すなわち、morphogenesis の分子機構・シナプス蛋白局在の stoichiometry・スパイン成熟との間に、強い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., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002)。

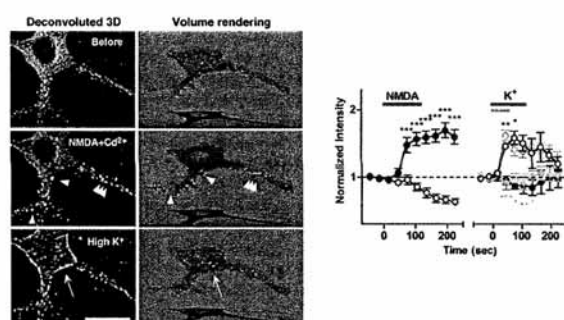


図4：NMDA 刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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（図5）。このように脂質修飾を受け、膜移行を行う神経特異的キナーゼの存在を中枢神経系で発見したのは全く最初の例である（Takemoto-Kimura et al., J. Biol. Chem., 2003）。

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

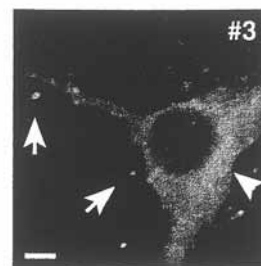


図5：神経細胞における CLICK-III の膜局在

これらの知見は、神経細胞において、膜やカルシウム動員箇所の近傍におけるカルシウム動態が、細胞内部位特異的に特定のカルシウム・カルモデュリン依存性キナーゼを活性化させ、excitation-transcription coupling のみならず、excitation-morphogenesis coupling によっても、長期的に神経回路機能を調節するという新たな可能性を示唆するものである。

今後の展望

新たな教室のセットアップ後、ようやく柱となるプロジェクトが軌道に乗り、CREB シグナリングのさらなる解明とともに、アクチン細胞骨格シグナリングの新たな調節機構の発見が具体的な ongoing research として進行している。神経ネットワーク機能修飾がいかに行われるのか、その分子機構と生理的意義を今後とも検討していきたい。これらの実験から、脳高次機能形成の根本的な分子原理の一端を明らかにし、記憶障害・認知症・精神疾患等の予防・進行阻害のための新たな創薬標的探索の端緒となることを期待したい。

教室員による出版物等

(2006 年 4 月～2007 年 3 月)

- (1) Ohmae S, Takemoto-Kimura S, Okamura M, Adachi-Morishima A, Nonaka M, Fuse T, Kida S, Tanji M, Furuyashiki T, Arakawa Y, Narumiya S, Okuno H, Bito H. Molecular

- identification and characterization of a family of kinases with homology to Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases I/IV. **J. Biol. Chem.** 281: 20427-20439, 2006.
- (2) Uemura K, Kihara T, Kuzuya A, Okawa K, Nishimoto T, Bito H, Ninomiya H, Sugimoto H, Kinoshita A, Shimohama S. Activity-dependent regulation of β -catenin via ϵ -cleavage of N-cadherin. **Biochem Biophys Res Commun.** 345: 951-958, 2006
- (3) Kuriu T, Inoue A, Bito H, Sobue K, Okabe S. Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and independent mechanisms. **J. Neurosci.** 26: 7693-7706, 2006.
- (4) Yamana N, Arakawa Y, Nishino T, Kurokawa K, Tanji M, Itoh RE, Monypenny J, Ishizaki T, Bito H, Nozaki K, Hashimoto K, Matsuda M, Narumiya S. Rho-mDia1 pathway regulates cell polarity and focal adhesion turnover in migrating cells through mobilizing APC and c-Src. **Mol. Cell Biol.** 26: 6844-6858, 2006.
- (5) Sato K, Suematsu A, Nakashima T, Takemoto-Kimura S, Aoki K, Morishita Y, Asahara H, Ohya K, Yamaguchi A, Takai T, Kodama T, Chatila TA, Bito H, Takayanagi H. Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK-CREB pathway. **Nature Med.** 12: 1410 - 1416, 2006.
- (6) Kiyonaka S, Wakamori M, Miki T, Uriu Y, Nonaka M, Bito H, Beedle AM, Mori E, Hara Y, De Waard M, Kanagawa M, Itakura M, Takahashi M, Campbell KP, Mori Y. The active zone protein RIM1 confers sustained activity and neurotransmitter vesicle anchoring to presynaptic Ca^{2+} channels. **Nature Neurosci.**, 10: 691-701, 2007.
- (7) Takemoto-Kimura S, Ageta-Ishihara N, Nonaka M, Adachi-Morishima A, Mano T, Okamura M, Fujii H, Fuse T, Hoshino M, Suzuki S, M Kojima, Mishina M, Okuno H, Bito H. Regulation of dendritogenesis via a lipid raft-associated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase CLICK-III/CaMKI γ . **Neuron**, 54: 755-770, 2007.

認知・言語行動科学

助教授

高山吉弘

助手

伊藤憲治、幕内 充

沿革と組織の概要

前身は昭和40年に創設された医学部音声・言語医学研究施設の音声言語科学部門で、後に開設された音声言語医学部門、言語神経科学部門とともに、1997年の大学院重点化により認知・言語医学大講座を組織する本分野が成立し、現在に至っている。

教 育

教育は本講座の他分野と共同して行っている。学部教育としては、教養学部第4学期「医学データ処理概論」、健康科学・看護学専攻講義として「音声言語行動科学」を担当している。大学院講義としては「音声言語保健学持論Ⅰ、Ⅱ」「高次脳機能生理・病態学」などを担当している。

研 究

当分野では本専攻の他分野と共同して研究を行っている。主に言語によるヒトのコミュニケーション行動全般に関する基礎的研究を展開している。

1. 言語と非言語行動の同時生成・認知過程の研究：ヒトの発話行動・書字行動と付随する非言語運動の生成過程の物理・生理・神経学的研究ならびに音声知覚、読書、言語理解、付随非言語事象認知の生理・心理・神経学的研究を行っている。
2. 言語の発達・学習過程の研究：乳・幼児段階からの母語の獲得過程や成人の第2言語学習時における社会コミュニケーションスキル確立に関する

実験的理論的研究を、健常者とともに感覚・認知障害者を対象に行っている。

3. 感覚・認知障害者のための支援技術の開発：聴覚はじめ認知障害者の感覚・認知・言語特性の解析とそれらに基づく補聴技術、感覚・認知障害者の社会生活支援システムなどの研究を進めている。

出版物等

- (1) Itoh K, Uetsuki M, Iwanami A, Mazuka R, Kikkawa S, Niwa S, Kaga K. High-density EEG coherence in multiple event-related oscillations and potentials during linguistic process. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:S178.
- (2) Karino S, Yumoto M, Itoh K, Uno A, Yamakawa K, Sekimoto S, Kaga K. Neuromagnetic responses to binaural beat in human cerebral cortex, *J Neurophysiol.* 2006;96:1927-38.
- (3) Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N, Rogers MA, Nakagome K, Itoh K, Kato N. Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *NeuroReport.* 2006;17:1043-6.
- (4) Kudo N, Kasai K, Itoh K, Koshida I, Yumoto M, Kato M, Kamio S, Araki T, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Kato N, Iwanami A. Comparison between mismatch negativity amplitude and magnetic mismatch field strength in normal adults. *Biol Psychol.*

-
- 2006;71:54-62.
- (5) Ogata E, Yumoto M, Itoh K, Sekimoto S, Karino S, Kaga K. A magnetoencephalographic study of Japanese vowel processing. *Neuroreport*. 2006;17:1127-31.
- (6) Yamakawa K, Itoh K, Yumoto M, Karino S, Kaga K. Magnetoencephalographic study on reading direction of Japanese. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:S136-7.
- (7) Yumoto M, Itoh K, Karino S, Ogata E, Mizuoch T, Yatomi Y. A motor-to-sound oddball paradigm revealed top-down modulation of auditory perception in a multimodal predictive context. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:S135.

＊ Takayama Y, Makuuchi M. 音声言語医学参照

精神医学

教授

加藤進昌

助教授

中安信夫、綱島浩一

講師

柴山雅俊、笠井清登、渡辺 慶一郎（こころの発達診療部）

助手

小尾央佳、山末英典、栃木 衛、音羽 健司、桑原 斉、大溪 俊幸、荒木 剛、
金 樹英（こころの発達診療部）、岡村毅、朝比奈次郎

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。臨床においては、2002年の病棟移転によって、閉鎖病棟・内科混合病棟の2フロア体制により重症患者の受入れが可能となるとともに、2004年からは全身麻酔下の電気痙攣療法の導入によって在院日数の格段の短縮化を実現している。また、2005年からこころの発達診療部が発足し、社会問題化している発達障害者の診療に力を注いでいる。教育においても、こころの発達臨床教育センターを発足させ、発達障害の臨床にかかわるスタッフの養成に尽力している。2006年8月からは、B棟3階が精神科固有病床（開放病棟）となり、計60床の精神科病棟部門として生まれ変わった。研究においては、2000-2004年に科学振興調整費によ

るストレス性精神障害の病因解明と治療法の開発に携わり、大きな成果を挙げた。現在は厚生労働省こころの健康科学事業において広汎性発達障害の診断と治療法の開発を中心に取り組んでいる。

診 療

外来： 2006年1月から12月までのデータによると、新来患者数は計1428名であり、ここ数年は例年に比べ増加傾向にある。小児の発達障害、行動・情緒障害などの割合が多く、それらが年間新来患者数に反映している。それに対して、統合失調症圏の新来患者がやや減少している。再来患者数は計39564名であり、例年と比較して増加している。このことは一日あたりの新来患者数の増加によるものと思われる。70歳以上の高齢者の再診患者での割合は8%に達する。これらは昨年と大きな変化はなかった。

病棟：病棟部門の運営は、B棟2階の閉鎖病棟にある固有床29床、ならびに3階の開放病棟にある固有床31床の計60床を用いてなされている。

閉鎖病棟の 29 床のうち、3 床が隔離室、6 床が個室である。開放病棟の 31 床のうち、11 床が個室である。

外来からの予約入院が主な入院経路であるが、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最近増加傾向にある。治療の手段としては、入院精神療法・薬物療法・電気痙攣療法（ECT）に加え、作業療法士・臨床心理士の方たちの協力も得て、回復期にある患者を対象として精神科作業療法も行っている。

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。疾患構成をみると、統合失調症圏、感情病圏、身体に基礎付けうる精神病が主なものであるが、身体表現性障害・解離性障害・人格障害の相対的比率が同じ都内にある総合病院（都立総合病院）精神科に比べて大きいように思われる。病棟の構造、患者の年齢・疾患構成などから、小児期疾患の入院治療に対応することは困難であるが、検査ならびに緊急避難のための短期入院については適宜個室を使って対応している。

急患の受け入れなど病棟スタッフの努力が少しずつ実り、平均在院日数は着実に短縮化してきた。これにより、2005 年 6 月から 2.5 対 1 看護料を認められたことは喜ばしいことである。

毎週木曜午後 1 時 30 分からは、教授回診があり、回診の後に新患紹介・退院経過報告の会がある。月曜午後 2 時からは看護スタッフを交えた実践的小症例検討会、3 時 30 分からは月 1 回医局症例検討会がある。

2004 年 8 月から開始された ECT も順調に症例数を増やしている。手術部からの理解も得られ、2005 年 12 月からは ECT のための手術室枠も週 2 日から週 3 日となり、ECT 件数の枠も 1 日 2 件から 1 日 3 件となった。さらに 2006 年 1 月より中央診療棟の完成に伴い、ECT を中央手術室で行うことが可能となった。今後とも適応につい

ての病態評価、危険因子の評価、インフォームド・コンセントの手順を踏みつつ、慎重に症例を重ねてゆきたいと考えている。

リエゾン：コンサルテーション・リエゾンは、柴山外来医長を中心に大溪、栃木、音羽、桑原（以上精神科）、古川（リハ部）が担当した。2006 年 1 月から 12 月までの依頼件数は、のべ 519 件（月平均 43 件）であり、そのうち初診ケースが 277 件、精神科カルテを作成しない相談が 12 件あった。また 5 件が精神科病棟への転棟が必要だった。また最近では ICU からの過量服薬入院後の依頼が増えている。

平成 17 年度の特設教育研究経費によって 4 月より“「こころの発達」臨床教育フロンティア”事業が開始された。医師や心理職を初めとする専門家を教育・育成する部門である「こころの発達」臨床教育センターと診療部門である「こころの発達」診療部が組織されて活動している。精神神経科（小児部）での長年にわたる発達障害の治療教育などの蓄積を踏まえて新たに活動を展開している。

教 育

（１）M2:系統講義

今年度は、系統講義の項目の見直しを行った。具体的には、a)社会的に重要性が増している児童精神医学の講義を増やすとともに、新たに司法精神医学の講義、一般科医師教育に欠かせないリエゾン精神医学の講義、非薬物的療法として精神分析にかかわって主流となっている認知行動療法の講義を導入したこと、c)学生の理解を助けるためにレジュメを完全配布したこと、d)継続的質の改善のためのアンケートを全講義で実施したこと、などである。アンケートの結果の集計に基づき、来年度もさらに工夫していきたいと考えている。

（２）M3:BSL(臨床実習)

病棟実習中間まとめの実施、病棟実習の充実、

レポート課題の改訂、アンケートの実施、学生へのクリアファイルの支給、などの改善に着手した。来年はアンケートの結果をもとにさらに改革を加えたいと考えている。ポリクリ、松沢病院・武蔵病院見学、セミナーはいずれも学生から引き続き高い評価を得ている。

(3) M4:臨床統合講義

今年度は、精神疾患の診断技術の開発と題し、MRI や NIRS など構造・機能画像検査を用いた診断技術の開発状況を、臨床的応用も含めて、行う予定である。当科では医学部の学生以外でも、作業療法士、ケースワーカーなどをを目指す学生に対しても講義や臨床実地教育を行っているが、今年度から臨床心理士を目指す臨床心理学コースの大学院生に対しても、外来新患の予診を主体とした臨床実習プログラムを策定して開始している。

研 究

2002 年度までに神経化学、神経生理学、分子遺伝学、臨床精神生理学の実験室が新たに整備され、神経化学研究、遺伝子研究、脳画像研究などの研究が盛んに行われるようになった。研究成果においては、当教室から毎年海外雑誌への多くの報告が行われている。平成12年度から開始された加藤教授を代表とする文部科学省の目標達成型脳研究において、PTSD を中心とするストレス性精神障害を対象に基礎から臨床まで幅広い研究が多施設共同で行われたが、脳画像研究の分野で当科の研究室から世界の一流誌に掲載される研究結果を得ることが出来、新聞各紙に紹介されて注目を集めた。また、神経科学の分野でも PTSD モデルである SPS モデルや母子分離モデルを用いた研究が海外雑誌に掲載された。昨年度をもって5年間にわたるストレス性精神障害に関する研究課題は終了したが、その間に当教室の基礎的な研究設備・体勢を整えることが可能とな

り、今後の教室の発展には非常に有意義であったと考えている。今年度からは新たに発達障害・自閉症を対象とした神経心理、脳画像解析、遺伝子の分野での共同研究（厚生科研：こころの健康科学）が、発足したばかりの「こころの発達臨床教育センター」と合同で進められており、これまでの研究を基礎とした更なる発展が期待される。

現在の当科における研究内容は次の通りである。

- ① トランスジェニックマウス、免疫組織化学、in situ hybridization など多彩な手法を駆使した、てんかん、外傷後ストレス障害など海馬の病態が関与する精神神経疾患に関する神経科学的研究
- ② 統合失調症の初期診断と発症予防に関する臨床研究
- ③ 認知症性疾患の神経病理学的研究
- ④ 内因性精神疾患、PTSD、小児の疾患を対象とした脳画像研究
- ⑤ 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
- ⑥ 躁うつ病、統合失調症、PTSD の分子遺伝学的研究及び NIRS（近赤外分光法）、MRS
- ⑦（磁気共鳴スペクトロスコピー）などによる脳代謝研究
- ⑧ 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
- ⑨ 統合失調症、躁うつ病を対象とした精神病理学的研究
- ⑩ 睡眠障害の遺伝子解析に関する研究（睡眠障害解析学講座：寄付講座）

出版物等

- (1) Abe O, Yamasue H, Aoki S, Suga M, Yamada H, Kasai K, Masutani Y, Kato N, Kato N, Ohtomo K: Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging*, in press.

-
- (2) Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Iwanami A, Ohtani T, Masutani Y, Kato N, Ohtomo K: Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Psychiatry Res Neuroimaging* 146: 231-242, 2006
- (3) Araki T, Yamasue H, Sumiyoshi T, Kuwabara H, Suga M, Iwanami A, Kato N, Kasai K: Perospirone in the treatment of schizophrenia: effect on verbal memory organization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 204-208, 2006
- (4) Araki T, Kasai K, Rogers MA, Kato N, Iwanami A: The effect of perospirone on auditory P300 in schizophrenia: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 1083-1090, 2006
- (5) Araki T, Kasai K, Kirihara K, Yamasue H, Kato N, Kudo N, Nakagome K, Iwanami A: Auditory P300 latency prolongation with age in schizophrenia: gender and subcomponent effects. *Schizophr Res* 88: 217-221, 2006
- (6) Ebisawa T: Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: Human sleep disorders and clock genes. *J Pharmacol Sci*, in press
- (7) Fujimura Y, Ikoma Y, Yasuno F, Suhara T, Ota M, Matsumoto R, Nozaki S, Takano A, Kosaka J, Zhang M.-R, Nakao R, Suzuki K, Kato N, Ito H: Quantitative analyses of [^{18}F]FEDAA1106 binding to peripheral benzodiazepine receptors in living human brain. *Journal of Nuclear Medicine* 47: 43-50, 2006
- (8) Hibino H, Tochigi M, Otowa T, Kato N, Sasaki T: No association of DRD2, DRD3, and tyrosine hydroxylase gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. *Behav Brain Funct* 2: 32, 2006
- (9) Ikoma Y, Yasuno F, Ito H, Suhara T, Ota M, Toyama H, Fujimura Y, Takano A, Maeda J, Zhang M.-R, Nakao R, Suzuki K: Quantitative analysis for estimating binding potential of the peripheral benzodiazepine receptor with [^{11}C]DAA1106. *J Cereb Blood Flow Metab*: Published online, in press
- (10) Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H, Iguchi, H, Tezuka H, Kanba S: Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* advance online publication, in press
- (11) Kato N, Sadamatsu M, Taeko K, Noriko N, Fukuyama Y: Paroxysmal Knesigenic Choreoathetosis: From first discovery in 1892 to genetic linkage with benign familial infantile convulsions. *Epilepsy Research* 70S: S174-S184, 2006
- (12) Kawakubo Y, Kasai K, Rogers MA, Nakagome K, Iwanami A, Kamio S, Nose T, Kato N, Fukuda M: Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Res*, in press.
- (13) Kawakubo Y, Kasai K: Support for an association between mismatch negativity and social functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 1367-1368, 2006
- (14) Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K: Procedural memory predicts social skills in persons with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 194: 625-627, 2006
- (15) Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N, Rogers MA, Nakagome K, Itoh K, Kato N: Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *Neuroreport* 17: 1043-1046, 2006
- (16) Kawashima M, Tamiya G, Oka A, Hohjoh H, Juji T, Ebisawa T, Honda Y, Inoko H,

- Tokunaga K: Genomewide association analysis of human narcolepsy and a new resistance gene. *Am J Hum Genet* 79: 252-263, 2006
- (17) Kazuno A, Munakata K, Nagai T, Shimozone S, Tanaka M, Yoneda M, Kato N, Miyawaki A, Kato T: Identification of mitochondrial DNA polymorphisms that alter mitochondrial matrix pH and intracellular calcium dynamics. *PLoS Genetics*, in press
- (18) Kikuchi T, Nomura M, Tomita H, Harada N, Kanai K, Konishi T, Yasuda A, Matsuura M, Kato N, Yoshiura K, Niikawa N: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): Confirmation of linkage to 16p11-q21 but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. *J Hum Genet*, in press
- (19) Kohda K, Jinde S, Iwamoto K, Bundo M, Kato N, Kato T: Maternal separation stress drastically decreases expression of transthyretin in the brains of adult rat offspring. *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 201-208, 2006
- (20) Kobayashi S, Nomoto K, Watanabe M, Hikosaka O, Schultz W, Sakagami M: Influences of rewarding and aversive outcomes on activity in macaque lateral prefrontal cortex. *Neuron* 51: 861-870, 2006
- (21) Kono T, Matsuo K, Tsunashima K, Kasai K, Takizawa R, Rogers MA, Yamasue H, Fukuyama C, Tanaka K, Yano T, Taketani Y, Kato N: Multiple-time repeatability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. *Neurosci Res*, in press
- (22) Kudo N, Kasai K, Itoh K, Koshida I, Yumoto M, Kato M, Kamio S, Araki T, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Kato N, Iwanami A: Comparison between mismatch negativity amplitude and magnetic mismatch field strength in normal adults. *Biol Psychol* 71: 54-62, 2006
- (23) Kunugi H, Hashimoto R, Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O: Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population. *J Neural Transm* 113: 1569-1573, 2006
- (24) Kuwabara H, Kasai K, Takizawa R, Kawakubo Y, Yamasue H, Rogers MA, Ishijima M, Watanabe K, Kato N: Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Behav Brain Res* 172: 272-277, 2006
- (25) Maeda K, Kasai K, Watanabe A, Henomatsu K, Rogers MA, Kato N: The relationship between subjective reasoning for medication adherence and neurocognition in persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 57: 1203-1205, 2006
- (26) Marui T, Ikuko Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Nanba E, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N, Sasaki T: Tachykinin 1 (TAC1) gene SNPs and haplotypes with autism: a case-control study. *Brain and Development*, in press
- (27) Matsuo K, Glahn DC, Peluso MA, Hatch JP, Monkul ES, Najt P, Sanche M, Zamarripa F, Li J, Lancaster JL, Fox PT, Gao JH, Soares JC: Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 12:

- 158-166, 2007
- (28) Matsumoto R, Haradahira T, Ito H, Fujimura Y, Seki C, Ikoma Y, Maeda J, Arakawa R, Takano A, Higuchi M, Suzuki K, Fukui K, Suhara T: Measurement of Glycine Binding Site of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptors in Living Human Brain using 4-Acetoxy derivative of L-703,717, 4-Acetoxy-7-chloro-3-[3-(4-[¹¹C] methoxybenzyl) phenyl]-2(1H)-quinolone (AcL703) with PET. *Synapse*, in press
- (29) Matsuo K, Kono T, Hatch JP, Seino K, Ohtani T, Kato N, Kato T: A near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during a verbal fluency task and carbon dioxide inhalation in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, in press
- (30) Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K, Kim Y: Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: a Japanese version of NART. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 332-339, 2006
- (31) Minato T, Tochigi M, Kato N, Sasaki T: Association study between the cholecystokinin A (CCK-A) receptor gene and schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet*, in press
- (32) Nishimura T, Imai H, Minabe Y, Sawa A, Kato N: Beneficial effects of FK506 for experimental temporal lobe epilepsy. *Neurosci Res*, in press
- (33) Nishiyama J, Tochigi M, Itoh S, Otowa T, Kato C, Umekage T, Kohda K, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T: No association between the *CNTF* null mutation and schizophrenia or personality. *Psychiatr Genet* 16: 217-219, 2006
- (34) Ohta M, Kano Y, Nagai Y: Catatonia in individuals with autism spectrum disorders in adolescence and early adulthood: a long-term prospective study. *Int Rev Neurobiol* 72: 41-54, 2006
- (35) Ohtani T, Kaiya H, Utsumi T, Inoue K, Kato N, Sasaki T: Sensitivity to seasonal changes in panic disorder patients. *Psychiatr Clin Neurosci* 60: 379-383, 2006
- (36) Okamura T, Kudo K, Sata N, Sameshima T, Doi N, Kato N: Electroconvulsive therapy after coil embolization of cerebral aneurysm: a case report and literature review. *J ECT* 22: 148-149, 2006
- (37) Otake T, Yoshinaga J, Seki Y, Matsumura T, Watanabe K, Ishijima M, Kato N: Retrospective in utero exposure assessment of PCBs with the preserved umbilical cords and its application to case-control comparison. *Environmental Health and Preventive Medicine* 11, 65-68, 2006
- (38) Otowa T, Tochigi M, Rogers M, Umekage T, Kato N, Sasaki T: Insertional polymorphism of endogenous retrovirus HERV-K115 in schizophrenia. *Neurosci Lett* 408: 226-229, 2006
- (39) Paraguisson RC, Higaki K, Sakamoto Y, Hashimoto O, Miyake N, Matsumoto H, Yamamoto K, Sasaki T, Kato N, Nanba E: Polyhistidine Tract Expansions in HOXA1 Result in Intranuclear Aggregation and Increased Cell Death. *Biochem Biophys Res Commun*, in press
- (40) Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, Katsoyich L, Scahill L, King RA, Woody SR, Tolin D, Hollander E, Kano Y, Leckman JF: The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): An instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 11: 495-504, 2006
- (41) Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW: Progressive and interrelated functional and structural

- evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, in press.
- (42) Shimabukuro M, Sasaki T, Imamura A, Tsujita T, Fuke C, Umekage T, Tochigi M, Hiramatsu K, Miyazaki T, Oda T, Sugimoto J, Jinno Y, Okazaki Y: Global hypomethylation of peripheral leukocyte DNA in male patients with schizophrenia: a potential link between epigenetics and schizophrenia. J Psychiatr Res, in press
- (43) Takemura N, Kato N: Adult neurogenesis and systemic adaptation: animal experiments and clinical perspectives for PTSD. Progress in Brain Research, in press
- (44) Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Otani T, Umekage T, Utsumi T, Kato N, Sasaki T: Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A, and catechol-O-methyltransferase genes. Neurosci Res 54: 180-185, 2006
- (45) Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T: Association between Dopamine D4 Receptor (DRD4) Exon III polymorphism and Neuroticism in the Japanese Population. Neurosci Lett 398: 333-336, 2006
- (46) Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Ohtani T, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T: No association of 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and tryptophan hydroxylase-1 gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. Neurosci Lett 403: 100-102, 2006
- (47) Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T: No association between the Clara cell secretory protein (CC16) gene polymorphism and personality traits. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30: 1122-1124, 2006
- (48) Tochigi M, Kato C, Otowa T, Hibino H, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T: Association between the Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 2 (CRHR2) Gene Polymorphism and Personality Traits. Psychiatry Clin Neurosci 60: 524-526, 2006
- (49) Tochigi M, Zhang X, Ohashi J, Hibino H, Otowa T, Rogers M, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T: Association study of the *dysbindin* (*DTNBP1*) gene in schizophrenia from the Japanese population. Neurosci Res 56: 154-158, 2006
- (50) Tochigi M, Otowa T, Suga M, Rogers M, Minato T, Yamasue H, Kasai K, Kato N, Sasaki T: No evidence for an association between the BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia or personality traits. Schizophr Res 87: 45-47, 2006
- (51) Tochigi M, Suga M, Ohashi J, Otowa T, Yamasue H, Kasai K, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T: No association between the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) and schizophrenia in a Japanese population. Schizophr Res 88: 260-264, 2006
- (52) Tochigi M, Zhang X, Ohashi J, Hibino H, Otowa T, Rogers M, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T: Association study between the TNXB locus and schizophrenia in a Japanese population. Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics), in press
- (53) Utsumi T, Sasaki T, Shimada I, Mabuchi M, Motonaga T, Ohtani T, Tochigi M, Kato N, Nanko S: Clinical features of soft bipolarity in major depressive inpatients. Psychiatr Clin Neurosci 60: 611-615, 2006
- (54) Washizuka S, Kametani M, Sasaki T, Tochigi M, Umekage T, Kohda K, Kato T: Association of mitochondrial complex I

-
- subunit gene NDUFV2 at 18p11 with schizophrenia in the Japanese population. *Am J Med Genet* 141B: 301-304, 2006
- (55) Wati H, Kudo K, Qiao C, Kuroki T, Kanba S: A decreased survival of proliferated cells in the hippocampus is associated with a decline in spatial memory in aged rats: *Neurosci Lett* 399: 171-174, 2006
- (56) Yasuno F, Ota M, Ando K, Ando T, Maeda J, Ichimiya T, Takano A, Doronbekov T-K, Fujimura Y, Nozaki S, Suhara T: Role of ventral striatal dopamine D1 receptor in cigarette craving. *Biological Psychiatry*: (Epub) 2006
- (57) Yoshikawa E, Matsuoka Y, Yamasue H, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Fujimori M, Nakaya N, Akizuki N, Imoto S, Murakami K, Kasai K, Uchitomi Y: Prefrontal cortex and amygdala volume in first minor or major depressive episode after cancer diagnosis. *Biol Psychiatry* 59: 707-712, 2006

神経内科学

教授

辻 省次

助教授

郭 伸

講師

宇川義一、後藤 順

助手

清水潤、寺尾安生、山本知孝、市川弥生子、高橋祐二

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

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。平成16年に神経内科学教室の創立40周年を迎え、これまでの当教室の歩みを振り返り、今後を展望する行事を行った。

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。パーキンソン病、頭痛、認知症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、前庭神経刺激を用いた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M1の症候学講義、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、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。ベッドサイド教育では、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、神経遺伝、神経免疫、神経病理、神経生理、神経心理など各分野のクルーズにより実践的知識の習得に配慮している。フリークォーターでは、できるだけ多くの機会を学生に提供するようにしており、常時2-3名の学生が研究室に参加している。

卒後教育では、初期研修が必修化され、これに

対応して、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。

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。平成 15 年度より開始された 21 世紀 COE プログラム「脳神経医学の融合的研究拠点」の中核として脳神経医学専攻を中心とした拠点形成活動に参加し、大学院教育、研究の推進を進めている。

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。

分子遺伝学の面からは、DNA microarray を用いたハイスループット診断システムの開発を行い、遺伝性のアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、家族性痙攣性対麻痺などに対して効率の高い遺伝子診断を提供している。多施設共同研究体制を構築し、多系統萎縮症の自然歴の把握、疾患関連遺伝子の同定を目指している。ポリグルタミン病については、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症のモデルマウスを作成し、細胞レベルから個体レベルまでを含めた治療法の開発研究を展開している。神経変性疾患の病態機序として、細胞内蛋白分解質機構オートファジーについての研究を進めた。(辻省次, 後藤順, 清水潤, 高橋祐二, 百瀬義雄, 伊達英俊, 岩田淳, 福田陽

子, 金毅, 鈴木一詩, 中原康雄, 関尚美, 三井 純, 出岡顕)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態機序解明および特異治療法の開発を進めている。ALS の運動ニューロンでは、AMPA 受容体サブユニット GluR2 の RNA 編集が著明に低下していることを明らかにし、この分子異常のメカニズムの解明及びこの分子異常を矯正することによる ALS の特異的治療法の開発研究を展開している。

臨床研究として、パーキンソン病及び Shy-Drager 症候群の患者に微弱電流による前庭神経刺激を行い、症状の改善が得られることを明らかにした。実用化に向け、長期間、ラージスケールでの検討を行っている。また、腕時計型加速時計を用いた 2-4 週間連続記録により客観的な症状・治療効果判定のための解析法を検討し、定量的な症状の変化に即した治療のためのツールを開発している。(郭伸, 潘衛東, 日出山拓人, 山下雄也, 田中寿子, 粟林香)

生理学からのアプローチとしては、磁気刺激法・脳波・脳磁図などの神経生理学的検査法や、positron emission tomography(PET), functional MRI, 近赤外分光法による脳血流測定(NIRS)などの神経機能画像を用いて、中枢神経生理についての研究を行っている。特に運動・感覚生理に関する研究をおこなっている。小脳刺激の効果や錐体交叉刺激など新しい研究分野を開拓してきている。最近では、連発磁気刺激法を用いた神経疾患の治療法の機序について、サルを用いた基礎的研究を含めて、他の研究施設と共同研究体制を構築し、長時間続く脳血流変化や神経伝達物質の変化など、この分野の先駆的な研究を展開している。その一環として、連続磁気刺激時の近赤外線記録の変化・fMRI の変化・脳波変化などの研究を行っている。また、近年 repetitive, monophasic quadropulse stimulation (QPS) と呼ばれる、これまでにない効果的な長期効果誘発刺激法を開

発した。このような研究を基盤として、治療法開発を目指した研究を行っている。さらに、deep brain stimulation (DBS)による大脳基底核疾患の治療とその機序の解明に向けた研究も行っている。臨床面では、筋電図、神経伝導検査、脳波、大脳誘発電位、経頭蓋磁気刺激法、眼電図などを用いて、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。また DBS 治療を開始し、順調な成績を収めていると共に、錐体外路疾患・疼痛・てんかんへの連続磁気刺激治療を開発中である。(宇川義一、寺尾安生、花島律子、岡部慎吾、寺田さとみ、弓削田晃弘、浜田雅、松本英之、古林俊晃、水野洋子)

末梢神経疾患に対するアプローチとしては、年間約100例の末梢神経・筋疾患に対して病理診断を提供している。また、自己免疫性末梢神経障害患者の診断補助となる血清中の抗糖脂質抗体の測定をおこなっている。炎症性筋・末梢神経疾患に対して臨牀像、各種自己抗体、サイトカインやケモカインなどの血清活性物質、病理所見の解析をおこない、臨牀免疫病理学的立場から病態機序解明を目指し研究をしている。近年、多発性硬化症との鑑別において問題となってきたいる neuromyelitis optica の疾患指標となる抗アクアポリン抗体の測定をおこない、臨牀像との対応を検討している。また、他の研究施設と共同研究体制を構築し、多発性硬化症、傍腫瘍性神経疾患、筋無力症、筋炎、血管炎、シェーグレン症候群などの各種免疫性神経疾患を標的とし、血清/髄液中の自己抗体の同定および活性物質の測定をおこない、病態との関連解析を行なうことで、病態機序関連指標や病勢指標の解明と臨床応用を目指している。(清水潤、橋本明子、鷺島通子、時村直子、田尻美和、益子留美子)

出版物等

- (1) Kawahara Y, Sun H, Ito K, Hideyama T, Aoki M, Sobue G, Tsuji S, Kwak S:

Underediting of GluR2 mRNA, a neuronal death-causing molecular change in sporadic ALS, does not occur in motor neurons in SBMA patients or SOD1 transgenic rats. *Neurosci. Res.* 54: 11-15, 2006

- (2) Struzik ZR, Hayano J, Soma R, Kwak S, Yamamoto Y: Aging of complex heart rate dynamics. *IEEE T Biomed. Eng.* 53: 89-94, 2006
- (3) Sun H, Kawahara Y, Ito K, Kanazawa I, Kwak S: Slow and selective death of spinal motor neurons in vivo by intrathecal infusion of kainic acid: implications for AMPA receptor-mediated excitotoxicity in ALS. *J. Neurochem.* 98: 782-791, 2006.
- (4) Hideyama T, Momose T, Shimizu J, Tsuji S, Kwak S: A PET study on the role of nigral lesions in parkinsonism in patients with ALS. *Arch. Neurol.* 63: 1719-1722, 2006.
- (5) Kwak S, Weiss JH: Calcium permeable AMPA channel in neurodegenerative disease and ischemia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16: 281-287, 2006
- (6) Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodo- benzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.* 243: 101-104, 2006
- (7) Saito Y, Matsumura K, Shimizu S, Ichikawa Y, Ochiai K, Goto J, Tsuji S, Shimizu T. Pigmentary macular dystrophy in spinocerebellar ataxia type 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 77: 1293, 2006
- (8) Sakai K, Yamada M, Sato T, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H. Neuronal atrophy and synaptic alteration in a mouse model of dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Brain* 129: 2353-2362, 2006

- (9) Tada M, Shimohata T, Tada M, Oyake M, Igarashi S, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Tsuji S, Nishizawa M. Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J. Neurol. Sci.* 247: 17-20, 2006
- (10) Terao Y, Mizuno T, Shindoh M, Sakurai Y, Ugawa Y, Kobayashi S, Nagai C, Furubayashi T, Arai N, Okabe S, Mochizuki H, Hanajima R, Tsuji S. Vocal amusia in a professional tango singer due to a right superior temporal cortex infarction. *Neuropsychologia* 44: 479-488, 2006
- (11) Yamada M, Shimohata M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. Polyglutamine disease: recent advances in the neuropathology of dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neuropathol.* 26: 346-351, 2006
- (12) Shimizu J, Hashimoto M, Murayama S, Tsuji S. Neuropathology Education: A 52-year-old man with hypohydrosis. *Neuropathol.* 26: 592-594, 2006
- (13) Soejima K, Sakurai H, Nozaki M, Fujiwara O, Masuda M, Yamada H, Shimizu J. Surgical treatment of blepharoptosis caused by chronic progressive external ophthalmoplegia. *Ann. Plast. Surg.* 56: 439-442, 2006.
- (14) Shinoe T, Wanaka A, Nikaido T, Kakuta Y, Masunaga A, Shimizu J, Duyckaerts C, Imaizumi K, Iwamoto A, Kanazawa I. The pro-apoptotic human BH3-only peptide harakiri is expressed in cryptococcus-infected perivascular macrophages in HIV-1 encephalitis patients. *Neurosci. Lett.* 393: 102-107, 2006
- (15) Yuasa K, Arai N, Okabe S, Tarusawa Y, Nojima T, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. Effects of thirty minutes mobile phone use on the human sensory cortex. *Clin. Neurophysiol.* 117: 900-905, 2006
- (16) Mochizuki H, Ugawa Y, Terao Y, Sakai KL. Cortical hemoglobin-concentration changes under the coil induced by single-pulse TMS in humans: a simultaneous recording with near-infrared spectroscopy. *Exp. Brain. Res.* 169: 302-310, 2006
- (17) Terao Y, Okano T, Furubayashi T, Ugawa Y. Effects of thirty-minute mobile phone use on visuo-motor reaction time task. *Clin. Neurophysiol.* 117: 2504-2511, 2006
- (18) Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, Sugimoto I, Kowa H, Shibahara J, Nakamura K, Shimizu J, Ugawa Y, Goto J, Dalmau J, Tsuji S. Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasm of the testes. *Mov. Disord.* 22: 728-731, 2007
- (19) Shimohata, T, Hara, K, Sanpei, K, Nunomura, J, Maeda, T, Kawachi, I, Kanazawa, M, Kasuga, K, Miyashita, A, Kuwano, R, Hirota, K, Tsuji, S, Onodera, O, Nishizawa, M. and Honma, Y. Novel locus for benign hereditary chorea with adult onset maps to chromosome 8q21.3- q23.3. *Brain* 130: 2302-2309, 2007
- (20) Hara, K., Momose, Y., Tokiguchi, S., Shimohata, M., Terajima, K., Onodera, O., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Hirasawa, M., Mizuno, Y., Ogata, K., Goto, J., Kanazawa, K., Nishizawa, M., and Tsuji, S. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch. Neurol.* 64: 545-551, 2007
- (21) Isoo, N, Sato, C, Miyashita, H, Shinohara, M, Takasugi, N, Morohashi, Y, Tsuji, S, Tomita, T, and Iwatsubo, T. A842 overproduction associated with structural changes in the catalytic pore of γ -secretase: common effects of Pen-2 amino-terminal elongation and fenofibrate. *J. Biol. Chem.* 282: 12388-12396, 2007

-
- (22) Terao Y, Ugawa Y, Yamamoto T, Sakurai Y, Masumoto T, Abe O, Masutani Y, Aoki S, Tsuji S. Primary face motor area as the motor representation of articulation. *J. Neurol.* 254: 442-447, 2007
- (23) Takizawa Y, Kanda H, Sato K, Kawahata K, Yamaguchi A, Uozaki H, Shimizu J, Tsuji S, Misaki Y, Yamamoto K. Polymyositis associated with focal mesangial proliferative glomerulonephritis with depositions of immune complexes. *Clin. Rheumatol.* 26: 792-796, 2007
- (24) Mochizuki H, Furubayashi T, Hanajima R, Terao Y, Mizuno Y, Okabe S, Ugawa Y. Hemoglobin concentration changes in the contralateral hemisphere during and after theta burst stimulation of the human sensorimotor cortices. *Exp. Brain Res.* 180: 667-675, 2007
- (25) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Sato F, Okano T, Yuasa K, Furubayashi T, Okabe S, Arai N, Ugawa Y. Median nerve somatosensory evoked potentials and their high-frequency oscillations in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 118: 877-886, 2007.
- (26) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Arai N, Furubayashi T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Matsumoto H, Shirota Y, Ugawa Y. Origin of facilitation in repetitive, 1.5ms interval, paired pulse transcranial magnetic stimulation (rPPS) of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 118: 1596-1601, 2007
- (27) Hanajima R, Wang R, Nakatani-Enomoto S, Hamada M, Terao Y, Furubayashi T, Okabe S, Inomata-Terada S, Yugeta A, Rothwell JC, Ugawa Y. Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 118: 2120-2122, 2007.
- (28) Terao Y, Furubayashi T, Okabe S, Mochizuki H, Arai N, Kobayashi S, Ugawa Y. Modifying the cortical processing for motor preparation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Cogni. Neurosci.* 19:1556-1573, 2007
- (29) Terao Y, Okano T, Furubayashi T, Akihiro Yugeta, Satomi Inomata-Terada, Ugawa Y: Effects of thirty-minute mobile phone use on saccades. *Clin. Neurophysiol.* 118: 1545-1556, 2007
- (30) Mathew RM. Vandenberghe R. Garcia-Merino A. Yamamoto T. Landolfi JC. Rosenfeld M R. Rossi JE. Thiessen B. Dropcho EJ. Dalmau J. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 68: 900-905, 2007

脳神経外科学

教授

齊藤延人

助教授

川原信隆

講師

藤堂具紀、川合謙介、稲生靖

助手

鎌田恭輔、田中純一、田中実、飯島明、楚良繁雄、丸山啓介、高井敬介、
染川堅、太田貴裕

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

沿革と組織の概要

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

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

現在の大学スタッフは教授 1、助教授 2、講師 3、助手 8、医員 4 名、大学院生 7 名、留学生 2 名、国外留学生 5 名で、約 300 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、病棟は新病棟 7 階南、医局と研究室は管理・研究棟（旧外来棟）2 階にある。

診療

外来診療は、月・水・金に一般外来（新患、再来）と専門外来を、火、木の手術日には新患外来のみを行っている。専門外来には脳腫瘍外来、てんかん外来およびガンマナイフ外来がある。平成 16 年 4 月から平成 17 年 3 月までの外来患者数は延べ 13,344 名であった。

入院診療は、7 階南病棟と 4 階第 1 第 2 ICU および 2 階南小児病棟で行っている。病棟では、スタッフ以外に 5～8 名の医員、研修医とともに、師長以下 28 名の看護師、病棟補助員 3 名が診療を担当している。月・水・金の朝 8 時からクリニカルカンファレンスが、また水曜日に教授回診が行われている。カンファレンスには、放射線診断医や放射線治療医も参加し、入院症例についての検討が行われている。

入院患者数は平成17年600例、平成18年674例であった。手術件数は平成17年322件、平成18年386件であり、この他にガンマナイフ治療例が各々140件、98件であった。平成18年の手術の内訳は、脳腫瘍133件、脳血管障害37件、頭部外傷32件、脳脊髄奇形6件、水頭症32件、脊髄脊椎疾患9件、機能的疾患48件、血管内手術38件、その他51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・下垂体腺腫などの脳腫瘍と、脳動脈瘤・脳動静脈奇形などの血管障害、および顔面痙攣・三叉神経痛・難治てんかん・パーキンソン病などの機能的疾患である。各種疾患のバリエーションに富む点が際だった特色である。

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

他分野の専門家と協力して治療に当たる取り組みも行われている。頭蓋底腫瘍の手術では耳鼻科・形成外科との協力のもと、脊髄破裂・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合併治療が行われ、良好な成績が得られている。

ガンマナイフは1990年に国内第一号機として導入されて以来、これまでに国内有数の症例数を手がけてきた。2006年には治療機のバージョンアップがなされた。

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ランスでの発表や患者説明への参加などの経験を積めるよう配慮した。またクリニカルクラークシップでは各回2~3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。

卒後初期研修では1年目外科研修の中での1.5ヶ月と、2年目の選択科目で2ヶ月から8ヶ月を選択できる。平成17年度は3名が、平成18年度は1名が初期研修を行った。研修医にはできる限り日本脳神経外科学会関東地方会で症例を発表させるよう配慮するとともに、当教室の主催する各種カンファランスにおいて発表の機会を与えている。

平成18年度からは新制度での後期研修が始まり、5名の後期研修医（本学出身者1名、他大学出身者4名）を受け入れた。卒後7年目までは大学病院と豊富な症例数をもつ連携教育施設において研修を行い、卒後7年目に受験資格の得られる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

当教室はガンマナイフ、MEG、ステルスナビゲーションシステム、内視鏡機器など最新の治療および診断機器を有し、これらを用いた臨床的研究が軌道に乗っている。また、管理研究棟2階に研究室を整え、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。以下に主要な研究テーマの概要を記す。

脳虚血後の神経再生の研究

成体脳における神経幹細胞の存在が明らかになってから、これらの細胞を用いて神経細胞の再生を試みる治療法が研究課題となってきた。当研究室では、成長因子投与によって内因性神経幹細胞を賦活化し、脳虚血によって死滅した海馬の神経細胞を40%再生させることに動物モデルにて世界に先駆けて成功した。現在、海馬以外の部位での神経再生にも有る程度成功している。また、霊長類での研究にも着手して基礎研究を続け、将来的な臨床応用への可能性を探っている。また、成体の各部位に幹細胞が存在し、その一部は神経細胞に分化し得ることも分かってきた。我々は、特に皮膚由来幹細胞に注目して脳内への移植を行い、神経細胞への分化条件などを検索している。従来は中枢神経系の再生は不可能と考えられてきたが、これらの各種治療法の可能性が現実的なものをなりつつあり、血管障害を含めた損傷脳の機能再建にむけて、さらに研究を積み重ねて行く予定である。

脳虚血後の神経再生の研究

成体脳における神経幹細胞の存在が明らかになってから、これらの細胞を用いて神経細胞の再生を試みる治療法が研究課題となってきた。当研究室では、成長因子投与によって内因性神経幹細胞を賦活化し、脳虚血によって死滅した海馬の神経細胞を40%再生させることに動物モデルにて世界に先駆けて成功した。現在、海馬以外の部位での神経再生にも有る程度成功している。また、

霊長類での研究にも着手して基礎研究を続け、将来的な臨床応用への可能性を探っている。また、成体の各部位に幹細胞が存在し、その一部は神経細胞に分化し得ることも分かってきた。我々は、特に皮膚由来幹細胞に注目して脳内への移植を行い、神経細胞への分化条件などを検索している。従来は中枢神経系の再生は不可能と考えられてきたが、これらの各種治療法の可能性が現実的なものをなりつつあり、血管障害を含めた損傷脳の機能再建にむけて、さらに研究を積み重ねて行く予定である。

悪性脳腫瘍に対する新規治療法の開発

手術や診断技術の進歩にもかかわらず、悪性神経膠腫の治療成績は40年来向上しておらず、新しいアプローチによる治療法開発が必要である。脳神経外科では、腫瘍特異的に複製するウイルスを腫瘍細胞に感染させ、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用して腫瘍の治癒を図る「ウイルス療法」の開発を進めている。特に、三重変異を有し治療域の広い第三世代の遺伝子組換え増殖型単純ヘルペスウイルスI型(HSV-1)を作製し、悪性神経膠腫を対象にした臨床研究を推進中である。更に、抗腫瘍免疫作用など種々の抗腫瘍機能を付加した武装型第三世代 HSV-1 ベクターを開発している。また、ウイルス複製に伴う腫瘍細胞破壊が樹状細胞によるプロセッシングを促進することを利用して、治療効果の高い樹状細胞療法の開発研究を行っている。

高分子ミセルを用いたナノドラッグデリバリーシステムを応用し、従来選択肢の少なかった悪性脳腫瘍に対する化学療法にも変革をもたらすべく工学部と共同研究を行っている。

脳腫瘍の遺伝子解析においては、手術で摘出した神経膠腫組織の1p, 19q, 10qのLOH解析をルーチンに行い、結果に基づいた治療の最適化に生かしている。

難治性てんかんに対する機能温存的・低侵襲的治療法の開発と評価

抗てんかん薬で発作を抑制できない薬性抵抗性の難治性てんかんのうち、側頭葉てんかんなど一部の患者には、既に標準化された外科治療法が存在するが、多くの患者には根本的な治療法が存在しない。これまで積極的治療の対象外だった難治度の高いてんかんを対象としてその治療法の開発や評価、標準化を目的とした研究を行っている。本邦未承認の迷走神経刺激療法は、国内では当施設でのみ提供可能となっており、本邦での有効性の確認、てんかん治療における存在意義などを明確化する必要がある。機能温存的手術手技として開発された軟膜下皮質多切術や海馬多切術は、国内・国外とも一部のてんかん治療施設で導入されているが、評価は定まっていない。手術器具の開発とともに、豊富な症例数を生かした有効性の評価を目指している。また、難治性てんかんの治療におけるガンマナイフの応用について、基礎的・臨床的研究を行ってきている。

非侵襲的・侵襲的検査による大脳機能の解明

機能的MRI、脳磁図、NIRSを用いた大脳機能研究の他、当科の特色とも言える頭蓋内脳波を用いた脳機能研究を進めている。てんかん外科治療において長期頭蓋内に留置された硬膜下電極からは、高い空間解像度とSN比で大脳皮質の電気活動を記録でき、また電気刺激による介入も可能である。医学部他教室や工学系研究室との共同により、brain-computer interface 研究への発展を目指している。

ガンマナイフ

頭蓋底部の腫瘍や脳深部の脳動静脈奇形など従来治療困難と考えられていた疾患もわが国で初めてガンマナイフを導入することによって治療成績が向上している。特に当教室では脳動静脈奇形の治療の研究において一定の成果を上げている。画像上の治癒率のみならず、治療後の出血

リスクの詳細な解析を報告し(NEJM 352:146-53, 2005)、国内外より高い評価を得ている。また、世界に先駆けてMRIによる拡散テンソルtractographyを治療計画に統合することにより、治療に際して運動線維など脳の重要な白質路への線量を確認することを可能にした。これにより合併症の発生率を確実に低下させることが可能となり、ガンマナイフ治療の安全性を向上させた。2006年には治療機のバージョンアップがなされ、今後治療精度の向上が期待される。

脳神経外科手術における脳機能画像の応用

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たため、脳腫瘍、てんかん外科手術計画の立案に応用している。さらに、脳機能ネットワーク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領域の温存を可能とした。脳機能ネットワークの結果を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)により比較検討することで、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。

出版物等

- (1) Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, Morita A, Kirino T. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. Stroke. 2004;35(11):2500-5 Arai K, Sato N, Aoki J, Yagi A, Taketomi-Takahashi A, Morita H, Koyama Y, Oba H, Ishiuchi S, Saito N, Endo K. MR signals of solid portion of pilocytic astrocytoma on MR T2-weighted imaging: Is it useful for differentiation from medulloblastoma? Neuroradiology

- 48:233-237, 2006.
- (2) Furuya K, Kawahara N, Yamakawa Y, Kishida H, Hachiya NS, Nishijima M, Kirino T, Kaneko K. Intracerebroventricular delivery of dominant negative prion protein in a mouse model of iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease after dural graft transplantation. *Neurosci Lett* 402:222-226, 2006
 - (3) Hara T, Kawahara N, Tsuboi K, Shibahara J, Ushiku T, Kirino T. Sarcomatous transformation of clival chordoma after charged-particle radiotherapy. *J Neurosurg* 105:136-141, 2006
 - (4) Honda F, Imai H, Ishikawa M, Kubota C, Shimizu T, Fukunaga M, Saito N. Cilostazol attenuates both gray and white matter damage in a rodent model of focal cerebral ischemia. *Stroke* 37: 223-228, 2006
 - (5) Imai H, Konno K, Nakamura M, Shimizu T, Kubota C, Seki K, Honda F, Tomizawa S, Tanaka Y, Hata H, Saito N. A new model of focal cerebral ischemia in the miniature pig. *J Neurosurg.* 104(2 Suppl):123-132, 2006
 - (6) Ino Y, Saeki Y, Fukuhara H, Todo T: Triple combination of oncolytic HSV-1 vectors "armed" with interleukin 12, interleukin 18 or soluble B7-1 results in enhanced antitumor efficacy. *Clin Cancer Res* 12: 643-652, 2006
 - (7) Itoh D, Aoki S, Maruyama K, Masutani Y, Mori H, Masumoto T, Abe O, Hayashi N, Okubo T, Ohtomo K: Corticospinal tracts by diffusion tensor tractography in patients with arteriovenous malformations. *J Comput Assist Tomogr* 30:618-623, 2006
 - (8) Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Kuriki S, Todo T, Morita A, Kirino T. Dissociated motor- and receptive-language functions over bilateral hemispheres on MEG, functional MRI and Amobarbital test: A case study and review of 4 reports. *J Neurosurg* 104: 598-607, 2006
 - (9) Kawai K, Kamada K, Ohta T, Momose T, Aoki S, Kawashima A, Saito N. Multiple hippocampal transection: seizure outcome and postoperative neuropsychometry. *Epilepsia* 47(Suppl 4): 12-13, 2006
 - (10) Kuroda T, Martuza RL, Todo T, Rabkin SD. Flip-Flop HSV-BAC: bacterial artificial chromosome based system for rapid generation of recombinant herpes simplex virus vectors using two independent site-specific recombinases. *BMC Biotechnology* 6: 40, 2006
 - (11) Liu T, Zhang T, Fukuhara H, Kuroda T, Todo T, Canron X, Bikfalvi A, Martuza RL, Kurtz A, Rabkin SD. Dominant-negative FGF receptor expression enhances antitumoral potency of oncolytic HSV in neural tumors. *Clin Cancer Res* 12: 6791-6799, 2006
 - (12) Liu T, Zhang T, Fukuhara H, Kuroda T, Todo T, Martuza RL, Rabkin SD, Kurtz A. Oncolytic HSV armed with platelet factor 4, an antiangiogenic agent, shows enhanced efficacy. *Mol Ther* 14: 789-797, 2006
 - (13) Maruyama K, Shin M, Kirino T: Recent advances in radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: The University of Tokyo experience. in Kanno T, Kato Y (eds.) *Minimally Invasive Neurosurgery and Multidisciplinary Neurotraumatology*, Springer-Verlag Tokyo. 29-35, 2006
 - (14) Maruyama K, Shin M, Tago M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Saito N: Management and outcome of hemorrhage after gamma knife surgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg (Suppl)* 105:52-57, 2006
 - (15) Miyamoto S, Hara T, Tabei Y, Honma H, Kondo T, Oka S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*

46:348-352,2006

- (16) Okaji Y, Tsuno NH, Saito S, Yoneyama S, Tanaka M, Nagawa H, Takahashi K. Vaccines targeting tumour antigenesis- a novel strategy for cancer immunotherapy, *Eur J Surg Oncol* 32:363-370, 2006
- (17) Shimizu H, Kawai K, Sunaga S, Sugano H, Yamada T. Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory. *J Clin Neurosci* 13: 322-328,2006
- (18) Shimizu T, Sugawara K, Tosaka M, Imai H, Hoya K, Takeuchi T, Sasaki T, Saito N. Nestin expression in vascular malformations: a novel marker for proliferative endothelium. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 46:111-117, 2006
- (19) Tanaka N, Sakurai K, Kamada K, Takeuchi F, et al. Neuromagnetic source localization of epileptiform activity in patients with graphogenic epilepsy. *Epilepsia* 47: 1963-1967, 2006
- (20) Yonekura I, Takai K, Asai A, Kawahara N, Kirino T. p53 potentiates hippocampal neuronal death caused by global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:1332-1340, 2006

分子予防医学

教授

松島綱治

助教授

石川 昌

助手

橋本真一、山崎信行、倉知 慎、西脇 徹、島岡猛士、上羽悟史

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

沿革と組織の概要

近年の生命科学の飛躍的な発展、情報科学の進展、社会医学に対するニーズの多様化にともない、衛生学・予防医学は変革の時代にある。従来の免疫血清学的診断のみならず、塩基配列の決定はルーチン化し、近い将来、DNA チップなどを用いた広範な遺伝子発現プロファイルならびに多型の検索による分子生物学的診断・方法への移行が期待されている。また様々な癌、糖尿病、高血圧症などの生活習慣病、アレルギーや自己免疫疾患などの難病の原因・病態解明、さらには遺伝子治療・臓器移植・再生医学などの新しい医学が急速に我々の周囲に展開している。また環境問題は現代の我々の健康を脅かすのみならず、次世代への影響も危惧され、今までにない新たな、大きな社会問題としてクローズアップされている。このような状況で、感染症、生活習慣病、環境医学などに対して、分子レベルでの新しいアプローチ、すなわち「分子予防医学」的な取り組みが必要な時代が到来している。平成 12 年 4 月 1 日より正式に分子予防医学教室と改名し、教育、研究も以上のような背景をふまえて、新しい方向を目指している。

教 育

我々を取り巻く医療、健康、環境問題は、近年益々重大なものとして取り上げられており、社会医学に対する期待もかつてなく大きなものとなっている。一方、この 20 年余りの分子生物学、生化学、免疫学における革命的な進歩は疾患の発症機序、病態、診断治療に対する理解を根本的に変え、医学研究分野の壁は取り払われたとも言える。これらの情勢に鑑み、分子予防医学講座における教育は、現在の生命科学、情報科学を基盤とした新しい社会医学、分子予防医学教育を目指している。分子医学、生命科学の発展を基盤にして、疫学から分子病理、治療、予防医学に関して、現在社会的に問題になっているテーマを積極的に取り上げる。

学生実習においては小グループによる指導を行っており、学外の第一線で御活躍の先生方の御協力もいただき、ホットな社会医学的問題への対処、取り組み方、考え方を指導し、同時に最先端の知識と技術が身につけられるよう配慮している。

研 究

分子予防医学は、内的、外的ストレスに対する生体防御反応、生体侵襲機構解析による疾病の発

症機構の解明、それに基づいた疾患の初期段階の定義付け、疾患の多段階発症、複数因子による修復機構、新しい分子レベルでの疾患の定義付けや診断法の提供を基盤としている。治療に対しては分子薬理学的発展を、予防医学的には新しいスクリーニング法の提供とワクチン戦略の提示、そして分子疫学に基づく危険因子の除去につながるような研究を目指す。現在、分子予防医学教室では以下の3つを柱にした研究を進めている。

a. ケモカインと樹状細胞による炎症・免疫反応機序の解析とそれに基づく疾患治療・ワクチン開発戦略の提示

炎症反応は生体防御反応の根幹をなし、白血球がその中心的な役割を担っている。ケモカインは白血球遊走・活性化作用を有する塩基性のヘパリン結合性蛋白質の総称であり、炎症および免疫反応において極めて重要な役割を果たしている。一方で過剰なケモカイン産生や異所性ケモカインの発現が様々な病的状態の原因ともなる。さらに最近のケモカイン研究の新しい展開として、ケモカインが単に炎症・免疫反応に関わるのみならず、生理的な条件下での免疫組織の構築、臓器発生、血管新生、がんの転移、HIV感染などにも関与することが示唆されている。そこで教室では生物学上様々な現象におけるケモカインの関与および意義を解明すべく、炎症、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、造血、発生におけるケモカインの病態生理機能の解明を目指している。特に樹状細胞、マクロファージサブセットの遊走機序を中心として、全身および局所免疫応答を時間軸、空間軸を含めた4次元的な生体反応として理解することにより、ケモカインを分子標的とした疾患治療戦略や癌・感染症ワクチンの開発応用を目指している。

b. 遺伝子解析

SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) 法を用いて、血液細胞の分化に伴い発現が増減する

遺伝子群や癌細胞特異的な遺伝子群の系統的な解析を行っている。SAGE法とはある細胞または組織において発現している遺伝子一つの塩基配列を14-25bpのTagの塩基配列に反映させ、発現遺伝子の情報を得る方法である。各々のTagの出現頻度は、その細胞で発現されている遺伝子のコピー数を反映する。この方法は、ある細胞または組織にて発現している全遺伝子のプロフィールを得る極めて有効な方法である。本法により、単球がマクロファージや樹状細胞に分化するに伴い、発現が増減する遺伝子を解析し、新規遺伝子を含む数々の遺伝子が、分化に伴い発現が変動することを明らかにした。また、最近codingのみならずnon-coding RNAsの転写開始点情報を網羅的にかつ定量的に検索する5' SAGE法を開発した。この技術と最近開発された高速DNA sequencerを用いて様々な細胞、臓器における5'-end transcriptome、とepigenetic signatureの確立、データベース化を行っている。

c. 内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）・環境化学物質の生体侵襲機序とスクリーニングシステムの開発

ヒトや野生生物の内分泌作用を攪乱し、生殖機能障害、悪性腫瘍等を引き起こす可能性が指摘されている内分泌攪乱物質による環境汚染は、科学的には未解明な点が多く残されているものの、生物生存の基本的条件に関わり、世代を超えた深刻な影響をもたらすことも懸念されており、環境保全上の最重要課題のひとつとなっている。これらの物質による生体侵襲の分子機構の解明と新たなスクリーニングシステムの開発を目指している。

出版物等

- (1) Kanzawa N, Nishigaki K, Hayashi T, Ishii Y, Furukawa S, Niino A, Yasui F, Kohara M, Morita K, Matsushima K, Le MQ, Masuda T, Kannagi M. Augmentation of chemokine production by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 and 7a/X4

- proteins through NF-kappaB activation. *FEBS Lett.* 2006;580(30):6807-12.
- (2) Zhu L, Ji F, Wang Y, Zhang Y, Liu Q, Zhang JZ, Matsushima K, Cao Q, Zhang Y. Synovial autoreactive T cells in rheumatoid arthritis resist IDO-mediated inhibition. *J Immunol.* 2006;177(11):8226-33.
- (3) Suzukawa M, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Yoshimura-Uchiyama C, Yamada H, Kawasaki H, Ohta K, Matsushima K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Trans-basement membrane migration of human basophils: role of matrix metalloproteinase-9. *Int Immunol.* 2006;18(11):1575-83.
- (4) Sakai N, Wada T, Yokoyama H, Lipp M, Ueha S, Matsushima K, Kaneko S. Secondary lymphoid tissue chemokine (SLC/CCL21)/CCR7 signaling regulates fibrocytes in renal fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(38):14098-103.
- (5) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K. CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol.* 2006;36(8):2116-27.
- (6) Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Sugaya T, Iwakura Y, Matsushima K, Asano M, Yokoyama H, Kaneko S. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2447-55..
- (7) Wada T, Azuma H, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Iwata Y, Matsushima K, Takahara S, Yokoyama H, Kaneko S. Reduction in chronic allograft nephropathy by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):319-25.
- (8) Kurita S, Koyama J, Onizuka S, Motomura K, Watanabe H, Watanabe K, Senba M, Apicella MA, Murphy TF, Yoneyama H, Matsushima K, Nagatake T, Oishi K. Dynamics of dendritic cell migration and the subsequent induction of protective immunity in the lung after repeated airway challenges by nontypeable *Haemophilus influenzae* outer membrane protein. *Vaccine.* 2006;24(31-32):5896-903.
- (9) Komiya A, Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Suzukawa M, Kawakami A, Sekiya T, Matsushima K, Ohta K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Expression and function of toll-like receptors in human basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;140 Suppl 1:23-7.
- (10) Ezaki T, Kuwahara K, Morikawa S, Shimizu K, Sakaguchi N, Matsushima K, Matsuno K. Production of two novel monoclonal antibodies that distinguish mouse lymphatic and blood vascular endothelial cells. *Anat Embryol (Berl).* 2006;211(5):379-93.
- (11) Hara A, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Kawachi H, Shimizu F, Shibuya M, Matsushima K, Yokoyama H, Egashira K, Kaneko S. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69(11):1986-95.
- (12) Ishida Y, Kondo T, Kimura A, Matsushima K, Mukaida N. Absence of IL-1 receptor antagonist impaired wound healing along with aberrant NF-kappaB activation and a reciprocal suppression of TGF-beta signal pathway. *J Immunol.* 2006;176(9):5598-606.
- (13) Kurashima K, Fujimura M, Myou S, Ishiura Y, Onai N, Matsushima K. Asthma severity is associated with an increase in both blood CXCR3+ and CCR4+ T cells. *Respirology.* 2006;11(2):152-7.
- (14) Oka M, Norose K, Matsushima K,

-
- Nishigori C, Herlyn M. Overexpression of IL-8 in the cornea induces ulcer formation in the SCID mouse. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(5):612-5.
- (15) Sakai N, Wada T, Furuichi K, Shimizu K, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Okumura T, Matsushima K, Yokoyama H, Kaneko S. MCP-1/CCR2-dependent loop for fibrogenesis in human peripheral CD14-positive monocytes. *J Leukoc Biol.* 2006;79(3):555-63.
- (16) Ohmori K, Fukui F, Kiso M, Imai T, Yoshie O, Hasegawa H, Matsushima K, Kannagi R. Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis X, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. *Blood.* 2006;107(8):3197-204.
- (17) Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Ritschel S, Zambon Bertoja A, Fest S, Hontsu S, Ueha S, Matsushima K, Leber J, Volk HD. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol.* 2006;36(1):82-94.

公衆衛生学

教授

小林 廉毅

助教授

井上 和男

講師

佐藤 元

助手

豊川 智之

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

沿革と組織の概要

公衆衛生（Public Health）は、産業革命期の英国で誕生し、その後、英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たGHQの政策の影響もあって、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。その後、5代の教授を経、1995（平成7）年には大学院重点化により、社会医学専攻社会予防医学講座公衆衛生学分野となり、現在に至っている。

教 育

1) 大学院医学系研究科：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

についての演習・実習を大学院セミナー、抄読会、研究発表会、フィールド実習、学部講義の聴講を通して行った。毎月1回行われる研究発表会（土曜セミナー）では大学院生のみならず、研究生や客員研究員、外部講師なども招いて活発な議論が展開された。フィールド実習の内容は事業所等における健康管理一般、疫学調査の補助等である。大学院学生の学部講義聴講は、公衆衛生学の広範な領域の理解を深めること及び教授法を習得することを目標とした。

また、1999（平成11）年度より、大学院共通科目（医学集中実習）として「公衆衛生学の研究方法」を開講している。

2) 医学部医学科ほか：医学科における公衆衛生学の教育はM2（第4学年）、M3（第5学年）、M4（第6学年）を対象に行われる。M2冬期の公衆衛生学系統講義では、当該分野の体系的理解と基礎的方法論の習得を目的とした講義を計18コマ行った。内容は、公衆衛生学総論、健康管理論、疫学、医療経済学、地域保健・医療、プライマリケア、在宅医療、産業・環境保健、感染症・

結核対策、行動医学、国際保健、医療政策・行政などである。とりわけ行政、地域保健等については現場の行政官、医師、研究者を非常勤講師として招いて講義を実施した。M3の7月(1週間)あるいは夏季休暇期間中に、分子予防医学教室と共同して、公衆衛生学衛生学実習を実施した。実習指導は両教室のスタッフ、非常勤講師、国際保健学専攻及び健康科学講座の各教室スタッフの協力をえて、少人数の班(約20班)に分かれて実施した。M4の秋に、公衆衛生学・保健医療論の総括として社会医学集中講義(6コマ)を担当した。

このほか、医学科の基礎・臨床・社会医学統合講義、研究室配属、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」、健康科学・看護学科「産業保健・看護」、工学部「環境公衆衛生学」を分担した。

研 究

国際レベルの研究と学際的研究を重視した研究を継続した。主要な研究テーマを以下に示す。

1) 医療政策・医療経済に関する研究：予防・医療・介護等の広義の医療全般における様々な問題を制度・政策論的及び経済学的な視点から分析し、必要に応じて政策提言につなげられるような研究活動を行った。まず以前からの研究課題として、診療報酬制度が医療機関や処方せん薬局に与える経済的インセンティブや医療の効率性、公平性に与える影響の調査分析が挙げられる。またレセプト情報を活用した保健事業の評価や医療の質の評価、その際の個人情報保護のあり方についての検討を実施した。さらにマクロ的視点の研究課題として、わが国の医療従事者の将来需給や医師の地理的・診療科別分布について分析した。また、途上国におけるHIV/AIDSの医療費及び社会的費用の推計などにも取り組んだ。これらの研究を通じて、科学的な健康医療政策形成に資すること

が最終的な目標である。

2) 産業保健に関する研究：a) 職域健康管理に関連した疫学研究、b) 職業性ストレスに関する行動医学的分析、c) イランにおける重金属の環境影響の調査分析、d) マレーシアの農薬曝露による健康影響の疫学調査などの研究を行った。

3) 地域保健及び疫学に関する研究：a) 地域高齢者の生活習慣及び健康状態、ADLに関する追跡研究、b) 慢性疾患(糖尿病、リウマチなど)の疫学と予防対策、c) 中国における予防接種の研究、c) アフガニスタンの母子保健対策などの研究を行った。

出版物等

- (1) Vige M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y. Lead and other trace metals in preeclampsia: A case-control study in Teheran, Iran. *Environmental Research* 2006; 100: 268-275.
- (2) Inoue K, Shono T, Toyokawa S, Kawakami M. Body mass index as a predictor of mortality in community-dwelling seniors. *Aging Clinical and Experimental Research* 2006; 18: 205-210.
- (3) Inoue K, Shono T, Matsumoto M. Absence of outdoor activity and mortality risk in older adults living at home. *Journal of Aging and Physical Activity* 2006; 14: 203-211.
- (4) Inoue K. Venous thromboembolism in earthquake victims. *Disaster Management and Response* 2006; 4: 25-27.
- (5) Matsumoto M, Inoue K, Kaiji E. Fasting plasma glucose and its relationship to future diabetes mellitus and white blood cell count: a longitudinal study in a rural Japanese population. *Jichi Medical*

- University Journal 2006; 29: 115-123.
- (6) Sato H, Akabayashi A, Kai I. Appraisal of the policymaking process in Japan for gene therapy: Results of the national surveys of academic societies, hospitals, and medical schools. *Medical Science Monitor* 2006; 12: 7-15.
- (7) Sato H, Akabayashi A, Kai I. The development of public opinion on advanced medical technologies and experts' views on their acceptance of these technologies - the case of organ transplant and gene therapy in Japan. *Health Care Analysis* 2006; 14: 203-214.
- (8) Shinozaki M, Watanabe T, Sato H, Nagawa H. Chronic colitis promotes tumor development. *Oncology Reports* 2006; 15: 1485-1490.
- (9) Toyokawa S, Kitajima T, Kobayashi Y, Sato H, Chaipah W, Thuennadee R. Health insurance status and access to antiretroviral treatment among HIV/AIDS patients in Northeast Thailand - A patient-based analysis. *Journal of International Health* 2006; 21: 129-135.
- (10) Nakata A, Ikeda T, Takahashi M, Haratani T, Hojou M, Fujioka Y, Araki S. Non-fatal occupational injury among active and passive smokers in small- and medium-scale manufacturing enterprises in Japan. *Social Science & Medicine* 2006; 63: 2452-2463.
- (11) Nakata A, Ikeda T, Takahashi M, Haratani T, Hojou M, Fujioka Y, Swanson NG, Araki S. Impact of psychosocial job stress on non-fatal occupational injuries in small and medium-sized manufacturing enterprises. *American Journal of Industrial Medicine* 2006; 49: 658-669.
- (12) Nakata A, Ikeda T, Takahashi M, Haratani T, Hojou M, Swanson NG, Fujioka Y, Araki S. The prevalence and correlates of occupational injuries in small-scale manufacturing enterprises. *Journal of Occupational Health* 2006; 48: 366-376.
- (13) Sabawoon W, Sato H, Inoue K, Kobayashi Y. Health condition in Afghanistan and the basic health package of health services. *Journal of Conference for Emergency Medicine in Rural Areas and Isolated Islands* 2006; 7: 57-63.
- (14) 豊川智之、三好裕司、宮野幸恵、鈴木寿子、須山靖男、井上まり子、井上和男、小林廉毅. 主観的健康感と職業性ストレスとの関連について—MY ヘルスアップ研究から—. *厚生*の指標 2006; 53(10): 1-6.
- (15) 豊川智之、小林廉毅. 産業保健における主観的健康感に関する最近の知見. *産業医学ジャーナル* 2006; 29(5): 85-88.
- (16) 井上まり子、小林廉毅. 米国における経口感染症の調査システム. *公衆衛生* 2006; 70(9): 735-739.
- (17) 井上和男. へき地勤務と海外研修から得たこと. へき地・離島医療救急医療研究会誌 2006; 7: 4-7.
- (18) 小林廉毅. わが国の医師供給政策—医療経済学の観点から. へき地・離島医療救急医療研究会誌 2006; 7: 13-15.
- (19) 小林廉毅. 医師数と医師の分布. *医療経済研究* 2006; 18(2): 142-146.
- (20) 豊川智之. 医療へのアクセスと健康. 川上憲人、小林廉毅、橋本英樹、編. 社会格差と健康—社会疫学からのアプローチ. 東京大学出版会、2006; 61-80.
- (21) 川上憲人、小林廉毅、橋本英樹、編. 社会格差と健康—社会疫学からのアプローチ. 東京大学出版会、2006.
- (22) 岡崎勲、豊嶋英明、小林廉毅、編. 標準公衆衛生・社会医学. 医学書院、2006.

法医学

教授

吉田 謙一

講師

上村 公一

助手

新谷 香、高橋 香

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

沿革と組織の概要

東京大学法医学教室は、明治8年（1875）、東京医学校の解剖学教師デーニッツが、警視第5病院の裁判医学教場（教室）で、裁判医学の講義を行ったことに始まる。明治15年（1882）の刑法実施に備え、法医学の知識を有する医師を養成するため、明治14年（1881）、片山國嘉が東京大学別課生に日本人教師として最初の講義を行った。片山教授は、立法上など裁判以外の問題も研究するべきだという趣旨で、明治24年（1891）、裁判医学を法医学と改称し、明治26年（1893）には医科大学法医学講座の初代教授となった。東大における司法解剖は、明治30年（1897）より行われている。

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。六代教授石山晃夫は法医病理学の普及に加えて、DNAフィンガープリント法、PCR法を法医学実務に導入した。七代教授高取健彦は死体現象の生化学的解明を進め、地下鉄サリン事件では、被害者から生化学技術を駆使してサリンを検出した。

1999年より八代教授吉田謙一が、暴行や事故にかかる心理ストレスが心臓性突然死に及ぼす影響、虚血性心疾患（虚血心筋細胞死）の分子病態、酸化ストレスとメタボリック症候群病態との関連に加えて、異状死や診療関連死の死因調査制度に関しても、先進的な研究を行なっている。

現在、教室の構成は教授1、講師1、助教1、助手1、専門技術職員2、大学院生（博士課程）8、研究生2、非常勤職員4である。院生には、法学部卒業生が少なくないが、全国的な法医学者不足もあり、特に臨床（研修）経験のある医学部卒業生を歓迎している。吉田赴任後、岩瀬博太郎が千葉大学教授、上村公一が東京医科歯科大学教授となり、活躍している。

実 務

法医学教室では年間約80～90件の司法解剖が

行われている。当教室の最初の解剖（1897 年）から平成 18 年 12 月までの司法解剖総数は 10694 体となっている。司法解剖では、組織検査、薬毒物検査、血液型検査等を行い、鑑定書を作成している。また、診療関連死のモデル事業の解剖を年間数件、人体病理学教室とともに担当している。加えて、全国の検視官の解剖講習も行っている。従来の犯罪死体、変死体の解剖から、入院時心肺停止例、過労死や入院中の突然死、乳幼児の突然死など多様化する解剖の範囲に、さらに社会的貢献ができるような法医学を目指している。

教 育

医学科学生卒前教育では、M1・2 のフリークォーター、M2 の講義、M3 のクリニカル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中毒・血液型・法医病理学実習を行っている。M2 の講義では、法医学の知識は全ての医師が医療行為を行う上で必要不可欠なものであるという考えから、臨床現場で遭遇するような事例を中心とした講義を行っている。M3 のクリニカルクラークシップでは、司法解剖の事例をもとに鑑定の流れを体験してもらうほか、東京都監察医の現場における検案に立ち会って、異状死の実態を体験してもらっている。裁判所見学・懇談も行なっている。法科大学院の他、2007 年より、公衆衛生大学院の講義・演習を担当するようになり、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。

研 究

異状死の過半数は心臓性突然死である。心臓性突然死の中には、時に事故、争い、過労、身体拘束等による心理的ストレスが虚血性心疾患の誘因になることが多く、既往症としての心疾患とこれらの誘因の寄与度に関する科学的なエビデンスが求められている。

当教室では、虚血・再灌流による心筋細胞の障害、細胞死の分子機構の解明と病理診断への応用を中心テーマとしている。最近、短時間虚血に加えて、ラットの身体拘束による心筋コネクシン 43 の変化と心筋病変の進展、及び不整脈による突然死との関連を見出し、研究が急展開している。従来、カルシウム依存性プロテアーゼ（calpain）、細胞内情報伝達系酵素（PKC, ERK, PI3 kinase 等）と心筋細胞死、虚血再灌流障害との関連性に関しては多くの業績がある。また、一酸化炭素が虚血・再灌流による心筋細胞死を抑制するという現象の分子機構を明らかにしてきた。さらに、酸化ストレスマーカーの高感度測定法を開発し、閉経女性や卵巣摘出ラットに対する心理ストレスによる昇圧反応増強に酸化ストレスが関係していることを見出している。一方、2005 年より開始された「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業（モデル事業）」の立ち上げ、評価に関する研究の他、意識調査を基にした医事法的研究を行なっている。2009 年より開始される裁判員制度下の鑑定の改革（3 次元画像の利用）にも貢献している。

出版物等

- (1) Uemura K, Kikuchi Y, Shintani-Ishida K, Nakajima M, Yoshida K. A fatal case of post-operative pulmonary thromboembolism with cosmetic liposuction. *J Clin Forensic Med.* 2006;13(1):41-3.
- (2) Shintani-Ishida K, Nakajima M, Uemura K, Yoshida K. Ischemic preconditioning protects cardiomyocytes against ischemic injury by inducing GRP78. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;345(4):1600-5.
- (3) Ikegaya H, Nakajima M, Shintani-Ishida K, Uemura K, Yoshida K. Death due to duodenal obstruction in a patient with an eating disorder: a case report. *Int J Eat Disord.* 2006;39:350-2.

-
- (4) Ikegaya H, Saka K, Sakurada K, Nakamura M, Yoshida K. A case of sudden death after intramuscular injection of butylscopolamine bromide. *Legal Med.* 2006;8(3):194-7.
- (5) Ikegaya H, Kawai K, Kikuchi Y, Yoshida K. Does informed consent exempt Japanese doctors from reporting therapeutic deaths? *J Med Ethics.* 2006;32(2):114-6.
- (6) Kimura H, Shintani-Ishida K, Nakajima M, Liu S, Matsumoto K, Yoshida K. Ischemic preconditioning or p38 MAP kinase inhibition attenuates myocardial TNF alpha production and mitochondria damage in brief myocardial ischemia. *Life Sci.* 2006;78(17):1901-10.
- (7) Kimura H, Mukaida M, Kuwabara K, Ito T, Hashino K, Uchida K, Matsumoto K, Yoshida K. 4-Hydroxynonenal modifies IgA in rat intestine after lipopolysaccharide injection. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(6):973-8.
- (8) Inoue H, Ikeda N, Ito T, Tsuji A, Kudo K. Homicidal sharp force injuries inflicted by family members or relatives. *Medicine, Sciences and Law.* 2006;46(2):135-40.
- (9) 中嶋信, 上村公一, 菊池洋介, 中村美穂子, 新谷香, 吉田謙一. 刺創管の創洞幅の収縮と創洞長の伸張—肺のホルマリン注入法とコンニャクを用いた推定—. *法医学の実際と研究* 2006;49:111-7.
- (10) 伊藤貴子, 井上裕匡, 池田典昭. 幼児の歯科局所麻酔に起因する事故死例. *賠償科学* 2006;33:64-9.
- (11) 吉田謙一, ヴィンセント ラウ. オーストラリアのヘルスサービスコミッショナーによる公的調停制度. *判例タイムズ* 2006;1214:76-81.
- (12) 吉田謙一, 木内貴弘. ビクトリア法医学研究所における事故予防と医療関連死調査の取り組み. *判例タイムズ* 2006;1209:54-9.
- (13) 吉田謙一. 承諾解剖の定義. *日本医事新報* 2006;4274:96-7.
- (14) 武田洋子, 長尾式子, 古川亮子, 川江壮子, 黒田暢子, 吉田謙一. 医療事故の調査分析モデル事業に活躍する「調整看護師」. *Heart Nursing.* 2006;19:68-9.
- (15) 中島範宏, 奥津康祐, 吉田謙一. 連載“医療関連死”:医療従事者からみたモデル事業. *病理と臨床* 2006;24:979-84.
- (16) 吉田謙一, 中島範宏, 武市尚子. 連載“医療関連死”地域評価委員会のあり方—事故予防と遺族対応への道筋について. *病理と臨床* 2006;24:859-63.
- (17) 木内貴弘, 中島範宏, 吉田謙一. 連載“医療関連死”:異状死症例データベースの構築と運用. *病理と臨床* 2006;24:753-6.
- (18) 武市尚子, 岩瀬博太郎, 矢島大介, 吉田謙一. 連載“医療関連死”:解剖の情報開示と遺族および社会への対応. *病理と臨床* 2006;24:645-9.
- (19) 吉田謙一. 連載“医療関連死”:診療行為に関連した調査分析モデル事業—東京地域平成17年度の総括. *病理と臨床* 2006;24:535-40.
- (20) 吉田謙一, 高橋香, 高澤豊, 深山正久. 連載“医療関連死”:医療に関連する解剖にかかるガイドライン案. *病理と臨床* 2006;24:423-30.
- (21) 吉田謙一. 連載“医療関連死”:英国圏の異状死死因調査・医師管理制度. *病理と臨床* 2006;24:77-82.
- (22) 吉田謙一. 法医学からみた医療安全. 長谷川敏彦編「医療安全管理事典」朝倉書店. 2006. *Infect* 2004 6: 596-603.

医療情報経済学

教授

大江和彦

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、医療経済学・医療管理・病院管理学に応用し、医療変革と社会貢献をめざしている。

対象領域をキーワードとして列挙すると、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、オントロジー、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、などがある。

教授は東京大学医学部附属病院の企画情報運営部の部長を併任しており、同部所属のスタッフとともにこれらの組織を運営していることから、大学院教育と研究の場合は、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（現名誉教授）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、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た。この助教授として初代は小野木雄三助教授、現在は山本隆一助教授が着任している。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。

なお、東京大学医学部附属病院企画情報運営部は、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。

教 育

本務を当教室に置く教育スタッフは教授1名だけであるが、その他に当教室の教育を兼担する教員は、附属病院企画情報運営部所属の今村知明助教授1名、美代賢吾講師1名、附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）所属の木内貴弘教授、また当教室が協力講座となっている健診情報学寄附講座の奥真也客員助教授（2004.4～）と医療経営政策学寄附講座（2005.10～）の橋本英樹客員教授、また本学大

学院情報学環の山本隆一助教授と医学系研究科クリニカル・バイオインフォマティクス研究ユニットの小山博史特任教授、小野木雄三特任助教授が当教室の兼担教員として大学院教育を担当している。

医療情報経済学分野では、医学博士課程（4年制）を受け持っている。また当教室は健康科学・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・看護修士課程（2年制）および健康科学・看護博士課程（3年制）を受け持っている。さらに、医科学修士専攻の学生も受け入れている。従って、当教室では医学博士、保健学博士、保健学修士、医科学修士の学位を取得できる。

在籍する大学院生は2006年度：医博課程7名、健康科学看護学博士後期課程2名、同修士課程2名となっている。

大学院生の主たる研究テーマは、医療情報領域では、医療文書の自然言語処理、医学概念辞書に関する研究、医療安全管理手法に関する研究、化学療法レジメンの電子的記述と推論機構による医療支援、診療ガイドラインの知識記述論など、食品アレルギー情報のデータマイニングなど、医療情報のがん患者への適切な提供方法、提供医療情報の難解語の研究など、また医療経済領域では包括医療制度DPCにおける疾患別医療コスト分析、病院の患者の診療時間分析、など多岐にわたっている。

研 究

平成18年度の研究スタッフは次のようなメンバーで構成されている。

教授：大江和彦、講師：美代賢吾、特任講師（病院）：渡辺宏樹、助手：山口泉、井出博生、康永秀生、田中勝弥、プロジェクト特任教員（助手）：

荒牧英治、今井健、佐藤恵、中橋望、新田見有紀、星本弘之、松谷司郎、渡部晃久

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）医療安全に貢献する情報システムの研究、3）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、4）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、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）食品の安全性に関わる情報分析、7）包括医療制度における諸問題の分析、8）バーチャルリアリティの医療・医学への応用などを行ってきました。これらのなかでも代表的な研究テーマは以下のとおりである。

1）臨床医学における概念と用語の関係の研究とオントロジー研究開発

（文部科研基盤研究(A)(2) No.16200039 2004－2007 大規模臨床医学用語概念オントロジーデータベースの開発手法に関する研究）（科学技術振興調整費・重要政策課題への機動的対応の推進 臨床医学データ解析のための医療知識基盤データベースの構築に関する研究 2006）：

現在、当教室の中心テーマとしているもので、数10万語の大規模な臨床医学用語と概念関係データベースであるオントロジーを構築する手法とそれをデータベース化しアクセスする基礎的手法について研究するものであり、後述するオントロジー産学連携研究の基礎手法を検討する位置づけともなっている。

2）臨床医学オントロジー・データベース構築研究（日本アナトミー研究所との産学連携研究 2004－2008）

20 万語程度を目標に実際に利用可能な臨床医学オントロジーの構築を目指すもので、その応用ツール開発に主眼をおいて研究を行うものである。

3) 医療情報のセキュリティー管理に関する諸問題の研究 (厚労科研費医療安全・医療技術評価総合研究事業 「公開鍵基盤技術を活用した診療情報共有における個人情報保護と情報セキュリティーに関する研究」 17-医療-一般-045,2004-07)

医療情報ネットワークを通じて安全に医療情報を流通させる暗号化基盤のあり方を研究している。

4) 診療情報の患者への提供に関する研究 (文科省特定領域研究、2006-2007)

電子カルテ等の情報を患者に適切に提供する社会情報基盤の構築課題を研究している。

5) ベッドサイド自動安全監視システムに関する研究 (厚労科研費医療技術評価総合研究事業 (H16-医療-026) 2004-2006)

従来のベッドサイド医療安全管理システムは患者と職員と対象物にバーコードや I C タグをつけスタッフの意識的な操作によりこれらを相互照合することによって間違いを防止しようとするものである。この研究では患者の周辺に他の患者の対象物が接近することを各種の情報工学的手法を組み合わせて自動検出することにより、起こりつつある取り違い行為を未然に発見し防止する手法の研究開発を行うものである。

6) 診療情報イベント駆動型の患者指向知的診療支援サブシステムの開発に関する研究 (富士通株式会社との産学連携研究 2004-2008)

自律分散型のリアルタイム診療支援システムの設計開発を行い、実際に東大病院の情報システ

ムに組み込み実験を行うものである。

7) 外科手術アウトカムの分析と影響要因の評価 (厚労科研費 政策科学総合研究事業 (政策科学推進研究事業 H18-政策-一般-008))

外科手術の短期アウトカムに影響を与える要因として Hospital Volume があるといわれてきたが、それ以外の要因について十分に分析されていないことに着目し、各学会の連携して約 10 の手術について術前患者情報と術者経験情報などを調査し要因の分析を行うものである。

出版物等

- (1) Eiji Aramaki, Takeshi Imai, Kengo Miyo, Kazuhiko Ohe: Automatic Deidentification by using Sentence Features and Label Consistency, Workshop on Challenges in Natural Language Processing for Clinical Data, 2006
- (2) Eiji Aramaki, Takeshi Imai, Kengo Miyo, Kazuhiko Ohe: Patient Status Classification by using Rule based Sentence Extraction and BM25-kNN based Classifier, Workshop on Challenges in Natural Language Processing for Clinical Data, 2006
- (3) Ide H. The impact of the DPC payment system on hospital productivity change in Japan. AcademyHealth Annual Research Meeting. Seattle, WA, USA. 2006
- (4) Shinohara N, Oyama H, Matsuya S, Ohe K. Computational Method of Identifying Medical Complications Based on Hospital Information System Data. Proceedings of AMIA annual symposium 2006. 2006:1093.
- (5) Shinohara N, Oyama H, Matsuya S, Ohe K. Computational Method of Identifying Medical Complications Based on Hospital Information System Data. 日独医療情報シンポジウム 2006. 2006.11.7
- (6) Yuki Sumita, Mami Takataa, Keiju Ishitsukab, Yasuyuki Tominaga and

- Kazuhiko OHE: Building a reference functional model for EHR systems International Journal of Medical Informatics, Epub URL: <http://dxdoiorg/101016/jijmedinf20066008>, 2006
- (7) Hideo YASUNAGA, Hiroo IDE, Tomoaki IMAMURA, and Kazuhiko OHE: Willingness to pay for health care services in common cold, retinal detachment, and myocardial infarction: an internet survey in Japan BMC Health Service Reserch, 2006 : 12, Epub URL: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/6/12>
- (8) Hideo YASUNAGA, Hiroo IDE, Tomoaki IMAMURA, and Kazuhiko OHE: Analysis of Factors Affecting Willingness to Pay for Cardiovascular Disease-Related Medical Services International Heart Journal, 47(2), 273-286, 2006
- (9) Hideo YASUNAGA, Hiroo IDE, Tomoaki IMAMURA, and Kazuhiko OHE: Influence of Japan's New Diagnosis Procedure Combination-Based Payment System on the Surgical Sector: Does it Really Shorten the Hospital Stay? Surgery Today, 36(7), 577-585, 2006
- (10) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: The Measurement of Willingness to Pay for Mass Cancer Screening with Whole-Body PET (Positron Emission Tomography) Annals of Nuclear Medicine, 20(7), 457-462, 2006
- (11) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: Benefit evaluation of mass screening for prostate cancer: willingness-to-pay measurement using contingent valuation Urology 68(5), 1046-1050, 2006
- (12) 荒牧英治、今井健、梶野正幸、美代賢吾、大江和彦: 医学辞書を用いた用語間関係の自動抽出手法と用語の自動分類手法に関する研究 医療情報学, 25(6), 463-474, 2006
- (13) 石川友保, 苦瀬博仁, 松本碧, 井出博生, 柏野聡彦, 村井佐知子. 病院への物品の搬出入に関する実態分析. 日本物流学会誌 2006;14;125-132
- (14) 今井健、荒牧英治、梶野正幸、美代賢吾、大江和彦: 構文情報と医学用語属性を用いた画像診断所見オントロジーの構築の試み 医療情報学, 25(6), 395-403, 2006
- (15) 今村知明, 康永秀生, 井出博生. 医療経営学 2006 東京 医学書院
- (16) 康永秀生、井出博生、今村知明、大江和彦: インターネット・アンケートを利用した医学研究. 日本公衛誌, 53(1), 140-50, 2006
- (17) 康永秀生、井出博生、今村知明、大江和彦: 保健医療サービスに対する仮想評価法 (Contingent Valuation Method) 本邦研究のレビューと海外研究の概要. 日本公衛誌, 第53巻第11号, 818-830, 2006
- (18) 今村知明、下田智久. わが国における過去の大規模健康被害に関する主要事例分析. 厚生 の指標. 第53巻1号, 7-14, 2006

循環器内科学

教授

永井良三

助教授

平田恭信

講師

世古義規、山下尋史

特任講師

石坂信和、前村浩二

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

沿革と組織の概要

循環器内科は他の内科と同様に 1998 年 6 月に旧内科講座から計 5 内科の循環器診療を志す内科医により再編された。それまで各科で個別に行っていた診療を合同で行うようにして、下記に示すように診療件数が飛躍的に増加し、診断・治療が効率的となった。初代の矢崎義雄教授に続いて現在は永井良三教授が指揮を執っている。循環器内科の現在の構成員は、教授 1 (永井良三)、助教授 1 (平田恭信)、講師 2 (外来医長: 世古義規、病棟医長: 山下尋史)、助手 15、医員 9、大学院生 30、研究生 6、出張者 1、国外留学生 2 であり、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 察

循環器内科としての外来ととも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。疾患別では生活の欧米化、高齢化に伴い動脈硬化に基づく病態、特に虚血性心疾患が多いが、心不全、不整脈はもとより高血圧、末梢血管疾患など循環器に関わるすべての疾患を対象とし診断、治療を

行っている。

外来は月～金の午前、午後に行っているが受診者は一日平均約 190 人であり、2006 年度の循環器内科の外来受診者は計 49,616 名にのぼった。さらに外科系診療科のために毎日、術前外来を開いている。また冠動脈疾患、大動脈疾患の救急も積極的に受け入れ、24 時間いつでも緊急のカテーテルによる診断および治療を行える体制を整えている。入院患者は状態に応じて Coronary Care Unit (CCU) や High Care Unit (HCU) で治療している。

病床数は約 50 床であり新入院患者は 2006 年度は 1,322 名であった。このうち約 2/3 が虚血性心疾患であった。心臓カテーテル検査は 1,722 件施行し、そのうち 581 件が経皮的冠動脈インターベンションであった。また不整脈部門ではペースメーカー植え込み 54 件、カテーテルアブレーション 45 件であった。植え込み型除細動器 11 件、除細動器付き心臓再同期療法 5 件と特殊なペースメーカ挿入も増加している。当院が心臓移植認定施設に指定され、重症心不全例には左室補助装置(LVAD)の装着が増加している。2006 年 5 月

に当科の心不全患者が心臓外科によって当院最初の心移植手術を受けた。当科における入院患者の平均在院日数は13.0日である。

教 育

医学部学生に対しては、他の内科学教室と分担し、臨床診断学実習、内科系統講義、臨床講義、基礎臨床統合講義、ベッドサイド教育(BSL)、クリニカルクラークシップを行っている。内科系統講義では、循環器内科学の講義を行っている。ベッドサイド教育においては、実習を中心にしたきめ細かい教育を行うと同時に、各専門グループによる実地医療に即したクルズスを行っている。

卒後教育においては、内科研修医を受け入れ、総合内科研修の一環としてカンファランス、チャートラウンド、回診、臨床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。

- 血管の病態形成に関わる細胞の起源と遺伝子転写制御
- マウス発生工学を用いた循環器疾患の病態解析・血管細胞の発生分化機構の解明
- 血管平滑筋の分子誘導機構の解析
- 動脈硬化の遺伝的危険因子の解析
- PTCA 後の血管再狭窄のメカニズムに関する研究
- 循環器領域におけるMRIの応用
- 心血管病におけるNOと血管内皮機能の研究
- 心肺運動負荷および心臓リハビリテーションの研究
- 家族性肥大型心筋症のミオシン軽鎖の変異の分子モーター機能への影響の研究
- 心筋収縮蛋白を標的とする心不全の遺伝子治

療の研究

- 虚血性心疾患の早期画像診断に関する研究
- 心筋炎・拡張型心筋症における免疫学的機序の解明と治療法の確立
- 心筋虚血再灌流障害の分子機構の解明と治療法の確立
- カテーテルアブレーションによる抗不整脈効果に関する研究
- 血管作動物質の心腎保護への臨床応用
- 粥状硬化における骨髄由来細胞の関与
- 心血管病における再生治療の開発

出版物等

- (1) Abe M, Sata M, Suzuki E, Takeda R, Takahashi M, Nishimatsu H, Nagata D, Kangawa K, Matsuo H, Nagai R, Hirata Y. Effects of adrenomedullin on acute ischemia-induced collateral development and mobilization of bone marrow-derived cells. Clin Sci (Lond). 2006; 111: 381-7.
- (2) Doi H, Iso T, Sato H, Yamazaki M, Matsui H, Tanaka T, Manabe I, Arai M, Nagai R, Kuraba-yashi M. Jagged1-selective Notch signaling induces smooth muscle differentiation via a RBP-J{ κ }-dependent pathway. J Biol Chem. 2006; 281: 28555-64.
- (3) Eto Y, Koike A, Matsumoto A, Momomura S, Tajima A, Aizawa T, Fu LT, Itoh H. Early aerobic training increases end-tidal CO₂ pressure during exercise in patients after acute myocardial infarction. Circ J. 68:778-83, 2004
- (4) Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and me-tabolic syndrome. Diabetes Care. 2006; 29: 1357-62.
- (5) Iida H, Kurano M, Takano H, Oonuma H, Imuta H, Kubota N, Morita T, Meguro K,

- Sato Y, Abe T, Yamazaki Y, Nakajima T: Can KAATSU be used for an orthostatic stress in astronauts?: A case study. *Int J KAATSU Training Res.* 2006; 2: 45-52.
- (6) Ishizaka N, Nagai R. Evaluation and management of chronic heart failure. *JMAJ (Japan Medical Association Journal)* 2006; 49: 180-3.
- (7) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between smoking, hematological parameters, and metabolic syndrome in Japanese men. *Diabetes Care* 2006; 29: 741.
- (8) Ishizaka N, Hashimoto H, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Metabolic syndrome may not associate with carotid plaque in subjects with optimal, normal, or high-normal blood pressure. *Hypertension* 2006; 48: 411-7.
- (9) Ishizaka N, Matsuzaki G, Saito K, Noiri E, Mori I, Nagai R. Expression and localization of PDGF-B, PDGF-D, and PDGF receptor in the kidney of angiotensin II-infused rat. *Lab Invest* 2006; 86:1285-92.
- (10) Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Wata-nabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kowatari N, Kuma-gai K, Sakamoto K, Kobayashi M, Yamauchi T, Ueki K, Oishi Y, Nishimura S, Manabe I, Ha-shimoto H, Ohnishi Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Nagai R, Kadowaki T. Overexpression of monocyte chemoat-tractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2006; 281: 26602-14.
- (11) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Omata M, Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem.* 2006; 284: 175-82.
- (12) Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Saito T, Manabe I, Imai Y, Nagai R. C-reactive protein induces VCAM-1 gene expression through NF-kappaB activation in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2006; 185: 39-46.
- (13) Kishida S, Nakajima T, Ma J, Jo T, Imuta H, Oonuma H, Iida H, Takano H, Morita T, Nagai R. Amiodarone and N-desethylamiodarone enhance endothelial nitric oxide production in human endothelial cells. *Int Heart J.* 47 2006; 47, 85-93.
- (14) Kusuhara K, Fujita T, Nakajima T, Sato Y, Miyagi Y, Murakami Y, Abe T: Effects of knee extension exercise with KAATSU on forehead cutaneous blood flow in healthy young and middle-aged women. *Int J KAATSU Training Res.* 2006; 2: 29-34
- (15) Lee WH, Akatsuka S, Shirase T, Dutta KK, Jiang L, Liu YT, Onuki J, Yamada Y, Okawa K, Wada Y, Watanabe A, Kohro T, Noguchi N, Toyokuni S. Alpha-tocopherol induces calnexin in renal tubular cells: another protective mechanism against free radical-induced cellular damage. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 453: 168-78.
- (16) Ma J, Kishida S, Wang GQ, Meguro K, Imuta H, Oonuma H, Iida H, Jo T, Takano H, Morita T, Nagai R, Nakajima T. Comparative effects of azelnidipine and other Ca²⁺-channel blockers on the induction of inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 47: 314-21.
- (17) Matsumura T, Matsumoto A, Ohno M, Suzuki S, Ohta M, Suzuki E, Takenaka K, Hirata Y, Fujita T, Nagai R. A case of cholesterol embolism con-firmed by skin

- biopsy and successfully treated with statins and steroids. *Am J Med Sci.* 2006; 331: 280-3.
- (18) Matsumura T, Suzuki T, Kada N, Aizawa K, Munemasa Y, Nagai R. Differential serum proteomic analysis in a model of metabolic disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 351: 965-71.
- (19) Motoyama K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Shimano H, Maemura K, Nishizawa Y. SREBP inhibits VEGF expression in human smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 342: 354-60.
- (20) Nagasaki M, Nishimura S, Ohtaki E, Kasegawa H, Matsumura T, Nagayama M, Koyanagi T, Tohbaru T, Misu K, Asano R, Sumiyoshi T, Hosoda S. The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2006; 108: 171-6.
- (21) Nagata D, Takahashi M, Sawai K, Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Hirata Y, Naruse M. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension.* 2006; 48: 165-71.
- (22) Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Oonuma H, Morita T, Meguro K, Sato Y, Nagata T, KAATSU training: Results of a national survey. *Int J KAATSU Training Res.* 2006; 2: 1-4.
- (23) Nishimura G, Manabe I, Tsushima K, Fujiu K, Oishi Y, Imai Y, Maemura K, Miyagishi M, Higashi Y, Kondoh H, Nagai R. DeltaEF1 mediates TGF-beta signaling in vascular smooth muscle cell differentiation. *Dev Cell.* 2006; 11: 93-104.
- (24) Nishimura S, Kawai Y, Nakajima T, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Nagai R, and Sugiura S. Membrane potential of rat ventricular myocytes responds to axial stretch in phase, amplitude and speed-dependent manners. *Cardiovasc Res.* 2006; 72: 403-11.
- (25) Nishimura S, Nagai S, Sata M, Katoh M, Yama-shita H, Saeki Y, Nagai R, Sugiura S. Expression of green fluorescent protein impairs the force-generating ability of isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem.* 2006; 286: 59-65.
- (26) Nishimura S, Nagai S, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Okada J, Hisada T, Nagai R, Sugiura S. Microtubules modulate the stiffness of cardiomyocytes against shear stress. *Circ Res.* 2006; 98: 81-7.
- (27) Ohno T, Ando J, Ono M, Morita T, Motomura N, Hirata Y, Takamoto S. The beneficial effect of coronary-artery-bypass surgery on survival in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 881-6.
- (28) Sahara M, Takahashi T, Morita T, Yao A, Nagashima Y, Hirata Y, Nagai R. Three-vessel coronary artery disease complicated with congestive heart failure in a highly aged patient with tetralogy of fallot having undergone palliative surgeries. *Intern Med.* 2006; 45: 1147-51.
- (29) Sahara M, Takahashi T, Imai Y, Nakajima T, Yao A, Morita T, Hirata Y, Nagai R. New in-sights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006; 20: 377-86.
- (30) Sainz J, Sata M. Targeting bone marrow to treat vascular diseases: Accelerated vascular healing by colony stimulating factor. *Cardiovasc Res.* 2006; 70: 3-5.
- (31) Sainz J, Sata M. Maintenance of vascular homeostasis by bone marrow-derived cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 1196-7.

-
- (32) Saito K, Ishizaka N, Nagai R. How and why do we diagnose metabolic syndrome? *Ningen Dock* 2006; 20: 1-5.
- (33) Sakamoto A, Okamoto K, Ishizaka N, Tejima K, Hirata Y, Nagai R. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a case of retroperitoneal fibrosis. *Int Heartl J* 2006; 47: 645-50.
- (34) Sata M. The role of circulating vascular progenitors in angiogenesis, vascular healing and pulmonary hypertension: Lessons from animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 1008-14.
- (35) Shimizu T, Takeda N, Takahashi M, Imai Y, Ishizaka N, Hirata Y, Nagai R. Subarachnoid hemorrhage from mycotic aneurysms. *Intern Med.* 2006; 45: 1189-90.
- (36) Takeda N, Manabe I, Iwata H, Iimuro S, Kagechika H, Shudo K, Nagai R. Synthetic retinoid Am80 reduces scavenger receptor expression and atherosclerosis in mice by inhibiting IL-6. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1177-83.
- (37) Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, Kangawa K, Kitamura T, Nagai R, Hirata Y. Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 113-21.
- (38) Terai T, Kikuchi K, Iwasawa SY, Kawabe T, Hirata Y, Urano Y, Nagano T. Modulation of luminescence intensity of lanthanide complexes by photoinduced electron transfer and its application to a long-lived protease probe. *J Am Chem Soc.* 2006; 128: 6938-46.
- (39) Ueki K, Oishi Y, Nishimura S, Manabe I, Ha-shimoto H, Ohnishi Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Nagai R, Kadowaki T. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2006; 281: 26602-14.
- (40) Uno K, Takenaka K, Asada K, Ebihara A, Sa-saki K, Komuro T, Nagai R, Motomura N, Ono M, Takamoto S. Diagnosis of subacute cardiac rupture by contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19: 1401 e9-1401 e11.
- (41) Usui S, Yao A, Hatano M, Kohmoto O, Takaha-shi T, Nagai R, Kinugawa K. Upregulated neu-rohumoral factors are associated with left ven-tricular remodeling and poor prognosis in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2006; 70: 1208-15.
- (42) Yamamoto T, Sata M, Fukuda D, Takamoto S. The angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan attenuates graft vasculopathy. *J Surg Res.* 2006; 132: 62-8.
- (43) Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Okumura K, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, and Watanabe E, on behalf of the J-RHYTHM II Investigators. A randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs dihydropyridine ca antagonist for treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension: The J-RHYTHM II study design for investigation of upstream therapy for atrial fibrillation. *Circ J.* 2006; 70: 1318-21.
- (44) Yamazaki S, Miki K, Takayama T, Hasegawa K, Sata M, Midorikawa Y, Aburatani H, Makuuchi M. Hepatic gene induction in murine bone marrow

- after hepatectomy. *J Hepatol.* 2006; 44: 325-33.
- (45) Yamazaki T, Suzuki J-i, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto Y, Toyo-oka T, Omata M, Ohtomo K, Nagai R. Focalized contractile impairment at hypertrophied myocardium proven in consideration of wall stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2006; 47: 247-58.
- (46) Yamazaki T. Proposed new score to rate the strength of evidence and its application to large-scale clinical trials of angiotensin-receptor blockers. *Circ J.* 2006; 70: 1155-8.
- (47) Yamazaki T. The Japanese coronary artery disease study investigators current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study). *Circ J.* 2006; 70: 1256-62.
- (48) Yasuda Y, Fujita T, Miyagi Y, Kubota Y, Sato Y, Nakajima T, Bembien MG, Abe T. Electromyographic response of arm and chest muscle during bench press exercise with and without KAATSU. *Int J KAATSU Training Res.* 2006; 2: 15-18.
- (49) Yokoyama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, Nagai R. Myocardial glucose utilisation in type II diabetes mellitus patients treated with sulphonylurea drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33: 703-8.
- (50) Yoshioka M, Yuasa S, Matsumura K, Kimura K, Shiomi T, Kimura N, Shukunami C, Okada Y, Mukai M, Shin H, Yozu R, Sata M, Ogawa S, Hiraki Y, Fukuda K. Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angiogenesis. *Nat Med.* 2006; 12: 1151-9.

呼吸器内科学

教授

長瀬隆英

講師

大石展也、永田泰自

助手

幸山 正、出崎真志、大沼仁、山内康宏、田中 剛、奥平玲子、北川 洋

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、助手 7 名を含め約 50 名のスタッフが所属しています。このうち海外、国内他施設への研究・臨床出張者を除いた約 15 名で東京大学医学部附属病院における呼吸器疾患の診療に当たっています。

当科は、1998 年 4 月の診療科再編に伴って誕生した診療科です。発足以来、山本一彦教授が科長を兼任され、2003 年 6 月より長瀬隆英が呼吸器内科学教室を担当しています。

肺癌や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患の罹患患者数は、今後、飛躍的に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ます。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様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ます。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ます。

診 療

現在の診療体制ですが、病棟フロアとしては主に新入院棟 13 階を使用しています。疾患別症例数

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、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息などとなっています。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 など重篤な呼吸不全は、ICU と連携して人工呼吸管理を行い救命に務めています。また、10 年以上前から、呼吸器外科および放射線科と合同で院内呼吸器カンファレンスを開催し、問題症例の治療方針決定を行ってきましたが、本年度から開始された院内の各領域の Cancer Board においては、そのモデル的カンファレンスとして評価されました。その他、術前呼吸機能評価や術後肺合併症についても日常的にコンサルテーションを行っています。このように、呼吸器疾患に関する診療の充実が、当科の基盤であることは申し上げるまでもありません。

現在、呼吸器病学に対する注目度は急速に増大しつつあります。環境要因の悪化や人口高齢化などにより、呼吸器疾患は益々増加する傾向にあります。例えば死因統計上、原発性肺癌が悪性腫瘍の中で首位を占め、さらに増え続けており、克服すべき難治癌の代表となっています。肺炎・気管支炎は、3 大死因に次ぐ第 4 位を占めており、今後は慢性閉塞性肺疾患が死因の 5 位に上昇するこ

とが予想されています。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ます。これらの課題を克服するため、私たちは全力を尽す所存です。

＊2006年度の年間入院症例数：

1. 原発性肺癌	283
2. 呼吸器感染症	92
3. 間質性肺炎	35
4. 慢性閉塞性肺疾患	33
5. 気管支喘息	24

＊チャートラウンド及び回診を毎週火曜日午後行っています。

＊呼吸器内科スタッフに、呼吸器外科、放射線科診断部、放射線科治療部の先生方も参加されるカンファレンスを開催し、診断法や治療方針について集学的に話し合い、一人一人の患者様に応じた最良の診療が行われるように努力しております。

教 育

第4学年の系統講義では、呼吸器内科学の基本的事項の修得を目標とし、かつより効率よい授業をめざすため、腫瘍性疾患、胸膜・縦隔疾患は呼吸器外科で担当しています。成績の評価は記述形式の試験により行います。また、臨床診断学実習においては、呼吸器疾患の診断に必須の医療面接、身体的診察、血液ガス分析、呼吸機能検査、そして胸部レントゲン読影などについて、講義とケーススタディを組み合わせた実習を行っています。第5学年と6学年生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自然気胸をとり上げ、呼吸器外科と協力して、それぞれの疾患・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ます。

第5学年で行われる呼吸器内科臨床実習では、呼吸器疾患症例における問診法、身体所見のとり方、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体得するとともに、将来医師として診療にあたる際にとるべき態度やインフォームドコンセントの実際を学ぶことを目標としています。

第5学年終盤に行われるクリニカル・クラークシップでは、受け持ちの患者さんを決めて、呼吸器内科指導医・研修医とともに、診療チームの一員となり、臨床医に至る準備期間として共通到達学習目標を十分に達成できるように指導しています。また、症例提示・プレゼンテーションや自己学習型の問題解決を重視し、指導医は適切に問題点を見出させ解決するヒントを与えるようにしています。さらに、医師としての職業意識の体得、インフォームドコンセント、守秘義務・個人情報保護の原則を理解するように指導しています。

以上の実習がさらに充実したものとなるように、基幹病院の専門医の先生方にもご協力いただき、それぞれの病院でも指導をしていただいております。

研 究

肺癌、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、過敏性肺炎、間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎、呼吸器感染症などの疾患や急性肺障害、慢性呼吸不全などの病態を主な対象として、その病態解明と診断・治療法の開発にむけて、基礎的・臨床的研究を行っています。呼吸器外科との協力で切除肺癌組織を用いての遺伝子解析を行うという臨床に直結する研究や、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、

精力的に行われております。その成果は、日本呼吸器学会・日本癌学会など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ます。主な研究テーマは、以下の通りです。

気道平滑筋のイオンチャンネルの解析

呼吸器疾患の疾患感受性遺伝子の検索

慢性呼吸不全リハビリテーションにおける加圧トレーニングの効果

肺癌における DNA メチル化の解析と臨床応用

肺癌における EGF 受容体シグナル伝達とその治療的応用

siRNA ノックダウンベクターを用いた疾患分子機構の解明

びまん性汎細気管支炎や間質性肺疾患の疫学

ディーゼル排泄物などの大気汚染物質の呼吸器系への影響

呼吸器疾患における組織リモデリングのメカニズムの解明

気道上皮細胞、気道平滑筋、好酸球などにおけるケモカイン、サイトカイン、エイコサノイドの役割

特発性肺線維症発症の分子機構の解明

急性肺障害発症の分子機構の解明

遺伝子改変マウスを用いた疾患モデルの解析

なお、教室の長瀬は Respiriology の Associate Editor、American Journal of Physiology の Editorial Board Member として国際的にも活躍しております。

出版物等

- (1) Nakajima T, Kurano M, Iida H, Takano H, Oonuma H, Morita T, Meguro K, Sato Y, Nagata T, Kaatsu Training Group. Use and safety of KAATSU training: results of a national survey. *Int J KAATSU Training Res* 2006;2:5-13.
- (2) Ma J, Kishida S, Wang GQ, Meguro K, Imuta H, Oonuma H, Iida H, Jo T, Takano

H, Morita T, Nagai R, Nakajima T. Comparative effects of azelnidipine and other Ca^{2+} -channel blockers on the induction of inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:314-21.

- (3) Kishida S, Nakajima T, Ma J, Jo T, Imuta H, Oonuma H, Iida H, Takano H, Morita T, Nagai R. Amiodarone and N-Desethylamiodarone Enhance Endothelial Nitric Oxide Production in Human Endothelial Cells. *Int Heart J* 2006;47:85-93.
- (4) Saito A, Motomura N, Kakimi K, Ono M, Takai D, Sumida S, Takamoto S. Cryopreservation does not alter the allogenicity and development of vasculopathy in post-transplant rat aortas. *Cryobiology* 2006;52:251-60.
- (5) Lemièrre C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, Martin JG, Hamid Q. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: Eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J All Clin Immunol* 2006;118:1033-1039.
- (6) Kobayashi T, Liu X, Wen FQ, Kohyama T, Shen L, Wang XQ, Hashimoto M, Mao L, Togo S, Kawasaki S, Sugiura H, Kamio K, Rennard SI. Smad3 mediates TGF-beta1-induced collagen gel contraction by human lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:290-5.
- (7) Sugiura H, Liu X, Kobayashi T, Togo S, Ertl RF, Kawasaki S, Kamio K, Wang XQ, Mao L, Shen L, Hogaboam CM, Rennard SI. Reactive nitrogen species augment fibroblast-mediated collagen gel contraction, mediator production, and chemotaxis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:592-9.

- (8) Saito A, Nagayama N, Yagi O, Ohshima N, Tamura A, Nagai H, et al. Tuberculosis complicated with liver cirrhosis. *Kekkaku* 2006;81:457-65.
- (9) Okada SF, Nicholas RA, Kreda SM, Lazarowski ER, Boucher RC. Physiological regulation of ATP release at the apical surface of human airway epithelia. *J Biol Chem* 2006;281:22992-3002.
- (10) Fang Q, Liu X, Al-Mugotir M, Kobayashi T, Abe S, Kohyama T, Rennard SI. Thrombin and TNF- α /IL-1 β Synergistically Induce Fibroblast Mediated Collagen Gel Degradation. *Am J Respir Cell Mol Biol* Jul 2006;35:714-721.
- (11) Ito I, Laporte JD, Fiset PO, Asai K, Yamauchi Y, Martin JG, Hamid Q. Downregulation of a disintegrin and metalloproteinase 33 by IFN- α in human airway smooth muscle. *J All Clin Immunol* 2007 (in press).
- (12) Sugiura H, Liu X, Togo S, Kobayashi T, Shen L, Kawasaki S, Kamio K, Wang XQ, Mao LJ, Rennard SI. Prostaglandin E₂ protects human lung fibroblasts from cigarette smoke extract-induced apoptosis via EP₂ receptor activation. *J Cell Physiol* 2007 (in press).
- (13) Kamio K, Liu X, Sugiura H, Togo S, Kobayashi T, Kawasaki S, Wang XQ, Mao L, Ahn Y, Hogaboam C, Toews ML, Rennard SI. Prostacyclin Analogues Inhibit Fibroblast Contraction of Collagen Gels Through the cAMP-PKA Pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007 (in press).
- (14) Liu X, Das AM, Seideman J, Griswold D, Afuh CN, Kobayashi T, Abe S, Fang Q, Hashimoto M, Kim H, Wang X, Shen L, Kawasaki S, Rennard SI. The CC Chemokine Ligand 2 (CCL2) Mediates Fibroblast Survival Through Interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007 (in press).
- (15) Ogawa K, Saito A, Matsui H, Suzuki H, Ohtsuka S, Shimosato D, Morishita Y, Watabe T, Niwa H, Miyazono K. Activin-Nodal signaling is involved in propagation of mouse embryonic stem cells. *J Cell Sci* 2007 (in press).
- (16) Goto Y, Nagase T. Correspondence letter, 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2007 (in press).
- (17) Sano A, Kage H, Sugimoto K, Kitagawa H, Aki N, Goto A, Fukayama M, Nakajima J, Takamoto S, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N and Takai D. A second-generation profiling system for quantitative methylation analysis of multiple gene promoters: application to lung cancer. *Oncogene* 2007 (in press).
- (18) Sugimoto K, Kage H, Aki N, Sano A, Kitagawa H, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. The Induction of H3K9 Methylation by PIWIL4 at the p16Ink4a Locus. *Biochem and Biophys Res Commun* 2007 (in press).
- (19) Yamaguchi Y, Nagase T, Tomita T, Nakamura K, Fukuhara S, Amano T, Yamamoto H, Ide Y, Suzuki M, Teramoto S, Asano T, Kangawa K, Nakagata N, Ouchi Y, Kurihara H. Beta-defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007 (in press).
- (20) Yamamoto H, Nagase T, Shindo T, Teramoto S, Aoki-Nagase T, Yamaguchi Y, Yokomizo T, Nagai R, Kurihara H, Ouchi Y. Impaired innate adrenomedullin function deteriorates airway hyperresponsiveness in mice: possible roles of allergen-induced airway wall remodeling. *J Appl Physiol* 2007 (in press).
- (21) Aoki-Nagase T, Nagase T, Oh-hashii Y, Kurihara Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H,

-
- Nagata T, Kurihara H, Ouchi Y. Calcitonin gene-related peptide mediates acid-induced lung injury in mice. *Respirology* 2007 (in press).
- (22) Tanaka G, Sandford AJ, Burkett K, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, He JQ. Tumour necrosis factor and lymphotoxin A polymorphisms and lung function in smokers. *Eur Respir J* 2007 (in press).
- (23) Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Nagai H, Kurashima A, Nakata K, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K, Keicho N. Pulmonary Mycobacterium avium complex infection: Association with NRAMP1 polymorphisms. *Eur Respir J* 2007 (in press).
- (24) Nakajima T, Takano H, Kurano M, Iida H, Kubota N, Yasuda T, Kato M, Meguro K, Sato Y, Yamazaki Y, Kawashima S, Ohshima H, Tachibana S, Nagata T, Abe T, Ishii N, Morita T. Effects of KAATSU training on haemostasis in healthy subjects. *Int J KAATSU Training Res* 2007 (in press).

消化器内科学

教授

小俣政男

講師

吉田晴彦、椎名秀一朗、多田 稔

助手

金森 博（特任講師）、富谷 智明（特任講師）、光井 洋、加藤 直也、
真嶋 浩聡、浜村 啓介、山地 裕、東郷 剛一、赤沼 真夫、藤江 肇、
伊佐山 浩通、吉田 英雄、辻野 武、伊地知 秀明、五藤 忠、
藤城 光弘、笹平 直樹、平野 賢二、建石 良介

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

沿革と組織の概要

平成10（1998）年度に、消化器内科として発足し、現在肝胆膵及び消化管領域の診療、教育及び研究を行っている。平成19年4月現在の構成員は教授1、講師3、助教19、医員7、大学院生34、研究生および留学生など11名であり、その他に、多数の国内外出張者がいる。A棟11階北・南が消化器内科病床のコアとなっているが、現在ではB棟4階、5階への入院患者さんも数が多い。消化器内科の研究室は、他診療科と同様に、内科研究棟、第一研究棟などの各階に点在する形となっている。

診療

消化器内科の入院患者数は概ね80—100名、年間では延べ約2,300名である。平均在院日数は12日であり、一週間に約90名の入退院患者がある。外来患者数は月約5,000名である。月、水曜日午前に教授回診、各専門グループによる症例検討会は月曜夜に行われている。

疾患別入院患者数では肝細胞癌が最も多く、

2006年度は750名の入院があった。肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法を中心とする、経皮的局所療法は既に2,500症例を超えて、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施行例数の増加が顕著で、2006年度は延べ134名の入院があった。従来慢性肝疾患の進行度は肝生検によっていたが、最近ではFibroscanという超音波を利用して肝臓の固さを測る機械を導入したことにより、非侵襲的に検査できるようになった。ERCPは年間600例を超え、内視鏡的乳頭バルーン拡張術を用いた総胆管結石除去は既に1,200症例を超えており、これも世界最多の経験を有する。悪性胆道閉塞に対する金属ステント挿入（年間約60例）の経験も豊富で、Covered Metallic Stentの留置症例数は300例を超えており、やはり世界最多である。他にもESWLによる膵石除去、膵管ステントニング、EUS-FNA下の膵のう胞ドレナージなど胆膵疾患に対するIntervention治療が極めて盛んである。消化管に対しては、消化管悪性腫瘍に対するESD（Endoscopic Submucosal Dissection、内視

鏡の粘膜下層剥離術) (年間 180 例) に力を入れており, 早期胃癌にとどまらず食道、大腸の早期悪性腫瘍に対しても適応を広げている. 他にも食道静脈瘤の内視鏡的治療 (年間 50 例) などのインターベンションを行い. また, 以前は不可能であった全小腸の検査が可能となり, ダブルバルーン小腸内視鏡及びカプセル内視鏡を施行している. 当教室では特に、難治癌の治療に力を入れており, 上記の Interventional therapy (切らずに癌を治療する) と抗癌療法 (消化管癌: 年間 60 件, 膵・胆道癌: 年間 94 件) を組み合わせた治療を施行しており、国内外より多くの患者さんが紹介され来院している.

外来での検査数は、腹部超音波は年間 9,700 件, 上部消化管内視鏡は年間 5,200 件, 大腸内視鏡検査は年間約 3,000 件行われている. これにより一年間約 130 例の胃癌と 160 例の大腸癌が発現されている. その約 50%は内視鏡的切除術により治療されているが, 切除検体を用いた基礎的研究も積極的に行って, その成果を臨床へ還元することを目指している.

教 育

消化器内科は M2 の診断学と系統講義, M3 の臨床講義とベッドサイド教育とを担当している. ベッドサイド教育では, 学生は入院患者を実際に担当し, 種々の消化器系疾患について具体的に学ぶとともに約 3 時間かけ教授試問と同時に行われる抄読会において, 海外一流誌に掲載された消化器病関連論文を要約して紹介する.

卒後教育としては, 東京大学医学部病院内科研修医のローテーションに参加し, 前期研修を行っている. 現在消化器内科は数名の研修医を 1 ヶ月～6 ヶ月単位で受け入れており, 内科研修医の大多数が消化器内科の研修を受けている. 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, なるべく実技を身につけられるような研修を目指している. 学会発表の指導を, 特に重視しており, 日本内科学会, 日本消化器病学会の地方会などを中心に, 研修医に積極的に症例報告発表 (年 7-8 件) を指導している.

当科は, 東京大学大学院内科学専攻器官病態内科学消化器内科として多数の大学院生 (現在 50 名在籍) を受け入れている. 前期研修終了後, 消化器内科志望者は全国 30 以上の大学出身者より集まり, ほぼ全員が大学院に入学する場合が多い.

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. 基礎研究において, 分子生物学的手技の発展により, 方法論的には臓器別の垣根はほとんど消失しているが, これらの新しい方法論を種々の消化器臓器に適用することにより, さまざまなテーマの研究が可能である. 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および増殖に関する分子生物学的検討, 各種肝炎ウイルスの感染・増殖機序の解明, 肝再生ならびに線維化機序の解明, 胃酸分泌機構の研究, 胃悪性腫瘍の原因としての *Helicobacter pylori* 感染の検討およびその病原機構の解析などが挙げられる. 特に近年では, マイクロアレイを用いた mRNA 発現解析, 質量分析を用いたタンパク発現解析やレーザーマイクロダイセクションを用いた遺伝子解析など, 新しい方法論に基づいた臨床検体の解析を行い, 研究成果の臨床へ還元を目指した研究を行っている. また, 臨床研究では, 前述の極めて活発な臨床活動のデータを多数集積かつ分析し, エビデンス作りを行なっている. さらにランダム化比較対照試験として, 肝癌 RFA 治療後のインターフェロンによる肝癌再発抑止効果, 肝癌診断の CTA/CATP 検査の有用性, 大腸癌肝転移に対する RFA の有

用性の検証, また薬剤治験として, 進行肝臓に対する血管増殖阻害剤 TSU-68 の効果, インターフェロン/リバビリン併用療法時の貧血対策としてのエリスロポエチンの有用性, 膵臓癌に対するジェムシタビン/TS-1 併用化学療法, 膵臓癌/胆道癌に対する TS-1 化学療法, E R C P 後膵炎予防の為に新規薬剤についての検証など, 臨床試験のプロトコル作成から実施まで一連の流れを作って実施して, 治療効果の検証を行っている。

おわりに

東大病院消化器内科は, 「心のこもった技術と知識で、より良き医療」を実践するが最大の目標である。臨床研究も基礎研究もその為にあると考えている。

出版物等

- (1) Akamatsu M, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Tateishi R, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M. Sustained viral response prolonged survival of patients with C-viral hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 536-542. Sustained viral response prolonged survival of patients with C-viral hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 536-542.
- (2) Chang TT, Jia JD, Omata M, Yoon SK. New therapies for chronic hepatitis B infection. *Liver Int* 2006; 26: S30-S37.
- (3) Dharel N, Kato N, Muroyama R, Moriyama M, Shao RX, Kawabe T, Omata M. MDM2 promoter SNP309 is associated with the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4867-4871.
- (4) Enomoto S, Yahagi N, Fujishiro M, Oka M, Kakushima N, Iguchi M, Isayama H, Yanaoka K, Arii K, Tamai H, Shimizu Y, Ichinose M, Omata M. Hemosuccus pancreaticus: Clearly identified by timely duodenoscopy, multiplanar volume reformation of CT image and celiac angiography. *JAMJ* 2006; 49: 128-131.
- (5) Fujishima T, Ishikawa T, Shiratori Y, Kanda M, Tateishi R, Akamatsu M, Koike Y, Sato S, Obi S, Hamamura K, Teratani T, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Age-related comparison of the profiles of patients with Hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 913-918.
- (6) Fujishiro M, Oka M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Moriyama Y, Tateishi A, Ono S, Shimizu Y, Ichinose M, Miki K, Omata M. Correlation of serum pepsinogens and gross appearances combined with histology in early gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25: 207-212.
- (7) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Ichinose M, Omata M. En bloc resection of a large semicircular esophageal cancer by endoscopic submucosal dissection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 237-241.
- (8) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Ichinose M, Omata M. Successful endoscopic en bloc resection of a large laterally spreading tumor in the rectosigmoid junction by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 178-183.
- (9) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Successful nonsurgical management of perforation complicating endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2006; 38: 1001-1006.

-
- (10) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 : 688-694.
- (11) Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 63 : 243-249.
- (12) Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection for rectal epithelial neoplasia. *Endoscopy* 2006; 38: 493-497.
- (13) Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ichinose M, Omata M. Safety of argon plasma coagulation for hemostasis during endoscopic mucosal resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006 ; 16 : 137-140.
- (14) Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ichinose M, Omata M. Submucosal injection of normal saline may prevent tissue damage from argon plasma coagulation: an experimental study using resected porcine esophagus, stomach, and colon. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006 ; 16 : 307-311.
- (15) Fujiwara K, Yokosuka O, Komine F, Moriyama M, Kato N, Yoshida H, Tanaka N, Imazeki F, Shiratori Y, Arakawa Y, Omata M; for Tokyo Hepatitis Network. Twenty-four weeks of interferon alpha-2b in combination with ribavirin for Japanese hepatitis C patients: sufficient treatment period for patients with genotype 2 but not for patients with genotype 1. *Liver Int* 2006; 26 : 520-528.
- (16) Guleng B, Tateishi K, Ohta M, Asaoka Y, Jazag A, Lin LJ, Tanaka Y, Tada M, Seto M, Kanai F, Kawabe T, Omata M. Smoothed gene mutations found in digestive cancer have no aberrant Hedgehog signaling activity. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 1238-1239.
- (17) Hanajiri K, Maruyama T, Kaneko Y, Mitsui H, Watanabe S, Sata M, Nagai R, Kashima T, Shibahara J, Omata M, Matsumoto Y. Microbubble-induced increase in ablation of liver tumors by high-intensity focused ultrasound. *Hepatol Res* 2006; 36: 308-314.
- (18) Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, Matsubara S, Togawa O, Arizumi T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Isayama H, Tada M, Omata M. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J* 2006 ; 36 : 58-61.
- (19) Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Isayama H, Tada M, Omata M. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 367 : 181-184.
- (20) Hirata Y, Maeda S, Ohmae T, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. *Helicobacter pylori* induces

- IkappaB kinase alpha nuclear translocation and chemokine production in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2006; 74: 1452-1461.
- (21) Hirata Y, Ohmae T, Shibata W, Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. MyD88 and TNF receptor-associated factor 6 are critical signal transducers in helicobacter pylori-Infected human epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 3796-3803.
- (22) Ikai I, Takayasu K, Omata M, Okita K, Nakanuma Y, Matsuyama Y, Makuuchi M, Kojiro M, Ichida T, Arii S, Yamaoka Y; for the Liver Cancer Study Group of Japan. A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006; 41: 884-892.
- (23) Ikeda H, Nagashima K, Yanase M, Tomiya T, Arai M, Inoue Y, Tejima K, Nishikawa T, Watanabe N, Kitamura K, Isono T, Yahagi N, Noiri E, Inao M, Mochida S, Kume Y, Yatomi Y, Nakahara K, Omata M, Fujiwara K. The herbal medicine inchin-ko-to (TJ-135) induces apoptosis in cultured rat hepatic stellate cells. *Life Sci* 2006; 78: 2226-2233.
- (24) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Tsujino T, Sasahira N, Yamamoto N, Arizumi T, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Sasaki T, Hirano K, Toda N, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Omata M. Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1148-1153.
- (25) Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, Numabe A, Takagi M, Hayakawa H, Tabei F, Sugimoto T, Mise N, Omata M, Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOCHEMISTRY* 2006; 284: 175-182.
- (26) Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Kobayashi K, Tateishi A, Iguchi M, Imagawa A, Motoi T, Yahagi N, Omata M. Histopathologic characteristics of gastric ulcers created by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2006; 38: 412-415.
- (27) Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Omata M. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2006; 38: 991-995.
- (28) Kakushima N, Fujishiro M, Yahagi N, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. Helicobacter pylori status and the extent of gastric atrophy do not affect ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1586-1589.
- (29) Kakushima N, Yahagi N, Fujishiro M, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for tumors of the esophagogastric junction. *Endoscopy* 2006; 38: 170-174.
- (30) Kodashima S, Fujishiro M, Takubo K, Kammori M, Nomura S, Kakushima N, Muraki Y, Tateishi A, Kaminishi M, Omata M. Ex-vivo study of high-magnification chromoendoscopy in the gastrointestinal tract to determine the optimal staining conditions for endocytoscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 1115-1121.
- (31) Kodashima S, Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Ichinose M, Omata M. Endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasia: experience with the flex-knife (Review). *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69: 224-229.

-
- (32) Kodashima S, Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Omata M. Endoscopic submucosal dissection using flexknife. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 378-384.
- (33) Kondo Y, Yoshida H, Shiina S, Tateishi R, Teratani T, Omata M. Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 2006; 93: 1277-1282.
- (34) Locarnini S, Omata M. Molecular virology of hepatitis B virus and the development of antiviral drug resistance. *Liver Int* 2006; 26: S11-S22.
- (35) Muroyama R, Kato N, Yoshida H, Otsuka M, Moriyama M, Wang Y, Shao RX, Dharel N, Tanaka Y, Ohta M, Tateishi R, Shiina S, Tatsukawa M, Fukai K, Imazeki F, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M. Nucleotide change of codon 38 in the X gene of hepatitis B virus genotype C is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 805-812.
- (36) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, Tateishi R, Teratani T, Shiina S, Omata M. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; 106: 1990-1997.
- (37) Ogura M, Yamaji Y, Hikiba Y, Maeda S, Matsumura M, Okano K, Sassa R, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Gastric cancer among peptic ulcer patients: Retrospective, long-term follow-up. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 811-814.
- (38) Shibata W, Hirata Y, Maeda S, Ogura K, Ohmae T, Yanai A, Mitsuno Y, Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. CagA protein secreted by the intact type IV secretion system leads to gastric epithelial inflammation in the Mongolian gerbil model. *J Pathol* 2006; 210: 306-314.
- (39) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tateishi K, Isayama H, Toda N, Yoshida H, Omata M. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265-1270.
- (40) Takayasu K, Ariei S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y; Liver Cancer Study Group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469.
- (41) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Fujiwara K, Omata M; Fulminant Hepatitis Study Group of Japan. Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 359-364.
- (42) Tanaka Y, Kanai F, Ichimura T, Tateishi K, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Imamura J, Ikenoue T, Ijichi H, Kawabe T, Isobe T, Omata M. The hepatitis B virus X protein enhances AP-1 activation through interaction with Jab1. *Oncogene* 2006; 25: 633-642.
- (43) Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Ikenoue T, Tateishi K, Obi S, Kawabe T, Yokosuka O, Omata M. Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Oncogene* 2006; 25: 2950-2952.
- (44) Tateishi K, Ohta M, Guleng B, Kanai F, Tanaka Y, Asaoka Y, Jazag A, Imamura J, Imamura T, Ijichi H, Ikenoue T, Kawakami T, Fukushima Y, Washida M,

- Sata M, Miyagishi M, Taira K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. TRAIL-induced cell death cooperates with IFN-gamma activation in the graft-versus-tumor effect against colon tumors. *Int J Cancer* 2006; 118: 2237-2246.
- (45) Tateishi K, Ohta M, Kanai F, Guleng B, Tanaka Y, Asaoka Y, Tada M, Seto M, Jazag A, Lianjie L, Okamoto M, Isayama H, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Dysregulated expression of stem cell factor Bmi1 in precancerous lesions of the gastrointestinal tract. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6960-6966.
- (46) Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, Yoshida H, Akamatsu M, Kawabe T, Omata M. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006; 44: 1518-1527.
- (47) Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006; 43: 1101-1108.
- (48) Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Yamashiki N, Tada M, Yoshida H, Kokudo N, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 : 2230-2236.
- (49) Wang Y, Kato N, Jazag A, Dharel N, Otsuka M, Taniguchi H, Kawabe T, Omata M. Hepatitis C virus core protein is a potent inhibitor of RNA silencing-based antiviral response. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 883-892.
- (50) Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M, Ikenoue T, Kato J, Togo G, Matsumura M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 73-78.
- (51) Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Omata M. Right-side shift of colorectal adenomas with aging. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 453-458.
- (52) Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Hiki N, Kaminishi M, Kurosaka H, Omata M. Efficacy of peppermint oil as an antispasmodic during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1394-1398.
- (53) Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Hiki N, Kaminishi M, Kurosaka H, Omata M. Efficacy of peppermint oil as an antispasmodic during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1394-1398.
- (54) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Nojiri K, Omata M, Makuuchi M. Selection of liver-transplant candidates for adult-to-adult living donor liver transplantation as the only surgical option for end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2006; 12: 1077-1083.
- (55) Yamashita H, Nakagawa K, Shiraishi K, Tago M, Igaki H, Nakamura N, Sasano N, Shiina S, Omata M, Ohtomo K. External beam radiotherapy to treat intra- and extra-hepatic dissemination of hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *J*

-
- Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 1555-1560.
- (56) Yamazaki T, Suzuki J, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto Y, Toyo-Oka T, Omata M, Ohtomo K, Nagai R. Focalized contractile impairment at hypertrophied myocardium proven in consideration of wall stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. INTERNATIONAL HEART JOURNAL 2006; 47: 247-258.
- (57) Yoshida H, Shiratori Y, Omata M. Step-wise progression of fibrosis toward hepatocellular carcinoma and its resolution. In:Schinazi RF, Schiff ER, eds. Framing the Knowledge of Therapeutics for Viral Hepatitis. Georgia:IHL Press. 2006: 29-40.
- (58) Yoshikumi Y, Mashima H, Suzuki J, Yamaji Y, Okamoto M, Ogura K, Kawabe T, Omata M. A case of rectal Dieulafoy's ulcer and successful endoscopic band ligation. Can J Gastroenterol 2006; 20: 287-290.

腎臓学・内分泌病態学

教授

藤田敏郎

助教授

岡崎具樹、安東克之、菱川慶一、要伸也、後藤田貴也

講師

福本誠二、関常司、野入英世、藤乗嗣泰

特任講師

飯利太郎、高野幸路、南学正臣

助手

鈴木越、高橋克敏、一色政志、大庭成喜、丸茂丈史、長瀬美樹、柴垣有吾、
榎田紀子、平橋淳一、堀雄一、山田秀臣、和田健彦、石橋由孝

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~kid-endo/top.html>

組織の概要

腎臓・内分泌内科学教室の構成員は教授1、助教授5、講師4、特任講師3、助手13、医員2、大学院生など38名である。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。各専門グループはそれぞれの視点・研究手法を駆使しており、この多様性が当科の診療研究教育活動に広がり、と深さを与えている。また、血液浄化療法部とは共同して腎不全に対する透析療法などを行っている。

診療

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

入院は、入院棟A12階北に固有床として18

床があり、入院棟Bと併せて、常時25~30名程度の入院患者の診療を行っている。入院患者の内訳は、糸球体腎炎、ネフローゼ、高血圧（内分泌性も含む）、保存期腎不全、糖尿病性腎症、透析導入患者、血管炎・膠原病による腎障害患者、急速進行性糸球体腎炎、急性腎不全、間脳下垂体疾患、副腎疾患、甲状腺疾患、副甲状腺疾患など多岐に渡っている。回診は藤田教授により、毎週火曜日午前9時半から行われ、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・内分泌疾患患者に対しても医員・指導医が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。問題症例については、毎週火曜日夕の症例検討会において関連領域の専門家を招くなどしてさらに深く検討を行い、診断・治療方針を決定する。

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。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不全、慢性腎不全急性増悪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、平成 14 年から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、副甲状腺腫瘍などに対しては、脳神経外科・泌尿器科・乳腺内分泌外科などと緊密な連係をとりつつ診療に当たっている。

教 育

卒前教育として、内科診断学、内科系統講義、内科臨床講義とBSLを分担して行っている。講義内容は腎臓病学、内分泌学および高血圧である。BSL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。平成 14 年から開始されたクリニカルクラークシップでは、それぞれの学生を専属の指導教官チームに割り当てて充実したきめこまかい指導を行っている。

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、それぞれ 6 名前後の研修医を受け入れている。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手がチームを組んで責任をもって指導をおこなっている。また、腎臓・内分泌の基礎から臨床の実際までをカバーするレクチャーを定期的に行っている。毎週木曜日は、腎臓・内分泌内科のみ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、胸部外科、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室のカンファランスを行っている。

毎週火曜日夕の症例検討会は、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. 腎障害進展の分子機構の解明（特に高血圧、糸球体高血圧との関連）。
2. 上皮細胞における Na/H antiporter の作用機序。
3. 内皮由来血管作動物質の病態生理的役割に関する研究。
4. 内因性ジギタリス様物質精製、同定と高血圧における役割。
5. Ca チャンネルと Na/Ca 交換系の高血圧における役割。
6. プロスタグランディン、エンドセリンなどの血管平滑筋細胞増殖作用の解明。
7. 微小循環から見た実験的腎糸球体疾患発症・進展の機序（マイクロバンクチャー法、超微形態）。
8. 近位尿細管 Na/HCO₃ 共輸送体の性質と高血圧の関連の解明。
9. 進行性腎障害における尿細管間質線維化の原因の分子機構の解明。
10. 糸球体内皮の腎障害における役割（HUS, TTP の病態を中心に）。
11. 進行性腎障害における補体制御蛋白の役割の

分子細胞学的解明。

12. 糸球体メサンギウム細胞に特異的に発現する蛋白質の生理的、病態的役割の検討。

13. 進行性腎障害における糸球体上皮障害機構の細胞生物学的解明。

14. 移植時などの腎の虚血再灌流モデルにおける腎障害機構の解明（ロイコトリエンを中心に）。

15. 進行性腎障害における細胞浸潤の分子生物学的解明。

16. 腎障害時の線維化における線維化促進蛋白の発現調節。

17. 容量負荷時における各種ホルモンの関与および動態の解明。

18. 各種ストレス（物理刺激、脂質、酸化、低酸素）の腎障害進展における役割の分子細胞学的検討。

19. 糸球体構成細胞の相互作用に関する研究。

（内分泌）

1. 血管構成細胞におけるシグナル伝達機構。

2. 新たな血管作動物質の分子生物学的研究。

3. 食塩感受性高血圧の原因遺伝子の探究。

4. カルシウム・リン代謝異常症の病因に関する研究。

5. 骨代謝に関わる細胞の分化・機能の制御機構に関する研究。

6. 悪性腫瘍にともなう骨病変の病因に関する研究。

7. 下垂体ホルモン分泌制御機構に関する研究。

8. 細胞外カルシウムおよび浸透圧による遺伝子転写調節機構。

9. 甲状腺細胞増殖に関する研究。

10. 副腎細胞における各種サイトカインによるホルモン分泌細胞調節機構の解明。

11. G蛋白質／G蛋白質共役受容体によるシグナル伝達機構と疾患の分子メカニズムの解析。

12. G蛋白質共役受容体を標的とする新しい薬物・制御法のデザイン。

13. メタボリックシンドロームにおけるシグナル・遺伝子異常の解析。

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

出版物等

(1) Ando K, Fujita T. Control of morning blood pressure: The best preventive strategy against stroke. *Hypertens Res* 2006;29:555-556.

(2) Doi K, Okamoto K, Negishi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Toda A, Yokomizo T, Kita Y, Kihara Y, Ishii S, Shimizu T, Noiri E. Attenuation of folic acid-induced renal inflammatory injury in platelet-activating factor receptor-deficient mice. *Am J Pathol* 2006;168:1413-1424.

(3) Doi K, Noiri E, Nakao A, Fujita T, Kobayashi S, Tokunaga K. Functional polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene are associated with development of end-stage renal disease in males. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:823-830.

(4) Dominguez JH, Wu P, Hawes JW, Deeg M, Walsh J, Packer SC, Nagase M, Temm C, Goss E, Peterson R. Renal injury similarities and differences in male and female rats with the metabolic syndrome. *Kidney Int* 2006;69:1969-1976.

(5) Hishikawa K, Fujita T. Stem cells and kidney disease. *Hypertens Res* 2006;29:745-749.

(6) Katevatin P, Miyata T, Inagi R, Tanaka T, Sassa R, Ingelfinger JR, Fujita T, Nangaku M. High glucose blunts VEGF response to hypoxia via the oxidative stress-regulated HIF-HRE pathway. *J Am Soc Nephrol*, 2006;17:1405-1413.

- (7) Marumo T, Uchimura H, Hayashi M, Hishikawa K, Fujita T. Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation. *Hypertension* 2006;48:490-496.
- (8) Matsui H, Shimosawa T, Uetake Y, Wang H, Ogura S, Kaneko T, Liu J, Ando K, Fujita T. Protective effect of potassium against the hypertensive cardiac dysfunction. *Hypertension*. 2006;48:225-231.
- (9) Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006;47:1084-1093.
- (10) Nagase M, Yoshida S, Shibata S, Nagase T, Gotoda T, Ando K, Fujita T: Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3438-3446.
- (11) Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury. A final common pathway to end stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-25.
- (12) Nishi H, Hanafusa N, Kondo Y, Nangaku M, Sugawara Y, Makuuchi M, Noiri E, Fujita T. Clinical outcome of thrombotic microangiopathy after living-donor liver transplantation treated with plasma exchange therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:811-819.
- (13) Ohse T, Inagi R, Tanaka T, Ota T, Miyata T, Kojima I, Ingelfinger JR, Ogawa S, Fujita T, Nangaku M. Albumin induces endoplasmic reticulum (ER) stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006;70:1447-1455.
- (14) Okamoto K, Kobayashi S, Noiri E. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1877.
- (15) Sekine N, Takano K, Kimata-Hayashi N, Kadowaki T, Fujita T. Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G-protein-coupled mechanism. *Am J Physiol* 2006;291:E9-E14.
- (16) Shibata S, Nagase M, Fujita T. Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:754-764.
- (17) Shimizu H, Ishibashi Y, Kumagai T, Kawarazaki H, Kawarazaki W, Kaname S, Fujita T. Successful reinstitution of peritoneal dialysis after gastric resection: a case report. *Perit Dial Int* 2006;26:509-510.
- (18) Shimizu M, Ishibashi Y, Taki F, Shimizu H, Hirahara I, Kaname S, Fujita T. ETB receptor blocker inhibits high glucose-induced fibronectin synthesis in HPMC. *Perit Dial Int* 2006;26:393-401.
- (19) Shimosawa T. Mechanical stress and humoral factors linked to the induction of oxidative stress. *Hypertens Res* 2006;29:643-644.
- (20) Shirakabe K, Priori G, Yamada H, Ando H, Horita H, Fujita T, Fujimoto I, Mizutani A, Seki G, Mikoshiba K. IRBIT, an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-binding protein, specifically binds to and activates pancreas-type Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter 1 (pNBC1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9542-9547.
- (21) Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, Kangawa K, Kitamura T, Nagai R, Hirata Y. Ghrelin improves renal function

- in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:113-121.
- (22) Tojo A, Onozato ML, Fujita T. Repeated subileus due to angioedema during renin-angiotensin system blockade. *Am J Med Sci* 2006;332:36-38.
- (23) Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770-774.
- (24) Yamamoto K, Sokabe T, Matsumoto T, Yoshimura K, Shibata M, Ohura N, Fukuda T, Sato T, Sekine K, Kato S, Isshiki M, Fujita T, Kobayashi M, Kawamura K, Masuda H, Kamiya A, Ando J. Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice. *Nat Med* 2006;12:133-137.
- (25) Yasufuku-Takano J, Takano K, Morita K, Takakura K, Teramoto A, Fujita T. Does the prevalence of gsp mutations in GH-secreting adenomas differ geographically or racially? - Prevalence of gsp mutations in Japanese patients revisited. *Clin Endocrinol* 2006;64:91-96.

(計 61 論文)

代謝・栄養病態学

教授

門脇 孝

講師

金子義保、戸辺一之

助手

塚本和久、大須賀淳一、大橋健、原一雄、原眞純、迫田秀之、藤城緑、大杉満

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、そして現教授は門脇孝である。現在の構成員は上記スタッフに加え、医員 3、大学院生 25、その他であり、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、総合研修センター講師 1（関根信夫）、医療安全対策センター特任講師 1（原田賢治）、COE 特任助教授 1（植木浩二郎）、統合的分子代謝疾患科学寄附講座特任助教授 1（山内敏正）、特任助手 1（窪田直人）、クリニカルバイオインフォマティクス特任助手 1（矢作直也）も診療、教育、研究に携わっている。病棟は入院棟 A12 階北及び B4 階を中心としている。

診療

糖尿病、高脂血症、肥満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、神経障害など）の診療を行っている。病態の背景にある偏った生活習慣に対

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が、糖尿病・代謝内科が開設されてからは、入院患者数も増加している。外来診療は糖尿病・代謝内科外来を毎日午前・午後、それぞれ 3～8 ブース行い、外来受診者数は 1 日平均約 170 人であり、4000 人を超える患者を管理している。栄養指導、外来糖尿病教室、ベストウェイト教室など患者教育にも配慮している。

入院診療では入院棟 12F 北を腎臓・内分泌、循環器各内科と共に固有床を運営し、また、B4 階にも多数の患者が入院している。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。総合内科管理医 1 名、主治医 4 名、担当医 5 名を（常時）配置し、さらに他科からの依頼に対応するコンサルトチーム管理医 1 名、主治医 2 名、担当医 4 名を置く体制で、基準病床割り当ては 35 床である。稼働率は良好で今年度の年間入院患者数は 666 人であった。診療方針としては、患者の全身に眼を向け、病態生理を総合的に深く理解し、最新の治療の進歩を取り入れた、患者さんにベストの医療をめざしてい

る。具体的には、月曜日から金曜日まで連日開催されている入院糖尿病教室による患者教育、食事療法や運動療法の指導、自己血糖測定指導、服薬・インスリン自己注射の指導、低血糖に対する対処法などきめ細かな患者指導を行っている。同時に、糖尿病性昏睡をはじめとする急性の代謝失調に対して迅速な対応を行っている。また、併発する合併症により循環器、腎臓、感染症、神経内科、眼科などへ入院する例も多く、これらの診療科との協力により患者の全身に責任を持った体制を構築している。検査部・薬剤部・栄養科と連携を図り、病棟検査技師、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・代謝専門医による往診を毎日行っている。

教 育

医学部学生に対して他の内科学教室と分担し、臨床診断学実習、内科系統講義、統合臨床講義、臨床実習を行っている。臨床診断学実習では診断の基本的な手技から指導し、系統講義では糖尿病など代謝学の基礎的事項を、統合臨床講義では実際の症例をもとに代謝疾患の講義をしている。臨床実習においては、助手が中心となって、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実習指導を行っている。クリニカルクラシックでは診療参加型の臨床実習を行っている。

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・グラウンドカンファランスによる専門教育も行っている。また研修医が日本内科学会などの地方会で症例報告を行うよう指導している。

研 究

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

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

各臓器でのインスリンの情報伝達経路とインスリン分泌機構の解明、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。特にアディポネクチンや MCP-1 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、および膵β細胞の増殖期機構などについて精力的に研究を行っており、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) 糖尿病、インスリン抵抗性における糖輸送機構の解析

インスリン刺激や筋収縮時における糖輸送機構を、分子生物学的手法を用いて解析している。また、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。

3) 動脈硬化症及び脂質代謝

動脈硬化症の発症・進展に関与する代謝学的な危険因子の意義について研究している。特に、脂質の蓄積に関与する遺伝子と肥満、脂肪肝、糖尿病、高脂血症、動脈硬化症の病態生理の関連について、分子生物学や発生工学などの手法を用いて調べている。

また、脂質代謝・動脈硬化症に関与する小腸・肝臓における脂質のトランスポーターや抗酸化

に關与する遺伝子、あるいはアポタンパクの役割について、動物モデル・遺伝子工学的手法を用いて研究を行っている。現在は特に脂質の吸収・排泄に關わる遺伝子およびアポタンパク M の機能解明を行っている。

出版物等

- (1) Asano T, Sakosda H, Fujishiro M, Anai M, Kushiyama A, Horike N, Kamata H, Ogihara T, Kurihara H, Uchijima Y. Physiological significance of resistin and resistin-like molecules in the inflammatory process and insulin resistance. *Current Diabetes Reviews* 2: 449-454, 2006
- (2) Baumgartl J, Baudler S, Scherner M, Babaev V, Makowski L, Suttles J, McDuffie M, Tobe K, Kadowaki T, Fazio S, Kahn CR, Hotamisligil GS, Krone W, Linton M, Bruning JC. Myeloid lineage cell-restricted insulin resistance protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerosis. *Cell Metab* 3:247-256, 2006
- (3) Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T. A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases. *Clin Chim Acta* 372:47-53, 2006
- (4) Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Tobe K, Nagai R, Kadowaki T. Hepatocyte nuclear factor-4alpha P2 promoter haplotypes are associated with type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 55:1260-1264, 2006
- (5) Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29:1357-1362, 2006
- (6) Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, Kadowaki T. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 29:1123-1124, 2006
- (7) Hara M, Iso-O N, Satoh H, Noto H, Togo M, Ishibashi S, Kimura S, Kadowaki T, Hashimoto Y, Tsukamoto K. Differential effects of apolipoprotein E isoforms on lipolysis of very low-density lipoprotein triglycerides. *Metabolism* 55:1129-1134, 2006
- (8) Hashimoto H, Arai T, Takeguchi A, Hioki K, Ohnishi Y, Kawai K, Ito M, Suzuki R, Yamauchi T, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Tobe K, Kadowaki T, Tamaoki N, Kosaka K. Ontogenetic characteristics of enzyme activities and plasma metabolites in C57BL/6J:Jcl mice deficient in insulin receptor substrate 2. *Comp Med* 56:176-187, 2006
- (9) He Z, Opland DM, Way KJ, Ueki K, Bodyak N, Kang PM, Izumo S, Kulkarni RN, Wang B, Liao R, Kahn CR, King GL. Regulation of vascular endothelial growth factor expression and vascularization in the myocardium by insulin receptor and PI3K/Akt pathways in insulin resistance and ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:787-793, 2006
- (10) Horikoshi M, Hara K, Ohashi J, Miyake K, Tokunaga K, Ito C, Kasuga M, Nagai R, Kadowaki T. A polymorphism in the AMPKalpha2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 55:919-923, 2006
- (11) Iso-O N, Noto H, Hara M, Togo M, Karasawa K, Ohashi N, Noiri E,

- Hashimoto Y, Kadowaki T, Kimura S, Watanabe T, Tsukamoto K. Adenovirus-mediated gene transfer and lipoprotein-mediated protein delivery of plasma PAF-AH ameliorates proteinuria in rat model of glomerulosclerosis. *Mol Ther* 13:118-126, 2006
- (12) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116:1784-1792, 2006
- (13) Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, Ohtsuka-Kowatari N, Kumagai K, Sakamoto K, Kobayashi M, Yamauchi T, Ueki K, Oishi Y, Nishimura S, Manabe I, Hashimoto H, Ohnishi Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Nagai R, Kadowaki T. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 281:26602-26614, 2006
- (14) Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H, Yano W, Ogata H, Tokuyama K, Takamoto I, Mineyama T, Ishikawa M, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Ueki K, Tobe K, Noda T, Nagai R, Kadowaki T. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 281:8748-8755, 2006
- (15) Kubota N, Yamauchi T, Tobe K, Kadowaki T. Adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways in insulin sensitizing and anti-diabetic actions of thiazolidinediones. *Diabetes* 55:32-38, 2006
- (16) Leiter L, Betteridge D, Chacra A, Chait A, Ferraninini E, Haffner S, Kadowaki T, Tuomilehto J, Zimmet P, Newman C, Hey-Hadavi J, Walkinshaw C. on behalf of the Audit Study Steering Committee : Audit study. Evidence of global undertreatment of dyslipidaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Achieving Best Practice* 6:31-40, 2006
- (17) Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, Grimaldi PA, Kadowaki T, Lazar MA, O'Rahilly S, Palmer CN, Plutzky J, Reddy JK, Spiegelman BM, Staels B, Wahli W. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 58:726-741, 2006
- (18) Muranaka K, Yanagi Y, Tamaki Y, Usui T, Kubota N, Iriyama A, Terauchi Y, Kadowaki T, Araie M. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligand on blood-retinal barrier in a streptozotocin-induced diabetic model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4547-4552, 2006
- (19) Naruse K, Rask-Madsen C, Takahara N, Ha SW, Suzuma K, Way KJ, Jacobs JR, Clermont AC, Ueki K, Ohshiro Y, Zhang J, Goldfine AB, King GL. Activation of vascular protein kinase C-beta inhibits Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity-associated insulin resistance. *Diabetes* 55:691-698, 2006
- (20) Nomura S, Nakajima A, Ishimine S, Matsuhashi N, Kadowaki T, Kaminishi M. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor in histologically different human gastric cancer tissues. *J Exp Clin Cancer Res* 25:443-448, 2006
- (21) Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, Tajima M, Sekiya M, Okazaki S, Yahagi N, Ohashi K, Tsukamoto K, Amemiya-Kudo M, Matsuzaka T, Shimano H, Yamada N,

- Aoki J, Morikawa R, Takanezawa Y, Arai H, Nagai R, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S. Identification of a novel member of the carboxylesterase family that hydrolyzes triacylglycerol: a potential role in adipocyte lipolysis. *Diabetes* 55:2091-2097, 2006
- (22) Okazaki H, Tazoe F, Okazaki S, Isoo N, Tsukamoto K, Sekiya M, Yahagi N, Iizuka Y, Ohashi K, Kitamine T, Tozawa R, Inaba T, Yagyu H, Okazaki M, Shimano H, Shibata N, Arai H, Nagai RZ, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S. Increased cholesterol biosynthesis and hypercholesterolemia in mice overexpressing squalene synthase in the liver. *J Lipid Res* 47:1950-1958, 2006
- (23) Sakakibara S, Yamauchi T, Oshima Y, Tsukamoto Y, Kadowaki T. Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-A(y) mice. *Biochem Biophys Res Commun* 344:597-604, 2006
- (24) Sekine N, Takano K, Kimata-Hayashi N, Kadowaki T, Fujita T. Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G protein-coupled mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E9-E14, 2006
- (25) Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 99:196-208, 2006
- (26) Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, Kangawa K, Kitamura T, Nagai R, Hirata Y. Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 17:113-121, 2006
- (27) Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, Yano T, Kadowaki T, Taketani Y. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 147:3203-3210, 2006
- (28) Taniguchi CM, Tran TT, Kondo T, Luo J, Ueki K, Cantley LC, Kahn CR. Phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit p85alpha suppresses insulin action via positive regulation of PTEN. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12093-12097, 2006
- (29) Ueki K, Okada T, Hu J, Liew CW, Assmann A, Dahlgren GM, Peters JL, Shackman JG, Zhang M, Artner I, Satin LS, Stein R, Holzenberger M, Kennedy RT, Kahn CR, Kulkarni RN. Total insulin and IGF-I resistance in pancreatic beta cells causes overt diabetes. *Nat Genet* 38:583-588, 2006
- (30) Viana AY, Sakoda H, Anai M, Fujishiro M, Ono H, Kushiyaama A, Fukushima Y, Sato Y, Oshida Y, Uchijima Y, Kurihara H, Asano T. Role of hepatic AMPK activation in glucose metabolism and dexamethasone-induced regulation of AMPK expression. *Diabetes Res Clin Pract*. 73:135-142, 2006
- (31) Wada K, Nakajima A, Katayama K, Kudo C, Shibuya A, Kubota N, Terauchi Y, Tachibana M, Miyoshi H, Kamisaki Y, Mayumi T, Kadowaki T, Blumberg RS. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated regulation of neural stem cell proliferation and differentiation. *J Biol Chem* 281:12673-12681, 2006
- (32) Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12:73-74, 2006
- (33) Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y,

Takeda J, Sanke T, Furuta H, Nanjo K, Mori H, Kasuga M, Hara K, Kadowaki T, Tanizawa Y, Oka Y, Iwami Y, Ohgawara H, Yamada Y, Seino Y, Yano H, Cox NJ, Seino S. Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects. *Diabetes* 55:2379-2386, 2006

血液・腫瘍病態学

教授

黒川峰夫

講師

本倉徹、神田善伸

特任講師（病院）

半下石明

助手

伊豆津宏二、浅井隆司、渡辺卓郎、佐藤博之、高橋強志

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

沿革と組織の概要

血液・腫瘍内科は血液疾患の外来・入院診療を行うとともに、学部教育と血液・腫瘍病態学専攻の大学院教育、さらに血液・腫瘍疾患克服のためのさまざまな研究を行っています。血液・腫瘍内科に所属する教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、助手 5、医員・大学院生約 25 で、他の部・講座に所属するスタッフや海外留学中の者を含めると、現在約 50 名が教室に在籍しています。

診 療

血液・腫瘍内科は東大病院の総合内科に参加しており、病棟フロアはおもに入院棟Aの 14 階北と 5 階北で、入院患者数は約 50～70 人です。週 3 回のモーニングカンファランス、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。また主要な疾患ごとのグループカンファランスを週 1 回行い、1 例ずつ掘り下げた検討を行います。また特徴的な症例を詳細に検討するクリニカルカン

ファランスを月 1 回開催するとともに、移植症例の検討を行う移植カンファランスに参加しています。

外来では毎日午前午後 3 ブースずつを担当し、のべ患者数は年間約 13,000 人です。外来診療でも上級医を交えた症例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、骨髄増殖性疾患、さらに造血不全疾患、免疫機序による造血障害など、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、フローサイトメトリーを用いた腫瘍細胞の同定や、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。治療法も多彩で、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治療を組み立てています。とくに無菌治療部と連携して、自家造血幹

細胞移植併用大量化学療法や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めざしています。また倫理委員会の承認を得て、脾癌に対する移植治療や HLA 不一致移植など、研究的な医療にも取り組んでいます。

教 育

学部学生を対象に系統講義、臨床統合講義、血液診断学実習とベッドサイドラーニング (BSL) 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。BSL では、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、助手によるマン・ツー・マン方式の指導を行っています。

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、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。

- ・造血器腫瘍発症の分子機構
- ・造血器腫瘍におけるゲノム・遺伝子異常
- ・造血幹細胞の維持・分化機構
- ・白血病幹細胞の生成機構
- ・造血細胞の体外増幅と造血再生医療
- ・腫瘍免疫・移植免疫

出版物等

- (1) Takahashi T, Dejbakhsh-Jones S, Strober S. Expression of CD161 (NKR-P1A) defines subsets of human CD4 and CD8 T cells with different functional activities. *J Immunol.* 2006 Jan 1;176(1):211-6.
- (2) Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo K, Ban N, Yamakawa S, Nakagawa S, Chiba S. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Mar;37(6):583-7.
- (3) Komeno Y, Kanda Y, Hamaki T, Mitani K, Iijima K, Ueyama J, Yoshihara S, Yuji K, Kim SW, Ando T, Kami M, Yamamoto E, Hiruma K, Mori S, Hirai H, Sakamaki H; Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. A randomized controlled trial to compare once- versus twice-daily filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells from healthy donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Apr;12(4):408-13.
- (4) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Watanabe T, Shoda E, Motokura T, Kurokawa M, Chiba S. Pharmacokinetics of ganciclovir in haematopoietic stem cell transplantation recipients with or without renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 2006 May;57(5):1004-7.
- (5) Hosoya N, Sanada M, Nannya Y, Nakazaki K, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Genomewide screening of DNA copy number changes in chronic myelogenous leukemia with the use of high-resolution array-based comparative genomic

- hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 May;45(5):482-94.
- (6) Sato H, Nakamura Y, Motokura T. Differential 14-3-3 sigma DNA methylation and expression in c-myc- and activated H-ras-transformed cells under r- and K-selection. *Cancer Lett*. 2006 May 8;236(1):105-14.
- (7) Seo S, Ichikawa M, Kurokawa M. Structure and function of cas-L and integrin-mediated signaling. *Crit Rev Immunol*. 2006;26(5):391-406.
- (8) Kusama M, Kubota T, Matsukura Y, Matsuno K, Ogawa S, Kanda Y, Iga T. Influence of glutathione S-transferase A1 polymorphism on the pharmacokinetics of busulfan. *Clin Chim Acta*. 2006 Jun;368(1-2):93-8.
- (9) Masuda S. The molecular mechanism of Notch-induced transformation and the therapeutic potential of its inhibitor Rinsho Ketsueki. 2006 Jul;47(7):557-63.
- (10) Kurokawa M. AML1/Runx1 as a versatile regulator of hematopoiesis: regulation of its function and a role in adult hematopoiesis. *Int J Hematol*. 2006 Aug;84(2):136-42.
- (11) Yamashita H, Izutsu K, Nakamura N, Shiraishi K, Chiba S, Kurokawa M, Tago M, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K. Treatment results of chemoradiation therapy for localized aggressive lymphomas: A retrospective 20-year study. *Ann Hematol*. 2006 Aug;85(8):523-9.
- (12) Haraguchi K, Takahashi T, Nakahara F, Matsumoto A, Kurokawa M, Ogawa S, Oda H, Hirai H, Chiba S. CD1d expression level in tumor cells is an important determinant for anti-tumor immunity by natural killer T cells. *Leuk Lymphoma*. 2006 Oct;47(10):2218-23.
- (13) Nakagawa M, Ichikawa M, Kumano K, Goyama S, Kawazu M, Asai T, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. AML1/Runx1 rescues Notch1-null mutation-induced deficiency of para-aortic splanchnopleural hematopoiesis. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3329-34.
- (14) Oshima K, Kanda Y, Nakahara F, Shoda E, Suzuki T, Imai Y, Watanabe T, Asai T, Izutsu K, Ogawa S, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Pharmacokinetics of alemtuzumab after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab with or without CD52-positive malignancies. *Am J Hematol*. 2006 Nov;81(11):875-9.
- (15) Suzuki T, Yokoyama Y, Kumano K, Takanashi M, Kozuma S, Takato T, Nakahata T, Nishikawa M, Sakano S, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Highly efficient ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells using Delta1-Fc chimeric protein. *Stem Cells*. 2006 Nov;24(11):2456-65.
- (16) Chiba S. Notch signaling in stem cell systems. *Stem Cells*. 2006 Nov;24(11):2437-47.
- (17) Kanda Y, Hyo R, Yamashita T, Fujimaki K, Oshima K, Onoda M, Mori T, Sakura T, Tanaka M, Sakai M, Taguchi J, Kurokawa M, Maruta A, Okamoto S, Sakamaki H; Kanto Study Group of Cell Therapy. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol*. 2006 Nov;81(11):838-44.
- (18) Nishiyama U, Yoshino T, Ozai M, Yoshioka R, Fujisawa M, Ogasawara Y, Kitahori M, Yoshioka E, Kubo K, Komeno Y, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S, Osawa T, Kuwaki T, Hirai H, Miwa A.

Antineoplastic effect of a single oral dose of the novel Flt3 inhibitor KRN383 on xenografted human leukemic cells harboring Flt3-activating mutations. Leuk Res. 2006 Dec;30(12):1541-6.

アレルギーリウマチ学

教授

山本一彦

講師

竹内二士夫、三崎義堅、土肥 眞、本田善一郎

助手

沢田哲治、山口正雄、田中良一、神田浩子、川畑仁人、藤尾 圭志

アレルギーリウマチ学教室の構成員は、現在のところ教授1名、専任講師1名、外来医長1名、病棟医長1名、病院職員等健康相談室講師との併任講師1名、医局長以下助教6名、特任助教2名、技官1名、医員4名、大学院生15名、研究生3名、関連病院出張者18名、海外留学生2名である。医局と研究室は東研究棟、内科研究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

卒前教育では、当教室は他の教室と分担してM2の診断学を講師が担当し、診断学のテキストその他を用いて症候学・理学的診察法を概説、基本的診察法の指導を行っている。系統講義はアレルギー性疾患、リウマチ性疾患、膠原病について疾病概念、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、入院患者の中で典型的症例をとりあげ、総論のみならず個々の症例について全身的な臓器障害を中心に内科学的なアプローチ法を講義している。特に、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、血管炎などを取り上げ、整形外科など他領域の教官の参加を得て横断的な講義をおこなった。ベッドサイド教育には医局員が特に力を入れており、さらに非常勤講師の協力を得て、症例について学ばせるとともに、ク

ルズスを通じて知識の横断的な把握につとめ、また患者との接し方について指導をしている。

卒後教育では、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。当院内科の入院診療は総合内科体制により行われている。総合内科体制ではコンサルテーションが重要である。当科は総合内科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総合チームをサポートしている。コンサルトチーム配属の2年目研修医には三人の指導医が直接つき指導を行っている。現在13北病棟は呼吸器内科・心療内科との混合ベッドである。13北病棟配属の1年目研修医には、当科スタッフが内科全般から当科の専門であるアレルギー、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、学会報告の経験ができるように配慮している。3年目に他施設での研修を希望する研修医には、関連病院の斡旋をしている。

2. 研 究

当教室には10の研究室があり、アレルギー疾患、リウマチ・膠原病、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、遺伝子工

学的手法を取り入れた先端的研究がかなり多くの研究テーマで行われている。また医科学研究所、理化学研究所、東京都臨床研など国内留学や海外留学も盛んである。以下に主な研究テーマを列挙する。

- 1) 自己抗原に対するトレランスとその破綻のメカニズムの解析
- 2) 自己抗体産生機序の研究
- 3) T細胞レセプターの分子生物学的解析
- 4) 関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の原因遺伝子に関する研究
- 5) T細胞レセプター遺伝子移入による抗原特異的免疫抑制法の開発
- 6) 特異的減感作療法、経口トレランスに関する研究
- 7) 自己免疫性疾患における細胞内シグナル伝達の研究
- 8) 気管支喘息モデル動物の開発と治療への応用
- 9) IgEを介した肥満細胞脱顆粒におけるシグナル伝達
- 10) IgE産生の制御メカニズムの研究
- 11) 気管支喘息におけるサイトカイン、ケモカイン、HGFの関与とその制御
- 12) 膠原病の間質性肺病変に関する研究
- 13) 薬物アレルギーの機序

3. 診療

新外来棟での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、総合内科にスタッフが参加している。

現在、病床数は25～30である。研修医、指導医が入院患者の診療を担当している。毎週月曜日の午後にチャートラウンド、火曜日午後に教授が行われている。また、医局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、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、関節リウマチ等の膠原病・リウマチ性疾患、閉塞性肺疾患、気管支喘息などのアレルギー呼吸器疾患である。生物学的製剤を用いた関節リウマチ治療も積極的に行っている。

発表論文

- (1) Nagatani K, Dohi M, To Y, Tanaka R, Okunishi K, Nakagome K, Sagawa K, Tanno Y, Komagata Y, Yamamoto K. Splenic dendritic cells induced by oral antigen administration are important for the transfer of oral tolerance in an experimental model of asthma. *J Immunol.* 176:1481-9, 2006.
- (2) Okazaki Y, Suzuki A, Sawada T, Ohtake-Yamanaka M, Inoue T, Hasebe T, Yamada R, Yamamoto K. Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4G1 as novel autoantigen in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 341:94-100, 2006.
- (3) Komiya A, Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Suzukawa M, Kawakami A, Sekiya T, Matsushima K, Ohta K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Expression and function of toll-like receptors in human basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 140:23-27, 2006.
- (4) Suzukawa M, Yamaguchi M, Komiya A, Kimura M, Nito T, Yamamoto K. Ortho-phthalaldehyde-induced anaphylaxis following laryngoscopy. *J Allergy Clin Immunol.* 117:1500-1501, 2006.
- (5) Suzukawa M, Komiya A, Iikura M, Nagase H, Yoshimura-Uchiyama C, Yamada H, Kawasaki H, Ohta K, Matsushima K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Trans-basement membrane migration of human basophils: Role of matrix

- metalloproteinase-9. *Int Immunol.* 18: 1575-1583, 2006.
- (6) Takizawa Y, Suzuki Akari, Sawada Tetsuji, Ohsaka Miyako, Inoue Tetsufumi, Yamada Ryo, Yamamoto Kazuhiko. Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis.* 65:1013-20, 2006.
- (7) Shoda H, Fujio Ki, Yamaguchi Y, Okamoto A, Sawada T, Kochi Y, Yamamoto K. Interactions between interleukin-32 and TNF- α contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther.* 8:R166, 2006.
- (8) Nagatani K, Dohi M, To Y, Tanaka R, Okunishi K, Nakagome K, Sagawa K, Tanno Y, Komagata Y, Yamamoto K. Splenic dendritic cells induced by oral antigen administration are important for the transfer of oral tolerance in an experimental model of asthma. *J Immunol.* 176:1481-1489, 2006.
- (9) Shoda H, Nakazaki K, Izutsu K, Tanaka R, Komagata Y, Misaki Y, Yamamoto K. : Epstein-Barr virus-associated mononucleosis caused by weekly low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Scand J Rheumatol.* 35:152-153, 2006.
- (10) Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, Tanaka R, Miyazaki J, Yamamoto K. In vivo IL-10 gene delivery attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis by inhibiting the production and activation of TGF- β in the lung. *Thorax.* 61:886-894, 2006.
- (11) Nakaya M, Dohi M, Okunishi K, Nakgome K, Tanaka R, Imamura M, Baba S, Takeuchi N, Yamamoto K, Kaga K. Noninvasive system for evaluating allergen-induced nasal hypersensitivity in murine allergic rhinitis. *Lab Invest.* 86:917-926, 2006.
- (12) Fujio K, Okamoto A, Araki Y, Shoda H, Tahara H, Tsuno NH, Takahashi K, Kitamura T, Yamamoto K. Gene therapy of arthritis with TCR isolated from the inflamed paw. *J Immunol.* 177:8140-8147, 2006.
- (13) Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagase H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. IgE- and Fc ϵ RI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: Role of low-level stimulation. *Int Arch Allergy Immunol.* 143:56-59, 2007.
- (14) Suzukawa M, Komiya A, Koketsu R, Kawakami A, Kimura M, Nito T, Yamamoto K, Yamaguchi M. Three cases of Ortho-phthalaldehyde-induced anaphylaxis after laryngoscopy: detection of specific IgE in serum. *Allergology International.* 56:313-316, 2007.
- (15) Nakaya M, Dohi M, Okunishi K, Nakgome K, Tanaka R, Imamura M, Yamamoto K, Kaga K. Prolonged allergen challenge in murine nasal allergic rhinitis: nasal airway remodeling and adaptation of nasal airway responsiveness. *Laryngoscope.* 117:881-885, 2007.
- (16) Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, Tanaka R, Kouro T, Kano MR, Miyazono K, Miyazaki J, Takatsu K, Yamamoto K. IL-5-induced hypereosinophilia suppresses the antigen-induced immune response via a TGF- β -dependent mechanism. *J Immunol.* 179:284-294, 2007.
- (17) Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K. Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 7:359-367, 2007.
- (18) Shoda H, Fujio K, Yamamoto K.

-
- Rheumatoid Arthritis and Interleukin-32. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Jul 9 [Epub ahead of print]
- (19) Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune diseases. *ANN NY Acad Sci.* 2007 in press.
- (20) Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor and anti-inflammatory gene modulated T cells as therapy for autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007 in press.
- (21) Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Interleukin-17B and interleukin-17C are associated with TNF- α production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol.* 2007 in press.
- (22) Okunishi K, Dohi M, Fujio K, Nakagome K, Tabata Y, Okasora T, Seki M, Shibuya M, Imamura M, Harada H, Tanaka R, Yamamoto K. Hepatocyte growth factor significantly suppresses collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol.* 2007 in press.
- (23) Kawahata K, Yamaguchi M, Kanda H, Komiya A, Tanaka R, Dohi M, Misaki Y, Yamamoto K. Severe airflow limitation in two patients with systemic lupus erythematosus: effect of inhalation of anticholinergics. *Modern Rheumatology.* in press, 2007.

生体防御感染症学

教授

小池和彦

助教授

(選考中)

助手

太田康男

ホームページ <http://infect.umin.jp/>

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、助教授 1、助手 1 である。感染制御学と密接な関係にあり、感染制御部講師 2 (森屋恭爾、四柳 宏)、助手 2 (新谷良澄、奥川 周)も当科の診療、教育の一部を分担している。これら常勤職員に加え、非常勤医員若干名、大学院生 6 名、医学部研究生 2 名が在籍している。また内科研修終了直後の若手医師数名が、関連病院に出張中である。外来は、内科の感染症および、肝臓病学、特にウイルス肝炎を担当し、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、内科研究棟および旧中央診療棟にある。

診 療

外来診療部門では、月曜日から金曜日まで毎日午前に感染症専門外来を行っている。また曜日によっては、午後にも感染症無いか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、7～10 床を運営している。この他に他科からのコンサルテーションが多数あり、併診患者が多い。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、慢性ウイルス肝炎、結核症などの慢性感染症から、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の多くが当科に入院するため、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、毎週月曜日の夕方に、感染症内科専門カンファランスを実施し、火曜日の午前中に教授回診を行っている。この専門カンファランスは、研修医、病棟指導医、多数の医局スタッフの参加により行われており、幅広く意見が交換されている。本専門カンファランスでは、教授、助教授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。また毎週金曜日夕方に、各研修医に原則的に受持ち症例に関連した感染症のテーマを簡潔にまとめて発表してもらっており、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、診断効率、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。

教 育

卒前教育では、M2の内科系統講義の感染症を担当し、他の内科系教室と分担してM2の臨床診断学を担当している。M3、M4の教育では、BST、クリニカル・クラークシップおよび臨床統合講義を分担している。BSTは、入院症例を中心とした臨床の基本的トレーニングに加え、セミナーや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。クリニカル・クラークシップでは、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。また、クリニカル・クラークシップ中には、国立病院機構国際医療センター・エイズ治療研究開発センターおよび聖路加国際病院感染症科での実習に参加してもらい掘り下げた学習を経験していただいている。卒後教育としては、1年目および2年目の研修医を2-3ヶ月ごとに数名ずつ受け入れ、受持症例を通した助手、医員による直接指導を行っている。クルズスを多く設けて、感染症分野はもちろんのこと、カルテの書き方をはじめとする内科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。また各研修医に主として受持ち症例に関連した感染症のテーマを与え、それに関連した最新の論文を最低数個以上読んで簡潔にまとめてもらい、感染症内科カンファランスで発表してもらっている。さらに各研修医

ができるだけ多く学会等で発表等において症例報告ができるように奨励・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感染症やC型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス等の肝炎ウイルス感染症、日和見感染症、宿主の免疫反応を主な研究対象とし、病原微生物に対する生体防御機構の解析などを中心に研究を行っている。それらの成果を踏まえ、ウイルス感染症に対する新たな予防・治療・発症抑制法の開発も行っている。

- 1) 肝炎ウイルスに対する感染制御・治療法の開発
- 2) HIV感染症の臨床的研究
- 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) C型肝炎ウイルスによる肝外病変発生機構とその抑制法の開発
- 6) ウイルス感染症におけるミトコンドリア機能障害機構
- 7) B型肝炎ウイルスによる病原性発現機構の解析
- 8) 日和見 CMV 感染症の新規診断法開発と病態解明
- 9) 細菌による血球細胞の活性化機序の解析
- 10) 病原体感染時の自然免疫応答機構の解析
- 11) 多剤耐性菌出現機構

出版物等

- (1) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirology* 2006;49:51-57.
- (2) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.

-
- (3) Nukui Y, Tajima S, Kotaki A, Ito M, Takasaki T, Koike K, Kurane I. Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap State, Micronesia. *Emerg Infect Dis* 2006;12: 343-346.
- (4) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006;41:292-294.
- (5) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:3759-3759.
- (6) Matsuoka-Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, Koike K, Kimura K, Oka S. *Gag* substitutions responsible for nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and human immunodeficiency virus type-1 replication. *Antiviral Res* 2006;70:51-59.
- (7) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Role of type II topoisomerase mutations and AcrAB efflux pump in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemoth* 2006;58:673-677.
- (8) Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Bacterial fragelin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1). *Cell Microbiol* 2006;8:1571-1580.
- (9) Kitazawa T, Ota Y, Kada N, Morisawa Y, Yoshida A, Koike K, Kimura S. Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods. *Intern Med* 2006;45:317-321.
- (10) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J Infect Chemother* 2006;12:227-232.
- (11) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol* 2006;41:981-986.
- (12) Shin N, Sugawara Y, Tsukada K, Tamura S, Akamatsu N, Okugawa S, Koike K, Kikuchi K, Makuuchi M. Successful treatment of disseminated *Nocardia farcinica* infection in a living donor liver transplantation recipient. *Transpl Infect Dis* 2006 ;8:222-225.
- (13) Okuse C, Adachi K, Katakura Y, Matsunaga K, Ishii T, Matsumoto N, Yotsuyanagi H, Iino S, Suzuki M, Itoh F. A case of deep venous thrombosis associated with pegylated interferon alpha2b plus ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2006;41:1231-1236.
- (14) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res*. 2006;36:107-114.
- (15) Yamada N, Okuse C, Nomoto M, Orita M, Katakura Y, Ishii T, Shinmyo T, Osada H, Maeda I, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Obstructive jaundice caused by secondary pancreatic tumor from malignant solitary fibrous tumor of pleura: a case report. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4922-4926.

-
- (16) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Takahashi H, Suzuki M, Kondo S, Kimura K, Koike J, Itoh F. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine. *Clin Nephrol*. 2006;65:53-56.
- (17) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsushashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int*. 2006;26:90-96.
- (18) Ikeda H, Suzuki M, Takahashi H, Kobayashi M, Okuse N, Moriya H, Koike J, Maeyama S, Yotsuyanagi H, Itoh F. Hepatocellular carcinoma with silent and cirrhotic non-alcoholic steatohepatitis, accompanying ectopic liver tissue attached to gallbladder. *Pathol Int*. 2006;56:40-45.
- (19) Ogata K, Ide T, Kumashiro R, Kumada H, Yotsuyanagi H, Okita K, Akahane Y, Kaneko S, Tsubouchi H, Tanaka E, Moriwaki H, Nishiguchi S, Kakumu S, Mizokami M, Iino S, Sata M. Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. *Hepatol Res*. 2006;34:35-40.
- (20) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:2-5.
- (21) Bi X, Gatanaga H, Koike K, Kimura S, Oka S. Reversal periods and patterns from drug resistant to wild-type HIV-1 after cessation of anti-HIV therapy. *AIDS Res Hum Retro* 2007;23:43-50.
- (22) Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 γ -Dependent Pathway. *J Virol* 2007;81:1727-1735.
- (23) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1661-1666.
- (24) Ishizaka N, Saito K, Furuta K, Matsuzaki G, Koike K, Noiri E, Nagai R. Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-related genes in the rat kidney. *Hypertens Res* 2007;30:195-202.
- (25) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. *World J Gastroenterol* 2007;13:964-969.
- (26) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of Influenza B Viruses With Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. *JAMA* 2007;297:1435-1442.
- (27) Saito R, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with qnrA in an Escherichia coli clinical isolate producing CTX-M-9 beta-lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:600-602.
- (28) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Koike K, Hashimoto H, Yamakado M. Relationship between smoking, white blood cell

- count and metabolic syndrome in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Mar 10; [Epub ahead of print]
- (29) Kitazawa T, Nakayama K, Okugawa S, Koike K, Shibasaki Y, Ota Y. Biphasic regulation of levofloxacin on lipopolysaccharide-induced IL-1 β production. *Life Sci* 2007;80:1572-1577.
- (30) Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 2007;39:344-346.
- (31) Takahashi H, Suzuki M, Ikeda H, Kobayashi M, Sase S, Yotsuyanagi H, Maeyama S, Iino S, Itoh F. Evaluation of Quantitative Portal Venous, Hepatic Arterial, and Total Hepatic Tissue Blood Flow Using Xenon CT in Alcoholic Liver Cirrhosis: Comparison With Liver Cirrhosis C. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:S43-S48.
- (32) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007 in press.
- (33) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007 in press.
- (34) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with qnrA in *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9 β -lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007 in press.
- (35) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res* 2007 in press.
- (36) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model. *J Proteome Res* 2007 in press.

ストレス防御・心身医学

教授

赤林 朗

助教授

熊野宏昭

特任講師（病院）

吉内一浩

助手

瀧本禎之

ホームページ <http://psmut.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻生体防御腫瘍内科学講座ストレス防御・心身医学は、病院では内科の一部門の心療内科として診療に当たっている。平成18年度末現在のメンバーは、教授1、助教授1、非常勤講師5、特任講師（病院）1、助手1、医員2、大学院生10、客員研究員7である。

平成13年10月の新病棟オープンに合わせて、全ての診療活動の本郷で行うようになり、平成14年3月末の分院からの引越し終了によって、医局、研究室なども病院地区に移転となった。平成18年度末現在、外来は2階に、病棟の固有床が入院棟A13階北に、教授室は管理研究棟1階に、医局・研究室は入院棟B11階にある。

診 療

近年、心身症、摂食障害、パニック障害などの、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、外来はすでに満杯の状態である。

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

平成18年度の外来初診患者は335名、延べ数は7262名、入院患者は延べ82名であった。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のが特徴である。初診患者の4割、入院にいたっては8割近く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、無菌病棟や緩和ケア病棟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。さらに平成17年度より緩和ケアチームへの協力を行っている。

教 育

卒前教育においては、M2の内科系統講義、症

候学、M3 のベッドサイドティーチング、M4 のクリニカルクラークシップ、M4 の臨床統合講義を実施し、さらに平成 14 年度から始まった M2 のチュートリアル教育も担当している。

臨床講義では、全 6 回で、心身医学の方法論、心身医学的治療法（行動療法・薬物療法）、循環器系・呼吸器系・消化器系・筋骨格系心身症の各論、摂食調節の異常と治療について講義した。

臨床統合講義では、特にプライマリケアの現場で遭遇する可能性が高いが、正しい診断がつかず年余に亘り症状が持続し大きな社会的損失をもたらすパニック障害について、患者さんへのインタビューなども含めて、心身両面から講義した。

ベッドサイドでは、まず心療内科的面接法についての模擬面接、患者さんの協力を得ての実地研修を行い、さらには回診前のプレミーティングやクルズスで摂食障害を中心にした各種病態の理解を深め、そして、心理テスト、自律訓練法、箱庭療法などは自分を題材にして体験学習することで、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、パニック障害などから、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、心電図の解析による不整脈源性基質の検討。Tilt 負荷試験を用いた自律神経機能の評価。排出行為に伴う消化器症状の評価。パニック障害を対象としたパニック発作時の心電図と自覚症状の EMA による検討。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。不眠症を対象とした薬物療法の効果の EMA による検討。

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。

出版物等

- (1) Struzik ZR, Yoshiuchi K, Sone M, Ishikawa T, Kikuchi H, Kumano H, Watsuji T, Natelson BH, Yamamoto Y. "Mobile Nurse" platform for ubiquitous medicine. *Method Inform Med* 2007, 46:130-134
- (2) Akabayashi A, Slingsby BT. Informed consent revisited: Japan and the U.S. *Am J Bioeth.* 2006, 6:9-14.
- (3) Kikuchi H, Yoshiuchi K, Miyasaka N, Ohashi K, Yamamoto Y, Kumano H, Kuboki T, Akabayashi A. Reliability of recalled self-report on headache intensity: investigation using ecological momentary assessment technique. *Cephalalgia.* 2006, 26:1335-43.
- (4) Moriya J, Takimoto Y, Yoshiuchi K, Shimosawa T, Akabayashi A. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology.* 2006, 31: 1057-61.

-
- (5) Yoshida NM, Yoshiuchi K, Kumano H, Sasaki T, Kuboki T. Changes in heart rate with refeeding in anorexia nervosa: a pilot study. *J Psychosom Res*. 2006, 61:571-5.
- (6) Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage*. 2006, 15;33:218-26
- (7) Yoshiuchi K, Nakahara R, Kumano H, Kuboki T, Togo F, Watanabe E, Yasunaga A, Park H, Shephard RJ, Aoyagi Y: Yearlong physical activity and depressive symptoms in older Japanese adults: cross-sectional data from the Nakanojo Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006, 14:621-4.
- (8) Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imag* 2006, 26:83-86
- (9) Nakahara R, Yoshiuchi K, Kumano H, et al: Prospective study on influence of psychosocial factors on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *Psychosomatics*. 2006, 47:240-6.
- (10) Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Kuboki T: Bulimia nervosa and abnormal cardiac repolarization. *J Psychosom Res*. 2006, 60:105-7.
- (11) Yoshida NM, Kumano H, Kuboki T: Does the Aging Males' Symptoms scale assess major depressive disorder?: a pilot study. *Maturitas*. 2006, 53:171-5
- (12) Slingsby BT, Akabayashi A. Live organ-donation for islet transplantation. *Lancet*. 2005, 366:26-7.
- (13) Akabayashi A, Slingsby BT, Takimoto Y. Conflict of interest: a Japanese perspective. *Camb Q Healthc Ethics*. 2005, 14:277-80
- (14) Yoshida NM, Yoshiuchi K, Kumano H, Sasaki T, Kuboki T: Analysis of energy expenditure, endocrine function, and autonomic nervous activity in anorexia nervosa patients during refeeding: A pilot study. *Nutr Res* 2005, 25:959-970
- (15) Kumano H, Haseme E, Fujimoto H, Matsuoka N, Yoshiuchi K, Uchitomi Y, Akechi T, Nakano T, Kobayashi M, Agari I, Kuboki T: Harmony-seeking and the risk of prostate cancer: a prebiotic study. *J Psychosom Res* 2005, 59:167-174
- (16) Sakamoto N, Martin RG, Kumano H, Kuboki T, Al-Adawi S: Hikikomori, is it a culture-reactive or culture-bound temperament?: Nidotherapy and clinical vignette from Oman. *Int J Psychiatry Med* 2005, 35:191-198
- (17) Kamijima K, Kuboki T, Kumano H, Burt T, Cohen G, Arano I, Hamasaki T: A Placebo-controlled, randomized withdrawal study of Sertraline for panic disorder in Japan. *Int Clin Psychopharm* 2005, 20:265-273
- (18) Hojo S, Yoshino H, Kumano H, Kakuta K, Miyata M, Sakabe K, Matsui T, Ikeda K, Nozaki A, Ishikawa S: Use of QEEG questionnaire for a screening study in Japan. *Toxicol Ind Health* 2005, 21:113-124
- (19) Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T: Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *NeuroReport* 2005, 16:927-931
- (20) Takaki J, Nishi T, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, Kumano H, Kuboki T: Possible interactive effects of demographic factors and stress coping mechanisms on depression and anxiety in maintenance hemodialysis patients. *J Psychosom Res* 2005, 58:217-23
- (21) Miyawaki K, Sato A, Yasuda A, Kumano H,

-
- Kuboki T: Explicit knowledge and intention to learn in sequence learning: an ERP study. *NeuroReport* 2005, 16:705-708
- (22) Saito M, Kumano H, Yoshiuchi K, Kokubo N, Ohashi K, Yamamoto Y, Shinohara N, Yanagisawa Y, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S, Kuboki T: Symptom profile of multiple chemical sensitivity in actual life. *Psychosom Med* 2005, 67:318-325
- (23) Sato A, Yasuda A, Ohira H, Miyawaki K, Nishikawa M, Kumano H, Kuboki T: Effects of value and reward magnitude on feedback negativity and P300. *NeuroReport* 2005, 16:407-412

輸血医学

教授

高橋孝喜

助手

津野寛和、田中実、上條亜紀

ホームページ <http://172.27.30.16/yuketsu/s-index.html>

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。創立当時は、中央検査部教授が輸血部長を兼任し、1984年（昭和59年）に遠山博先生が初代教授に就任された。遠山博元教授の「輸血医学」出版（現在は第3版）に引き続き、大河内一雄先生による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、また柴田洋一前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。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。

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1名（材料部と兼任）、事務員1名（医事課）である。

診療

輸血部の主な業務は輸血用血液の管理、検査及び供給である。当院では、全ての輸血用血液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、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。自己血の管理・供給も行っている。また、癌患者及び習慣性流産患者の免疫療法、末梢血幹細胞の採取・保存も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、ATLAなど）
- 4) 骨髄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・供給；
- 2) 習慣性流産患者のための免疫療法；
- 3) 末梢血幹細胞の採取及び保存；
- 4) 樹状細胞を用いた癌免疫療法；
- 5) 癌の抗血管新生療法。

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、3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) 自己血輸血の適応及び実施方法について学ぶ。
- 7) 末梢血幹細胞の採取・保存方法及び適応について学ぶ。
- 8) 癌免疫療法について学ぶ。
- 9) 輸血に関する法律、血液製剤の使用指針の改定、輸血療法の実施に関する指針改訂など、近年の輸血分野での重要な出来事を把握する。
- 10) 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。骨髓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、柴田洋一前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、習慣性流産患者の免疫療法など、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。最近では、医療材料の開発に関する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. 輸血後 GVHD の発症機序、予防及び治療法に関する研究；
5. 新たな血小板クロスマッチ法の開発に関する研究；
6. 抗内皮細胞抗体の臨床的意義、検出方法の開発に関する研究；
7. 血小板型及び白血球型（HLA 及び顆粒球型）の DNA タイピング；
8. 新たな血小板機能評価システムの開発に関する研究；
9. 腫瘍血管新生を標的とした新たな癌治療の開発に関する研究；
10. 樹状細胞を用いた癌免疫療法の臨床研究；
11. 造血幹細胞の増殖・分化に関する研究；
12. 医療材料の開発に関する研究。

出版物等

- (1) Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Yamada J, Okaji Y, Kaisaki S, Osada T, Takahashi K, Nagawa H. Sulforaphane induces inhibition of human umbilical vein endothelial cells proliferation by apoptosis. *Angiogenesis*. 2006; 9(2):83-91.

-
- (2) Okaji Y, Tsuno NH, Saito S, Yoneyama S, Tanaka M, Nagawa H, Takahashi K. Vaccines targeting tumour angiogenesis- a novel strategy for cancer immunotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(4):363-70
- (3) Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J, Kawai K, Okaji Y, Yazawa K, Kaisaki S, Osada T, Watanabe T, Takahashi K, Nagawa H. Early-outgrowth of endothelial progenitor cells can function as antigen-presenting cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2006; 55(6):708-16.
- (4) Y. Okaji, N. Tsuno, J. Kitayama, D. Sakurai, N. Tsuchiya, S. Saito, K. Takegami, T. Tsuchiya, K. Kawai, K. Yazawa. Effects of down-regulating the Id genes in human colorectal cancer cells on early steps of haematogenous metastasis. *European Journal of Cancer*, 42(5): 668-673, 2006

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13年4月より分娩部から改称）を運営している。現在の構成員は、教授：武谷雄二（生殖内分泌学、女性診療科・産科科長）、堤 治（分子細胞生殖医学）、准教授：上妻志郎（周産期医学）、矢野 哲（生殖腫瘍学、女性外科科長）、藤井知行、講師：久具宏司、百枝幹雄、大須賀穰、八杉利治、助手18名、医員8名、大学院生26名（海外よりの留学生1名含）、留学生2名、出張者約80名である（平成19年4月現在）。外来は外来診療棟1階、病棟はA病棟3階、医局および研究室は南研究棟3階及び中央診療棟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、当教室はM2の系統講義、M3及びM4の臨床統合講義とベッドサイド教育を担当している。系統講義・臨床講義を通じて、産科学・婦人科学の基礎から最前線の事項までを、網羅的な紹介にとどまらずに取り上げている。平成19年度の系統講義では、無月経、胎児仮死、絨

毛性疾患、前置胎盤、産科ショック、習慣性流産、子宮体癌、不妊症、性分化、卵巣腫瘍等を取り上げた。ベッドサイド教育では、M3は主として都内の関連病院での見学及び実習を中心とし、非常勤講師の指導の元に産婦人科臨床の実体が把握できるように配慮している。またM4では、医学部附属病院病棟での臨床実習、外来でのポリクリ・専門外来の見学を通して、産婦人科各専門領域での先端かつ実際的な知識の習得に心がけている。

卒後教育においては、新研修制度の開始により従来とは異なる教育システムで対応している。スーパーローテートの2年目の必修研修医に対しては、良性婦人科疾患に対する内視鏡手術や体外受精・胚移植法を中核とする不妊症診療を行う生殖勤務、婦人科悪性腫瘍の診療を行う腫瘍勤務、妊娠・分娩管理を行う周産期勤務に分かれてそれぞれの対象疾患に対して上級医の指導の元に実地臨床の研修を行う。また、1ヶ月間という比較的短期間の研修故に必ずしも十分な症例を経験できない点を補う目的で、計3回のproblem based learning (PBL)を行い、産婦人科プライマリケアにおいて不可欠な項目の確認も行っている。2年目で、必修研修に加えて産婦人科を選択科として複数月の研修を行う者に対しては、生殖・腫瘍・周産期の全部門を均等に回り、各分野の実地臨床に参加させるようにしている。

3年日以降の専門研修においては、産婦人科専門医となるべく、医学部附属病院及び連携病院との間で有機的な連携を保ちながら、臨床経験を積んでいく環境を整えている。また、実地臨床に携

わる中で、実際の臨床経験に基づいた臨床研修や症例報告を教室内あるいは関連各学会において積極的に発表するようにしている。

大学院教育は、基本的臨床研修が終了した者を対象とし、臨床のみならず研究教育面での指導者の育成を目標としている。各研究プロジェクトに属し、最先端の基礎的研究に専念する期間とし、研究課題の臨床との関連を探る期間とのバランスをとりつつ研究を進めるようにしている。

研 究

当教室の研究体制はプロジェクト制を採用しており、研究室の仕切にとらわれず研究テーマ毎に柔軟な研究が行えるよう配慮している。産婦人科学のカバーする領域は広範であるが、具体的に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。

- 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

最近の主な発表論文は、後に示すようなものである。

診 療

平成10年度より診療科の体制を、女性診療科・産科と女性外科の2科に分けた。これは少子高齢化社会における社会の要請としての女性のライフステージに応じて生ずる多様な疾病・異常に対応できる柔軟な診療体制を整えるための措置である。

(1) 外来診療

月曜日から金曜日までの一般外来の他、妊婦外来と専門外来とを行っている。一般外来は2診療科を統一して運用し、専門外来は分担して、不妊・内分泌外来、ハイリスク妊娠外来、週間流産外来、超音波外来、子宮内膜症外来、遺伝外来、

ヘルスケア外来(女性診療科・産科)、腫瘍・感染症外来、子宮鏡外来(女性外科)等を開設している。平成18年の外来患者数は、女性診療科・産科が36778名(延べ数、うち新来患者約2600名)、女性外科が8454名(延べ数、うち新来患者約380名)であった。診療は、久具外来医長・百枝外来医長以下担当医師及び6名の看護スタッフが当たっている。

(2) 入院診療

現在、実病床数は71床で、このうち43床を主として婦人科疾患患者(女性外科)、28床を妊婦及び褥婦(女性診療科・産科)に充てている。平成18年の入院患者数は24085名(延べ数)、手術数は657件であり、分娩は平成17年が421件で平成18年は611件、体外受精・胚移植数は平成17年が228件で平成18年度は130件であった〔中央診療棟2期に移転のため実働期間は例年よりも短縮〕。良性疾患に対する手術には積極的に内視鏡下手術を行っている(366件)。分娩及び体外受精・胚移植は、隣接する周産母子診療部にて行われている。

手術日は火・木・金曜日で、手術前日の午前中に術前診察が担当教授または准教授により行われる。また、毎週水曜日には総回診が行われ、生殖・腫瘍・周産期の各部門毎に准教授が担当する。さらに、各勤務の勤務者のミーティングが毎週火曜日の午後に行われ、全体の臨床検討会が隔週の水曜日に行われる。放射線科と合同の放射線ミーティング、病理部と合同の婦人科CPC、小児科・小児外科と合同の周産期ミーティングが毎月定期的に開かれ、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・胚移植法が中核的治療法として確立したといえるが、先端技術を駆使した

うえで、さらなる成功率の向上と、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。高齢化社会の元での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

- (1) Koga K, Osuga Y, Hiroi H, Oishi H, Kugu K, Yano T, Taketani Y. Images in reproductive medicine. A case of giant cystic adenomyosis. *Fertility & Sterility*. 85(3):748-9, 2006.
- (2) Harada M, Osuga Y, Takemura Y, Yoshino O, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Yano T, Taketani Y. Mechanical stretch upregulates IGFBP-1 secretion from decidualized endometrial stromal cells. [Journal Article] *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism*. 290(2):E268-72, 2006.
- (3) Fujimoto A, Mitalipov SM, Kuo HC, Wolf DP. Aberrant genomic imprinting in rhesus monkey embryonic stem cells. *Stem Cells* 24(3):595-603, 2006
- (4) Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod*. 21(8):2171-2174, 2006.
- (5) Yoshino O, Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Ruimeng X, Na L, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. FR 167653, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis in a murine model. *J Reprod Immunol*. 72(1-2):85-93, 2006.
- (6) H. Oishi, H. Kitagawa, O. Wada, S. Takezawa, L. Tora, M. Kouzu-Fujita, I. Takada, T. Yano, J. Yanagisawa, S. Kato. hGCN5/TRRAP histone acetyltransferase complex co-activates BRCA1 transactivation function through histone modification. *J Biol Chem*. 281(1):6-20, 2006.
- (7) Koyama Y, Rittling SR, Tsuji K, Hino K, Salincarnboriboon R, Yano T, Taketani Y, Nifuji A, Denhardt DT, Noda M. Osteopontin deficiency suppresses high phosphate load-induced bone loss via specific modulation of osteoclasts. *Endocrinology*. 147(6):3040-3049, 2006.
- (8) Hirota Y, Osuga Y, Koga K, Yoshino O, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Takemura Y, Nose E, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. The expression and possible roles of chemokine CXCL11 and its receptor CXCR3 in the human endometrium. *J Immunol*. 177(12):8813-8821, 2006.
- (9) Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, Morimoto C, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, Yano T, Kadowaki T, Taketani Y. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology*. 147(7):3203-3210, 2006.

II 生殖腫瘍学

- (1) Arimoto T, Nakagawa S, Yasugi T, Yoshikawa H, Kawana K, Yano T, Taketani Y. Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):32-5. Epub 2006 Sep 22.
- (2) Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Takizawa S, Matsumoto Y, Tsuruga T,

- Nakagawa K, Minaguchi T, Oda K, Hiraike-Wada O, Ooishi H, Yasugi T, Taketani Y. Human homolog of *Drosophila* tumor suppressor Scribble negatively regulates cell-cycle progression from G1 to S phase by localizing at the basolateral membrane in epithelial cells. *Cancer Sci.* 2006 Nov;97(11):1217-25.
- (3) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer.* 2006 Dec 1;119(11):2713-5.
- (4) Takizawa S, Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Nakagawa K, Yasugi T, Takeuchi T, Kanda T, Huibregtse JM, Akiyama T, Taketani Y. Human scribble, a novel tumor suppressor identified as a target of high-risk HPV E6 for ubiquitin-mediated degradation, interacts with adenomatous polyposis coli. *Genes Cells.* 2006 Apr;11(4):453-64.
- (5) Matsumoto Y, Nakagawa S, Yano T, Takizawa S, Nagasaka K, Nakagawa K, Minaguchi T, Wada O, Ooishi H, Matsumoto K, Yasugi T, Kanda T, Huibregtse JM, Taketani Y. Involvement of a cellular ubiquitin-protein ligase E6AP in the ubiquitin-mediated degradation of extensive substrates of high-risk human papillomavirus E6. *J Med Virol.* 2006 Apr;78(4):501-7.
- multiple early miscarriages. *Therapeutic Apheresis & Dialysis.* 10(6):498-503, 2006
- (2) Nagamatsu T, Fujii T, Matsumoto J, Yamashita T, Kozuma S, Taketani Y. Human leukocyte antigen F protein is expressed in the extra-villous trophoblasts but not on the cell surface of them. *American Journal of Reproductive Immunology.* 56(3):172-7, 2006.
- (3) Kusumi M, Yamashita T, Fujii T, Nagamatsu T, Kozuma S, Taketani Y. Expression patterns of lectin-like natural killer receptors, inhibitory CD94/NKG2A, and activating CD94/NKG2C on decidual CD56bright natural killer cells differ from those on peripheral CD56dim natural killer cells. *Journal of Reproductive Immunology.* 70(1-2):33-42, 2006.
- (4) Komatsu A, Kozuma S, Hyodo H, Horikoshi T, Sakamaki K, Kikuchi A, Kamei Y, Fujii T, Taketani Y. Changes in umbilical arterial blood flow by an intraamniotic distilled water infusion. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 13(3):166-73, 2006.
- (5) Kikuchi A, Shimizu T, Hayashi A, Horikoshi T, Unno N, Kozuma S, Taketani Y. Nonlinear analyses of heart rate variability in normal and growth-restricted fetuses. *Early Human Development.* 82(4):217-26, 2006.
- ### III 周産期医学
- (1) Hanafusa N, Noiri E, Yamashita T, Kondo Y, Suzuki M, Watanabe Y, Kanai T, Miyashita E, Tsuno NH, Fujii T, Kozuma S, Takahashi K, Taketani Y, Nakao A, Fujita T. Successful treatment by double filtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of
- ### IV 分子細胞生殖医学
- (1) Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Fujiwara T, Takai Y, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocrine Journal.* 53(4):485-491, 2006
- (2) Wada-Hiraike O, Hiraike H, Okinaga H, Imamov O, Barros RP, Morani A, Omoto Y,

-
- Warner M, Gustafsson JA Role of estrogen receptor beta in uterine stroma and epithelium: Insights from estrogen receptor beta-/- mice Proc Natl Acad Sci U S A. 48: 18350-18355, 2006.
- (3) Wada-Hiraike O, Warner M, Gustafsson JA New developments in oestrogen signalling in colonic epithelium. Biochem Soc Trans 34(Pt6):1114-1116,2006.
- (4) Wada-Hiraike O, Imamov O, Hiraike H, Hultenby K, Schwend T, Omoto Y, Warner M, Gustafsson JA. Role of estrogen receptor beta in colonic epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A.

小児科学・発達教育学

教授

五十嵐隆

助教授

水口雅、関根孝司

講師

渡辺博、賀藤均、高見沢勝、滝田順子（無菌治療部）

病院講師

渋谷和彦、井田孔明、横山美貴

助手

狩野博嗣、土田晋也、康勝好、五石圭司、稲富淳、小野博、三牧正和、
石黒秋生、高橋寛、垣内五月、平田陽一郎、星野英紀、古屋彩夏

（2006年12月現在）

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

沿革と組織の概要

東京大学医学部小児科学教室は本年度で設立118年目を迎え、わが国で最も長い小児科学教室の歴史を有する。江戸時代のわが国ではすでに各地に小児科医が活動していたが、明治21年に弘田長（ひろたつかさ）先生が本学（前身の帝国大学医学部）にわが国初の小児科学教室を設立し、その初代教授に就任された。以来当教室は指導的な小児科医を多数輩出し、わが国の小児科臨床、小児保健、小児医学研究、小児医学教育のすべての面において多大の貢献を果たしてきた。

現在の小児科学教室のスタッフは教授1、助教授2、講師4、病院講師3、助手13、後期（専門）研修医11、厚生労働省特別研究員1、大学院生11、外国人研究者2から構成される。近年は、7～26名／年の新たな小児科医が当科に加わっている。平成18年には11名の後期研修医が加わった。

診療

新外来棟2階南に小児科外来と小児外科外来があり、現在両科は小児心理部門と一緒に外来診療を行っている。午前中は一般外来と専門外来、午後は専門外来が主体の外来である。平均外来患者数は1日に約100名、救急外来の平均患者数は10～15名である。小児科外来は助手以上のすべての常勤小児科医が担当する。さらに、院外から数名の届け出診療医が主に月数回専門外来を担当している。

小児病棟は96床の小児用病床を有する。産科病棟には約15の新生児用ベッドがあるため、東大病院には現時点ですでに100床以上の小児用ベッドがあり、制度的には小児病院と名乗ることが可能な状態となっている。入院A棟の2階北と南に小児用の一般床が、2階南にPediatric Intensive Care Unit (PICU)が6床、2階北にはGrowth Care Unit (GCU：この用語は欧米では一般的でなく、レベル2のNICUと呼ぶのが正

しい) が 6 床、3 階南には Neonatal Intensive Care Unit (NICU) が 9 床存在する。

PICU は国立大学病院としてはわが国初の治療ユニットであり、その設立は国立成育医療センターよりも早かった点は特記すべき事項である。PICU には小児科・小児外科の重症患者が入院するが、その半数以上が先天性心疾患の術後患者である。

小児科への新規の入院患者数は年間約 750 名で、先天性心疾患患者と血液・悪性腫瘍患者がそれぞれ約 200 名、新生児患者が約 100 名を占める。その他、感染症、神経・筋疾患、免疫・アレルギー疾患、腎疾患患者が主な入院患者である。小児科入院患者数は 55～65 名であり、病床稼働率は 90%程度を占める。助手、医員、研修医の 3～5 名から構成される 3 つの臨床班（〔1〕血液・悪性腫瘍，〔2〕神経，〔3〕腎・免疫・呼吸・一般）が分担して入院患者を担当する。後期研修医は NICU, PICU 及び前記の 3 つの診療グループを 1～3 ヶ月単位でローテーションし研修を受ける。また、昨年度に本学に設立された心の発達診療部には当教室の出身者である医師が助手 1 名と医員 1 名として参画し、診療・研究に励んでいる。さらに、当教室の血液・腫瘍班から 1 名が無菌治療部の講師として参画し、診療・研究にあたっている。

月曜、木曜の午前 8 時から教室員全員が入院 A 棟のカンファレンスルームに集合し、新規入院患者と重症患者について討議する（モーニングカンファランス）。火曜日午後 1 時からは全入院患者について経過や治療方針について討議する（チャートラウンド）。終了後、教授、助教授、専任講師、病棟講師による患者回診が行われる。木曜日午後 5 時 30 分からは症例検討会や研究報告会が行われる。平成 18 年 1 月～3 月まで New Mexico University, Children's Hospital の Jeffery Fahl 教授（消化器栄養病学）が Visiting Professor と

して前年より引き続き研修医教育にあたられた。

循環器班、血液・腫瘍班、神経・筋疾患班などは毎週 1 回専門グループによるカンファランスと回診を行っている。さらに、循環器班は心臓外科と毎週臨床検討会を行っている。

平成 14 年 9 月から入院 A 棟に小児病棟が設立されてから、当科の小児科医は当院の小児外科医、産婦人科医、心臓外科医と一緒に診療を行う機会が可能となった。科の間を結びつけるパイプは現在極めて太くなっており、極めて良好なコミュニケーションと協力・信頼関係を保つことが出来ている。

小児病棟に入院中の学童・生徒の多くは院内学級である「こだま学級」に通学している。入院中であっても教育を受ける権利が患児に確保されていることは、患児と親御さんの両方にとって極めて有用である。また、病院全体のボランティア組織「にこにこボランティア」に所属するボランティアによる患児と親御さんへの訪問活動も子供達にとって大変楽しみな行事となっている。特に、医療関係者以外の人との交流は患児にとっては安らぎを与えるだけでなく、社会性を身につけさせる上でも有用である。親御さんにとっても安らぎを与えると共に、親御さんに私的な行動を保障する重要な時間を生み出している。平成 18 年 4 月からは小児病棟に長年の念願であった病棟保育士が導入された。

教 育

M2 学生には小児科系統講義と小児科診断学の実習を行う。学外の非常勤講師の協力なしにこれらの教育活動を実施することは不可能である。M3 学生は 2 週間の病棟実習を行う。実習期間中に学生は 2～3 名の入院患者を担当し、病歴聴取、診察、入院診療録の記載、心臓カテーテル検査を含めた種々の検査の見学などを行う。また、学生は心身障害児総合医療センターへ訪問し実習す

る。小児病棟での実習中に、小児神経学、腎臓病学、輸液、血液・腫瘍学などのクルズスを行う。M4 学生には外来診療を5日間行う。外来実習の2日目、3日目には現在外来小児科学会で活躍中の4名の開業小児科医と外来患者数の多い5カ所の公的病院に学生が訪問し、それらの施設の外来にて学生は外来実習を受ける。大学病院小児科外来で小児の common disease を経験することは現在難しい状況にある。外部病院と診療所における外来実習で学生は小児の common disease を経験し、さらに乳児健診や保育園検診を通じて健康小児に接することができる。なお、東京大学医学部における臨床実習において開業されている先生方が非常勤講師となって外来実習を担当しているのは小児科だけである。このような実習に対する医学部学生からの評判は極めて良好である。また、このような実習を行うためには東京大学医学部からの強力な御支援が不可欠であり、このようなプログラムをお認めになった東京大学医学部と医学部教務委員会に深く感謝する。

研 究

血液・悪性腫瘍グループは神経芽腫、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫など小児固形腫瘍計100例につき超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いて、網羅的ゲノム解析を行った。その結果、これまでに報告のない欠失や増幅が複数検出された。また横紋筋肉腫では MET 遺伝子が腫瘍の進展に関与していることを明らかにした。腎臓グループは国内の Dent 病患者についての遺伝的・臨床的解析を行い、Dent 病の遺伝的多様性を証明し *CLCN5* 遺伝子および *OCRL* 遺伝子に多くの新規変異を見いだした。また糸球体上皮細胞におけるシグナル伝達機序の一端を明らかにし、ネフローゼ症候群における蛋白尿発生メカニズムの解析を進めている。循環器グループはカテーテルインターベンションの PDA ステント留置の新規臨床応用を

進めた。新生児グループは未熟新生児の体液、循環調節に関しての臨床的研究を続行している。免疫グループは小児ガン患者における樹上細胞を用いた免疫療法の臨床応用研究を進めている。

2006 年度には 2nd Asian Society for Pediatric Research 学会を東大主管で開催し、約 400 の一般演題が発表され活発な討議がなされた。

出版物等

2006

- (1) Chen YY, Takita J, Mizuguchi M, Ida k, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Park M, Hayashi Y: Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression. *Genes Chromosomes Cancer* 16: 348-358, 2006.
- (2) Chen YY, Takita J, Hiwatari M, Igarashi T, Hanada R, Kikuchi A, Hongo T, Taki T, Ogasawara M, Shimada A, Hayashi Y: Mutations of the *PTPN11* and *RAS* Genes in Rhabdomyosarcoma and Pediatric Hematological Malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* 45: 583-591, 2006.
- (3) Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Nakagawa A, Iijima K: Mechanisms of development and progression of cyanotic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 21: 1440-1445, 2006
- (4) Kanamori Y, Tomonaga T, Sugiyama M, Hashizume K, Goishi K, Haga N: Bizarre presentation of epigastric heteropagus: report of a case. *Surg Today* 36: 914-918, 2006
- (5) Kitanaka S, Sato U, Maruyama K, Igarashi T: A compound heterozygous mutation in the *BSND* gene detected in Bartter syndrome type IV. *Pediatr Nephrol* 21: 190-193, 2006
- (6) Kitanaka S, Takeda A, Sato U, Miki Y, Hishimura A, Ieiri T, Igarashi T: A novel

- compound heterozygous mutation in the thyroglobulin gene resulting in congenital goitrous hypothyroidism with high serum triiodothyronine levels. *J Hum Gene* 51: 379-382, 2006
- (7) Maeda E, Akahane M, Kato N, Hayashi N, Koga H, Yamada H, Kato H, Ohtomo K: Assessment of major aortopulmonary collateral arteries with multidirectional computed tomography. *Radiat Med* 24: 3738-383, 2006
- (8) Mastroyianni SD, Gionnis D, Voudris K, Skardoutsou A, Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients. Report of three cases and literature review. *J Child Neurol* 21: 872-879, 2006
- (9) Park MJ, Shimada A, Asada H, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y: JAK2 mutation in a boy with polycythemia vera, but not in other pediatric hematologic Disorders. *Leukemia* 20: 1453-1454, 2006
- (10) Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, Takahashi Y, Kuno T, Sugita K, Sato T, Kato K, Ogawa A, Nakahata T, Mizutani S, Horibe K, Ishii E: Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 107: 4663-4665, 2006
- (11) Okumura A, Kidokoro H, Mizuguchi M, Kurahashi H, Hirabayashi Y, Morishima T, Watanabe K: The mildest form of acute necrotizing encephalopathy associated with influenza. *Neuropediatrics* 37: 261-263, 2006
- (12) Phan TG, Takanashi S, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Sugita K, Nishimura T, Yamamoto A, Yagyu F, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H: Detection and genetic characterization of norovirus strains circulating among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2004-2005. *Clin Lab* 52: 519-525, 2006
- (13) Saitoh M, Kubota M, Kimura I, Mizuguchi M, Igarashi T: A case of panayiotopolos syndrome showing an atypical course. *Seizure* 15: 643-648, 2006
- (14) Saito Y, Yamamoto T, Mizuguchi M, Kobayashi M, Saito K, Ohno K, Osawa M: Altered glycosylation of alpha-dystroglycan in neurons of Fukuyama congenital muscular dystrophy brains. *Brain Res* 1075: 223-228, 2006
- (15) Sekine T, Miyazaki H, Endou H: Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: 251-261, 2006
- (16) Tsuchida S, Engelberts D, Peltekova V, Hopkins N, Frndova H, Babyn P, McKerlie C, Post M, McLoughlin P, Kavanagh BP: Atelectasis causes alveolar injury in nonatelectatic lung regions. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 279-289, 2006
- (17) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, Imataka G, Yamagata T, Hashimoto T, Momoi M, Eguchi M, Mizuguchi M: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 34: 93-100, 2006
- (18) Yamanouchi H, Mizuguchi M: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF): A novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy Res* 70: 263-268, 2006
- (19) Yamasoba T, Goto Y, Komaki H, Mimaki M, Sudo A, Suzuki M: Cochlear damage due to germanium-induced mitochondrial dysfunction in guinea pigs. *Neurosci Lett* 395: 18-22, 2006.

和文 2006

- (1) 小宮山真美, 森雅人, 山形崇倫, 水口雅, 桃井眞里子: 口唇口蓋裂, 小陰茎, 精神運動発達遅滞を呈した下垂体前葉欠損の1例. 小児科臨床 59: 2039-2044, 2006
- (2) 木村美和子, 横山美貴, 二藤隆春, 他: 咽頭血管腫により意識消失をきたした Klippel-Trenaunay 症候群の1症例. 日本気管食道科学会会報 57: 378-384, 2006
- (3) 森島恒雄, 富樫武弘, 中村祐輔, 横田俊平, 田代眞人, 岡部信彦, 奥野良信, 布井博幸, 山口清次, 細矢光亮, 市川光太郎, 水口雅, 河島尚志, 塩見正司, 市山高志, 玉腰暁子, 佐多徹太郎, 木村宏, 山田至康, 宮崎千明, 黒木春郎, 鍵本聖一, 岩崎琢也, 栗原まな, 奥村彰久, 前田明彦, 中野貴司, 荒川浩一, 尾内一信, 藤井史敏, 安井良則, 坂下裕子, 黒川雅代子, 瀬藤万里子, 井上ひとみ, 多屋馨子, 岡田晴恵, 二宮伸介, 山下信子, 長尾隆志, 和田智顕, 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエザ脳症ガイドライン. 小児科臨床 59: 339-364, 2006

小児外科学

教授

岩中 督

講師

金森 豊

助手

杉山正彦、古村 眞、中原さおり、川嶋 寛

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/pedsurg/index.html>

沿革と組織の概要

小児外科は、1951年（昭和26年）に第二外科学講座の小児診療チームとして発足した。その後、1961年（昭和36年）当時の第二外科木本誠二教授の指導で、石田正統講師をチーフとして小児外科の研究班が結成され、横隔膜ヘルニアの発生学の研究に心血がそそがれた。

1971年（昭和46年）には、国立大学では初めて診療科として小児外科が認可された。

1973年（昭和49年）には、当時の石田正統教授のもとで中央診療部門として小児術後集中治療部が新設され、小児外科患児を専門に収容できる病棟が完成した。斉藤純夫助教授が小児外科診療科長に就任され、第二外科から独立した。

1983年（昭和58年）には斉藤純夫先生が小児外科専任教授となられた。胆道閉鎖症の術式、術後管理などの臨床研究が精力的に行われた。

1985年（昭和60年）より中條俊夫先生が、教授に就任され、臍帯ヘルニアの腹壁閉鎖法や胆道閉鎖症の逆流防止弁など、オリジナルな小児外科の術式を開発された。これらの術式は、中條法として現在も日本の小児外科医に受け継がれている。

1989年（平成元年）には、九州大学に引き続き、

国立大学では2番目の小児外科学講座として文部省に認可された。

1991年（平成3年）より土田嘉昭先生が教授に就任され、神経芽腫、悪性胚細胞腫瘍を中心とした悪性腫瘍の研究・臨床に携われ、高い評価の論文を発表された。

1995年（平成7年）東京大学の大学院重点化に伴い、小児外科学教室は生殖・発達・加齢・医学専攻 小児医学講座 小児外科学分野として再編された。

1996年（平成8年）より橋都浩平先生が、教授に就任され、第二外科の幕内教授らとともに、小児の生体肝移植手術を開始された。

2006年（平成18年）8月より岩中 督教授が第6代教授として着任した。現在、教授1、准教授1、助教4、医員2、大学院生3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階南にあり、形成外科など他の外科系小児症例もこの病棟に入院している。現在の病床数は16床で、年間約400例の入院がある。手術症例でもっとも多いのは鼠径ヘルニアであるが、その他に神経芽腫、ウィルムス腫瘍などの小児悪性腫瘍、胆道閉鎖症、胆道拡張症などの胆道疾患、気管狭窄症、肺嚢胞症などの呼吸器外科疾患、新生児消化管閉塞症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、周産母子診療部との協力により、出生前診断症例に対しては、出生前治療を行なっており、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、3回のクルズスを行っている。その中で、ビデオ、医学教育用モデ

ルなどを用いて、学生が理解をし易いよう、またクルズスにおいても、問題解決型の教育を行うよう、スタッフは鋭意工夫を重ねている。

初期臨床研修では、必修外科研修科として、初期研修医の教育を担当している。基本外科手技・術後管理、及び小児外科疾患の基本から輸液管理、呼吸、循環管理について学ぶことのできるプログラムとなっている。

研 究

岩中教授が赴任後、再生医療に関する研究をさらに積極的に開始した。従来の動物実験のみではなく、再生医療部に研究室を新設し、ヒトの気管再生の研究を開始している。また、低侵襲手術研究グループを立ち上げ、動物資源研究領域棟に実験設備を設置し、家兎を用いた小児内視鏡手術研究およびトレーニングプログラムを開始した。

従来から存続する腫瘍研究グループでは、腫瘍発生に関連する遺伝子の解析とその腫瘍を抑制する遺伝子の探求が行なわれている。また、ウイルスを用いた新たな腫瘍の治療法の開発に取り組んでいる。

肝胆道疾患・移植グループは、肝移植・小腸移植の免疫学的研究と胆道閉鎖症術後の病態解明に関する臨床的研究を行なっている。

腸管免疫研究グループは、プロバイオティックス・シンバイオティックスを用いた小児消化管機能賦活療法を世界に先駆けて開始し、臨床的効果について研究している。さらに、動物実験による基礎的研究を行なっている。

出版物等

- (1) Hiyama E, Yamaoka H, Matsunaga T, Hayashi Y, Ando H, Suita S, Horie H, Kaneko M, Sasaki F, Hashizume K, Nakagawara A, Yokoyama T High expression of telomerase is an independent prognostic indicator of poor outcome in hepatoblastoma Brit J Cancer

-
- 91 : 972-979, 2004
- (2) Ito M, Hashizume K, Kanamori Y New phenotype of accessory scrotum with perineal lipoblastoma: coexistence of midperineal and lateral accessory scrotums Int J Urol 11 : 125-127, 2004
- (3) Chang R, Andreoli S, Jennings R, Wilson J, Fauza D Rapidly polymerizing hydrogel prevents balloon dislodgement in a model of fetal tracheal occlusion J Pediatr Surg 39(4) : 557-60, 2004
- (4) Chang R, Komura M, Andreoli S, Klingenberg M, Jennings R, Wilson J, Fauza D Hyperoncotic enhancement of pulmonary growth after fetal tracheal occlusion : a comparison between dextran and albumin J Pediatr Surg 39(3) : 324-8, 2004
- (5) Kodaka T, Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K A case of acrocephalosyndactyly with low imperforate anus. J Pediatr Surg 39 : E10 (32-4), 2004
- (6) Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Tomonaga T, Goishi K, Shibuya K, Kawana Y, Marumo G, Kikuchi A, Kozuma S, Sekiyama Y A case of laryngeal atresia(congenital high airway obstruction syndrome: CHAOS) with chromosome 5p deletion syndrome rescued by ex utero intrapartum treatment (EXIT) J Pediatr Surg 39 : E25-28, 2004
- (7) Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis J Pediatr Surg 39 : 1686-1692, 2004
- (8) Hashizume K, Sugiyama M, Tomonaga T, Nakanishi H Vascular-pedicled costal cartilage graft for the treatment of subglottic and upper tracheal stenosis J Pediatr Surg 39 : 1769-71, 2004
- (9) Suzuki S, Yoshino H, et al Impact of worm ischemic time on microsomal P450 isoforms in a porcine model of therapeutic liver resection Life Sciences 76(1) : 39-46, 2004
- (10) Yamada S, Ohira M, Horie H, Takayasu H, Suzuki Y, Sugano S, Hirata T, Goto T, Matsunaga T, Hiyama E, Hayashi Y, Ando H, Suita S, Kaneko M, Sasaki F, Hashizume K, Onuma N, Nakagawara A Expression profiling and differential screening between hepatoblastomas and the corresponding normal livers: identification of high expression of the PLK1 oncogene as a poor-prognostic indicator of hepatoblastomas Oncogene 23 : 5901-5911, 2004

老年病学／老化制御学

教授

大内尉義

助教授

秋下雅弘

講師

寺本信嗣、江頭正人、飯島勝矢

助手

小川純人、大池裕美子、山口泰弘、山本寛

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

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、助教授1、講師3、助手4、医員4、大学院生10、出張者1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

11階南フロアを中心に入院診療をおこなっている。疾患数は平均5疾患で多臓器機能障害や在宅退院が困難なために入院が長期化する症例も

ある。誤嚥性肺炎、睡眠時無呼吸症候群、粥状動脈硬化性疾患、心不全、骨粗鬆症の診療にも力を入れており、疾患のみならず患者全体を診る姿勢を貫いている。

外来診療は、内科外来フロアで3つの診療室（206、207、208）を利用し月曜日から金曜日まで午前、午後行っている。老年病の一般診療に加えて内科の呼吸器、循環器、神経、骨粗鬆症、糖尿病、腎臓、消化器、等の専門家がそろっている体制を活かし、よりきめの細かい診療を行っている。痴呆の疑いなどの患者については、「もの忘れ外来」において、家族の相談の場を提供している。平成15年より、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。平成18年度の新来患者数は318名、外来患者総数は15,548名であった。

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（BSL、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、腎・尿路・内分泌、呼吸器）、高齢者薬物療法、老年者と社会環境について行った。症候学は浮腫を担当した。臨床統合講義は、M4では脳梗塞、M3では認知症を取り上げ、放射線科と合同で外部の講師も招いて行った。

臨床実習ではマンツーマン指導により症例について学ばせるとともにセミナーを多く設けて実地的な知識を習得させるよう配慮している。老年病の特殊性を理解し、全人的見地から患者の病態把握が出来るようにする。病める患者との接触を通じ、良き臨床医となるよう、またチーム医療を行う際に必要な人間性の習得をも期待する。

卒後教育では、総合内科研修システムに参加しており、1ヶ月もしくは2ヶ月ごとに内科研修医を2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。

研 究

当教室には臓器別に4つの研究室があり、呼吸器疾患、循環器疾患、神経疾患、内分泌・代謝疾患をより中心に臨床的ならびに基礎的研究を行っている。最近、分子生物学的手法および遺伝子工学的手法を用いた研究も活発に行っている。主な研究テーマは以下の通りである。

- 1) 肺炎・COPD・間質性肺炎・呼吸不全・肺癌の老年者における早期診断と至適治療
- 2) 嚥下性肺疾患の診断と治療
- 3) 気道過敏症のメカニズムとメカニクス
- 4) COPDの病因における遺伝子多型性の検討
- 5) 老年者の睡眠時呼吸障害の検討
- 6) 心血管組織石灰化の分子機序の解明
 - i) 培養系血管構成細胞を用いた分子生物学的アプローチ

- ii) 血管石灰化動物モデルを用いた検証
- iii) 臨床における血管石灰化との関連因子の検索
- 7) 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
- 8) 老化制御の分子機序の解明 一血管構成細胞の細胞老化と長寿遺伝子 Sirt1
- 9) アンドロゲンと高齢者の日常生活障害に関する臨床研究
- 10) 高齢者のメタボリック・シンドロームに関する臨床研究
- 11) 高齢者高血圧患者の至適管理の探索のための大規模臨床試験
- 12) 認知症の診断、病態解明、および治療法の開発に関する研究
- 13) ショウジョウバエを用いた加齢・神経変性に関する研究
- 14) ストレス応答および細胞死のメカニズムに関する研究
- 15) 骨粗鬆症の危険因子に関する疫学的検討
- 16) 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
- 17) 骨粗鬆症治療薬の作用メカニズムの研究
- 18) 骨粗鬆症ならびに脊椎変形の遺伝因子の解明
- 19) 核内受容体の老化・老年病とがんにおける役割の研究

出版物等

- (1) Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. Clin Chim Acta. 364:328-334, 2006.
- (2) Suzuki Y, Akishita M, Arai H, Teramoto S, Morimoto S, Toba K. Multiple consultations and polypharmacy of

- patients attending geriatric outpatient units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int* 6:244-247, 2006
- (3) Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. *Life Sci* 80: 82-88, 2006
- (4) Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 6:44-55, 2006
- (5) Eto M, Rathgeb L, Cosentino F, Kozai T, Luscher TF. Statins blunt thrombin-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 47:663-667, 2006
- (6) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, Senda Y, Maemura K, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res* 98: 1024-1031, 2006
- (7) Teramoto S, Kume H, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ishii M, Hanaoka Y, Ouchi Y. Reference values for 6-min walk distance in Asian adults may not be different from that of Caucasian adults. *Respirology.* 11:669-670, 2006
- (8) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb.* 13:202-208, 2006
- (9) Teramoto S, Kume H, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ishii M, Ishii T, Ouchi Y. Heart rate variation analysis may not effectively detect sleep apnoeas in heart failure. *Eur Respir J.* 28:457-458, 2006
- (10) Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition.* 22:845-852, 2006
- (11) Shukuwa K, Izumi S, Hishikawa Y, Ejima K, Inoue S, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitaoka T, Koji T. Diethylstilbestrol increases the density of prolactin cells in male mouse pituitary by inducing proliferation of prolactin cells and transdifferentiation of gonadotropic cells. *Histochem Cell Biol.* 126:111-123, 2006
- (12) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y. Nasogastric tube feeding is a cause of aspiration pneumonia in ventilated patients. *Eur Respir J.* 27:436-437, 2006
- (13) Horie-Inoue K, Takayama K, Bono HU, Ouchi Y, Okazaki Y, Inoue S. Identification of novel steroid target genes through the combination of bioinformatics and functional analysis of hormone response elements. *Biochem Biophys Res Commun.* 339:99-106, 2006
- (14) Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M. Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. *Oncogene.* 25:176-185, 2006
- (15) Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: A possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 353:764-769, 2007
- (16) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y.

- Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 556:1-8, 2007
- (17) Xi H, Akishita M, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, Eto M, Kozaki K, Toba K. Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis. *Atherosclerosis* 191:281-289, 2007
- (18) Yamamoto H, Nagase T, Shindo T, Teramoto S, Aoki-Nagase T, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Kurihara H, Ouchi Y. Adrenomedullin insufficiency increases allergen induced airway hyperresponsiveness in mice. *J Appl Physiol.* 102:2361-2368, 2007
- (19) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Ouchi Y. ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian, but not Caucasian, elderly patients with stroke. *Eur Respir J.* 29:218-219, 2007
- (20) Teramoto S, Kume H, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Ishii T, Ouchi Y. Improvement of endothelial function with allopurinol may occur in selected patients with OSA: effect of age and sex. *Eur Respir J.* 29:216-217, 2007
- (21) Kano MR, Bae Y, Iwata C, Morishita Y, Yashiro M, Oka M, Fujii T, Komuro A, Kiyono K, Kaminishi M, Hirakawa K, Ouchi Y, Nishiyama N, Kataoka K, Miyazono K. Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:3460-3465, 2007
- (22) Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K, Goseki-Sone M, Fukushima-Irie M, Mizoi L, Yoshida H, Okano T, Nakamura T, Suzuki T, Inoue S, Orimo H, Ouchi Y, Hosoi T. A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone.* 40:451-456, 2007
- (23) Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Inoue S. Increased expression of estrogen-related receptor alpha (ERRalpha) is a negative prognostic predictor in human prostate cancer. *Int J Cancer.* 120:2325-2330, 2007
- (24) Urano T, Shiraki M, Narusawa K, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Q89R polymorphism in the LDL receptor-related protein 5 gene is associated with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *Spine.* 32:25-29, 2007
- (25) Teramoto S, Kume H, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Ishii T, Ouchi Y. Improvement of endothelial function with allopurinol may occur in selected patients with OSA: effect of age and sex. *Eur Respir J.* 29:216-217, 2007
- (26) Kojima T, Ako J, Eto M, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction in a patient with chronic total occlusion of the left anterior descending artery. *Int J Cardiol.* 119:e19-21, 2007
- (27) Ghisletti, S., Huang, W., Ogawa, S., Pascual, G., Lin, M., Willson, TM., Rosenfeld, MG., and Glass, C.K. Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPAR γ . *Mol. Cell* 25:57-70, 2007
- (28) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level is an independent determinant of

-
- endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res.* (in press)
- (29) Takayama K, Kaneshiro K, Tsutsumi S, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Ijichi N, Ouchi Y, Shirahige K, Aburatani H, Inoue S. Identification of novel androgen response genes in prostate cancer cells by coupling chromatin immunoprecipitation and genomic microarray analysis. *Oncogene.* (in press)
- (30) Yamamoto H, Teramoto S, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Ouchi Y. Long-term oxygen administration reduces plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* (in press)
- (31) Yamaguchi Y, Nagase T, Tomita T, Nakamura K, Fukuhara S, Amano T, Yamamoto H, Ide Y, Suzuki M, Teramoto S, Asano T, Kangawa K, Nakagata N, Ouchi Y, Kurihara H. β -defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* (in press)

呼吸器外科学

教授

高本眞一

助教授

中島 淳

助手

村川知弘、深見武史

ホームページ <http://ctstokyo.umin.ne.jp/>

沿革と組織の概要

呼吸器外科学のルーツは第二外科学教室である。第二次世界大戦前から第二外科学教室では肺結核に対する外科療法が行われていた。都築正男教授は1934年よりCoryllos氏選択的胸郭形成術をもとに独自の治療を行った。また肺結核に対する肺虚脱療法として1942年胸腔鏡手術をわが国で初めて報告した。抗結核薬の登場とともに、呼吸器外科学は次第に対象疾患を肺癌をはじめとする胸部悪性腫瘍に移行させた。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、教室では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)が歴任し、1997年6月1日からは高本眞一が教授を勤めている。大学院大学への移行に伴い、胸部外科学教室は1998年から心臓外科学と呼吸器外科学に分かれた。呼吸器外科学は胸部臓器のうち肺・胸膜・縦隔・胸壁疾患に対する外科学と位置づけられる。

診 療

東京大学医学部附属病院呼吸器外科において、

呼吸器外科専門医3名{中島・村川・深見}を中心とした高度な専門的治療をおこなっている。呼吸器外科学関連疾患として、肺・縦隔悪性腫瘍の治療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り、さらに死亡数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に基づい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。

また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、当科は全国にも先駆け、1992年から内視鏡下手術(胸腔鏡下手術)を導入した。胸腔鏡における低侵襲性、胸部悪性腫瘍に対する治療手段として用いた場合の術後成績について、従来の開胸手術と胸腔鏡手術の比較検討を行なっている。

切除不可能または術後再発非小細胞肺癌に対する治療は、化学療法および放射線療法であるが、十分な効果をあげるにいたっていない。養子免疫

療法、樹状細胞免疫療法がこのような難治性の悪性腫瘍に対して行なわれてきた。我々は本学免疫細胞治療学と共同でT細胞 $\gamma\delta$ 分画による免疫療法の安全性を確立するための臨床研究を施行している。

転移性肺腫瘍は他臓器の癌・肉腫の遠隔転移と位置づけられるが、一定の条件において肺切除の適応となりうる。当科では従来より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は縦隔腫瘍の中では最も多く見られる疾患である。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る。重症筋無力症や純赤芽球癆などの免疫疾患との関連についても今後さらに研究発展の余地がある分野である。

教 育

高本教授、上記3名のスタッフおよび2名の非常勤講師によって、医学部医学科学生に対する講義・臨床実習・フリークォーター・研究室配属等の教育を行っている。同様に大学院生に対して研究指導を行っている。東大病院研修医に対する卒後臨床教育については、配属研修医は呼吸器外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(原発性肺癌、転移性肺腫瘍)にたいする診断・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。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十二分に達成することが可能である。

研 究

現在の主なテーマとしては肺癌・転移性肺腫瘍などの肺悪性腫瘍に対する臨床的・基礎的研究、胸腺上皮腫瘍の臨床的研究、肺移植、気管移植に関する基礎的研究、そして癌免疫療法に対する臨床的研究など幅広い研究が行われている。

(研究題名)

- ・肺悪性腫瘍に対する低侵襲手術(胸腔鏡下手術)の臨床的検討
- ・肺癌における癌抑制遺伝子の機序に関する基礎的研究、癌遺伝子の網羅的解析
- ・胸腺上皮腫瘍の悪性度に関する臨床的研究
- ・肺、気管移植の慢性拒絶反応に関する基礎研究
- ・ $\gamma\delta$ -T細胞による肺癌免疫療法の臨床的研究

出版物等

- (1) Goto A, Nakajima J, Hara K, Niki T, Fukayama M. Lung adenocarcinoma associated with familial adenomatous polyposis. Clear cell carcinoma with beta-catenin accumulation accompanied by atypical adenomatous hyperplasia. Virchows Archiv. 446: 73-77, 2005
- (2) Takeuchi E, Murakawa T, Tanaka M, Nakajima J, Takamoto S. Coccidioidomycosis of the lung contracted abroad. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 53: 173-175, 2005.
- (3) Nakajima J, Matsumoto J, Takeuchi E, Fukami T, Takamoto S. Rearrangement of T-cell receptor beta and gamma genes in thymoma. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 13: 149-152, 2005.
- (4) Nakajima J, Tanaka M, Matsumoto J, Takeuchi E, Fukami T, Takamoto S.

- Appraisal of surgical treatment for pulmonary metas-tasis from hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 29: 715-718, 2005
- (5) Akamatsu N, Sugawara Y, Nakajima J, Ki-shi Y, Niiya T, Kaneko J, Makuuchi M. Re-section of a pulmonary lesion after liver transplantation: report of a case. *Surg Today.* 35: 976-978, 2005
- (6) Akamatsu N, Sugawara Y, Nakajima J, Ki-shi Y, Kanekio J, Makuuchi M. Cryptococco-sis after living donor liver transplantation: report of three cases. *Transplant Infectious Disease* 7: 26-29, 2005
- (7) Nakajima J, Sato H, Takamoto S. Does pre-operative transbronchial biopsy worsen the postsurgical prognosis of lung cancer? A propensity score-adjusted analysis. *Chest.* 128: 3512-3518, 2005
- (8) Murakawa T, Kerklo MM, Zamora MR, Wei Y, Gill RG, Henson PM, Grover FL, Nicolls MR. Simultaneous LFA-1 and CD40 ligand an-tagonism prevents airway remodeling in or-thotopic airway transplantation: implica-tions for the role of respiratory epithelium as a modulator of fibrosis. *J Immunol.* 174: 3869-3879, 2005
- (9) Mori N, Hitomi S, Nakajima J, Okuzumi K, Murakami A, Kimura S. Unselective use of intranasal mupirocin ointment for control-ling propagation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a thoracic surgery ward. *J Infect Chemotherpy* 11: 231-233, 2005
- (10) Kammori M. Fukami T. Ogawa T. Tsuji E. Takubo K. Nakajima J. Kaminishi M. Image in endocrinology: giant mediastinal cystic parathyroid adenoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 91:1635-1636, 2006
- (11) Matsumoto J. Nakajima J. Takeuchi E. Fu-kami T. Nawata K. Takamoto S. Successful perioperative management of a middle mediastinal paraganglioma. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery.* 132:705-706, 2006
- (12) Nakajima J, Takamoto S, Takeuchi E, Fukami T, Sano A. Thoracoscopic surgery for pulmonary arteriovenous malformation. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 14:412-415, 2006
- (13) Nakajima J, Takamoto S, Murakawa T, Fukami T, Sano A. Interstitial pneumonia caused by collagen diseases: A contraindication for lung cancer surgery? *Surgery Today* 37: 14-18, 2007
- (14) Nakajima J, Goto A, Takamoto S, Murakawa T, Fukami T, Kusakabe M. Invasive lymphangioma of the lung presented as a large pulmonary mass and hemoptysis. *Surg To-day* 37: 418-422, 2007
- (15) Nakajima J, Morota T, Matsumoto J, Takazawa Y, Murakawa T, Fukami T, Yamamoto T, Takamoto S. Pulmonary intimal sarcoma treated by a left pneumonectomy with pulmonary arterioplasty under cardiopulmonary bypass: Report of a Case. *Surg Today* 37: 496-499, 2007
- (16) Wang T. Niki T. Goto A. Ota S. Morikawa T. Nakamura Y. Ohara E. Ishikawa S. Aburatani H. Nakajima J. Fukayama M. Hypoxia increases the motility of lung adenocarcinoma cell line A549 via activation of the epidermal growth factor receptor pathway. *Cancer Science.* 98:506-511, 2007

心臓外科学

教授

高本眞一

助教授

村上 新

講師

本村 昇、師田哲郎、小野 稔

助手

竹内 功、山本哲史、土肥善郎、齋藤 綾、河田光弘

ホームページ <http://ctstokyo.umin.ne.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。心臓外科は、教授 1、助教授 1、講師 3、助手 5、医員 2、大学院生 6 から構成されている。多数の関連病院を有し、20 名以上の教室員が関連病院で臨床の最前線を担っている。

診 療

平日は、毎朝 7 時 15 分のカンファランスから始まる。月水金は手術日で、2～3 例並列で手術

を行い、火木は病棟回診を行っている。心臓大血管・呼吸器外科は5階南病棟、小児心疾患は2階南病棟、術後管理は4階のCCU・ICUまたは2階のPICUと機能の分散化が進むと同時に、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。

2006年を含め最近数年間にわたり、心臓大血管手術数年間約300例と日本でトップクラスの手術症例数を有している。手術成績も非常に優れており、名実ともに日本の心臓外科をリードしている。成人心疾患（虚血性心疾患、弁膜症、重症心不全）、胸部大動脈疾患、先天性心疾患の3チーム体制で診療を行い、心臓血管外科専門医は8名おり、それぞれの分野を得意とする専門医を有する。得意分野は人工心肺非使用冠動脈バイパス、僧帽弁形成術、重症心不全に対する補助人工心臓植込み、自己弁温存大動脈基部置換手術、逆行性脳灌流を用いた弓部大動脈瘤や広範囲胸部大動脈瘤の治療、慢性肺動脈血拴塞栓症に対する血拴内膜摘除術、複雑心奇形に対する手術治療（Jatene, Fontan, Norwood手術）など多岐にわたっている。大動脈疾患症例は特に多く、日本のみならず、世界に誇れる実績を残している。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2006年より先進医療の認定を受けた。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・人工血管感染においては、日本をリードしている。2006年5月には国内7番目の施設として心臓移植を成功裏に施行した。これと平行して重症心不全の治療に欠かせない人工心臓治療を積極的に進め、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）である。M2の秋には臨床診断学実習の循環器の分野を担当している。M1・M2の夏休みと春休みにあるフリークォーターおよび研究室配属では、臨床や実験の現場に積極的に関わってもらっている。

M3・M4の基礎・臨床統合講義では循環器内科などと合同で行い、一般臨床における心臓・大動脈重要疾患の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で行われるBSLでは、学生1人が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・管理、手術、術後管理を一貫した流れの中で学べるように配慮している。また2週間のBSLの間には12単位のクルズスがあり、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。M3の最後に行われるクリニカルクラッシュでは参加型実習を徹底して、チームの一員として診療に参加して、手技実習を含んだ充実した実際的な内容としている。

卒後スーパーローテーションでは、必修外科研修も担当しており、基本的外科手技・術後管理はもちろんのこと、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。

専門研修を目指す場合は、まず卒後4年間は東京大学医学部附属病院の外科系研修プログラムに参加し（後半2年は関連病院）、一般外科を中心に豊富な幅広い経験を蓄積する。その後、心臓外科専門プログラムを専攻し、卒後10年まで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を行っている。

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、現在は大動脈弁温存基部置換、逆行性脳灌流、補助人工心臓装着、心臓移植、同種心臓弁・血管移植術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も枚挙に暇がない。研究成果の発表は、国内学会にとどまらず、主要な国際学会でも数多く行われている。また、発表論文も多数あり、そのうちの一部を最後に挙げてある。毎月1回リサーチミーティングが持たれ、研究の進行状況の報告や研究内容についての活発な討論が行われている。

研究テーマの主なものを挙げると、1) 大動脈手術における新しい脳保護法の開発と研究、2) 脊髄動脈の同定法の確立と脊髄保護法の研究、3) 3次元エコーを用いた心拍動下心内修復術の開発と研究、4) 凍結保存同種組織移植の基礎研究と臨床応用、5) 補助人工心臓による末期重症心不全の治療、6) 新たな大動脈弁温存基部置換術式の開発と血流動態の研究、7) 胎児心疾患の母体内治療の開発、8) 術後癒着防止膜の開発と研究、9) 心移植後急性および慢性拒絶反応の制御に関する研究などがある。

発表論文

- (1) Taketani T, Nawata K, Motomura N, Ono M, Takamoto S: Acute stenosis of porcine stentless bioprosthesis caused by infective endocarditis. *Circulation* 114:e567-568, 2006
- (2) Morota T, Takamoto S, Kitamura T, Motomura N, Ono M: Clinical experience with Cryopreserved Allografts for Aortic Infection. *J Jpn Coll Angiol* 46:817-822, 2006
- (3) Takeuchi K, McGowan FX Jr, Bacha EA, Mayer JE Jr, Zurakowski D, Otaki M, del Nido PJ: Analysis of surgical outcome in complex double-outlet right ventricle with heterotaxy syndrome or complete atrioventricular canal defect. *Ann Thorac Surg* 82:146-152, 2006
- (4) Takeuchi K, Murakami A, Takaoka T, Takamoto S: Evaluation of valved saphenous vein homograft as right ventricle-pulmonary artery conduit in modified stage I Norwood operation. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 5:345-348, 2006
- (5) Takeuchi K, Murakami A, Hirata Y, Kitahori K, Doi Y, Takamoto S: Surgical Outcome of Heterotaxy Syndrome in a Single Institution Asian. *Cardiovasc Thorac Ann* 14:489-494, 2006
- (6) Hisagi M, Higuchi K, Koseni K, Inaba H: Total Anomalous Pulmonary Venous Return in an Adult. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 14:e27-29, 2006
- (7) Ohno T, Ando J, Ono M, Morita T, Motomura N, Hirata Y, Takamoto S: The Beneficial effect of coronary-artery-bypass surgery on survival in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 30:881-886, 2006
- (8) Ono T, Ohashi T, Asakura T, Ono N, Ono M, Motomura N, Takamoto S: Impact of diabetic retinopathy on cardiac outcome after coronary artery bypass graft surgery: prospective observational study. *Ann Thorac Surg* 81:608-612, 2006
- (9) Tsukihara H, Takamoto S, Kitahori K, Matsuda K, Murakami A, Novick RJ, Suematsu Y: Prevention of Postoperative Pericardial Adhesions With a Novel Regenerative Collagen Sheet. *Ann Thorac Surg* 81:650-657, 2006

-
- (10) Kawata M, Sekino M, Takamoto S, Ueno S, Yamaguchi S, Kitahori K, Tsukihara H, Suematsu Y, Ono M, Motomura N, Morota T, Murakami A: Retrograde cerebral perfusion with intermittent pressure augmentation provides adequate neuroprotection: diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging study in an experimental canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:933-940, 2006
 - (11) Kawata M, Takamoto S, Kitahori K, Tsukihara H, Morota T, Ono M, Motomura N, Murakami A, Suematsu Y: Intermittent pressure augmentation during retrograde cerebral perfusion under moderate hypothermia provides adequate neuroprotection: an experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:80-88, 2006
 - (12) Kawata M, Takamoto S, Kitahori K, Tsukihara H, Morota T, Ono M, Motomura N, Murakami A, Suematsu Y: Erythropoietin protects the central nervous system during prolonged hypothermic circulatory arrest: an experimental study in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:1331-1337, 2006
 - (13) Kawata M., Atsumi N., Nakayama S: Poor response to a balloon atrial septostomy in TGA with pulmonary hypertension. *Chirurgia* 19:169, 2006
 - (14) Kawata M., Atsumi N., Nakayama S: Acute prolapse of floppy mitral valve in an infant. *Chirurgia* 19:41, 2006
 - (15) Higuchi K. Koseni K. Takamoto S.: Graft insertion technique for distal anastomosis in cases of ascending aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 46:537-8, 2005
 - (16) Kubota H. Takamoto S. Furuse A. Sato M. Endo H. Fujiki T. Sudo K.: Epicardial maze procedure on the beating heart with an infrared coagulator. *Ann Thorac Surg* 80:1081-6, 2005
 - (17) Kawata M. Takamoto S. Morota T. Ono M. Motomura N. Murakami A. Suematsu Y.: Is the guideline the cause of structural failure in current polyester vascular prostheses? An experimental study. *Artif Organs*. 29:820-5, 2005
 - (18) Yamamoto T. Sata M. Fukuda D. Takamoto S.: The angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan attenuates graft vasculopathy. *Basic Res Cardiol* 100:84-91, 2005
 - (19) Miyaji K. Murakami A. Takasaki T. Ohara K. Takamoto S. Yoshimura H.: Does a bidirectional Glenn shunt improve the oxygenation of right ventricle-dependent coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum? *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:1050-3, 2005
 - (20) Kawata M. Morota T. Takamoto S. Kubota H. Kitahori K.: Non-anastomotic rupture in the guideline of a Dacron thoracic aortic graft. *J Vasc Surg* 42:573, 2005
 - (21) Takamoto S.: Managing surgical quality based on database. *Jap J Thorac Cardiovasc Surge* 53:337, 2005
 - (22) Kitahori K. Takamoto S. Takayama H. Suematsu Y. Ono M. Motomura N. Morota T. Takeuchi K.: A novel protocol of retrograde cerebral perfusion with intermittent pressure augmentation for brain protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:363-70, 2005
 - (23) Tanaka K. Sata M. Fukuda D. Suematsu Y. Motomura N. Takamoto S. Hirata Y. Nagai R.: Age-associated aortic stenosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Coll Cardiol* 46:134-41, 2005
 - (24) Miyairi T. Takamoto S. Kotsuka Y. Takeuchi A. Yamanaka K. Sato H.: Comparison of neuroncognitive results after coronary artery bypass grafting and thoracic aortic surgery using retrograde cerebral perfusion. *Eur J Cardio- Thorac*

- Surg 28:97-101; 2005.
- (25) Omoto R. Kyo S. Nishimura M. Matsuda H. Matsumiya G. Kitamura S. Nakatani T. Takamoto S. Ono M. Tabayashi K. Yozu R.: Japanese multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system. *J Artif Organs*. 8:34-40, 2005
- (26) Kitamura T. Morota T. Motomura N. Ono M. Shibata K. Ueno K. Kotsuka Y. Takamoto S.: Management of infected grafts and aneurysms of the aorta. *Ann Vasc Surg* 19:335-42, 2005
- (27) Kitamura T. Sata M. Motomura N. Takamoto S.: Seeding of recipient bone marrow cells reduces neointimal hyperplasia of deendothelialized rat aortic allograft. *Int Heart J* 46:303-12, 2005
- (28) Taketani T. Imai Y. Morota T. Maemura K. Morita H. Hayashi D. Yamazaki T. Nagai R. Takamoto S.: Altered patterns of gene expression specific to thoracic aortic aneurysms: microarray analysis of surgically resected specimens. *Int Heart J* 46:265-77, 2005
- (29) Taketani T. Miyata T. Morota T. Takamoto S. Surgical treatment of atypical aortic coarctation complicating Takayasu's arteritis--experience with 33 cases over 44 years. *J Vasc Surg* 41:597-601, 2005
- (30) Hashimoto T. Sugawara Y. Kishi Y. Akamatsu N. Matsui Y. Kokudo N. Motomura N. Takamoto S. Makuuchi M.: Superior vena cava graft for right liver and right lateral sector transplantation. *Transplantation*. 79:920-5, 2005
- (31) Hirata Y. Sata M. Motomura N. Takanashi M. Suematsu Y. Ono M. Takamoto S.: Human umbilical cord blood cells improve cardiac function after myocardial infarction. *Biochem Bioph Res Com* 327:609-14, 2005
- (32) Taketani T. Motomura N. Toyokawa S. Kotsuka Y. Takamoto S.: Beneficial effect of acute normovolemic hemodilution in cardio-vascular surgery. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg* 53:16-21, 2005

消化管外科学

教授

上西紀夫 M.D.,Ph.D.

講師

野村幸世 M.D.

病院講師

山口浩和 M.D.

助手

清水伸幸 M.D.,Ph.D.、和田和雄 M.D.,Ph.D.、山田和彦 M.D.,Ph.D.、
吉川朱実 M.D.,Ph.D.、上田哲也 M.D.,Ph.D.、野崎浩二 M.D.,Ph.D.、
畑尾史彦 M.D.,Ph.D.、森和彦 M.D.,Ph.D.、松井容子 M.D.,Ph.D.

組 織

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いる。消化管外科学は現在、教授 1 名、講師 1 名、病院講師 1 名、助手 9 名（含む、海外出張者）、医員 3 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。

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。当教室の臨床活動と研究活動はそのような観点から代謝栄養内分泌外科学ならびに他の施設との協力のもとに進められている。

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。生涯にわた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。

以上のようなことを通して、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

学部学生に対して、その制度が始まる以前よりクリニカルクラークシップを取り入れ、広く外科的疾患の基礎を教育するとともに、専門的な疾患についてはその診断・治療の過程における考え方を中心に教育している。とくに臨床実習では、学生である以上に臨床チームの一員であるとの自覚を持たせ指導している。そして学生は、周術期の疾患管理に限らず、術後、長期経過後の障害に対する治療と終末期医療をも含んだ包括的な患者ケアを学んでいく。当教室の教育制度によって、学生たちは医学的観点からみて実践に役立つ情報を豊富に手に入れると同時に、生と死の意味について深く考察する機会も持つことができる。当教室の BSL は与えられる課題が多いが、大変役立ちやりがいのある実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主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、学外施設にて臨床修練を数年間継続的に積み、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）を取得した後、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、研修医と学部学生に対する当教室の教育制度は、先に触れた理念を反映している。

研究活動

当教室の研究の基本テーマは「外科と炎症」である。炎症には大きく分けて「慢性炎症」と「急性炎症」とがあり、それぞれを背景として様々な外科的疾患が発生する。とくに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り、そのメカニズムの解析により新たな癌の診断、治療・予防の展望が開かれてくる。また外科手術や侵襲に伴う「急性炎症」は、周術期管理において重要な課題であると同時に、患者の予後にも影響を与えることになり、この面での研究も重要であると考え、代謝栄養内分泌外科学分野と協力して研究を行なっている。

以上の考えに基づき、当教室の研究活動は、基礎的問題から臨床的課題まで広い範囲にわたっている。こうした研究活動は、研究室での成果を臨床の仕事と密接に関係づけることによって適切に組織され、数々の成果をあげてきた。とくに、胃の発癌機序に関する研究においては、愛知県がんセンター研究所との共同研究にて *Helicobacter pylori* 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てきた。また、胃癌における epigenetic change の研究から hypermethylation のみならず

hypomethylation も胃癌発生に重要な役割を果たしていること、さらに、bone marrow-derived progenitor cell の胃癌における意義についても新たな知見を得ている。その一方で、胃癌治療における分化誘導というユニークな観点から、抗糖尿病薬の一種の薬剤が胃癌発生の予防に役立つことを世界で始めて実験的に明らかにしている。このような活動を背景に、日本消化器癌発生学会を1989年に創立し、2年毎に国際消化器癌発生学会も開催し、消化器癌の発生と進展に関する研究の指導的役割を果たして来ている

また、社会環境の欧米化に伴い肥満あるいはメタボリック・シンドロームに伴う各種の疾患の治療が重要となるが、肥満に対する内視鏡的、腹腔鏡的手術による新たな治療を開始し、治療効果のみならず生体におけるホルモンやサイトカインの分泌を視野に入れた研究を模索している。このように、国内、国外の研究機関との共同研究も推進し、また海外からの研究希望者を受け入れ活発な研究活動を行なっている。現在の研究課題は以下の通りである。

臨床活動

当教室は、入院患者と外来患者用に専門的かつ横断的な疾患診断システムを採用しており、たとえば上部・下部消化管の内視鏡検査と超音波内視鏡検査、超音波診断、バリウムによるレントゲン撮影などがそれである。こうした多面的な検査によって、外科的観点から疾患を系統的に評価することが可能となっている。当教室はまた胃カメラ発祥の施設であり、豊富な経験に基づいた内視鏡治療も行なっており、消化器内科との協力による上部・下部消化管の早期癌に対する内視鏡的治療には豊富な実績がある。

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。

それ以外にも大腸癌、胆石症などがあり、腹腔鏡（補助）下手術を積極的に行い患者の QOL 向上を目指した先進的治療を行なっている。

一週間の勤務スケジュールとしては、まず月曜日に教授の総回診が行われ、術後、術前の症例検討会が水・木・金の早朝に、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火曜の夕方に、抄読会が月曜日早朝に行われている。また月 1 回内視鏡診断カンファランスを、2 ヶ月に 1 回上部消化管症例についての合同カンファランスを消化器内科や病理と一緒に行なっている。さらに各専門グループは適宜、症例を中心としたミニカンファや勉強会、腹腔鏡手術手技訓練を行なっている。

手術は原則として火曜日、水曜日、木曜日に行われる。2005 年度は胃癌が 120 例、食道癌が 25 例などであるが、順調に症例数が増加している。とくに食道癌症例が増加し、さらに早期胃癌に対する腹腔鏡補助下手術症例の増加と、その技術の標準化に向けて着実な実績を上げてきている。教室員は上下を問わず全員、高い意識をもって患者のために全力を尽くすべく努力を傾注している。

1. 消化器癌の発癌

1) 炎症と消化器癌の発生

- ①ヘリコバクターピロリ菌感染と胃発癌
- ②胃十二指腸逆流、脱神経と残胃発癌
- ③糖尿病と胃発癌
- ④PPAR γ ノックアウトマウスにおける胃発癌
- ⑤Trefoil Peptide と胃発癌
- ⑥バレット食道に関する臨床研究と実験的研究
- ⑦腸上皮化生の単クローン性
- ⑧癌の転移・再発に及ぼす手術侵襲の影響
- ⑨癌発生と Th1/Th2 imbalance
- ⑩癌の進展におけるリンパ管増生のメカニズムの解析

2) 消化器癌の分子メカニズム

- ①胃発癌と骨髄由来増殖細胞
- ②胃癌発生とメチレーション
- ③胃癌のマイクロアレイ解析
- ④腹水細胞診のマイクロアレイによる治療・予測
- ⑤細胞分化誘導剤を応用した消化器癌治療の探索
- ⑥癌に対する化学療法の腸管副作用防止の探索
- ⑦テロメラーゼを用いた消化管癌の診断

2. 消化管疾患に対する診断・治療

1) 癌に対する minimally invasive surgery

- ①内視鏡的切除（胃・食道・大腸）
- ②腹腔鏡補助下手術（胃・食道・大腸）
- ③リンパ節郭清の最適範囲
- ④癌に対するセンチネルリンパ節ナビゲーション手術とマイクロメタ

2) 癌の標準・拡大治療の探索

- ①進行胃癌に対する術前化学療法の RCT
- ②進行胃癌に対する組織型別治療
- ③切除不能・再発胃癌に対する化学療法の確立
- ④抗がん剤感受性の検討
- ⑤食道癌に対する術前放射線化学療法
- ⑥根治的 RCT 後の salvage 手術

3) 消化管機能

- ①ペパーミントオイルの消化管運動抑制効果の臨床応用（特許取得）
- ②逆流性食道炎に対する腹腔鏡下外科治療
- ③術後障害からみた胃切除後再建法の工夫（ビルロート法の廃止）
- ④手術前後における胃分泌機能解析
- ⑤サイトカイン分泌からみたイレウスの発生機序についての解析
- ⑥術後の QOL 評価法の開発

発表論文

- (1) Mizuno S, Kato K, Ono Y, Yano K, Kurosaka H, Takahashi A, Abeta H, Kushiro T, Miyamoto S, Kurihara R, Hiki N, Kaminishi M, Iwasaki A, Arakawa Y. Oral peppermint oil is a useful antispasmodic for double-contrast barium meal examination. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 1297-1301, 2006
- (2) Takenaka Y, Tsukamoto T, Mizoshita T, Cao X, Ban H, Ogasawara N, Kaminishi M, Tatematsu T. *Helicobacter pylori* infection stimulates intestinalization of endocrine cells in glandular stomach of Mongolia gerbils. *Cancer Sci* 97: 1015-1022, 2006
- (3) Nomura S, Nakajima A, Ishimine S, Matsuhashi N, Kadowaki T, Kaminishi M. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor in histologically different human gastric cancer tissues. *J Exp Clin Cancer Res* 25: 443-448, 2006
- (4) Yamashita H, Najagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Mafune K, Kaminishi M, Ohtomo K. The intergroup/RTOG 85-01 concurrent chemoradiation regimen for Japanese esophageal cancer. *Hepato-Gastroenterology* 53: 863-868, 2006
- (5) Leys CM, Nomura S, Rudzinski E, Kaminishi M, Montgomery E, Washington MK, Goldenring JR. Expression of Pdx-1 in human gastric metaplasia and gastric adenocarcinoma. *Human Pathology* 37: 1162-1168, 2006
- (6) Shimada M, Liu L, Nussler N, Jonas S, Langrehr JM, Ogawa T, Kaminishi M, Neuhaus P, Nussler AK. Human hepatocytes are protected from ethanol-induced cytotoxicity by DADA via CYP2E1 inhibition. *Toxicology Letters* 163(3): 242-249, 2006
- (7) Nozaki K, Nomura S, Shimizu N, Hiki N, Yoshizawa N, Aiko S, Kubota K, Yamaguchi H, Kurosaka H, Shinozaki A, Mafune K, Fukuyama M, Kaminishi M. *Helicobacter pylori*-negative / API2-MALT1 translocation-negative low grade MALT lymphoma. *Gastric Cancer* 9: 229-234, 2006
- (8) Hiki N, Shimoyama S, Yamaguchi H, Kubota K, Kaminishi M. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy with quality controlled lymph node dissection in gastric cancer operation. *J.Am.Coll.Surg.* 203 (2):162-169, 2006
- (9) Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, Isobe Y, Honda I, Katai H, Arai K, Kodera Y, Nashimoto A. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 9: 51-66, 2006
- (10) Hiki N, Shimizu N, Yamaguchi H, Imamura H, Hatao F, Kaminishi M. Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery. *Br. J Surg* 93: 195-204 2006
- (11) Mizoshita T, Tsukamoto T, Yakenaka Y, Cao X, Kato S, Kaminishi M, Tatematsu M. Gastric and intestinal phenotypes and histogenesis of advanced glandular stomach cancers in carcinogen-treated, *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 97: 38-44, 2006
- (12) Kaminishi M. How is it possible to prevent gastric mucosal injury and remnant cancer after distal gastrectomy. *J Gastroenterol* 40: 661-663 2005
- (13) Hiki N, Kaminishi M. Pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer surgery-open and laparoscopic approaches. *Langenbecks Arch Surg* 390: 442-447, 2005.

- (14) Kaminishi M. Diversity of gastric carcinogenesis. *Oncology* 69 (suppl 1): 1-8, 2005.
- (15) Kaminishi M, Shimoyama S, Yamaguchi H, Aoki F, Shimizu N, Nomura S, Hiki N, Mimura T, Kawahara M, Seto Y, Mafune K. VII. Surgical treatment and survival rate of early cancer. In : Early cancer of the gastrointestinal tract, Fujita R, Jass JR, Kaminishi M, Schlemper RJ eds, Springer-Verlag, Tokyo, 2005, pp259-272.
- (16) Kawahara M, Kaminishi M. V. Endoscopic treatment, 2. Colorectal cancer. In : Early cancer of the gastrointestinal tract, Fujita R, Jass JR, Kaminishi M, Schlemper RJ eds, Springer-Verlag, Tokyo, 2005, pp195-199.
- (17) Nomura S, Yamaguchi H, Ogawa M, Wang TC, Lee JR, Goldenring JR. Alterations in gastric mucosal lineage induced by acute oxyntic atrophy in wild type and gastrin deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288: G362-G375, 2005
- (18) Shimoyama S, Imamura K, Hiki N, Yamaguchi H, Mafune K, Kaminishi M. Performance of outpatient regimen of S-1 in combination with fractional cisplatin for advanced or recurrent gastric cancers: a phase I study. *Int J Clin Oncol* 10: 251-255, 2005
- (19) Lu J, Imamura K, Nomura S, Mafune K, Nakajima A, Kadowaki T, Kubota N, Terauchi Y, Ishii G, Ochiai A, Esumi H, Kaminishi M. Chemopreventive effect of peroxisome proliferator activated receptor gamma on gastric carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 65: 4769-74, 2005
- (20) Kubota K, Shimizu N, Nozaki K, Takeshita Y, Ueda T, Imamura K, Hiki N, Yamaguchi H, Shimoyama S, Mafune K, Kaminishi M. Efficacy of triple therapy plus cetraxate for the *Helicobacter pylori* eradication in partial gastrectomy patients. *Dig Dis Sci* 50:842-846, 2005
- (21) Nozaki K, Tanaka H, Ikehara Y, Cao X, Nakanishi H, Azuma T, Yamazaki S, Yamaoka Y, Shimizu N, Mafune K, Kaminishi M, Tatematsu M. *Helicobacter pylori*-dependent NF-kappa B Activation in newly established Mongolian gerbil gastric cell lines. *Cancer Sci* 96: 170-175, 2005
- (22) Fujimoto M, Shimizu N, Martyn JA, Ueki K, Kaneki M. A role for iNOS in fasting hyperglycemia and impaired insulin signaling in the liver of obese diabetic mice. *Diabetes* 54:1340-1348, 2005
- (23) Shimoyama S, Seto Y, Yasuda H, Mafune K, Kaminishi M. Concepts, rationale, and current outcomes of less invasive surgical strategies for early gastric cancer: data from a quarter-century of experience in a single institution. *World J Surg* 29: 58-65, 2005
- (24) Greengauz-Roberts O, Stoppler H, Nomura S, Yamaguchi H, Goldenring JR, Podolsky RH, Lee JR, Dynan WS. Saturation labeling with cysteine-reactive cyanine fluorescent dyes provides increased sensitivity for protein expression profiling of laser microdissected clinical specimens. *Proteomics* 5: 1746-1757, 2005
- (25) Shimizu N, Tatematsu M, Kaminishi M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. In : The Diversity of Gastric Carcinoma, Kaminishi M, Takubo K, Mafune K eds, Springer-Verlag, Tokyo, 2005, pp75-86
- (26) Yamaguchi H, Lee JR, Goldenring JR, Kaminishi M. Fundic mucosal change associated with oxyntic atrophy. In : The Diversity of Gastric Carcinoma, Kaminishi M, Takubo K, Mafune K eds, Springer-Verlag, Tokyo, 2005, pp87-96
- (27) Yamaguchi H, Lee JR, Goldenring JR,

- Kaminishi M. Fundic mucosal change associated with oxyntic atrophy. In : The Diversity of Gastric Carcinoma, Kaminishi M, Takubo K, Mafune K eds, Springer-Verlag, Tokyo, 2005, pp87-96
- (28) Kaneda A, Sakatani T, Lacobuzio-Donahue CA, Carter MG, Witzel SB, Okano H, Ko MSH, Ohisson R, Longo DL, Feinberg AP. Loss of imprinting of IGF2 alters intestinal maturation and tumorigenesis in mice. *Science* 307: 1976-1978, 2005
- (29) Nomura S, Settle SH, Leys C, Means AL, Peek R, Leach SD, Wright CV, Coffy RJ, Goldenring JR. gastric fundus epithelium associated with Menetrier ' s disease and TGF α overexpression. *Gastroenterology* 128 : 1278-1291, 2005
- (30) Takahashi Y, Kurabayashi R, Endo H, Nomura S, Kaminishi M, Tange T. Des-gamma carboxy prothrombin (PIVKA-II) – and alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric cancer. *J Gastroenterol* 40: 432-433, 2005
- (31) Ogawa M, Nomura S, Varro A, Wang TC, Goldenring JR. Altered metaplastic response of waves-2 EGF receptor mutant mice to acute oxyntic atrophy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 (in print)
- (32) Kaminishi M, Takubo K, Mafune K eds. The Diversity of Gastric Carcinoma. Springer-Verlag, Tokyo, 2005
- (33) Cao X, Tsukamoto T, Nozaki K, Shimizu N, Mizoshita T, Kumagai T, Kaminishi M, Tatematsu M. Eradication of *Helicobacter pylori* induces apoptosis and inhibits proliferation of heterotopic proliferative glands in infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 95: 827-877, 2004
- (34) Cao X, Tuskamoto T, Nozaki K, Mizoshita T, Ogasawara N, Tanaka H, Takenaka M, Kaminishi M, Tatematsu M. β -Cathenin gene alteration in glandular stomach adenocarcinomas in N-methyl-N-nitrosoures-treated and *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 95:487-490, 2004
- (35) Lu J, Kunimoto S, Yamazaki Y, Kaminishi M, Esumi H. Kigamicin D, a novel anticancer agent based on a new anti-austerity strategy targeting cancer cells' tolerance to nutrient starvation. *Cancer Sci* 95:547-552, 2004
- (36) Kaneda A, Kaminishi M, Sugimura T, Ushijima T. Decreased expression of the seven ARP2/3 complex genes in human gastric cancers, *Cancer Lett* 212:203-210, 2004
- (37) Kaneda A, Kaminishi M, Sugimura T, Ushijima T. Lysyl oxidase is a tumor-suppressor gene inactivated by methylation and loss of heterozygosity in human gastric cancers. *Cancer Res* 64: 6410-6415, 2004
- (38) Kaneda A, Tsukamoto T, Takamura-Enya T, Watanabe N, Kaminishi M, Sugimura T, Tatematsu M, Ushijima T. Frequent hypomethylation in multiple promoter CpG islands is associated with global hypomethylation, but not with frequent promoter hypermethylation. *Cancer Sci* 95: 58-64, 2004
- (39) Kanmori M, Mafune K, Hirashima T, Kawahara M, Hashimoto M, Ogawa T, Ohta H, Hashimoto H, Kaminishi M. Forty-three cases of obturator hernia. *Am J Surg* 187: 548-552, 2004
- (40) Hiki N, Takeshita Y, Kubota K, Tsuji E, Yamaguchi H, Shimizu N, Imamura K, Shimoyama S, Mafune K, Kaminishi M. A seasonal variation in the onset of postoperative adhesive small bowel obstruction is related to changes in the climate. *Dig Liver Dis* 36:125-129, 2004
- (41) Mizoshita T, Inada K, Tsukamoto T, Nozaki K, Joh T, Itoh M, Yamamura Y,

- Ushijima T, Nakamura S, Tatematsu M. Expression of the intestine-specific transcription factors, Cdx 1 and Cdx 2, correlates shift to an intestinal phenotype in gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:29-36, 2004
- (42) Shimoyama S, Yasuda H, Hashimoto M, Tatsutomi Y, Aoki F, Mafune K, Kaminishi M. Linear array endoscopic ultrasonography for preoperative staging performance in gastric cardia cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 60:50-55, 2004
- (43) Shimoyama S, Aoki F, Kawahara M, Yahagi N, Motoi T, Kuramoto S, Kaminishi M. Early gastric cancer development in a familial adenomatous polyposis patient. *Dig Dis Sci* 49:260-265, 2004
- (44) Shimoyama S, Seto Y, Aoki F, Ogawa T, Toma T, Endo H, Itouji T, Kaminishi M. A case of gastric cancer with metastasis to the gingiva. *J Gastroenterol Hepatol* 19:831-835, 2004
- (45) Nomura S, Kaminishi M, Takagi N, Esumi H. Analysis of promotor region of X-linked pgk-1 gene polymorphisms : Evidence for polyclonality of adult mouse gastric glands, *Dig Dis Sci* 49: 218-223, 2004
- (46) Nomura s, Baxter T, Yamaguchi H, Leys C, Varapetian AB, Fox JG, Lee JR, Wang TC, Goldenring JR Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia to pre-neoplasia in H.felis-infected mice. *Gastroneterology* 127: 582-594, 2004
- (47) Houghton JM, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow derived cells. *Science* 306: 1568-1571, 2004
- (48) Matsuhashi N, Nakajima A, Nomura S, Kaminishi M. Inflammatory fibrinoid polyps of the stomach and *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 346-347, 2004
- (49) Kusakai G, Suzuki A, Ogura T, Kaminishi M, Esumi H. Strong association of ARK5 with tumor invasion and metastasis *J Exp Cli Cancer Res* 23: 263-268, 2004
- (50) Mimura T, Kaminishi M, Kamm MA. Diagnostic evaluation of patients with faecal incontinence at a specialist institution. *Dig Surg* 21: 235-241, 2004

肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学

教授

幕内雅敏

助教授

國土典宏、菅原寧彦

講師

別宮好文、今村宏

助手

皆川正己、成瀬勝俊、唐子堯、長谷川潔、田村純人、青木琢、金子順一、
脊山泰治、松井郁一、橋本拓哉、有田淳一

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

はじめに

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、100年以上の伝統を持ち、日本外科学会の創立をはじめとして、それぞれの時代で日本の外科学の発展に多大な貢献をしてきている。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の流れの中で、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っている。

現在肝胆膵領域疾患の診療および研究に、また生体部分肝移植の臨床と、移植免疫や人工臓器に関する研究に努力している。以下に当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

1. 教育

卒前教育は、東京大学外科として一つの方針の下に、他の外科学講座および内科学講座と協力して、M2の外科学系統講座、M3とM4の臨床総合講義とベッドサイド教育を担当している。今年度の系統講義は、肝疾患、臓器移植一般、胆道疾

患、膵疾患、肝移植、門脈・脾疾患について担当している。また臨床総合講義では、生体肝移植の実際、肝門部胆肝癌の外科治療、膵腫瘍の診断と治療、胆嚢胆道癌の外科治療、肝細胞癌の外科治療を取り上げることになっている。

ベッドサイド教育では、病棟で症例を担当することにより、診療の実際を学ばせることに主眼を置いている。外科学は単に教科書的な知識のみでその本質を知ることにはできないと考えており、外科臨床実習の狙いは、実際の患者の診察、検査を通じて、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ところにある。術前管理、術後の集中治療と術後の経時的な患者の病態の変化を把握し、それに対してどのように対応していくかを実地に学ぶことによって、外科学の基本的な知識が実際の治療にいかんにか生かされているかを学習する必要がある。一人の患者の入院から退院に至るまでに行われた診療を通じて、講義や教科書より得た知識を深めると共に、デリケートな心理状態になりがちな外科患者の心を知り、臨床の実体を持って体験し、

医師の責任の重大さも認識することが重要である。

卒後教育としては、肝胆膵領域の疾患を持つ患者や肝移植を必要とする患者を受け持つことを通して、外科臨床医として要求される基本的な人格（態度）を身につけ、確実な知識を増やし、基本的な技術を習得することを目指している。

2. 研究

当教室では、肝・胆・膵、人工臓器・移植に関するあらゆる臨床的ならびに基礎的研究を行っている。以下に研究テーマの主なものを列挙する。

- 1) アシアロレセプターに対する核医学的手法を用いた肝機能の評価
- 2) 門脈塞栓術後の肝再生に関する TGF - α と TGF - β の関与の研究
- 3) 抗接着分子抗体による免疫抑制反応の研究
- 4) 生体肝移植後の急性拒絶反応の新しい診断法
- 5) 肝移植後の各種サイトカインの変動
- 6) 免疫抑制剤の中樞神経毒性のメカニズム
- 7) 生体肝移植後の natural killer 活性に関する研究
- 8) 生体肝移植後の microchimerism 活性に関する研究
- 9) 急性膵炎の発生機序に関する研究
- 10) 骨髄由来細胞による肝再生の機序とその制御に関する研究
- 11) 生体肝移植時の複数の肝静脈再建の適応と意義に関する研究
- 12) 膵頭部の解剖学的切除の可能性と意義に関する研究
- 13) 肝細胞癌における EBAGG/RCASI の発現とその臨床意義に関する研究
- 14) 肝細胞癌の治癒切除後の血中 AFP mRNA 測定の意味に関する研究
- 15) 肝硬変症例で、Hepatic arterial butter response が維持されているか否かの検討に関する研究

る研究

16) 肝阻血再灌流障害における、intermittent vascular occlusion の意義に関する研究

17) 肝シミュレーション技術を用いたより安全で正確な手術法の開発

3. 診療

常時 60 名程度の入院患者に対し治療を行っている。延べ数では 2004 年は 1209 名、2005 年は 1300 名の入院患者を扱った。それぞれの患者については、その疾患に応じて専門医からなるチームにより、術前検査、手術、手術管理が行われる。定時手術は月、水、金の週 3 日である。それぞれの患者にとって担当医が可能な限り代わることの無いようにシステムを整えており、退院後の外来での経過観察も原則として、入院時のチームのメンバーにより行われることになっている。

症例検討会は月・火・木曜日の朝 8 時 5 分より行われ、入院患者の診断、治療方針が決められる。また移植患者の症例検討会は月一金曜日は夕方 5 時からまた土日は朝 10 時から行われ、刻々と変化する移植患者の病態に応じた治療方針が検討される。病棟回診は火、木、土、日にスタッフにより行われる。外来診療では腫瘍外科、血液外科と協力して、一般外来および専門外来（肝胆膵外科、人工臓器移植外科）を開いている。

References (2006)

- (1) Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y; Liver Cancer Study Group of Japan. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006 Aug;131(2):461-9.
- (2) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, Matsuyama Y, Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M.

- Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Hepatology* 2006 Oct;44(4):891-5.
- (3) Midorikawa Y, Yamamoto S, Ishikawa S, Kamimura N, Igarashi H, Sugimura H, Makuuchi M, Aburatani H. Molecular karyotyping of human hepatocellular carcinoma using single-nucleotide polymorphism arrays. *Oncogene* 2006 Sep 7;25(40):5581-90.
- (4) Ito H, Funahashi S, Yamauchi N, Shibahara J, Midorikawa Y, Kawai S, Kinoshita Y, Watanabe A, Hippo Y, Ohtomo T, Iwanari H, Nakajima A, Makuuchi M, Fukayama M, Hirata Y, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M, Aburatani H. Identification of ROBO1 as a novel hepatocellular carcinoma antigen and a potential therapeutic and diagnostic target. *Clin Cancer Res* 2006 Jun 1;12(11 Pt 1):3257-64.
- (5) Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Yamashiki N, Tada M, Yoshida H, Kokudo N, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006 Oct;101(10):2230-6.
- (6) Yamazaki S, Miki K, Takayama T, Hasegawa K, Sata M, Midorikawa Y, Aburatani H, Makuuchi M. Hepatic gene induction in murine bone marrow after hepatectomy. *J Hepatol* 2006 Feb;44(2):325-33.
- (7) Okazaki M, Asato H, Takushima A, Nakatsuka T, Sarukawa S, Inoue K, Harii K, Sugawara Y, Makuuchi M. Hepatic artery reconstruction with double-needle microsuture in living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Jan;12(1):46-50.
- (8) Hasegawa K, Sugawara Y, Makuuchi M. Which is better to overcome the portal steal phenomenon in auxiliary partial orthotopic liver transplantation: inflow or outflow occlusion? *Liver Transpl* 2006 Apr;12(4):692-3.
- (9) Sugawara Y, Makuuchi M. Safe liver harvesting from living donors. *Liver Transpl* 2006 Jun;12(6):902-3.
- (10) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Nojiri K, Omata M, Makuuchi M. Selection of liver-transplant candidates for adult-to-adult living donor liver transplantation as the only surgical option for end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2006 Jul;12(7):1077-83.
- (11) Sugawara Y, Makuuchi M, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Hasegawa K, Imamura H, Kokudo N, Motomura N, Takamoto S. Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation using cryopreserved vein grafts. *Liver Transpl* 2006 Aug;12(8):1233-6.
- (12) Sugawara Y, Makuuchi M. Adult liver transplantation using live ABO-incompatible grafts in Western countries. *Liver Transpl* 2006 Sep;12(9):1324-5.
- (13) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kishi Y, Matsui Y, Kaneko J, Makuuchi M. T-tube drainage for biliary stenosis after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2006 Jan 27;81(2):293-5.
- (14) Kaneko J, Sugawara Y, Maruo Y, Sato H, Tamura S, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Liver transplantation using donors with Gilbert syndrome. *Transplantation* 2006 Jul 27;82(2):282-5.
- (15) Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M. Cyclosporin a for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation* 2006 Aug 27;82(4):579-80.

-
- (16) Aramaki O, Sugawara Y, Kokudo N, Takayama T, Makuuchi M. Branch patch reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2006 Dec 15;82(11):1541-3.
- (17) Torzilli G, Montorsi M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Makuuchi M. Ultrasonographically guided surgical approach to liver tumours involving the hepatic veins close to the caval confluence. *Br J Surg* 2006 Oct;93(10):1238-46.
- (18) Otani T, Matsukura A, Takamoto T, Seyama Y, Shimizu Y, Shinomiya M, Usui H, Gorelick FS, Makuuchi M. Effects of pancreatic duct ligation on pancreatic response to bombesin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006 Apr;290(4):G633-9.
- (19) Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation: present status and recent advances. *Br Med Bull.* 2006 Feb 10;75-76:15-28.
- (20) Ikeda M, Hasegawa K, Akamatsu N, Minagawa M, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Pancreaticoduodenectomy after esophageal and gastric surgery preserving right gastroepiploic vessels. *Arch Surg* 2006 Feb;141(2):205-8.
- (21) Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006 Oct;141(10):1006-123.
- (22) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Regeneration and function of hemiliver graft: right versus left. *Surgery* 2006 Jun;139(6):765-72.
- (23) Matsukura A, Otani T, Takamoto T, Usui H, Goto Y, Makuuchi M. Intracellular activation of trypsinogen in rat pancreatic acini after supramaximal secretagogue stimulation: cysteine protease and serine protease activity. *Pancreas* 2006 Mar;32(2):197-204.
- (24) Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Sakamoto Y, Kokudo N, Seki M, Yamaguchi T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *Am J Surg* 2006 Jul;192(1):41-5.
- (25) Torzilli G, Montorsi M, Palmisano A, Del Fabbro D, Gambetti A, Donadon M, Olivari N, Makuuchi M. Right inferior phrenic vein indicating the right hepatic vein confluence into the inferior vena cava. *Am J Surg* 2006 Nov;192(5):690-4.
- (26) Ishizawa T, Sugawara Y, Hasegawa K, Ikeda M, Tamura S, Makuuchi M. Extent of hepatectomy on splenic hypertrophy and platelet count in live liver donors. *Clin Transplant* 2006 Mar-Apr;20(2):234-8.
- (27) Matsui Y, Sugawara Y, Tsukada K, Kishi Y, Shibahara J, Makuuchi M. Aspergillus thyroiditis in a living donor liver transplant recipient. *J Infect* 2006 Dec;53(6):e231-3.
- (28) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Impact of incidentally found hepatocellular carcinoma on the outcome of living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2006 Sep;19(9):720-5.
- (29) Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Yamashiki N, Kishi Y, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Systematic grading of surgical complications in live liver donors according to Clavien's system. *Transpl Int* 2006 Dec;19(12):982-7.
- (30) Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, Hibi T, Yamamoto J, Takayama T, Makuuchi M. Clinical significance of

- extrahepatic bile duct resection for advanced gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006 Sep 15;94(4):298-306.
- (31) Ishizawa T, Sugawara Y, Hasegawa K, Ikeda M, Akahane M, Ohtomo K, Makuuchi M. Hepatobiliary and pancreatic: splenic artery aneurysm after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 Jul;21(7):1213.
- (32) Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, Hasegawa K, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M. Estimation of standard liver volume in Japanese living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 Nov;21(11):1710-3.
- (33) Qu X, Yuan Y, Xu W, Chen M, Cui S, Meng H, Li Y, Makuuchi M, Nakata M, Tang W. Caffeoyl pyrrolidine derivative LY52 inhibits tumor invasion and metastasis via suppression of matrix metalloproteinase activity. *Anticancer Res* 2006 Sep-Oct;26(5A):3573-8.
- (34) Ikai I, Takayasu K, Omata M, Okita K, Nakanuma Y, Matsuyama Y, Makuuchi M, Kojiro M, Ichida T, Arii S, Yamaoka Y; Liver Cancer Study Group of Japan. A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2006 Sep;41(9):884-92.
- (35) Seyama Y, Sano K, Tang W, Kokudo N, Sakamoto Y, Imamura H, Makuuchi M. Simultaneous resection of liver cell adenomas and an intrahepatic portosystemic venous shunt with elevation of serum PIVKA-II level. *J Gastroenterol* 2006 Sep;41(9):909-12.
- (36) Kusaka K, Imamura H, Tomiya T, Takayama T, Makuuchi M. Expression of transforming growth factor- α and - β in hepatic lobes after hemihepatic portal vein embolization. *Dig Dis Sci* 2006 Aug;51(8):1404-12.
- (37) Kobayashi T, Imamura H, Aoki T, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Morphological regeneration and hepatic functional mass after right hemihepatectomy. *Dig Surg* 2006;23(1-2):44-50.
- (38) Satou S, Sugawara Y, Matsui Y, Kaneko J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Preoperative estimation of right lateral sector graft by three-dimensional computed tomography. *Transplant Proc* 2006 Jun;38(5):1400-3.
- (39) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Matsui Y, Hasegawa K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Hemophagocytic syndrome after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 Jun;38(5):1425-8.
- (40) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kakeno J, Togashi J, Makuuchi M. Renal impairment after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 Jun;38(5):1474-6.
- (41) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Togashi J, Makuuchi M. Impact of celiac axis stenosis on living donor hepatectomy. *Transplant Proc* 2006 Nov;38(9):2948-50.
- (42) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. New-onset diabetes mellitus after living donor liver transplantation: possible association with hepatitis C. *Transplant Proc* 2006 Nov;38(9):2989-92.
- (43) Dulundu E, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M. Phrenic vein dissection in partial liver graft harvesting. *Hepatogastroenterology* 2006 Sep-Oct;53(71):778-80.
- (44) Dulundu E, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Makuuchi M. Model for End Stage Liver Disease score does not predict

- graft survival after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2006 Sep-Oct;53(71):781-2.
- (45) Shindoh J, Kokudo N, Satou S, Sugawara Y, Makuuchi M. Volumetric analyses of venous variations in the left liver using 3D-CT venography. *Hepatogastroenterology* 2006 Nov-Dec;53(72):831-5.
- (46) Hasegawa K, Sugawara Y, Ikeda M, Ishizawa T, Ohashi K, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for epithelioid hemangioendothelioma: Report of a case. *Surg Today* 2006;36(11):1024-7.
- (47) Guo Q, Tang W, Inagaki Y, Midorikawa Y, Kokudo N, Sugawara Y, Nakata M, Konishi T, Nagawa H, Makuuchi M. Clinical significance of subcellular localization of KL-6 mucin in primary colorectal adenocarcinoma and metastatic tissues. *World J Gastroenterol* 2006 Jan 7;12(1):54-9.
- (48) Abe H, Tsuneyama K, Tsukada K, Makuuchi M. Five-year survival following a medi al pancreatectomy for an invasive ductal carcinoma from the body of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 7;12(5):822-4.
- (49) Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 7;12(5):828-9.
- (50) Maeda E, Uozumi K, Kato N, Akahane M, Inoh S, Inoue Y, Beck Y, Goto A, Makuuchi M, Ohtomo K. Magnetic resonance findings of bile duct adenoma with calcification. *Radiat Med* 2006 Jul;24(6):459-62.
- (51) Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation to patients with hepatitis C virus cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2006 Jul 28;12(28):4461-5.
- (52) Cui SX, Qu XJ, Xie YY, Zhou L, Nakata M, Makuuchi M, Tang W. Curcumin inhibits telomerase activity in human cancer cell lines. *Int J Mol Med* 2006 Aug;18(2):227-31.
- (53) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Makuuchi M. Efficacy of mycophenolate mofetil for steroid-resistant acute rejection after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006 Aug 14;12(30):4870-2.
- (54) Qu XJ, Yuan YX, Tian ZG, Xu WF, Chen MH, Cui SX, Guo Q, Gai R, Makuuchi M, Nakata M, Tang W. Using caffeoyl pyrrolidine derivative LY52, a potential inhibitor of matrix metalloproteinase-2, to suppress tumor invasion and metastasis. *Int J Mol Med* 2006 Oct;18(4):609-14.
- (55) Sugawara Y, Makuuchi M. Liver transplantation for hepatitis B-related cirrhosis: recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13(5):378-81.
- (56) Liu J, Xu WF, Cui SX, Zhou Y, Yuan YX, Chen MH, Wang RH, Gai RY, Makuuchi M, Tang W, Qu XJ. Inhibition of human gastric carcinoma cell growth by atofluding derivative N3-o-toluyyl-fluorouracil. *World J Gastroenterol* 2006 Nov 14;12(42):6766-70.
- (57) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Keneko J, Matsui Y, Hasegawa K, Makuuchi M. Late-onset acute rejection after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006 Nov 7;12(41):6674-7.
- (58) Shin N, Sugawara Y, Tsukada K, Tamura S, Akamatsu N, Okugawa S, Koike K, Kikuchi K, Makuuchi M. Successful treatment of disseminated *Nocardia farcinica* infection in a living-donor liver transplantation recipient. *Transpl Infect Dis* 2006 Dec;8(4):222-5.
- (59) Minagawa M, Makuuchi M. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2006 Dec 21;12(47):7561-7.

泌尿器外科学

教授

北村唯一

助教授

武内 巧、富田京一

講師

久米春喜、西松寛明、榎本 裕、福原 浩

助手

松本信也、藤村哲也、鈴木基文、松本明彦、野宮 明、佐藤悠佑、
角谷成紀、豊田紀夫

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、尿路、男子性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（特に腹圧性尿失禁）、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。このために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、老年学といった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小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温熱療法・レーザー療法、開放性手術に取って代わる鏡視下副腎摘出術・腎摘術・

前立腺摘出術が挙げられる。

診 療

泌尿器外科はA棟8階北病棟に44ベッドを所有している。泌尿器科の教授、助教授、講師、助手、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力を注いでいる。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。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。2006年1月から2006年12月までの入院患者数は1,050例であった。入院患者の半数以上は悪性腫瘍患者である。尿路結石、前立腺肥大症、尿失禁、腎移植、その他の疾患の治療も常時行っている。

待機手術は火曜日、水曜日、木曜日に施行されている。2006年の手術件数は1,096例であった。2006年における主な手術症例数は、膀胱全摘術19例、根治的前立腺全摘術79例、根治的腎摘術

20 例、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 121 例、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 27 例、腹腔鏡視下手術 37 例であった。

毎週水曜日の夕方には問題症例について詳細に討議・検討し、個々の症例に対して最善の治療法を決定している。更に毎週水曜日の午前中には教授回診が施行される。その場では個々の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。

外来診療は毎週月曜日から金曜日まで行われている。専門外来としては男性不妊外来、排尿障害外来、尿路結石外来、腎移植外来が設けられ、専門的な立場から診療が行われている。

2006 年 1 月から 2006 年 12 月までの 1 年間における、延べ外来患者数は 28,438 名であった。

教 育

教授、助教授、講師によりそれぞれの専門分野に関する 13 回の泌尿器科系統講義が医学部 2 年生に対して行われる。臨床講義、ベッドサイド実習は医学部 3 年生・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

臨床・基礎研究グループは以下のごとく 9 グループに分けられる。当科における研究の基本的理念は QOL (quality of life) の向上、最小侵襲性治療、最新技術や基礎科学の成果の応用、医療経済性の追及といった現代医学の潮流に沿ったものである。毎年約 25 編の英語論文を発表している。

腎臓グループ

尿路結石グループ

腎移植グループ

腫瘍グループ

エンドウロロジーグループ

神経泌尿器科・老年泌尿器科グループ

男性科学・内分泌グループ

免疫学研究グループ

泌尿器科ウィルス学研究グループ

出版物等

- (1) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H, Kawamura T, Tominaga T, Kitamura T. Clinical efficacy of an $\alpha 1a/d$ -adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2006; 13: 15-20.
- (2) Takasaka T, Kitamura T, Sugimoto C, Guo J, Zheng H-Y, Yogo Y. Phylogenetic analysis of major African genotype (Af2) of JC virus : Implications for origin and dispersals of modern Africans. *Am J Phys Anthropol* 2006; 129: 465-472.
- (3) Takahashi S, Yokoyama H, Yanai Y, Kurimoto M, Ohta N, Kitamura T. Interferon-related mental deterioration after craniotomy for removal of metastatic renal cancer. *Int J Urol* 2006; 13: 282-284.
- (4) Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, Kangawa K, Kitamura T, Nagai R, Hirata Y : Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 113-121.
- (5) Fukuhara H, Matsumoto A, Kitamura T, Takeuchi T. Neutralization of interleukin-2 retards the growth of mouse renal cancer. *BJU Int* 2006; 97: 1314-1321.
- (6) Yamada D, Kikuchi S, Williams YN,

- Sakurai-Yageta M, Masuda M, Maruyama T, Tomita K, Gutmann DH, Kakizoe T, Kitamura T, Kanai Y, Murakami Y. Promoter hypermethylation of the potential tumor suppressor DAL-1/4.1B gene in renal clear cell carcinoma. *Int J Cancer* 2006; 118: 916-923.
- (7) Nukuzuma S, Takasaka T, Zheng H-Y, Zhong S, Chen Q, Kitamura T, Yogo Y. Subtype-I *BK polyomavirus* strains grow more efficiently in human renal epithelial cells than subtype-IV strains. *J Gen Virol* 2006; 87: 1893-1901.
- (8) Takasaka T, Goya N, Ishida H, Tanabe K, Toma H, Fujioka T, Omori S, Zheng H-Y, Chen Q, Nukuzuma S, Kitamura T, Yogo Y. Stability of the *BK polyomavirus* genome in renal transplant patients without nephropathy. *J Gen Virol* 2006; 87: 303-306.
- (9) Fujimura T, Minowada S, Kishi H, Hamasaki K, Saito K, Kitamura T. Acute pericarditis as a result of unusual metastasis of the visceral pleura in a patient with testicular seminoma. *Int J Urol* 2006; 13: 653-654.
- (10) Yamada D, Yoshida M, Williams YN, Fukami T, Kikuchi S, Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Nakae D, Maekawa A, Kitamura T, Murakami Y. Disruption of spermatogenic cell adhesion and male infertility in mice lacking TSLC1/IGSF4, an immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 3610-3624.
- (11) Takeuchi T, Suzuki M, Kumagai J, Kamiyo T, Sakai M, Kitamura T. Extracellular matrix dermatopontin modulates prostate cell growth in vivo. *J Endocrinol* 2006; 190: 351-361.
- (12) Ishikawa A, Shiraishi K, Matsumoto S, Kumagai J, Nishimatsu H, Tago M, Kume H, Tomita K, Takahashi S, Takeuchi T, Nakagawa K, Kitamura T. Transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy : The University of Tokyo Hospital experience of initial ten cases. *Jpn J Urol Surg* 2006; 19: 861-864.
- (13) Takahashi S, Chen Q, Ogushi T, Fujimura T, Kumagai J, Matsumoto S, Hijikata S, Tabata Y, Kitamura T. Periurethral injection of sustained-release basic fibroblast growth factor (FGF) improves sphincteric contractility of the rat urethra denervated by botulinum-A toxin. *J Urol*, 2006; 176: 819-823.
- (14) Yamada Y, Fujimura T, Takahashi S, Takeuchi T, Takazawa Y, Kitamura T : Tubulovillous adenoma developing after urinary reconstruction using ileal segments. *Int J Urol* 2006; 13: 1134-1135.
- (15) Takasaka T, Ohta N, Zheng H-Y, Ikegaya H, Sakurada K, Kitamura T, Yogo Y. *JC polyomavirus* lineages common among Kiribati Islanders : Implications for human dispersal in the Pacific. *Anthropol Sci*, 2006; 114: 133-140.
- (16) Ota S, Hishinuma M, Yamauchi N, Goto A, Morikawa T, Fujimura T, Kitamura T, Kodama T, Aburatani H, Fukayama M. Oncofetal protein glypican-3 in testicular germ-cell tumor. *Vichows Arch*, 2006; 449: 308-314.
- (17) Chen Q, Zheng H-Y, Zhong S, Ikegaya H, He H-X, Wei W, He Y-Y, Kobayashi N, Honjo T, Takasaka T, Takahashi S, Kitamura T, Yogo Y. Subtype IV of the BK polyomavirus is prevalent in East Asia. *Arch Virol* 2006; 151: 2419-2429.
- (18) Nishimoto Y, Takasaka T, Hasegawa M, Zheng H-Y, Chen Q, Sugimoto C, Kitamura T, Yogo Y. Evolution of BK virus based on complete genome data. *J Mol Evol*, 2006; 63: 341-352.
- (19) Ota S, Hishinuma M, Yamauchi N, Goto A,

-
- Morikawa T, Fujimura T, Kitamura T, Kodama T, Aburatani H, Fukayama M. Oncofetal protein glypican 3 in testicular germ cell tumor. *Virchows Archiv*, 2006; 449(3):308-14.
- (20) Tsurumaki Y, Tomita K, Kume H, Yamaguchi T, Morikawa T, Takahashi S, Takeuchi T, Kitamura T. Predictors of seminal vesicle invasion before radical prostatectomy. *Int J Urol* 2006; 13: 1501-1508.
- (21) Ikegaya H, Saukko PJ, Tertti R, Metsärinne KP, Carr MJ, Crowley B, Sakurada K, Zheng H-Y, Kitamura T, Yogo Y. Identification of a genomic subgroup of BK virus spread in European populations. *J Gen Virol* 2006; 87: 3201-3208.
- (22) Ikeda T, Yoshizawa S, Tosaki M, Allen J S, Takagi S, Ohta N, Kitamura T, Matsumoto Y. Cloud cavitation control for lithotripsy using high intensity focused ultrasound. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2006; 32: 1383-1397..
- (23) Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Ogawa O, Kagawa S, Kitamura T, Tsukamoto T, Naito S, Hirao Y, Murai M, Yamanaka H, Namiki M. The case for androgen deprivation as primary therapy for early stage disease : results form J-Cap and CaPSURE™. *J Urol* 2006; 176: S47-S49.
- (24) Ishikawa A, Tanaka M, Ohta N, Ozono S, Kitamura T. Prevention of interstitial fibrosis of allograft by angiotensin II blockade. *Transplant P* 2006; 38: 3498-3501.

腫瘍外科学

教授

名川弘一

講師

北山丈二

特任講師

甲斐崎祥一

助手

武井芳樹、釣田義一郎、石神浩徳、石原聡一郎、斎藤晋祐、風間伸介、
金沢孝満、秀村晃生

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・診療に関しては血管外科と共同で行っている部分が少なくありません。血管外科学分野と併せた構成員は、教授1以下、助教授1、講師2、非常勤講師7、助手12、医員8、大学院生23、研修医9、出張者61、海外への留学12(平成18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にあります。

悪性腫瘍をもった患者数は毎年増加の一途をたどっていますが、その病態は個々の症例により多種多様です。悪性腫瘍のもつ“多様性”に対応した最適な診断・治療法を模索しつつ、日々の診療、研究、教育を行っています。

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

療としていますが、上部消化管疾患、乳腺疾患の専門外来も設けています。2006年の腫瘍外科の手術件数は、大腸、胃・十二指腸、乳腺等を含め、365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。グループ別では、週三回、年間約800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。また、週二回、年間約1000例の上部消化管内視鏡検査を施行しており、早期胃癌粘膜病変に対して、内視鏡下粘膜切除術を積極的に行っています。

教育

卒前教育は旧第二、第三外科と分担してM2の系統講義、M3、M4の臨床講義、M3の臨床実習

教育を担当しています。系統講義では、腫瘍学、外科免疫、大腸肛門病学、ヘルニアなどを担当し、臨床講義では、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。M3の臨床実習では、各学生が各チームに配属し、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。卒後臨床研修では、三外科に胸部外科を含めた各科で、三か月ごとに5～7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、毎回クルズスを行うことによって、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

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。毎週土曜日午前中に大学院生を中心としたプログレスミーティングを行っています。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) 大腸癌肝転移の発現機構
- 10) 表面型大腸癌の遺伝子解析
- 11) 同時性・異時性多発大腸癌の遺伝子変異
- 12) 多発大腸癌発生とマイクロサテライト不安定性
- 13) 樹状細胞を用いた癌免疫療法
- 14) 腫瘍血管を標的とした癌免疫療法
- 15) 消化管癌の腹膜転移における血管新生阻害療法
- 16) がん転移における S1P、LPA とその受容体の役割
- 17) 癌の発生、進展と脂質代謝
- 18) ナノ粒子を用いたセンチネルリンパ節同定法
- 19) 抗癌剤感受性と関連する遺伝子解析
- 20) 癌と血液凝固、線溶系
- 21) 癌とレプチン、アディポネクチン
- 22) 腹膜播種における腹腔内抗癌剤治療
- 23) 血管内皮前駆細胞の免疫機能
- 24) 炎症性腸疾患における繊維芽細胞増殖因子 (FGF) の役割
- 25) 低分化大腸癌の遺伝子解析
- 26) 固形癌に対する集束超音波治療
- 27) 癌治療における内因性マリファナの応用

出版物等

- (1) Yamaguchi H, Ishikawa M, Hatanaka K, Uekusa T, Ishimaru M, Nagawa H. Occult breast cancer presenting as axillary metastases. *Breast*. 2006 Apr;15(2):259-62.
- (2) Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J, Kawai

- K, Okaji Y, Yazawa K, Kaisaki S, Osada T, Watanabe T, Takahashi K, Nagawa H. Early-outgrowth of endothelial progenitor cells can function as antigen-presenting cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2006 Jun;55(6):708-16.
- (3) Sako A, Kitayama J, Shida D, Suzuki R, Sakai T, Ohta H, Nagawa H. Lysophosphatidic acid (LPA)-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) by mesothelial cells and quantification of host-derived VEGF in malignant ascites. *J Surg Res*. 2006 Jan;130(1):94-101.
- (4) Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Yamaguchi H, Mori K, Osada M, Aoki S, Yatomi Y, Takuwa Y, Nagawa H. Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile in human gastric cancer cells: differential regulation on the migration and proliferation. *J Surg Res*. 2006 Jan;130(1):80-7.
- (5) Mori K, Kitayama J, Shida D, Yamashita H, Watanabe T, Nagawa H. Lysophosphatidic acid-induced effects in human colon carcinoma DLD1 cells are partially dependent on transactivation of epidermal growth factor receptor. *J Surg Res*. 2006 May;132(1):56-61.
- (6) Sasaki S, Watanabe T, Kobunai T, Nagawa H. Effect of cystathionine beta-synthase variant 844ins68bp and methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphisms in xenografts on 5-FU efficacy and doubling time. *Cancer Lett*. 2006 Sep 28;241(2):256-62.
- (7) Yamashita H, Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Souma D, Nagano R, Nagawa H. Multiple gastric tube carcinomas after curative oesophagectomy. *Dig Liver Dis*. 2006 Mar;38(3):214-5.
- (8) Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Ishikawa M, Hama K, Aoki J, Arai H, Nagawa H. Differential expression of lysophosphatidic acid receptor-2 in intestinal and diffuse type gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2006 Jan 1;93(1):30-5.
- (9) Konishi T, Watanabe T, Nagawa H. Pelvic drainage should be a routine for TME with or without radiation. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):141-2.
- (10) Watanabe T, Kiyomatsu T, Kanazawa T, Kazama Y, Kojima T, Tanaka J, Tanaka T, Nagawa H. Weekly oxaliplatin and preoperative radiotherapy as a new neoadjuvant therapy for locally-advanced rectal cancer. *Ann Oncol*. 2006 Jul;17(7):1173..
- (11) Kazama S, Watanabe T, Ajioka Y, Kanazawa T, Nagawa H. Tumour budding at the deepest invasive margin correlates with lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer detected by anticytokeratin antibody CAM5.2. *Br J Cancer*. 2006 Jan 30;94(2):293-8.
- (12) Watanabe T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Nagawa H. Microsatellite instability in adenoma as a possible marker to identify HNPCC patients. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jan;101(1):204.
- (13) Konishi T, Sasaki S, Watanabe T, Kitayama J, Nagawa H. Overexpression of hRFI inhibits 5-fluorouracil-induced apoptosis in colorectal cancer cells via activation of NF-kappaB and upregulation of BCL-2 and BCL-XL. *Oncogene*. 2006 May 25;25(22):3160-9.
- (14) Konishi T, Watanabe T, Nagawa H. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis induces acute deterioration of mucosal blood flow. *Dis Colon Rectum*. 2006 Apr;49(4):530-1.
- (15) Yamashita H, Ishimaru M, Yamaguchi

- H, Yamauchi H, Sugiura A, Kitayama J, Nagawa H. Massive postoperative polyuria following total gastrectomy for gastric cancer. *J Anesth.* 2006;20(1):36-9.
- (16) Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Sakurai D, Tsuchiya N, Saito S, Takegami K, Tsuchiya T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Yoneyama S, Yamada J, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H. Effects of down-regulating the Id genes in human colorectal cancer cells on early steps of haematogenous metastasis. *Eur J Cancer.* 2006 Mar;42(5):668-73.
- (17) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg.* 2006 Mar;202(3):439-44.
- (18) Okaji Y, Tsuno NH, Saito S, Yoneyama S, Tanaka M, Nagawa H, Takahashi K. Vaccines targeting tumour angiogenesis--a novel strategy for cancer immunotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2006 May;32(4):363-70.
- (19) Kazama Y, Watanabe T, Kanazawa T, Kazama S, Tada T, Tanaka J, Nagawa H. Mucinous colorectal cancers with chromosomal instability: a biologically distinct and aggressive subtype. *Diagn Mol Pathol.* 2006 Mar;15(1):30-4.
- (20) Watanabe T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Ishihara S, Nagawa H. SMAD4 levels and allelic imbalance in 18q21 in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Mar 1;12(5):1654.
- (21) Tabuchi M, Kitayama J, Nagawa H. Hypertriglyceridemia is positively correlated with the development of colorectal tubular adenoma in Japanese men. *World J Gastroenterol.* 2006 Feb 28;12(8):1261-4.
- (22) Motoyoshi M, Nomura S, Watanabe T, Kyo K, Watanabe H, Negishi S, Nagawa H. Biliary cystadenocarcinoma presenting as recurrent cholangitis. *Surgery.* 2006 Mar;139(3):448-50.
- (23) Konishi T, Watanabe T, Shibahara J, Nagawa H. Surveillance colonoscopy should be conducted in patients with colorectal Shistosomiasis even after successful treatment of the disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006 Jan-Mar;19(1):245-6.
- (24) Watanabe T, Komuro Y, Kiyomatsu T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Yamamoto Y, Shirane M, Muto T, Nagawa H. Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles. *Cancer Res.* 2006 Apr 1;66(7):3370-4.
- (25) Sasaki S, Watanabe T, Kobunai T, Konishi T, Nagase H, Sugimoto Y, Oka T, Nagawa H. hRFI overexpressed in HCT116 cells modulates Bcl-2 family proteins when treated with 5-fluorouracil. *Oncol Rep.* 2006 May;15(5):1293-8.
- (26) Ohnishi T, Watanabe T, Nozawa H, Nagawa H. Telomerase subunit immunoreactivity and recurrence in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2006 Mar-Apr;53(68):188-91.
- (27) Konishi T, Watanabe T, Morikane K, Fukatsu K, Kitayama J, Umetani N, Kishimoto J, Nagawa H. Prospective surveillance effectively reduced rates of surgical site infection associated with elective colorectal surgery at a university hospital in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 May;27(5):526-8.
- (28) Shinozaki M, Watanabe T, Sato H, Nagawa H. Chronic colitis promotes tumor

- development. *Oncol Rep.* 2006 Jun;15(6):1485-90.
- (29) Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Jun;41(6):706-11.
- (30) Yamashita H, Kitayama J, Kanno N, Yatomi Y, Nagawa H. Hyperfibrinogenemia is associated with lymphatic as well as hematogenous metastasis and worse clinical outcome in T2 gastric cancer. *BMC Cancer.* 2006 Jun 1;6:147.
- (31) Kitayama J, Morota T, Kaisaki S, Nakayama H, Ishigami H, Yamashita H, Ishikawa M, Shibata K, Takamoto S, Nagawa H. Complete coverage of in situ aortograft by total omental pedicle flap as the most reliable treatment of aortoesophageal fistula. *Am J Surg.* 2006 Jul;192(1):130-4.
- (32) Watanabe T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Ishihara S, Nagawa H, Benatti P, Ponz de Leon M, Gafa R, Lanza G, Barana D, Olini C. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12(12):3866-7.
- (33) Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Yamada J, Okaji Y, Kaisaki S, Osada T, Takahashi K, Nagawa H. Sulforaphane induces inhibition of human umbilical vein endothelial cells proliferation by apoptosis. *Angiogenesis.* 2006;9(2):83-91.
- (34) Konishi T, Watanabe T, Nagawa H. Treatment of local ischaemia: another promising approach for gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy. *Gut.* 2006 Aug;55(8):1209.
- (35) Watanabe T, Sunami E, Hata K, Nagawa H. One-stage completely laparoscopic restorative proctocolectomy for ulcerative colitis complicated with sigmoid colon cancer--a case report. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2006;15(4):253-6.
- (36) Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Expression pattern of leptin and leptin receptor (OB-R) in human gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Sep 14;12(34):5517-22.
- (37) Watanabe T, Kobunai T, Toda E, Yamamoto Y, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Konishi T, Okayama Y, Sugimoto Y, Oka T, Sasaki S, Muto T, Nagawa H. Distal colorectal cancers with microsatellite instability (MSI) display distinct gene expression profiles that are different from proximal MSI cancers. *Cancer Res.* 2006 Oct 15;66(20):9804-8.
- (38) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Ann Surg.* 2006 Nov;244(5):758-63.
- (39) Tanaka T, Watanabe T, Kazama Y, Tanaka J, Kanazawa T, Kazama S, Nagawa H. Chromosome 18q deletion and Smad4 protein inactivation correlate with liver metastasis: A study matched for T- and N-classification. *Br J Cancer.* 2006 Dec 4;95(11):1562-7.
- (40) Tsuchiya T, Watanabe T, Konishi T, Nagawa H. Toxic megacolon associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2006 Dec;64(6):1012-3.
- (41) Motoyoshi M, Sugiyama M, Atomi Y, Kimura W, Nagawa H. Effect of a selective thromboxane A2 synthetase inhibitor on the systemic changes induced by circulating pancreatic phospholipase A2. *J Gastroenterol.* 2006 Nov;41(11):1094-8.
- (42) Nozawa H, Watanabe T, Nagawa H. Phosphorylation of ribosomal p70 S6

kinase and rapamycin sensitivity in human colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2007 Jun 18;251(1):105-13.

- (43) Sako A, Kitayama J, Ishikawa M, Yamashita H, Nagawa H. Impact of immunohistochemically identified lymphatic invasion on nodal metastasis in early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2006;9(4):295-302.

血管外科学

教授

名川弘一

助教授

宮田哲郎

助手

重松邦広、出口順夫、木村秀生、西蔭誠二

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。腫瘍外科学分野と併せた構成員は、教授1以下、助教授1、講師2、非常勤講師7、助手12、医員8、大学院生23、研修医9、出張者61、海外への留学12(平成18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、下肢静脈瘤を中心とした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、金曜日には血管超音波検査や近赤外線分光法などの無侵襲検査のほか、DSA

を中心とした血管撮影検査を行っています。火曜日には慢性腎不全患者に対する内シャント造設術などの小手術を行っています。2006年の血管外科の手術件数は、PTA等も含め、274でした。手術日は月、火、木曜日であり、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

卒前教育は旧第二、第三外科と分担してM2の系統講義、M3、M4の臨床講義、臨床実習教育を担当しています。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、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。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。卒後臨床研修では、三外科に胸部外科を含めた各科で、三か月ごとに5～7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、毎回クルズスを行うことによって、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2～3人の血管外科分野の大学院生を受け入れており、臨床研究では近赤外線分光法（NIRS）を用いた下肢血行動態の検討を動静脈疾患に対して行っているほか、基礎研究としては吻合部内膜肥厚、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。

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

- 1) 腹部大動脈の3次元画像構築
- 2) 動脈瘤発育の病態生理学的研究
- 3) 吻合部内膜肥厚の予防
- 4) ステント再狭窄の病態生理学的研究
- 5) 血管平滑筋における成長シグナルの細胞間伝達機構
- 6) 近赤外線分光法を用いた組織酸素動態
- 7) 近赤外線分光法の頸動脈手術時の脳虚血モニターへの応用
- 8) 近赤外線分光法を用いた腎不全患者の下肢動脈循環評価
- 9) 毛細血管透過性に及ぼすPAFの影響
- 10) 動物モデルを用いた微小循環の薬学的解析
- 11) 骨格筋の虚血準備状態のメカニズム

- 12) 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
- 13) エレクトロポレーション法による血管壁細胞への遺伝子導入法の開発
- 14) 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
- 15) 血管形成を伴った人工臓器開発のための基礎研究
- 16) 下肢虚血評価のための新しい診断法の開発
- 17) 生体内皮機能自動測定装置の開発

出版物等

- (1) Miyahara T, Koyama H, Miyata T, Shigematsu H, Inoue J, Takato T, Nagawa H. Inflammatory responses involving tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 contribute to in-stent lesion formation in a stent implantation model of rabbit carotid artery. *J Vasc Surg.* 2006 Mar;43(3):592-600.
- (2) Yamamoto K, Miyata T, Nagayoshi M, Akagi D, Hosaka A, Miyahara T, Ishii S, Shigematsu K, Shigematsu H, Nagawa H. Carotid endarterectomy may reduce the high stroke rate for patients with the disease of abdominal aorta and peripheral arteries. *Int Angiol.* 2006 Mar;25(1):35-9.
- (3) Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, Deguchi JO, Kimura H, Nagawa H, Sato O, Sakimoto T, Mochizuki T. Spontaneous mesenteric hemorrhage associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Gastrointest Surg.* 2006 Apr;10(4):583-5.
- (4) Akagi D, Ishii S, Kitagawa T, Nagawa H, Miyata T. Popliteal arterial aneurysm associated with Klippel-Trenaunay syndrome: case report and literature review. *J Vasc Surg.* 2006 Jun;43(6):1287-9.
- (5) Miyahara T, Miyata T, Shigematsu K, Deguchi J, Kimura H, Ishii S, Nagawa H. Clinical outcome and complications of

- temporary inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg.* 2006 Sep;44(3):620-4.
- (6) Yamamoto K, Miyata T, Nagawa H. The high prevalence of colorectal neoplasms in preoperative patients with abdominal aortic aneurysm or peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Apr;33(4):397-400.
- (7) Yamamoto K, Miyata T, Onozuka A, Koyama H, Ohtsu H, Nagawa H. Plantar flexion as an alternative to treadmill exercise for evaluating patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Mar;33(3):325-9.
- (8) Yamamoto KK, Miyata T, Momose T, Nagayoshi M, Akagi D, Hosaka A, Miyahara T, Ishii S, Kimura H, Deguchi J, Shigematsu K, Shigematsu H, Nagawa H. Reduced vascular reserve measured by stressed single photon emission computed tomography carries a high risk for stroke in patients with carotid stenosis. *Int Angiol.* 2006 Dec;25(4):385-8.
- (9) Akagi D, Oshiro H, Yamamoto K, Kimura H, Taniwaka K, Shigematsu H, Nagawa H, Miyata T. Popliteal venous aneurysm with repeated episodes of pulmonary embolism. Case report and literature review. *Int Angiol.* 2006 Dec;25(4):427-32.
- (10) Ishikawa M, Kitayama J, Kaisaki S, Okamoto H, Miyata T, Akahane M, Nagawa H. Image of the month: left gastric aneurysm. *Gastroenterology.* 2006 Jan;130(1):7, 288.

代謝栄養・内分泌外科学

教授

上西紀夫 M.D., Ph.D.

助教授

小川利久 M.D. Ph.D.、三村芳和 M.D. Ph.D. (手術部)

講師

金内 一 M.D. Ph.D.

助手

神森 眞 M.D. Ph.D.、辻 英一 M.D.、山村純子 M.D.

組 織

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いる。代謝栄養内分泌外科学は現在、教授1名、助教授1名、講師1名、助手3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。当教室の理念と教育活動、職務スケジュールは消化管外科学教室と同様である。

教育活動

学部学生に対して、その制度が始まる以前よりクリニカルクラークシップを取り入れ、広く外科的疾患の基礎を教育するとともに、専門的な疾患についてはその診断・治療の過程における考え方を中心に教育している。とくに臨床実習では、学生である以上に臨床チームの一員であるとの自覚を持たせ指導している。そして学生は、周術期の疾患管理に限らず、術後、長期経過後の障害に対する治療と終末期医療をも含んだ包括的な患者ケアを学んでいく。当教室の教育制度によって、学生たちは医学的観点からみて実践に役立つ情報を豊富に手に入れると同時に、生と死の意味について深く考察する機会も持つことができる。当

教室のBSLは与えられる課題が多いが、大変役立ちやりがいいのある実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主な乳腺、甲状腺・副甲状腺疾患の診断、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、学外施設にて臨床修練を数年間継続的に積み、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）を取得した後、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。とくに乳癌に対する化学療法、分子標的治療の実践やマンモグラフィー読影医の資格の取得のための勉強会を行っており、研修医と学部学生に対する当教室の教育制度は、先に触れた理念を反映している。

臨床活動

病院においては乳腺・ない分泌外科を担当している。甲状腺・副甲状腺および副腎疾患を対象とする内分泌外科は、日本ではまだ十分認識されていない部分もあるが、欧米諸国ではトップレベルの外科医によるこの分野の研究が始まってすでに日が長い。当教室での本格的な活動は1987年であるが、この背景には国内外での需要の高まり

があり、悪性疾患だけでなく機能性疾患の治療が必要になってきたこと、さらにQOLに対する関心が高まってきたことがその原因にあげられる。この分野には、専門家としての高度な技量と内分泌系疾患に関する広範な知識が求められる。

一方、これまで東大病院においては、乳腺疾患に対する診断、治療体制が十分整備されておらず、その確立が急務であったため、診療科再編に伴い当教室が乳腺内分泌外科の診療を行なうことになった。従って、甲状腺、乳腺、副甲状腺、副腎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。2005年度における症例は、乳腺外科としては乳癌が120例で急増しつつあり、内分泌外科としては甲状腺癌、副甲状腺機能亢進症、副腎腫瘍を中心に60例である。とくに副腎腫瘍については腹腔鏡下手術を行い極めて良好な成績を得ている。

術後代謝栄養の観点から様々な実績を積み重ねてきたが、それを基盤に東大病院のNST (nutritional support team) の立ち上げにと運営を、当教室が中心となって立ち上げ、多角的な面における患者のQOLの向上と質の高い医療の実践に向けて活動を開始した。

一週間の勤務スケジュールとしては、まず月曜日に教授の総回診が行われ、術後、術前の症例検討会が水・木・金の早朝に、術後経過検討と手術予定患者についてのカンファランスを火曜の夕方に、抄読会が月曜日早朝に行われている。また放射線技師を交えたマンモグラフィーの読影会、病理との合同カンファランスを月1回、さらにミニカンファや勉強会を随時行なっている。教室員は上下を問わず全員、高い意識をもって患者のために全力を尽くすべく努力を傾注している。

研究活動

当教室の研究の基本テーマは「外科と炎症」で

ある。炎症は大きくわけて「慢性炎症」と「急性炎症」とがあり、それぞれを背景として様々な病態が発生する。とくに「手術侵襲」や「外科的ストレス」による急性炎症により、多彩な生理学的・内分泌学的生体反応が惹起され、時には大変重篤な経過をたどることがある。患者の生命に危険をおよぼしかねない術中・術後の侵襲やストレスを軽減するためには、この「急性炎症」に対する生命反応の研究が不可欠である。当教室は日本におけるこの分野でのパイオニアであり、1965年に「日本外科代謝栄養学会」を発足させ、上記の二つのテーマを中心に国内外での研究活動を活発に行ってきた。

現在、注目している研究課題は「交叉耐性」のメカニズムの解析と臨床応用である。生体は致死的な侵襲を受ける前に少量あるいは亜致死的な刺激を受けていると、次にもたらされる致死的な侵襲に対して耐性 (tolerance) を獲得し、生き延びることが知られている。さらにこの現象は異なった刺激を与えても同様の結果が得られており。これを交差耐性 (cross tolerance) と呼んでいる。このメカニズムを応用することにより、手術侵襲の軽減がもたらされ、癌に対する拡大郭清の適応拡大、高齢者に対する拡大手術の可能性が広がる。また、外科的侵襲を受けたときの反応には性差があることを我々の研究で確認してきたが、そのメカニズムの解析と臨床応用も視野にいられて研究している。

乳癌の外科的治療はほぼ確立したが、ホルモン・化学療法については今度の課題である。とくに新しい分子標的治療剤やホルモン関連酵素阻害剤などの適応については、個々の症例に応じた細やかな治療選択が求められている。それらの感受性の検索においては、遺伝子レベルのみならず蛋白レベルでの解析が必要でありプロテオミクスを応用した検討を開始している。

乳癌の発生と進展のメカニズムの解析を目的

に、エストロゲンを中心とした核内受容体の機能解析、テロメラーゼ長やテロメラーゼ活性を指標とした診断・治療、さらには乳癌発生における myoepithelium の意義についても視野に入れて研究を行っている。

甲状腺疾患においては、とくに濾胞腺癌と濾胞腺腫との鑑別診断が重要であるが、当教室で開発したテロメラーゼの mRNA に対する in situ hybridization による鑑別診断法が確立し、特許を得ている。今後は対象疾患を拡げ、また化学療法の評価にも応用の予定である。以下が研究の細目である。

1.代謝栄養・生体反応

- ①術後の様々なストレスに対する交差耐性のメカニズム
- ②無毒化エンドトキシンの臨床応用
- ③エンドトキシン耐性における NF- κ B の変化
- ④Toll-like receptor を介した生体反応の解析
- ⑤TLRを指標としたエンドトキシン活性測定
- ⑥外科的ストレスへの適応に果たすカテコールアミンの役割
- ⑦抗癌剤化学療法時における BT (bacterial translocation) とその予防
- ⑧外科的ストレスに対する反応の性差
- ⑨手術ストレスへの低 T3 状態のメカニズム
- ⑩虚血再灌流における NO の意義
- ⑪術後早期経管栄養の意義

2.乳腺・甲状腺疾患

- ①乳癌の発生と進展におけるホルモンリセプター（核内レセプター）の意義
- ②DNA 解析、蛋白解析に基づく乳癌に対する抗癌剤の選択
- ③乳癌におけるマイクロメタの検索
- ④乳癌における Sentinel Node Navigation 手術
- ⑤乳癌患者の QOL 評価法の確立

- ⑥テロメラーゼ in situ hybridization 法による乳腺、内分泌疾患の診断
- ⑦甲状腺癌におけるアポトーシス関連遺伝子の変化

出版物等

- (1) Shimada M, Liu L, Nussler N, Jonas S, Langrehr JM, Ogawa T, Kaminishi M, Neuhaus P, Nussler AK: Human hepatocytes are protected from ethanol-induced cytotoxicity by DADA via CYP2E1 inhibition. *Toxicology Letters* 163(3): 242-249, 2006
- (2) Kammori M, Tsuji E, Kaminishi M, et al. Invasive breast carcinoma in a patient with Behcet's disease: The pathological findings existed vasculitis with carcinoma. *Breast Cancer* (in press)
- (3) Hiki N, Shimizu N, Yamaguchi H, Imamura H, Hatao F, Kaminishi M. Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery. *Br. J Surg* 93: 195-204 2006
- (4) Kammori M, Fukami T, Ogawa T, Tsuji E, Takubo K, Nakajima J, Kaminishi M: Giant mediastinal cystic parathyroid adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1635-1636, 2006
- (5) Kammori M, Onoda N, Kaminsih M, et al: Specific subtelomere loss on chromosome der(11)t(3;11)(q23;q23)x2 in anaplastic thyroid cancer cell line OCUT-1. *Int J Mol Med* 18: 9-17, 2005
- (6) Kammori M, Izumiyama N, Hashimoto M, Nakamura K, Okano T, Kurabayashi R, Honma N, Ogawa T, Kaminishi M, Takubo K. Expression of human telomerase reverse transcriptase gene and protein, and of estrogen and progesterone receptors, in breast tumors: Preliminary data from neo-adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*

- 27: 1257-1263, 2005
- (7) Fujimoto M, Shimizu N, Martyn JA, Ueki K, Kaneki M. A role for iNOS in fasting hyperglycemia and impaired insulin signaling in the liver of obese diabetic mice. *Diabetes* 54:1340-1348, 2005
- (8) Ogawa T, Kanauchi H, Kammori M, Terada K, Shimada M, Mimura Y, Kaminishi M. Characteristic ultrasound findings of oxyphilic cell tumors in thyroid gland *Thyroidol* 16:186-188, 2005
- (9) Hatao F, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Kojima J, Mafune K, Hawkins LD, Muroi M, Tanamoto K, Kaminishi M. The influence of super-resistance using synthetic lipopolysaccharide receptor agonist rescues fatal endotoxemia in rats without excessive immunosuppression. *Shock* 23: 365-370, 2005
- (10) Asai K, Buurman WA, Reutelingsperger CPM, Schutte B, Kaminishi M. Modular effects of estradiol on ethanol-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells. *Scand J Gastroenterol* 40: 326-335, 2005
- (11) Hatao F, Muroi M, Hiki N, Ogawa T, Mimura Y, Kaminishi M, tanamoto K. Prolonged Toll-like receptor stimulation leads to down-regulation of IRAK-4 protein. *J Leukoc Biol* 76: 904-908, 2004
- (12) Ding H, Schertzer M, Wu X, Gertsenstein M, Selig S, Kammori M, Pourval R, Poon S, Vulto I, Chavez E, Tam PPL, Nagy A, Lansdorp PM. Regulation of murine telomere length by Rtel: An essential gene encoding a helicase-like protein. *Cell* 117: 872-886, 2004

皮膚科学

教授

玉置邦彦

助教授

菊池かな子

講師

小宮根真弓、佐伯秀久、渡辺孝宏、門野岳史、矢澤徳仁

助手

柿沼 誉、多田弥生、常深祐一郎、レパヴァンドレ、大野祐樹、
蘆田龍一、南谷洋策、森悦子

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

沿革と組織の概要

1990 年に開講 100 周年を迎えている。現在のスタッフは教授 1, 助教授 1, 講師 5, 助手 8 である。外来は、新外来棟 4 階、病棟は主として 6 階北, 医局及び研究室は管理研究棟 2 階にある。以下に、当教室の教育・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一般外来（午前）と専門外来（午後）を行なっている。専門外来は、アトピー性皮膚炎・乾癬・膠原病・皮膚外科・母斑症・角化症・脱毛症・真菌症などに加えて、レーザー外来を行なっている。皮膚科の治療の特徴のひとつは、各種紫外線（UVA, UVA1, narrow band UVB など）による治療を行なっていることもある。このことから、現在は外来診療科名を、皮膚科・皮膚光線レーザー科としている。生検・小手術は通常外来手術室で行なっている。毎日、午後 12 時 30 分から、午前中外来を受診した問題症例についての ClinicalConference を行なう他、教

室全体として病理組織検討会・外来症例検討会を定期的に行なっている。教授廻診は、毎週水曜日午前中に助教授を含め病棟勤務医全員で行なっている。また対象疾患では、アトピー性皮膚炎や乾癬など外用療法が基本の疾患, SLE や汎発性強皮症など内臓疾患を伴う膠原病, 悪性黒色腫や有棘細胞癌など皮膚外科手技を要する疾患、壊死性筋膜炎や真菌症などの感染症など広範な領域にわたっており常時 40 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。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なう一方、診断学の中で皮膚症状のみ方についての教育を行なっている。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牀的な講義を行ない、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な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なっている。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なっている。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)ケラチノサイト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研究及び基礎的研究
- (2) 乾癬についての臨床的研究, 基礎的研究
- (3) 膠原病 (SLE, 強皮症, 皮膚節炎) の臨床的研究
- (4) 悪性黒色腫, 有棘細胞癌, 隆起性皮膚線維肉腫に関する臨床的研究 (遺伝子診断も含む)
- (5) 悪性黒色腫の早期診断 (ダーモスコピーによる検討)
- (6) ランゲルハンス細胞, 樹状細胞の研究
- (7) ケモカインに関する研究
- (8) 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
- (9) ケラチン遺伝子発現制御
- (10) ビタミン D3, レチノイド, 細胞成長因子の作用に関する研究
- (11) 悪性黒色腫の転移機構の検討

出版物等

- (1) Hoashi T, Muller J, Vieira WD, Rouzaud F, Kikuchi K, Tamaki K, Hearing VJ. The repeat domain of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 is required for the formation of organellar fibers. *J Biol Chem* 2006;281:21198-208.
- (2) Kikuchi K, Hoashi T, Yazawa N, Tamaki K. Pseudoscleroderma associated with cancer. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:381-3.
- (3) Kikuchi K, Komine M, Takekoshi T, Tamaki K. Serum uric acid levels in patients with vitiligo receiving narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2006;32:107-108. Kikuchi K, Komine M, Takekoshi T, Tamaki K. Serum uric acid levels in patients with vitiligo receiving narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2006;32:107-108.
- (4) Sugaya M, Fang L, Cardones AR, Kakinuma T, Jaber SH, Blauvelt A, Hwang ST : Oncostatin M Enhances CCL21 Expression by Microvascular Endothelial Cells and Increases the Efficiency of Dendritic Cell Trafficking to Lymph Nodes. *J Immunol* 177:7665-72, 2006.
- (5) Saeki H, Tsunemi Y, Asano N, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Kakinuma T, Fujita H, Kagami S, Tamaki K: Polymorphisms of GM-CSF gene in Japanese patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 31: 278-80, 2006.
- (6) Saeki H, Tamada Y, Watanabe D, Akita Y, Matsumoto Y, Imai C, Tsunemi Y, Kadono T, Maekawa T, Kikuchi K, Hattori N, Kaneko T, Watanabe A, Torii H, Tamaki K: Analysis of gene

- mutations in four cases of dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Exp Dermatol* 31: 441-4, 2006.
- (7) Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, Horikawa T, Kataoka Y, Fujisawa T, Sato S, Takehara K, Nakahara T, Fukagawa S, Furue M: Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases. *J Dermatol* 33: 300-2, 2006.
- (8) Saeki H, Tamaki K: Thymus and activation regulated chemokine (TARC) / CCL17 and skin diseases. *J Dermatol Sci* 43: 75-84, 2006.
- (9) Saeki H, Nakamura K, Tsunemi Y, Komine M, Tamaki K: A novel keratin 5 gene mutation (Asp158Val) in a Japanese patient with Köbner type of epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol* 33: 692-5, 2006.
- (10) Hashimoto S, Nakamura K, Oyama N, Kaneko F, Tsunemi Y, Saeki H, Tamaki K: Macrophage-derived chemokine (MDC)/CCL22 produced by monocyte derived dendritic cells reflects the disease activity in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 44: 93-9, 2006.
- (11) Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Kagami Shinji, Sasaki K, Ohmatsu H, Watanabe A, Tamaki K: Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. *J Dermatol* 33: 817-9, 2006.
- (12) Tada Y, Asahina A, Takekoshi T, Kishimoto E, Mitsui H, Saeki H, Komine M, Tamaki K: Interleukin 12 production by monocytes from patients with psoriasis and its inhibition by ciclosporin A. *Br J Dermatol* 154: 1180-1183, 2006.
- (13) Tada Y, Riedl E, Lowenthal MS, Liotta LA, Briner DM, Crouch EC, Udey MC: Identification and characterization of endogenous Langerin ligands in murine extracellular matrix. *J Invest Dermatol* 126: 1549-1558, 2006.
- (14) Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Mimura Y, Tamaki K: Involvement of alphavbeta5 integrin in the establishment of autocrine TGF-beta signaling in dermal fibroblasts derived from localized scleroderma. *J Invest Dermatol* 126:1761-9, 2006.
- (15) Asano Y, Ihn H, Yamane K, Jinnin M, Tamaki K: Increased expression of integrin alphavbeta5 induces the myofibroblastic differentiation of dermal fibroblasts. *Am J Pathol* 168: 499-510, 2006.
- (16) Asano Y, Ihn H, Kubo M, Jinnin M, Mimura Y, Ashida R, Tamaki K: Clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 45:303-7, 2006.
- (17) Asano Y, Ihn H, Maekawa T, Kadono T, Tamaki K: High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 25: 396-8, 2006.
- (18) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K: CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol* 36: 2116-27, 2006.
- (19) Jinnin M, Ihn H, Mimura Y, Asano Y, Tamaki K: Potential regulatory elements of the constitutive up-regulated alpha2(I) collagen gene in scleroderma dermal fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 343: 904-9, 2006.
- (20) Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Trojanowska M, Tamaki K: Upregulation of

tenascin-C expression by IL-13 in human dermal fibroblasts via the phosphoinositide 3-kinase/Akt and the protein kinase C signaling pathways. *J Invest Dermatol* 126: 551-60, 2006

形成外科学

教授

光嶋 勲

助教授

講師

吉村浩太郎

助手

権太浩一、内田源太郎、飯田卓也、青井則之、成島三長

形成外科学教室の現在の構成は、教授 1 名、講師 1 名、助手 5 名、医員 5 名、後期研修医数名である。

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。外来は新外来診療棟 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、教官室、医員室、医局およびカンファランス室は内科研究棟にある。

以下に当教室の教育、研究、診療の現状について述べる。

1. 教育

卒前教育では、M2、M3、M4 の講義と M4 の BST 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。BST では、手術見学、病棟回診、外来見学に加え、非常勤講師によるクルズスおよびビデオ学習を行い、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

7 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。

2. 研究

研究室は東研究棟地下 1 階にあり、平成 19 年 9 月現在、大学院生 3 名、研究員 3 名が席を置き、教官とともに研究活動を行っている。

代表的な研究テーマを下記に列挙する。

- 1) 微小血管吻合を用いた各種組織移植の基礎研究
- 2) 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
- 3) 軟骨細胞、もしくは脂肪由来幹細胞を用いた軟骨再生に関する研究
- 4) 毛乳頭細胞、表皮角化細胞を用いた毛髪再生に関する研究
- 5) 胎盤、羊膜、臍帯由来細胞の再生医療への応用に関する研究
- 6) 神経提細胞を用いた末梢神経再生に関する研究
- 7) 血小板など自己血液由来成分の再生医療への応用に関する研究
- 8) レチノイドによる色素細胞、表皮角化細胞へのシグナルに関わる研究
- 9) 新規レチノイド、レチノイド DDS 製剤の開発に関わる研究

3. 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。外傷、瘢痕、ケロイド、顔面神経麻痺、乳房、唇、口蓋裂、頭蓋顔面奇形、耳介変形、腫瘍再建、美容皮膚、美容外科の各専門外来がある。2006年の新来患者は約2,500名、再来患者は述べ約14,000名であった。

2006年における手術件数は中央手術部における全身麻酔手術350件、外来手術室における局所麻酔手術約350件である。現在利用病床数は15床～20床である。術前検査は外来で行い、術後も歩行可能となれば抜糸前に退院となるのが普通である。

毎週水曜日午前中に教授回診が行われている。このほかに医局全体のクリニカルカンファレンス、抄読会が毎週水曜日夜に、研究抄読会が水曜日朝に、研究カンファレンスが月曜日、金曜日の夕刻に行われている。

出版物等

- (1) Yamada Y, Nagase T, Nagase M, Koshima I. Gene expression changes of sonic hedgehog signaling cascade in a mouse embryonic model of fetal alcohol syndrome. *J Craniofac Surg*. 2005 Nov;16(6):1055-61.
- (2) Koshima I, Ozaki T, Gonda K, Okazaki M, Asato H. Posterior tibial adiposal flap for repair of wide, full-thickness defect of the Achilles tendon. *J Reconstr Microsurg*. 2005 Nov;21(8):551-4.
- (3) Nagase T, Gonda K, Inoue K, Higashino T, Fukuda N, Gorai K, Mihara M, Nakanishi M, Koshima I. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *Int J Clin Oncol*. 2005 Oct;10(5):304-10.
- (4) Koshima I. Short pedicle superficial inferior epigastric artery adiposal flap: new anatomical findings and the use of this flap for reconstruction of facial contour. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Sep 15;116(4):1091-7.
- (5) Nagase T, Nagase M, Yoshimura K, Fujita T, Koshima I. Angiogenesis within the developing mouse neural tube is dependent on sonic hedgehog signaling: possible roles of motor neurons. *Genes Cells*. 2005 Jun;10(6):595-604.
- (6) Kaji N, Nagase T, Nagase M, Koshima I. Changes in angiogenic gene expression in a case of expanded capillary malformation: does an expanded capillary malformation grow? *Ann Plast Surg*. 2005 Jun;54(6):645-50.
- (7) Koshima I, Fujitsu M, Ushio S, Sugiyama N, Yamashita S. Related Articles, Links Flow-through anterior thigh flaps with a short pedicle for reconstruction of lower leg and foot defects. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Jan;115(1):155-62.
- (8) Koshima I, Yamashita S, Sugiyama N, Ushio S, Tsutsui T, Nanba Y. Successful delayed venous drainage in 16 consecutive distal phalangeal replantations. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Jan;115(1):149-54.
- (9) Okazaki M, Suzuki Y, Yoshimura K, Harii K. Construction of pigmented skin equivalent and its application to the study of congenital disorders of pigmentation. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2005 39: 339-43.
- (10) Mochizuki Y, Ojima K, Uezumi A, Masuda S, Yoshimura K, Takeda S. Participation of bone marrow-derived cells in fibrotic changes in denervated skeletal muscle. *Am J Pathol* 2005 166: 1721-1732.
- (11) Nagase T, Yoshimura K, Aiba E, Matsumoto D, Sato K, Machino C. Angle-splitting Osteotomy Followed by Facelift for Elderly Patients with Prominent Mandibular Angles. *Plast Reconstr Surg*. 2005 115: 633-40.
- (12) Yoshimura K, Wakita S, Sato K, Kaji N, Aiba E, Matsumoto D, Yamaoka H, Nagase

- T. A Clinical trial of Simultaneous Reconstruction of Breast and Well-Projected Nipple Following Expansion of Breast Skin. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2005 39: 77-84.
- (13) Matsumoto D, Sato K, Gonda K, Takaki Y, Shigeura T, Sato T, Aiba-Kojima E, Iizuka F, Inoue K, Suga H, Yoshimura K. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng*. 2006 Dec;12(12):3375-82.
- (14) Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, Aiba-Kojima E, Watanabe-Ono A, Suga H, Inoue K, Gonda K, Yoshimura K. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic Plast Surg*. 2006 Nov-Dec;30(6):689-94.
- (15) Sarukawa S, Okazaki M, Asato H, Koshima I. Volumetric changes in the transferred flap after anterior craniofacial reconstruction. *J Reconstr Microsurg*. 2006 Oct;22(7):499-505.
- (16) Namba Y, Kimata Y, Koshima I, Sugihara S, Sato T. Fibular osteoadiposal flap for treatment of tibial adamantinoma: a case report. *Acta Med Okayama*. 2006 Aug;60(4):233-6.
- (17) Itano H, Andou A, Date H, Koshima I, Shimizu N. Chest wall reconstruction with perforator flaps after wide full-thickness resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Jul;132(1):e13-4.
- (18) Koshima I, Nanba Y, Nagai A, Nakatsuka M, Sato T, Kuroda S. Penile reconstruction with bilateral superficial circumflex iliac artery perforator (SCIP) flaps. *J Reconstr Microsurg*. 2006 Apr;22(3):137-42.
- (19) Yoshimura K, Sato K, Aiba-Kojima E, Matsumoto D, Machino C, Nagase T, Gonda K, Koshima I. Repeated treatment protocols for melasma and acquired dermal melanocytosis. *Dermatol Surg*. 2006 Mar;32(3):365-71.
- (20) Yamaoka H, Asato H, Ogasawara T, Nishizawa S, Takahashi T, Nakatsuka T, Koshima I, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI, Takato T, Hoshi K. Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. *J Biomed Mater Res A*. 2006 Jul;78(1):1-11.
- (21) Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, Sato K, Inoue K, Nagase T, Koshima I, Gonda K. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol*. 2006 Jul;208(1):64-76.
- (22) Ozkan O, Koshima I, Gonda K. A supermicrosurgical flap model in the rat: a free true abdominal perforator flap with a short pedicle. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Feb;117(2):479-85.
- (23) Nagase M, Nagase T, Koshima I, Fujita T. Critical time window of hedgehog-dependent angiogenesis in murine yolk sac. *Microvasc Res*. 2006 Mar;71(2):85-90.
- (24) Nagase T, Nagase M, Yoshimura K, Machida M, Yamagishi M. Defects in aortic fusion and craniofacial vasculature in the holoprosencephalic mouse embryo under inhibition of sonic hedgehog signaling. *J Craniofac Surg*. 2006 Jul;17(4):736-44.
- (25) Yoshimura K, DeMeester J, Hasan JS, Urbanchek MG, Kuzon WM Jr. Neurovascular transfer does not cause skeletal muscle fiber degeneration. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Apr 15;117(5):1455-61.
- (26) Gonda K, Kikyo N. Nuclear remodeling assay in *Xenopus* egg extract. *Methods Mol Biol*. 2006;348:247-58.

-
- (27) Iida T, Nakagawa M, Asano T, Fukushima C, Tachi K. Free vascularized lateral femoral cutaneous nerve graft with anterolateral thigh flap for reconstruction of facial nerve defects. *J Reconstr Microsurg*. 2006 Jul;22(5):343-8.
- (28) Kurita M, Aiba E, Matsumoto D, Sato K, Nagase T, Yoshimura K. Feminizing genitoplasty for treatment of XX male with masculine genitalia. *Plast Reconstr Surg*. 2006 May;117(6):107e-111e.
- (29) Yoshimura K, Sato K, Aiba-Kojima E, Matsumoto D, Machino C, Nagase T, Gonda K, Koshima I. Repeated treatment protocols for melasma and acquired dermal melanocytosis. *Dermatol Surg*. 2006 Mar;32(3):365-71.
- (30) Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, Sato K, Inoue K, Nagase T, Koshima I, Gonda K. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol*. 2006 Jul;208(1):64-76.
- (31) Koshima I, Urushibara K, Fukuda N, Ohkochi M, Nagase T, Gonda K, Asato H, Yoshimura K. Digital artery perforator flaps for fingertip reconstructions. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Dec;118(7):1579-84.

口腔外科学

教授

高戸 毅

助教授

須佐美隆史、米原啓之

講師

森 良之、引地尚子、富塚 健、大木明子

助手

黒江純一、鈴木悠紀子、熊澤亘彦、高木源一郎、大橋克巳、近津大地、
松崎雅子、大久保和美、西條英人、小笠原徹、和田満美子

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

沿革と組織の概要

口腔外科学教室は、本邦における最初の歯科学講座として、明治 35 年に創設され、これまで日本の口腔外科の進歩に大きな役割を果たしてきました。現在、講座名は東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座（口腔外科学分野）、病院の診療科名は顎口腔外科・歯科矯正歯科と称しています。顎口腔外科・歯科矯正歯科は、医学部附属病院の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の疾患や“受け口”のような疾患）や、顎顔面外傷、口腔内炎症、口腔腫瘍など歯や顎に先天性または後天性異常のある方を対象としています。医師、歯科医師、言語聴覚士、歯科衛生士などがチームを組んで集学的治療を行っているのが、当科の特徴です。

また、研究分野では、多くのスタッフが臨床および基礎的研究にあたっており、特に骨、骨膜、軟骨、軟骨膜、血管、神経、皮膚などの再生医療について重点を置いています。東京大学医学部附属病院にはティッシュ・エンジニアリング部が平

成 13 年 10 月に設立され当教室の高戸毅教授が部長を兼任しておりますが、近い将来の臨床応用を目標とし、トランスレーショナル・リサーチセンターとして機能すべく研究を行っています。口腔外科学教室では血管再生医療寄付講座（第一三共株式会社）および軟骨・骨再生医療寄付講座（富士ソフト株式会社）の 2 つの寄付講座がティッシュ・エンジニアリング部の中にあり、ここで助手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おこなっています。

診 療

顎口腔外科・歯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異常、顎顔面変形症、外傷、腫瘍など特殊な疾患を持つものを対象としています。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 90 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。

顎口腔外科部門は、智歯(親知らず)抜歯をはじめ、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なども行っており、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(矯正歯科)、また、腫瘍や外傷による歯・顎骨欠損部を、入れ歯やデンタルインプラント(人工歯根)を用いて補う治療を行っております(補綴歯科)。

また月曜日午後の専門外来では、顎口腔外科医、矯正歯科医、補綴歯科医による臨床カンファレンスを行っており、その他顎関節症の方を対象にした顎関節外来も設けています。

入院患者は年間350人ほどで、手術は年間330例ほどおこなわれています。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おこなったり、CT画像から作成された人工骨を移植して、顎顔面骨形態の改善を図るようなこともおこなったりしています。

教 育

当教室では、教授、助教授、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M1、M2、M4の学生に対して講義・実習を行っています。M2の学生には口腔外科総論、歯科概論、口唇口蓋裂、嚢胞、腫瘍、外傷、口腔粘膜疾患、感染症、顎顔面補綴について、M4の学生への臨床実習(BSL)では、歯および口腔顎顔面の構造、う蝕・歯周病・不正咬合などの歯科疾患、先天異常・腫瘍・嚢胞、感染症、外傷などの口腔顎顔面疾患についての症例呈示をおこなって歯科的治療、口腔顎顔面外科的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、歯科研修医として口腔外科、補綴歯科、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おこなえるよう、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、人工歯根、腫瘍、骨、軟骨などに関する分野に別れてそれぞれの研究が行われています。

臨床研究

- 1) 口唇口蓋裂その他の先天異常に伴う顔面変形に対する集学的治療
- 2) 顎顔面変形、外傷および顎関節症に対する集学的治療
- 3) 頭頸部領域における悪性腫瘍に対する集学的治療
- 4) 骨延長法を用いた顎骨延長
- 5) 口唇口蓋裂患者の顔面変形に対する形成
- 6) 口唇口蓋裂患者の言語障害
- 7) 頭蓋顎顔面部の先天異常における成長発育
- 8) 口唇口蓋裂に対する治療評価
- 9) 悪性腫瘍に対する外科・化学・放射線治療について
- 10) 新素材デンタルインプラントの開発
- 11) 顎顔面変形に対する外科的矯正治療
- 12) 顎関節症に対する治療効果
- 13) 顎顔面領域の咀嚼運動機能
- 14) 顎顔面外傷に対する非観血的治療
- 15) 顎顔面領域への再生骨による修復

基礎研究

- 1) 骨膜による骨再生に関する研究
- 2) 軟骨膜の再生能に関する研究
- 3) 成長板軟骨細胞を用いた骨再生に関する研究
- 4) 骨軟骨細胞分化制御機構における細胞周期関連分子の役割
- 5) スフェロイド培養による骨髄間葉系幹細胞の骨・軟骨分化誘導
- 6) 人工歯根における歯周組織再生
- 7) 再生医療による顎顔面領域の骨・軟骨再生

出版物等

- (1) Chikazu D, Ogasawara T, Ogata N, Saijo H, Koizumi T, Mori Y, Tomizuka K, Yonehara Y, Susami T, Takato T. Cyclooxygenase-2 Regulates Bone Marrow Stromal Cell Differentiation by Bone Morphogenetic Protein 2. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2006; 18: 28-34.
- (2) Hikiji H, Eguchi T, Koizumi T, Saijo H, Chikazu D, Yonehara Y, Takato T. Simplified nasoalveolar molding (NAM) technique in Infants with cleft lip and palate. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2006; 18: 46-50.
- (3) Igawa K, Sugimori O, Ohba S, Takato T, Mochizuki M, Sasaki N, Chung UI. Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. *J Artif Organs* 2006; 9: 234-240.
- (4) Katagiri M, Ogasawara T, Hoshi K, Chikazu D, Kimoto A, Noguchi M, Sasamata M, Harada S, Akama H, Tazaki H, Chung UI, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H. Suppression of Adjuvant-Induced Arthritic Bone Destruction by Cyclooxygenase-2 Selective Agents with and without Inhibitory Potency against Carbonic Anhydrase II. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 219-227.
- (5) Kamekura S, Kawasaki Y, Hoshi K, Shimoaka T, Chikuda H, Maruyama Z, Komori T, Sato S, Takeda S, Karsenty G, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. Contribution of runt-related transcription factor 2 to the pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2462-2470.
- (6) Kugimiya F, Ohba S, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI. Physiological role of bone morphogenetic proteins in osteogenesis. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 95-99.
- (7) Miyahara T, Koyama H, Miyata T, Shigematsu H, Inoue J, Takato T, Nagawa H. Inflammatory responses involving tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 contribute to in-stent lesion formation in a stent implantation model of rabbit carotid artery. *J Vasc Surg* 2006; 43: 592-600.
- (8) Mori Y, Eguchi T, Mastuzaki M, Ogihara Y, Susami T, Chikazu D, Saijyo H, Yonehara Y, Takato T. A 2-stage procedure combining maxillary advancement by distraction technique with mandibular setback surgery in patients with cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 594-597.
- (9) Oki M, Iida T, Mukohyama H, Tomizuka K, Takato T, Taniguchi H. The vibratory characteristics of obturators with different bulb height and form designs. *J Oral Rehabil* 2006; 33: 43-51.
- (10) Sakanishi H, Hoshi K, Nakajima S, Akune T, Takeshita K, Yamamoto M, Kawaguchi H, Nakamura K, Seichi A. Vertebral hemangioma compressing the thoracic spinal cord: application of computer-aided navigation and intraoperative spinal sonography for surgery through anterior

- and posterior approaches. *J Orthop Sci* 2006; 11: 294-297.
- (11) Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99: 196-208.
- (12) Susami T, Sugawara Y, Matsuzaki M, Ogihara Y, Sakiyama M, Takato T, Matsumoto S. Segmental alveolar distraction for the correction of unilateral open-bite caused by multiple ankylosed teeth: A case report. *Journal of Orthodontics* 2006; 33: 153-159.
- (13) Susami T, Ogihara Y, Matsuzaki M, Sakiyama M, Takato T, Shaw WC, Semb G. Assessment of dental arch relationships in Japanese patients with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2006; 43: 96-102.
- (14) Yanagi Y, Inoue Y, Kawase Y, Uchida S, Tamaki Y, Araie M, Okochi H. Properties of growth and molecular profiles of rat progenitor cells from ciliary epithelium. *Exp Eye Res* 2006; 82: 471-478.
- (15) Yamaoka H, Asato H, Ogasawara T, Nishizawa S, Takahashi T, Nakatsuka T, Koshima I, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI, Takato T, Hoshi K. Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. *J Biomed Mater Res A* 2006; 78A: 1-11.
- (16) Yamagami S, Mimura T, Yokoo S, Takato T, Amano S. Isolation of Human Corneal Endothelial Cell Precursors and Construction of Cell Sheets by Precursors. *Cornea* 2006; 25: S90-S92.
- (17) Yamada T, Kawano H, Koshizuka Y, Fukuda T, Yoshimura K, Kamekura S, Saito T, Ikeda T, Kawasaki Y, Azuma Y, Ikegawa S, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kato S, Kawaguchi H. Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification. *Nat Med* 2006; 12: 665-670.
- (18) Yokoo S, Yamagami S, Mimura T, Amano S, Saijo H, Mori Y, Takato T. UV absorption in human oral mucosal epithelial sheets for ocular surface reconstruction. *Ophthalmic Res* 2006; 38: 350-354.

整形外科学

教授

中村耕三

助教授

高取吉雄、川口浩

講座専任講師

大西五三男

講師

星地亜都司、田中栄、竹下克志

助手

山本基、菊田達郎、河野博隆、中川匠、松平浩、三浦俊樹、伊藤英也、
門野夕峰、秋山達、原由紀則、原慶宏、中山修一、篠田祐介、武田秀樹

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

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、本年でちょうど 100 年の歴史を刻んだことになる。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。このため 1910 年の調査では、整形外科が対象とする患者は、当時の東大病院の外科受診患者の 3.3%に過ぎなかった。

しかしながら、その後本講座は、社会の要請に対応することで発展した。例えば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。これが、飛躍的に増加した交通事故や労働災害による外傷の治療や予防につながった。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、社会の高齢化の急速な進行を踏まえた骨粗鬆症や変形性関節症などの研究、難病である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、本講座は広い意味での運動器を対象とする学科となっている。

最新の厚生労働省の国民生活基礎調査で見ても、国民が訴える自覚症状の上位 3 位は腰痛、肩こり、関節痛であり、すべて運動器疾患である。また、高齢者が介護のための支援を必要とする疾患の第 1 位は「関節疾患」であり、健康寿命の延伸の面でも整形外科への期待は高まっている。

こうした社会的要請のさらなる高まりに対応すべく、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り、学術の発展を推進している。

平成 19 年 4 月現在の教職員は、教授 1 名、准

教授2名、講座専任講師1名、講師3名、助教13名、医員12名、客員研究員5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、教授、助教授、講師により運動器疾患全般をカバーする計12コマの講義を行った。これには、骨軟部腫瘍、脊椎疾患、関節疾患（手、肘、肩、股、膝、足）、小児整形、リウマチ性疾患、スポーツ整形外科、外傷学が含まれている。診断学実習は、講師2名により四肢の疾患、脊椎疾患の診断手技、画像診断の実習を行った。症候学講義は腰背部痛を担当し、チュートリアルは学生参加型の12週の実習のうちの1グループを担当した。

学部3年生に対しては、BSL、Clinical clerkship、研究室配属を行った。BSLは10日間の臨床実習で、学生各自に整形外科実習の手引を配布し、講師2名を専任者として、病棟、外来、手術室では見学のほか可能な限り診療にも参加させた。学生のためのカンファランスを行い、重要な疾患の診断学、治療学を学んでもらった。病棟では、専任者以外の助手、医員、研修医なども学生教育に協力した。Clinical clerkshipでは学生を病棟のチームに配属し、病棟医長の指導責任のもと、手術を含めた入院患者診療に参加させた。また、救急外傷への対応にも参加した。研究室配属には平成18年度は2名が参加し、2週間にわたり研究室での実験活動の実際に触れてもらった。

学部4年生に対しては臨床統合講義を行った。平成17年は変形性関節症、平成18年には転移性骨腫瘍を取り上げて疾患の理解、診断学、研究の動向につき統合的な内容の講義を行った。

大学院学生は、講座内で教育研究スタッフの直接に指導を受ける者、学内の寄附講座や関連講座に所属して指導を受ける者、学外に国内外留学している者がおり、いずれも世界の最先端の研究に従事している。

平成18年度は3名のスーパーローテーターが当科で初期研修を行った。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、救急医学講座の好意により救急医療の研修も行った。土曜日の午後には、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行った。

学会認定医資格取得前（卒後6-7年まで）の医師の教育は、専門外来診療カンファランスおよび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、教授らが個別に行う指導のほか、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。これらの出席によって、学会認定医資格継続に必要な研修点数が加算された。

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、看護婦長はじめ看護職員が直接の指導にあたった。

診 療

外来は、月・水・金の午前・午後、火・木の午前中に一般外来を行い、火・水・木・金の午前・午後専門外来を行っている。平成17年度の外来患者は延43,282人、うち新来患者3,752人であった。

専門外来グループが担当症例の検討会を毎週行っているほか、一般外来と病棟でもそれぞれカンファランスを行って、症例ごとに診断、治療方針等を検討している。専門外来は脊髄脊椎、股関

節、リウマチ、腰痛、腫瘍、脊柱側弯、四肢再建・脚延長、膝関節、先天股脱、手の外科、肘関節、肩関節、スポーツ外傷、末梢神経、骨系統疾患の各外来である。

病棟入院患者数は概ね 55-65 床の間で推移しており、平成 18 年度の入院手術件数はそれぞれ 664 件で、その内訳は、頸椎・胸椎手術 89 件（うちコンピューターナビゲーション手術 44 件）、腰椎手術 54 件、側弯症手術 12 件（うちコンピューターナビゲーション手術 12 件）、関節リウマチ手術 63 件、股関節手術 78 件、膝関節手術 63 件（うちコンピューターナビゲーション手術 19 件）、肩関節手術 12 件、手の外科 97 件、脚延長・変形矯正 6 件、骨・軟部腫瘍 71 件、外傷 88 件などであった。

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、創外固定器による四肢変形の矯正、変形性股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術、膝十字靭帯損傷の内視鏡的修復、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、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を行っている。このうち、脊椎と膝関節のナビゲーション手術と、股関節疾患の診断ならびに術前計画は高度先進医療の認可を受けている。

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。基礎的研究は南研究棟を中心に行っているが、特に国際的に高い評価を受けている研究としては、reverse & forward genetics からの骨軟骨疾患の分子メカニズムの解明、破骨細胞の

分化・アポトーシスシグナルの解明、脊柱靭帯骨化症の病態解明、関節リウマチの関節破壊の分子メカニズムの解明、変形性関節症の分子メカニズムの解明、有限要素法を用いた非侵襲的骨強度測定システムの開発、サイトカインによる骨形成の臨床応用、加齢による骨粗鬆化の分子メカニズムの解明、などがあげられる。

また、22 世紀医療センターに 2 講座、ティッシュエンジニアリング部に 1 講座の寄附講座を持っている。前者では、世界に類を見ない規模の変形性関節症の統合型データベースの作製、およびそれを用いたゲノム疫学研究を行っている。後者では、分子生物学的手法を駆使した骨・軟骨再生医療を行っている。また、疾患生命工学センターおよび医工連携部との共同研究で、長寿命型人工関節の開発と臨床応用の研究、インテリジェント型人工ウイルスを用いた遺伝子導入による関節疾患治療の研究を行っている。

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。

出版物等

- (1) Anamizu Y, Seichi A, Tsuzuki N, Nakamura K. Age-related changes in histogram pattern of anterior horn cells in human cervical spinal cord. *Neuropathology* 2006; 26: 533-539.
- (2) Fukui N, Ikeda Y, Ohnuki T, Hikita A, Tanaka S, Yamane S, Suzuki R, Sandell JL, Ochi T. Pro-inflammatory cytokine TNF-alpha induces BMP-2 in chondrocytes via mRNA stabilization and transcriptional up-regulation. *J Biol Chem* 2006; 281:27229-27241
- (3) Hikita A, Yana I, Wakeyama H, Nakamura M, Kadono Y, Oshima Y, Nakamura K, Seiki M, Tanaka S. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding

- of receptor activator of NF-kappaB ligand. *J Biol Chem* 2006; 281: 36846-36855.
- (4) Hiraki S, Nakamura I, Okazaki H, Nakamura K, Kurokawa T. Skin behavior during leg lengthening in patients with achondroplasia and hypochondroplasia: a short-term observation during leg lengthening. *J Orthop Sci* 2006; 11: 267-271.
- (5) Hiraoka H, Kuribayashi S, Fukuda A, Fukui N, Nakamura K. Endoscopic anterior cruciate ligament reconstruction using a computer-assisted fluoroscopic navigation system. *J Orthop Sci* 2006; 11: 159-166.
- (6) Horikoshi T, Maeda K, Kawaguchi Y, Chiba K, Mori K, Koshizuka Y, Hirabayashi S, Sugimori K, Matsumoto M, Kawaguchi H, Takahashi M, Inoue H, Kimura T, Matsusue Y, Inoue I, Baba H, Nakamura K, Ikegawa S. A large-scale genetic association study of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Hum Genet* 2006; 119: 611-616.
- (7) Hoshikawa A, Nakayama Y, Matsuda T, Oda H, Nakamura K, Mabuchi K. Encapsulation of chondrocytes in photopolymerizable styrenated gelatin for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng* 2006; 12: 2333-2341.
- (8) Imai K, Ohnishi I, Bessho M, Nakamura K. Nonlinear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site. *Spine* 2006; 31:1789-94
- (9) Kamekura S, Kawasaki Y, Hoshi K, Shimoaka T, Chikuda H, Maruyama Z, Komori T, Sato S, Takeda S, Karsenty G, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. Contribution of runt-related transcription factor 2 to the pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. Runx2 contributes to pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2462-2470
- (10) Katagiri M, Ogasawara T, Hoshi K, Chikazu D, Kimoto A, Noguchi M, Sasamata M, Harada S, Akama H, Tazaki H, Chung UI, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H. Suppression of adjuvant-induced arthritic bone destruction by cyclooxygenase-2 selective agents with and without inhibitory potency against carbonic anhydrase II. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 219-227.
- (11) Kawaguchi H, Akune T, Ogata N, Seichi A, Takeshita K, and Nakamura K: Contribution of metabolic conditions to ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. in "OPLL - Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament - 2nd Edition". edited by K. Yonenobu, T. Nakamura, and Y. Toyama. 2006 (Springer-Verlag Tokyo): 37-40
- (12) Kawaguchi H. Molecular backgrounds of age-related osteoporosis from mouse genetics approaches. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 17-22.
- (13) Koshizuka Y, Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, Seichi A, Takeshita K, Nakamura K, and Kawaguchi H: Distinct association of gene polymorphisms of estrogen receptor and vitamin D receptor with lumbar spondylosis in postmenopausal women. *Eur Spine J* 2006; 15: 1521-1528.
- (14) Koyama Y, Miyashita M, Kazuma K, Suzukamo Y, Yamamoto M, Karita T, Takatori Y. Preparing a version of the Nottingham adjustment scale (for psychological adjustment) tailored to osteoarthritis of the hip. *J Orthop Sci* 2006; 11: 359-64.
- (15) Kugimiya F, Ohba S, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI. Physiological role

-
- of bone morphogenetic proteins in osteogenesis. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 95-99.
- (16) Mabuchi A, Nakamura S, Takatori Y, Ikegawa S. Familial osteoarthritis of the hip joint associated with acetabular dysplasia maps to chromosome 13q. *Am J Human Genetics* 2006; 79: 163-168.
- (17) Maruyama T, Kitagawa T, Takeshita K, Seichi A, Kojima T, Nakamura, Kurokawa T. Fusionless surgery for scoliosis: 2-17 year radiographic and clinical follow-up. *Spine* 2006; 31: 2310-2315.
- (18) Maruyama T, Takeshita K, Seichi A, Kitagawa T, Kojima T, Nakamura K, Kurokawa T. Multiple vertebral wedge osteotomy for adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123: 283-8.
- (19) Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K. A new method for measurement of bone deformation by echo tracking. *Med Eng Phys* 2006; 28: 588-595.
- (20) Miyazaki T, Tanaka S, Sanjay A, Baron R. The role of c-Src kinase in the regulation of osteoclast function. *Mod Rheumatol* 2006; 16:68-74.
- (21) Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Nakamura K, Kawaguchi H. Grafting of biocompatible polymer for longevity of artificial hip joints. *Clin Orthop Rel Res* 2006; 453: 58-63.
- (22) Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Nakamura K. Factors associated with mortality following hip fracture in Japan. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:100-4.
- (23) Nakagawa T, Hiraoka H, Fukuda A, Matsubara T, Nakayama S, Nakamura K. Symptomatic cyclops lesion after rupture of the anteromedial bundle of the anterior cruciate ligament. *J Orthop Sci* 11: 537-540, 2006
- (24) Nakamura K. Professor Yoshinori Tashiro's contribution to orthopedic surgery. *J Orthop Sci* 2006; 11: 115-117.
- (25) Oda H, Nakamura K, Matsushita T, Yamamoto S, Ishibashi H, Yamazaki T, Morimoto S. Clinical use of a newly developed calcium phosphate cement (XSB-671D). *J Orthop Sci* 2006; 11: 167-174.
- (26) Ogata T, Yamamoto S, Nakamura K and Tanaka S. Signaling Axis in Proliferation and Differentiation of Schwann Cell. *Mol Neurobiol.* 2006; 33:51-62.
- (27) Ogiwara S, Seichi A, Hozumi T, Oka H, Ieki R, Nakamura K, Kondoh T. Prognostic factors for patients with spinal metastases from lung cancer. *Spine* 2006; 31:1585-1590.
- (28) Ohori Y, Yamamoto S, Nagao M, Sugimori M, Yamamoto N, Nakamura K, Nakafuku M. Growth factor treatment and genetic manipulation stimulate neurogenesis and oligodendrogenesis by endogenous neural progenitors in the injured adult spinal cord. *J Neurosci* 2006; 26: 11948-11960.
- (29) Oka H, Kondoh T, Seichi A, Hozumi T, Nakamura K. Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis. *J Orthop Sci* 2006, 11: 13-19
- (30) Oka H, Yoshimura N, Kinoshita H, Saiga A, Kawaguchi H, Nakamura K. Decreased activities of daily living and associations with bone loss among aged residents in a rural Japanese community: the Miyama Study. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 307-313.
- (31) Oshima Y, Okutsu I, Hamanaka I, Motomura T. Carpal tunnel syndrome accompanying radial dysplasia due to thalidomide embryopathy. *J Hand Surg [Br]* 2006; 31 :342-344.

- (32) Saito T, Kondo T, Hozumi T, Karasawa K, Seichi A, Nakamura K: Results of posterior surgery with intraoperative radiotherapy for spinal metastases. *Eur Spine J* 2006; 15: 216-222.
- (33) Sakanishi H, Hoshi K, Nakajima S, Akune T, Takeshita K, Yamamoto M, Kawaguchi H, Nakamura K, Seichi A. Vertebral hemangioma compressing the thoracic spinal cord. *J Orthop Sci* 2006; 11: 294-297.
- (34) Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203:2673-2682.
- (35) Sawada Y, Tamada M, Dubin-Thaler BJ, Cherniavskaya O, Sakai R, Tanaka S, Sheetz MP. Force Sensing by Mechanical Extension of the Src Family Kinase Substrate p130Cas. *Cell*. 2006; 127:1015-1026.
- (36) Seichi A, Takeshita K, Kawaguchi H, Matsudaira K, Higashikawa A, Ogata N, Nakamura K. Neurologic level diagnosis of cervical stenotic myelopathy. *Spine* 2006; 31: 1338-1343.
- (37) Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006; 196-208.
- (38) Takeshita K, Lenke L, Bridwell K, Kim YJ, Sides B, Hensley M. Analysis of patients with nonambulatory neuromuscular scoliosis patients surgically treated to the pelvis with intraoperative Halo-femoral traction. *Spine* 2006; 31: 2381-5.
- (39) Takeshita K, Maruyama T, Matsudaira K, Murakami M, Higashikawa A, Nakamura K. Validity and reliability of SRSI and SF-36 in Japanese patients with scoliosis. *Stud Health Technol Inform*. 2006; 123: 337-42.
- (40) Takeshita K, Maruyama T, Murakami M, Higashikawa A, Hashimoto H, Hara N, Seichi A, Nakamura K. Correction of scoliosis using segmental pedicle screw instrumentation versus hybrid constructs with hooks and screws. *Res into Spinal Deformities* 2006; 5: 571-573.
- (41) Takeshita K, Maruyama T, Murakami M, Higashikawa A, Hashimoto H, Hara N, Seichi A, Nakamura K. Correction of scoliosis using segmental pedicle screw instrumentation versus hybrid constructs with hooks and screws. *Stud Health Technol Inform* 2006; 123: 571-6.
- (42) Tanaka S, Miyazaki T, Fukuda A, Akiyama T, Kadono Y, Wakeyama H, Kono S, Hoshikawa S, Nakamura M, Ohshima Y, Hikita A, Nakamura K. Molecular mechanism of the life and death of the osteoclast. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:180-186.
- (43) Tanaka S, Suzuki H, Yamauchi H, Nakamura I and Nakamura K. Signal transduction pathways of calcitonin/calcitonin receptor regulating cytoskeletal organization and bone-resorbing activity of osteoclasts. *Cell Mol Biol* 2006; 52: 19-23.
- (44) Yamada T, Kawano H, Koshizuka Y, Fukuda T, Yoshimura K, Kamekura S, Saito T, Ikeda T, Kawasaki Y, Azuma Y, Ikegawa S, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kato S, and Kawaguchi H: Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral

-
- ossification. *Nature Med* 12: 665-670, 2006.
- (45) Yamaoka H, Asato H, Ogasawara T, Nishizawa S, Takahashi T, Nakatsuka T, Koshima I, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI, Takato T, Hoshi K. Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. *J Biomed Mater Res A* 2006; 78: 1-11.
- (46) Yoshimura N, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujin M, Mantani Y, Miyake M, Takeshita T, Ichinose M, Yoshida M, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Cooper C. Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese men: A case control study. *Mod Rheumatol* 2006; 16(1): 24-29.

眼科学

教授

新家 眞

助教授

玉置泰裕, 加藤聡

講師

富所敦男, 相原一, 永原幸, 蕪城俊克, 出田隆一

助手

白井智彦, 柳靖雄, 野田康雄, 重枝崇志, 林恵子, 杉崎顕史, 三嶋弘一, 井上裕治, 廣瀬晶, 新卓也, 今野伸介, 三村達哉

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/oph/>

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 現教授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、助教授2、講師4、助手13、医員10、技官1、大学院生7、留学生4、非常勤講師9である。外来は外来診療棟3階、病棟は入院棟A7階、医局は第一研究棟2階にある。

診 療

一般外来(月～金曜)および専門外来(角膜、緑内障、ぶどう膜、網膜、斜視外来、糖尿病、神経眼科)が特定の曜日に行われている。一般外来は紹介状の有無に関わらず来院患者のすべてを対象とし、専門外来は専門的検査・治療を要する症

例を対象に一般外来と重複する症例を作成し診察を行っている。従って全ての症例が一般外来での治療経過の把握が可能である一方、病院病歴の書き換え期間を超える長期経過例については専門外来病歴(専門外来管理)により容易に把握することが可能となっている。外来手術は水曜日を定時手術とし斜視、外眼部疾患を中心に行われた。必要に応じて定時以外にも手術を行っている。平成16年度の newcomers 数は約3千5百名、再来患者数延べ約7万5千名であった。

病床数は44床で平成16年度入院患者数は約1,700名、手術件数は約1530例であった。病棟は月曜朝助教授回診、木曜朝教授回診、火、金(全日)が定時手術日となっている。手術症例としては白内障が最も多く、次いで緑内障、網膜剥離、重症糖尿病網膜症を中心とする眼底疾患、角膜移植手術となっている。症例数及び緊急を要する症例が多く定時手術枠内での手術は不可能で慢性的に臨時、救急手術を中央手術室や外来手術室に依頼せざるを得ない状態となっている。

教 育

卒前教育としてはM2 の系統講義（14 単位）、臨床診断学実習（16 回）、PBL(12 回)、M3 のクリニカルクラークシップ、M4 の統合講義(2 単位)、臨床実習（16 週）等を担当している。ベッドサイド教育の骨子は眼科の特殊性と他科領域との関連、高齢化社会に向かった眼科の役割について理解を深めることとし、講師にはシニアレジデント～スタッフが幅広く担当することとした。系統講義においては眼科の基礎知識を、臨床講義にあっては他科領域との問題も含めた代表的な眼科的疾患をスライド、ビデオを用いて行っている。卒後教育としては従来からの伝統として医局員（入局 4 年以内）は患者中心主義（同一患者は外来、入院を問わず同一医師が担当する）により疾患の病態像の理解を深めることを基礎としている。新入医局員に対しては 6,7 月の 2 か月間、一般医局員に対しては 10 月から 3 月までの 6 か月間夕方、教室内外の同窓先輩等を講師に依頼し、クルグスを実施した。

毎週水曜日、午前 8 時～9 時クリニカルカンファレンスを行っている。教室外から 1 回 1～2 名の講師を依頼し例年行う茶話会（日本眼科学会専門医制講習会認定）も本年度は 8 回主催し。卒後教育の充実、教室内外との交流をはかった。研修期間内における研修の補足、充実をはかっている。

研 究

研究は専門外来を基盤として研究内容（角膜、緑内障、ぶどう膜、神経眼科、網膜等）の他、形態、薬理、生理、分子生物学、免疫学的方法による研究、また非侵襲的検査、研究方法の開発がなされている。その主なものは

- 1) レーザースペckルによる虹彩、眼底血流動態解析法の開発
- 2) 低眼圧緑内障の病態研究
- 3) 房水動態の解析と薬理

- 4) 緑内障に対する薬物効果の検討
- 5) 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
- 6) ティッシュ・エンジニアリングによるバイオ再生角膜作成
- 7) 角膜形状の臨床的解析
- 8) 角膜移植術への遺伝子導入法の応用
- 9) 糖化最終産物の各種眼疾患における役割
- 10) エキシマレーザー屈折矯正手術、その臨床及び基礎研究
- 11) 網膜変性疾患の分子遺伝学的研究
- 12) 色覚異常と視機能との関係
- 13) 薬物の網膜に対する影響について電気生理学的検討
- 14) 眼内レンズと生体適合性・眼内レンズ手術の改良
- 15) 原田病、ベーチェット病の免疫遺伝学的検討
- 16) ベーチェット病における免疫抑制剤の効果・免疫学的発病機序
- 17) 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

出版物等

- (1) Akiyama K, Numaga J, Kawashima H, Kaburaki T and Yoshida A, Fujino Y: Statistical analysis of Endogenous Uveitis at Tokyo University Hospital (1998-2000). Jpn J Ophthalmol 50:69-71, 2006
- (2) Amano S, Fukuoka S, Usui T, Honda N, Ideta R, Ochiai M, Yamagami S, Araie M, Awaya Y :Ocular manifestation of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Am J Ophthalmol 141: 472-477, 2006
- (3) Amano S, Honda N, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Samejima T, Ogata M, Miyata K :Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and

- scanning-slit corneal topography. *Ophthalmology* 113:937-941, 2006
- (4) Amano S, Yamagami S, Mimura T, Uchida S, Yokoo S: Corneal stromal and endothelial cell precursors. Proceedings of the Eleventh Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club, *Cornea* 25:73-77, 2006
- (5) Ebihara Y, Kato S, Oshika T, Yoshizaki M, Sugita G: Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* 32:1184-1187, 2006
- (6) Enomoto K, Mimura T, Harris DL, Joyce NC: Age differences in cyclin-dependent kinase inhibitor expression and rb hyperphosphorylation in human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4330-40, 2006
- (7) Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, Hori S. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113:294-301, 2006
- (8) Hamada N, Kaiya T, Oshika T, Kato S, Tomita G, Yamagami S, Amano S: Optic disc and retinal nerve fiber layer analysis with scanning laser tomography after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 22:372-375, 2006
- (9) Inoue T, Terada K, Furukawa A, Koike C, Tamaki Y, Araie M, Furukawa T :Cloning and characterization of mr-s, a novel SAM domain protein, predominantly expressed in retinal photoreceptor cells. *BMC Developmental Biology* 6:15, 2006.
- (10) Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y; Tajimi Study Group. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 113:1354-62, 2006
- (11) Jin, Z. B., Ito S, Saito Y, Inoue Y, Yanagi Y, Nao-i N :Clinical and molecular findings in three Japanese patients with crystalline retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 50: 426-31, 2006
- (12) Kadonosono K, Kamezawa H, Uchio E, Tamaki Y, Araie M: Bimanual vitreous surgery with slit-beam illumination and a multicoated contact lens. *Retina* 26:708-709, 2006
- (13) Kadonosono K, Yamakawa T, Uchio E, Yanagi Y, Tamaki Y, Araie M: Comparison of visual function after epiretinal membrane removal by 20-gauge and 25-gauge vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 142: 513-515, 2006
- (14) Kawano J, Tomidokoro A, Mayama C, Kunimatsu S, Tomita G, Araie M: Correlation between hemifield visual field damage and corresponding parapapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 142:40-45, 2006
- (15) Kawasaki S, Hasegawa O, Satoh S, Saito T, Ishio H, Fukushima H, Kato S, Yamashita H, Terauchi Y, Sekihara H: Development and progression of retinopathy after inpatient management of diabetes. *Internal Medicine* 45:1267-1271, 2006
- (16) Kinouchi R, Kinouchi T, Hamamoto T, Saito T, Tavares A, Tsuru T, Yamagami S. Distribution of CESP-1 protein in the corneal endothelium and other tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1397-1403, 2006
- (17) Kunimatsu S, Mayama C, Tomidokoro A, Araie M: Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. *Curr Eye Res* 31:727-731, 2006
- (18) Kunimatsu S, Tomidokoro A, Saito H, Aihara M, Tomita G, Araie M: Performance of GDx VCC in eyes with peripapillary atrophy: comparison of three circle sizes

- Eye. 2006 Aug 4; [Epub ahead of print]
- (19) Kurita N, Tomidokoro A, Mayama C, Aihara M, Araie M: No apparent association between ocular perfusion pressure and visual field damage in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol* 50:547-549, 2006
 - (20) Mimura T, Funatsu H, Usui T, Yamagami S, Noma H, Amano S: Topical ocular drug delivery to inner ear disease and sinusitis. *Southern Medical Journal* 99: 1287-1289, 2006
 - (21) Mimura T, Joyce NC: Replication competence and senescence in central and peripheral human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1387-1396, 2006
 - (22) Wang M, Yoshida A, Kawashima H, Takahashi H, Hori J: Immunogenicity and antigenicity of allogeneic amniotic epithelial transplants grafted to the cornea, conjunctiva, and anterior chamber. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1522-1532, 2006
 - (23) Miyata K, Otani S, Miyai T, Nejima R, Amano S: Atelocollagen punctal occlusion in dry eye patients. *Cornea* 25:47-50, 2006
 - (24) Muranaka K, Yanagi Y, Tamaki Y, Usui T, Ohashi K, Matsuoka H, Senda T : Effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligand in on blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetic model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 4547-4552, 2006
 - (25) Nejima R, Miyai T, Kataoka Y, Miyata K, Honbou M, Tokunaga T, Kawana K, Kiuchi T, Tetsuro Oshika: Prospective Inpatient Comparison of 6.0-Millimeter Optic Single-Piece and 3-Piece Hydrophobic Acrylic Foldable Intraocular Lenses. *Ophthalmology* 113:585-590, 2006
 - (26) Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, Hirayama T, Tamura H, Yamashita H, Minamoto A, Mishima HK: Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye* Jul 7; [Epub ahead of print] 2006
 - (27) Obata R, Yanagi Y, Tamaki Y : Postoperative assessment of retinal function using a multifocal electroretinogram after the removal of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 50: 479-82, 2006
 - (28) Obata R, Yanagi Y, Iriyama A, Tamaki Y: A familial case of pigmented paravenous retinochoroidal atrophy with asymmetrical fundus manifestations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:874-877, 2006
 - (29) Obata R, Yanagi Y, Kami J, Takahashi H, Inoue Y, Tamaki Y : Polypoidal choroidal vasculopathy and retinochoroidal anastomosis in Japanese patients eligible for photodynamic therapy of exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 50:354-360, 2006
 - (30) Obata R, Yanagi Y, Tamaki Y. Postoperative assessment of retinal function using a multifocal electroretinogram after the removal of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 50:479-482, 2006
 - (31) Ohara K, Kato S, Hori S, Kitano S: Tilt and decentration of the intraocular lens following combined vitrectomy and pars plana lensectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 84:388-389, 2006
 - (32) Osakabe Y, Yaguchi C, Miyai T, Miyata K, Mineo S, Nakamura M, Amano S : Detection of streptococcus species by

- polymerase chain reaction in infectious crystalline keratopathy. *Cornea* 25:1227-1230, 2006
- (33) Oshika T, Tokunaga T, Samejima T, Miyata K, Kawana K, Kaji Y: Influence of pupil diameter on the relation between ocular higher-order aberration and contrast sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1334-1338, 2006
- (34) Oshika T, Okamoto C, Samejima T, Tokunaga T, Miyata K: Contrast sensitivity function and ocular higher-order wavefront aberrations in normal human eyes. *Ophthalmology* 113:1807-1812, 2006
- (35) Ota T, Aihara M, Narumiya S, Araie M: The Effects of Prostaglandin Analogues on Prostanoid EP1, EP2, and EP3 Receptor-Deficient Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:3395-3399, 2006
- (36) Read RW, Yu F, Accorinti M, Bodaghi B, Chee SP, Fardeau C, Goto H, Holland GN, Kawashima H, Kojima E, Lehoang P, Lemaitre C, Okada AA, Pivetti-Pezzi P, Secchi A, See RF, Tabbara KF, Usui M, Rao NA: Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 142:119-124, 2006
- (37) Saito H, Tomidokoro A, Sugimoto E, Aihara M, Tomita G, Fujie K, Wakakura M, Araie M: Optic disc topography and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in nonarteritic ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 113:1340-1344, 2006
- (38) Sato K, Egami A, Odake T, Tokeshi M, Aihara M, Kitamori T: Monitoring of intercellular messengers released from neuron networks cultured in a microchip. *J Chromatogr A* 14:1111:228-232, 2006
- (39) Sawa M, Tamaki Y, Klancnik JMJr, Yannuzzi LA: Intraretinal foveal neovascularization in choroidemia. *Retina* 26:585-588, 2006
- (40) Shigeeda T, Tomidokoro A, Chen YN, Shirato S, Araie M: Long-term follow-up of initial trabeculectomy with mitomycin C for primary open-angle glaucoma in Japanese patients. *J Glaucoma* 15:195-199, 2006
- (41) Shiraya T, Kato S, Fukushima H, Tanabe T: A case of diabetic retinopathy with both retinal neovascularization and complete posterior vitreous detachment. *Eur J Ophthalmol* 16:644-646, 2006
- (42) Sugimoto EI, Aihara M, Ota T, Araie M: Effect of light cycle on 24-hour pattern of mouse intraocular pressure. *J Glaucoma* 15:505-511, 2006
- (43) Suto C, Hori S, Kato S, Muraoka K, Kitano S: Effect of perioperative glycemic control in progression of diabetic retinopathy and maculopathy. *Arch Ophthalmol* 124:38-45, 2006
- (44) Takahashi H, Obata R, Tamaki Y: A novel KDR inhibitor, SU11248 suppresses choroidal neovascularization in vivo. *J Ocul Pharma Thera* 22:213-218, 2006
- (45) Yamada H, Chen YN, Aihara M, Araie M: Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal ganglion cell damage under hypoxia. *Brain Res* 1071:75-80, 2006
- (46) Yamagami S, Mimura T, Yokoo S, Takato T, Amano S: Isolation of human corneal precursors and construction of cell sheets by precursors. *Proceedings of the Eleventh Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club*, *Cornea* 25:90-92, 2006
- (47) Yamagami S, Ebihara N, Usui T, Yokoo S, Amano S: Bone marrow-derived cells in normal human corneal stroma. *Arch*

-
- Ophthalmol 124:62-69, 2006
- (48) Yanagi Y, Eguchi R, Obata R, Kami J, Tamaki Y: Autoimmune retinopathy after chronic renal allograft rejection. Arch Ophthalmol 124:418-420, 2006
- (49) Yanagi Y, Inoue Y, Kawase Y, Uchida S, Tamaki Y, Araie M, Okochi H: Properties of growth and molecular profiles of rat progenitor cells from ciliary epithelium. Exp Eye Res 82: 471-478, 2006
- (50) Yanagi Y, Inoue Y, Jang WD, Kadonosono K: A2e mediated phototoxic effects of endoilluminators. Br J Ophthalmol 90: 229-232, 2006
- (51) Yanagi Y, Inoue Y, Iriyama A, Jang WD: Effects of yellow intraocular lenses on light-induced upregulation of vascular endothelial growth factor. J Cataract Refract Surg 32:1540-1544, 2006
- (52) Yokoo S, Yamagami S, Mimura T, Ono K, Amano S, Saijo H, Mori Y, Takato T : UV-absorption in human oral mucosal epithelial sheets for ocular surface reconstruction. Ophthalmic Res 38:350-354, 2006
- (53) Yukawa E, Urano T, Nakahara M, Miyata K, Matsuura T, Taketani F, Hara Y, Mochizuki M: Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with human T-lymphotropic virus type 1 uveitis. Curr Eye Res 31:37-42, 2006

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）

教授

山嵜達也

講師

伊藤 健、朝蔭孝宏、中尾一成、岩崎真一

助手

近藤健二、狩野章太郎、二藤隆春、中屋宗雄、蛭原康宏、木村美和子、
渡辺健太、萩沢美帆、千原康裕、鈴川佳吾

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

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、講師 4、助手 10、医員 2、研修医 10、大学院生 8、出張者 49、外国留学生 1（中国）である。外来は新外来棟 3 階、病室は新病棟 10 階北ウィング、医局と研究室は南研究棟 2 階と旧外科病棟 5 階にある。脳神経医学専攻の認知言語学講座の第 4 部門として協力講座の感覚運動神経科学分野を持ち、助手 2 と大学院博士課程の学生 1 の計 3 名が所属している。3 号館に無響室、南研究棟 1 階に研究室を持つ。

診 療

月曜日から金曜日まで一般および専門外来を行っている。専門外来には、腫瘍、難聴、中耳炎、小児難聴、人工内耳、めまい、顔面神経、鼻、音声言語、気管食道、ABR、補聴器の外来がある。

病棟は新病棟 10 階北ウィングにあり、病床数は 44、手術は毎週月曜日 2 列、水曜日中手 3 列、金曜日中手 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、気食は金曜日である。

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、シニアの助手が担当している。毎週火曜日夕方に術前検討会、木曜日早朝に手術報告会、火曜日午前の助教授回診、木曜日午前に教授回診が行われている。入院患者の内訳は、中耳疾患、人工内耳、頭頸部悪性腫瘍、鼻副鼻腔疾患、咽頭、扁桃疾患、音声・障害、喉頭疾患、気管・食道などの手術症例が大部分を占めるが、悪性腫瘍の放射線・化学療法や急性の難聴やめまいの保存的治療例も含まれる。当領域の患者の特色は、生命的予後と機能的予後の両面の配慮を要することにより、診療に当たっては特にヒューマンなコミュニケーションを重視している。人工内耳手術は成人よりも小児が多くなり、すでに 140 例を越えた。

教 育

卒前教育では、M2 の系統講義、M2～4 の基礎統合講義、M4 の臨床統合講義、M3 の Clinical clerkship、M4 の臨床実習（BSL）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。M4 の臨床統合

講義、M2～M4の基礎統合講義とM4の臨床統合講義では人工内耳、頭蓋底外科などについて実施した。臨床学習のBSLは実質7日間、M4に対し1班6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・助教授によるカンファランスなど、いきいきとした内容で行われている。他にM1～M2の特別実習であるフリークォーター、研究室配属では耳鼻咽喉科学は人気があり、聴覚の進化を中心に各2名の教育を行っている。M3のクリニカルクラークシップでは毎月2名の参加があり研修医に近い臨床実習を行っている。

初期臨床研究教育では、スーパーローターと制度により2年目に3ヶ月～8ヶ月研修医が来る。平成18年度は3名が耳鼻科研修を選択した。専門教育は専門コース制度をとって行っている。耳、腫瘍、気管食道、外来と4つのコースに分け厳しい教育を行っている。また、火曜日早朝の抄読会、木曜早朝の手術報告会、夕方の医局集談会、各コース・専門外来・研究グループごとのカンファランスや抄読会を行っている。

研 究

耳鼻咽喉科領域、細胞生理、誘発電位、超微細形態、側頭骨病理、分子生物学、腫瘍、組織培養、発生と発達、成長、加齢、認知科学、言語、EMG等の研究グループがあり、さらに工学部、農学部、代謝生理化学講座、認知言語講座にも御協力を願って、形態学・生理学・分子生物学などの各種の基礎的研究を行っている。関連領域との共同研究を重視している。さらに、各専門コース・専門外来においては、臨床から着想を得た基礎的研究を行っている。以下に主な研究テーマを挙げる。

- 1) 中耳・内耳の形態と病理
- 2) 難聴のモデル動物の作成と病態生理
- 3) 内耳の耳音響反射, DPOAE, CM, 蝸電図などの電気生理

- 4) 聴覚および前庭誘発筋原電位の起源の解明と応用
- 5) 内耳奇形症例における三半規管無形成と回転検査、平衡の発達の研究
- 6) 嗅上皮の発生と発達
- 7) 嗅覚障害の発症機序と治療
- 8) 鼻アレルギーモデル動物作成と評価システムの構築
- 9) 内視鏡的副鼻腔手術の研究および嗅覚障害の診断・治療
- 10) 新生児聴覚スクリーニング、乳幼児の難聴の早期診断と難聴児の前言語期の喃語の音響分析
- 11) 先天性難聴児の人工内耳術後の聴覚言語発達
- 12) 嚥下障害の手術療法の開発と嚥下圧筋電図モニターによる生理学的研究
- 13) 顔面神経麻痺の電気生理学的予後研究
- 14) 頭頸部悪性腫瘍に対する頭蓋底外科手術の改良と開発
- 15) 頭頸部腫瘍の側頭骨転移の研究
- 16) 聴覚皮質障害と言語音および音楽認知のMEGによる研究
- 17) Auditory Nerve Diseaseの研究
- 18) Binaural hearingによる音源定位と音像定位能力を用いた研究
- 19) 傾斜知覚への迷路障害と体性感覚障害の影響
- 20) 両側小耳症のための超磁歪導システムによる高品質聴覚実現のための研究
- 21) 音響鼻腔通気度計の臨床応用
- 22) 単離前庭感覚細胞のパッチクランプによる研究
- 23) マウスのカロリー制限による聴力の老化予防の研究
- 24) 脳磁図、聴覚誘発電位による聴皮質の研究
- 25) ABI(聴性脳幹インプラント)の開発のための基礎と臨床応用
- 26) 嗅上皮の老化のメカニズム
- 27) 新生児聴覚スクリーニング後の長期追跡研究

28) EB ウィルスと上咽頭癌の解明

29) 無喉頭者のための口腔内発声装置の開発

出版物等

- (1) Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Abe K, Asakage T, Ohmoto M, Okada S, Matsumoto I, Hosoi Y, Sasano N, Yamakawa S, Ohtomo K. Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1422-9, 2006.
- (2) Fujimoto C, Ito K, Iwasaki S, Nakao K, Sugawara M. Reversible impairment of auditory callosal pathway in 5-fluorouracil-induced leukoencephalopathy: parallel changes in function and imaging. *Otol Neurotol* 27:716-9, 2006.
- (3) Hagiwara M, Yamasoba T, Ohashi K, Ishida T. A case of middle-ear myoepithelioma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135:967-8, 2006.
- (4) Iwasaki S, Ito K, Sugawara M. Hypertrophic cranial pachymeningitis associated with middle ear inflammation. *Otol Neurotol* 27:928-33, 2006.
- (5) Karino S, Yumoto M, Itoh K, Uno A, Yamakawa K, Sekimoto S, et al. Neuromagnetic responses to binaural beat in human cerebral cortex. *J Neurophysiol* 96:1927-38, 2006.
- (6) Pawlowski KS, Kikkawa YS, Wright CG, Alagramam KN. Progression of inner ear pathology in Ames waltzer mice and the role of protocadherin 15 in hair cell development. *J Assoc Res Otolaryngol* 7:83-94, 2006.
- (7) Zheng QY, Yu H, Washington JL, 3rd, Kisley LB, Kikkawa YS, Pawlowski KS, et al. A new spontaneous mutation in the mouse protocadherin 15 gene. *Hear Res* 219:110-20, 2006.
- (8) Suzukawa M, Yamaguchi M, Komiya A, Kimura M, Nito T, Yamamoto K. Ortho-phthalaldehyde-induced anaphylaxis after laryngoscopy. *J Allergy Clin Immunol* 117:1500-1, 2006.
- (9) Murofushi T, Iwasaki S, Ushio M. Recovery of vestibular evoked myogenic potentials after a vertigo attack due to vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol* 126:364-7, 2006.
- (10) Nakaya M, Dohi M, Okunishi K, Nakagome K, Tanaka R, Imamura M, Baba S, Takeuchi N, Yamamoto K, Kaga K. Noninvasive system for evaluating allergen-induced nasal hypersensitivity in murine allergic rhinitis. *Lab Invest* 86:917-26, 2006.
- (11) Park JS, Onodera T, Nishimura S, Thompson RF, Itohara S. Molecular evidence for two-stage learning and partial laterality in eyeblink conditioning of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5549-54, 2006.
- (12) Ogata E, Yumoto M, Itoh K, Sekimoto S, Karino S, Kaga K. A magnetoencephalographic study of Japanese vowel processing. *Neuroreport* 17:1127-31, 2006.
- (13) Otake R, Kashio A, Sato T, Suzuki M. The effect of optokinetic stimulation on orientation of sound lateralization. *Acta Otolaryngol* 126:718-23, 2006.
- (14) Sakai Y, Karino S, Kaga K. Bone-conducted auditory brainstem-evoked responses and skull vibratory velocity measurement in rats at frequencies of 0.5-30 kHz with a new giant magnetostrictive bone conduction transducer. *Acta Otolaryngol* 126:926-33, 2006.
- (15) Sakata A, Nakahara H, Murofushi T. A case of severe dyspnea caused by relapsing polychondritis. *Auris Nasus Larynx* 33:215-8, 2006.
- (16) Sasaki T, Toriumi S, Asakage T, Kaga K,

- Yamaguchi D, Yahagi N. The toothbrush: a rare but potentially life-threatening cause of penetrating oropharyngeal trauma in children. *Pediatrics* 118:e1284-6, 2006.
- (17) Suzuki M, Otake R, Kashio A. Effect of corticosteroids or diuretics in low-tone sensorineural hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 68:170-6, 2006.
- (18) Suzuki M, Suzukawa K, Ogawa M, Suzuki T. Salivary duct carcinoma with comedonecrosis in the mobile portion of the tongue. *J Laryngol Otol* 120:e13, 2006.
- (19) Takai Y, Murofushi T, Ushio M, Iwasaki S. Recovery of subjective visual horizontal after unilateral vestibular deafferentation by intratympanic instillation of gentamicin. *J Vestib Res* 16:69-73, 2006.
- (20) Takeda H, Suzuki K, Kumakawa K, Kumakagai F, Iba M. Cochlear implantation for patients with temporal bone fracture. *Cochlear Implant and Related Sciences*:49-52, 2006.
- (21) Tanaka K. A case of metastases to the paranasal sinus from rectal mucinous adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol* 11:64-5, 2006.
- (22) Tsunoda K, Tsunoda A, Ishimoto S, Kimura S. Clinical applications of commercially available video recording and monitoring systems: inexpensive, high-quality video recording and monitoring systems for endoscopy and microsurgery. *Surg Technol Int* 15:41-3, 2006.
- (23) Tsunemi T, Sakai Y, Tsunoda K, Irie Y, Wada Y. Neuro-Behcets/neuro-Sweets disease presents simultaneously with severe tonsillitis, and features mimicking bacterial meningitis with skin lesions. *Intern Med* 45:1315-7, 2006.
- (24) Nishiyama K, Hirose H, Masaki T, Nagai H, Hashimoto D, Usui D, Yao K, Tsunoda K, Okamoto M. Long-term result of the new endoscopic vocal fold medialization surgical technique for laryngeal palsy. *Laryngoscope* 116:231-4, 2006.
- (25) Ushio M, Iwasaki S, Sugawara K, Murofushi T. Superficial siderosis causing retrolabyrinthine involvement in both cochlear and vestibular branches of the eighth cranial nerve. *Acta Otolaryngol* 126:997-1000, 2006.
- (26) Ushio M, Murofushi T, Okita W, Suzuki M, Kaga K. The effectiveness of wedge shoes in patients with insufficient vestibular compensation. *Auris Nasus Larynx* 34:155-8, 2007.
- (27) Ushio M, Takeuchi N, Kaga K. Evaluation of recovery from transient facial palsy following canalplasty and tympanoplasty for the treatment of congenital aural atresia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115:749-53, 2006.
- (28) Watanabe K, Kondo K, Takeuchi N, Nibu K, Kaga K. Age-related changes in cell density and the proliferation rate of olfactory ensheathing cells in the lamina propria of postnatal mouse olfactory mucosa. *Brain Res* 1116:82-92, 2006.
- (29) Yamasoba T, Goto Y, Komaki H, Mimaki M, Sudo A, Suzuki M. Cochlear damage due to germanium-induced mitochondrial dysfunction in guinea pigs. *Neurosci Lett* 395:18-22, 2006.
- (30) Yamasoba T, Kondo K. Supporting cell proliferation after hair cell injury in mature guinea pig cochlea in vivo. *Cell Tissue Res* 325:23-31, 2006.

リハビリテーション医学

教授

芳賀信彦

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

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の診療科ではなく、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(コメディカル)の養成と発展も必要であるが、わが国では未だ遅れが目立つ。

2001年にリハビリテーション医学が設置されたとき、人員配置は配慮されなかったため、スタッフは教授1名のみである。大学院学生は2001年4月から受け入れ、2006年までに9名が入学し、3名が学位を取得して卒業した。しかし、教員スタッフが配置されないだけでなく、研究室も

配備されていないので、研究は学内外の関連施設の協力により遂行してきた。

医師スタッフは充足されていないこともあり、リハビリテーション科は未だ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。病棟からのアクセスも改善し、新しい建物の中での診療が軌道に乗っている。

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、理学療法および作業療法を行っている。

年間の新患者数はおよそ1,000人で、入院患者の約15%に相当する150人程度を常時担当し、リハビリテーション治療を行っている。外来通院での訓練対象は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、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。毎週木曜の午前中に、その前1週間の入院新患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については、作業療法士2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。

この他、2006年度には東大病院として、他の診療科に所属していた言語聴覚士、視能訓練士をリハビリテーション部へ所属変更する方針が示され、徐々にその作業が進んだ。これにより今後より包括的なリハビリテーション医療を提供できるようになると考える。

教育

卒前教育はM2への系統講義、M3の臨床実習、そしてM3とM4に対する統合講義を行っている。系統講義は、リハ医学総論と福祉制度、義肢・装具、代表的疾患としての脳血管障害、神経筋疾

患、骨関節疾患、脊髄損傷・二分脊椎、脳性麻痺のリハビリテーション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(国立身体障害者リハビリテーション・センター、国立療養所東京病院、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週間のクリニカルクラークシップを実施している。さらに、コメディカルの学生教育として、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、入局者は以前に比べ少ない。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数名を受け入れ指導している。後期研修希望者に対しては、いくつかの協力施設との連携により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つつある。

研究

リハビリテーションが新中央診療棟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、2006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) 3次元動作解析を用いた下肢関節疾患患者

- の歩行に関する研究
- 2) 人・機械・相互適応システムを用いた運動補助の評価に関する研究
 - 3) 他動運動による下肢血流の変化に関する研究
 - 4) 立位バランスの評価と外部刺激による影響に関する研究
 - 5) 肢体不自由者(児)の日常生活における動作およびエネルギー消費に関する研究
 - 6) 二分脊椎症乳児における非侵襲的下肢運動機能評価法に関する研究
 - 7) 高齢者の介護予防運動に関する研究
 - 8) 骨系統疾患患者の障害に関する研究
 - 9) 物理療法による鎮痛・知覚閾値の変化に関する研究
 - 10) 高次脳機能障害の評価に関する研究
- using magnetic resonance. *Magnetic Resonance Imaging*. 2006;24:19-25.
- (7) Takikawa K, Haga N, Maruyama T, Nakatomi A, Kondoh T, Makita Y, Hata A, Kawabata H, Ikegawa S. Spine and rib abnormalities and stature in spondylocostal dysostosis. *Spine*. 2006;31:E192-197.

出版物等

- (1) Chiba Y, Yamaguchi A, Eto F. Assessment of sensory neglect: a study using moving images. *Neuropsychol Rehabil*. 2006;16:641-652.
- (2) Haga N, Masuda K, Takikawa K. Osteochondral destruction in the hand following bee stings: a case report of an infant. *Hand Surg*. 2006;11(3):143-145.
- (3) Itoh T, Shirahata S, Nakashima E, Maeda K, Haga N, Kitoh H, Kosaki R, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S. Comprehensive screening of multiple epiphyseal dysplasia mutations in Japanese population. *Am J Med Genet Part A*. 2006;140A:1280-1284
- (4) Kanamori Y, Tomonaga T, Sugiyama M, Hashizume K, Goishi K, Haga N. Bizarre presentation of epigastric heteropagus: report of a case. *Surg Today*. 2006;36:914-918.
- (5) Kasuya D. Acupuncture for diabetic neuropathy. *KAIM*. 2006;1(2):13-20.
- (6) Saotome T, Sekino M, Eto F, Ueno S. Evaluation of diffusional anisotropy and microscopic structure in skeletal muscles

麻酔学

教授

山田芳嗣

助教授

西山友貴

講師

折井 亮、張 京浩、小松孝美

助手

関山裕詩、小川 真、伊藤伸子、齋藤勇一郎、金 信秀、北村享之、
鈴木正寛、富岡俊也、中村 誠、佐野恵理香、玄 運官、蜷川 純、
大野長良、藤田香織、武田憲治、室屋充明、岩崎功明、齊藤 理
伊藤博隆、加藤敦子

ホームページ http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/aprc_md.html/
<http://www.anes.umin.ne.jp/>

沿革と組織の概要

麻酔学教室の2007年6月20日現在の構成員は教授山田芳嗣、助教授西山友貴、講師折井亮、張京浩、小松孝美、特任講師（病院）関山裕詩、小川真、助手伊藤伸子、齋藤勇一郎他18名、医員塩崎秀弥他7名、大学院生3名である。外来は外来棟2階、病棟はA棟6階北、医局と研究室は東研究棟にある。

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

大きく分けて手術室での麻酔業務と、外来および病棟でのペインクリニック業務がある。

手術患者の麻酔業務は、術前・術中・術後管理を含めた診療になる。月曜から金曜までの定時手術の麻酔と、週間を通した救急手術の麻酔に対応している。その他、主として手術室内で発生した

緊急事態にも対処している。近年、poor risk 患者や老年患者の手術数が増加している。また、長時間手術（8時間以上）の症例も著増しており、全体の約2割（全手術数約8000症例／年）にも達している。平成19年1月より、新中央診療棟二期棟手術室も使用されるようになり、手術の列数が増加した。

月曜日～金曜日まで痛みセンター（ペインクリニック）外来を行っている。各種疼痛疾患患者（他科入院患者を含む）を対象に神経ブロックを中心とした診療と共に術前患者のコンサルトを行っている。

2006年度4月から2007年4月までの外来患者数はおよそ1万名であった。そのうち、新来患者は440名である。現在の病床数は3床である。麻酔科入院患者は約60名であり、他科入院患者の疼痛管理は、約720名であった。また、術前コンサルト数は約950名であった。

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を担当している。今年度の系統講義は、麻酔の歴史と概論、麻酔の機序、吸入麻酔、静脈麻酔、麻酔と呼吸、麻酔と循環、体液バランス、酸塩基平衡、麻酔と筋弛緩薬、患者管理、モニター、蘇生法、ペインクリニック、痛みの病態と治療、呼吸と循環のモデルをとりあげた。ベッドサイド教育の内容は、①手術麻酔実習、②ペインクリニック実習、③クルズスで構成されている。手術麻酔実習では、術前診察・麻酔管理法の立案・手術麻酔管理に参画することで、周術期の生体管理に必要な診察・検査手技ならびに生理学・薬理学の知識に関して、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神経ブロック療法を中心とした鎮痛方法に関して理解を深めることを目的としている。クルズスの内容としては、麻酔学総論・気道確保および気管挿管・中心静脈穿刺・脊髄くも膜下麻酔・ペインクリニックの5項目を取り上げ、麻酔科医が担う医療において必要とされる基本的知識の修得を目標としている。なお、気管挿管・中心静脈穿刺・脊髄くも膜下麻酔に関してはシミュレーターを用いた実技実習も行っている。ベッドサイド教育の総括として、手術麻酔症例に関するレポートと麻酔薬・循環作動薬に関するレポートを提出させるとともに、それらの内容に関する発表と討論を行っている。

卒後教育では、3ヶ月ごとに研修義務化による研修医を受け入れて、麻酔管理を含む、術前・術中・術後管理のトレーニングを行っている。救急・蘇生の基本的技術と知識の修得には役立っているものと思われる。年間50名程度の研修医の卒後教育を行っている。研修期間中にでも、意欲のある研修医には、(社)日本麻酔科学会地方会程度の学会で発表や論文投稿させるように配慮している。

研 究

当研究室には、大きく7つの研究グループがあり、呼吸、循環、疼痛機構、免疫、ショックなどの臨床ならびに基礎的研究を行っている。

以下研究テーマの主なものを列挙してみる。

- 1) 急性肺障害におけるサイトカインシグナルの役割
- 2) 呼吸不全患者における至適換気モードの検討
- 3) 麻酔薬による免疫機能の修飾
- 4) 敗血症及び虚血—再灌流傷害における細胞障害機構
- 5) ショックの病態の解明
- 6) マウス下肢虚血再灌流後臓器障害の脂質受容体による制御機構
- 7) 痛覚過敏病態形成における脂質シグナル分子の解明
- 8) $\alpha 2$ アゴニストの抗痛覚過敏効果と止痒効果の検討
- 9) 炎症によって惹起される神経因性疼痛の成立における脊髄グリア細胞の役割
- 10) 脊髄鎮痛機構
- 11) 末梢性及び中枢性搔痒メカニズムの検討
- 12) 慢性疼痛患者でのブブレノルフィン舌下錠の dose-escalation の検討
- 13) 麻酔中の脳波解析
- 14) 新しい挿管器具の開発と評価
- 15) 心臓手術と中枢神経障害の検討
- 16) 地球温暖化防止のための余剰麻酔薬処理システムの開発と評価

出版物等

- (1) Shu H, Arita H, Hayashida M, Chiba S, Sekiyama H, Hanaoka K.. Inhibition of morphine tolerance by processed Aconitum tuber is mediated by kappa-opioid receptors. J Ethnopharmacol. 2006 Jun 30;106(2):263-71.
- (2) Chi Li, Hiroshi Sekiyama, Masakazu

- Hayashida, Toshinobu Sumida, Hideko Arita, Kazuo Hanaoka, Effect of repeated topical application of clonidine cream in a rat model of postoperative pain, *PAIN RESEARCH*, 21 : 25-32, 2006
- (3) Mizuno J, Gauss T, Suzuki M, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Encephalopathy and rhabdomyolysis induced by iotrolan during epiduroscopy. *CAN J ANESTH*. 2007 54:49-53.
- (4) Hashimoto T, Okudo N, Orii R et al. Intra-operative blood salvage during liver resection, RCT. *Annals of Surgery* (in press, 2007)
- (5) Nishiyama T. Antithrombin can modulate coagulation, cytokine production, and expression of adhesion molecules in abdominal aortic aneurysm repair surgery. *Anesth Analg* 2006.102(4):1007-11
- (6) Nishiyama T, Matsukawa T, Yamashita K. Comparison between neurotrophin and mepivacaine for stellate ganglion injection. *J Anesth* 2006. 20 (3): 240-2
- (7) Nishiyama T, Yokoyama T, Yamashita K. Effects of protease inhibitor, ulinastatin, on coagulation and fibrinolysis in abdominal surgery. *J Anesth* 2006. 20 (3):179-82
- (8) Nishiyama T. Analgesic effects of systemic midazolam: comparison with intrathecal administration. *Can J Anesth* 2006.53 (10):1004-9
- (9) Nishiyama T, Nakamura S, Yamashita K. Effects of the electrode temperature of a new monitor, TCM4TM on the measurement of transcutaneous oxygen and carbon dioxide tension. *J Anesth* 2006. 20 (4):331-4
- (10) Nishiyama T, Nakamura S, Yamashita K. Comparison of the transcutaneous oxygen and carbon dioxide tension in different electrode locations during general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2006.23 (12):1049-54
- (11) Mizuno J, Yoshiya I, Yokoyama T, Yamada Y, Arita H, Hanaoka K: Age and sex-related differences in dose-dependent hemodynamic response to landiolol hydrochloride during general anesthesia. *Eur J Clin Pharm*. 2007 (in press)
- (12) Mizuno J, Muroya M, Gauss T, Yamada Y, Arita H, Hanaoka K. Effect of 2.5% sevoflurane at PaCO₂ 30 mm Hg for epileptic focus resection on hemodynamics and hepatic and renal function. *J Anesth*. 2007 (in press)
- (13) Mizuno J, Gauss T, Suzuki M, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Encephalopathy and rhabdomyolysis induced by iotrolan during epiduroscopy. *Can J Anesth*. Jan; 54(1): 2007 (in press)
- (14) Mizuno J, Mohri S, Shimizu J, Suzuki S, Mikane T, Araki J, Matsubara H, Morita T, Hanaoka K, Suga H. Starling-effect-independent lusitropism index in canine left ventricle: Logistic time constant. *Anesth Analg*. 2006 Apr;102(4): 1032-9.
- (15) Xue F, Zhang G, Liu J, Li X, Sun H, Wang X, Li C, Liu K, Xu Y, Liu Y. A clinical assessment of the Glidescope videolaryngoscope in nasotracheal intubation with general anesthesia. *J Clin Anesth*. 2006 Dec;18(8):611-5.
- (16) Ong BY, Arneja A, Ong EW. Effects of anesthesia on pain after lower-limb amputation. *J Clin Anesth*. 2006 Dec;18(8):600-4.
- (17) Ito N, Hirota K, Momoeda K, Iwamori M. Change in the concentration of neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid during anesthesia and its inhibition by cholesterol sulfate. *Transl Res*. 2006 Aug;148(2):96-102.

救急医学

教授

矢作直樹

講師

田中行夫

助手

片田正一、石井健、小松郷子、橘田要一、中島勸、鈴木恒夫、山口大介、森田敏宏、今井靖

医員

新堀浩志、秋富慎司

沿革と組織の概要

昭和36年2月、東大病院を訪れる救急患者に対応するため、中央手術室の管理下に外科病棟1階に救急処置室が設置され、救急患者、時間外受診患者の診療が全てここで行なわれるようになった。この救急処置室は昭和38年4月、中央手術部から離れて救急部として独立した中央診療施設の一つとなり、当時導入された救急告示病院制度に本院も参画した。昭和52年4月には所謂11人セットと呼ばれる予算配置が講じられ、医師、看護婦を含む11人の予算が救急部についた。昭和50年代に入って、厚生省による救急医療制度の見直しが行なわれるようになり、当院でもこれに呼応し、地域三次救急応需を企画して、外科病棟3階に重症患者室の整備を開始、続いて昭和56年1月から専業方式の診療を開始した。以来、当部は東京都の三次救急医療ネットワーク、熱傷ネットワークの指定施設となっている。

平成2年4月には国立大学では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BLS、M4に臨床講義とACLS及び救急車同乗実習を行っている。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コミットすることが確認され、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、救急部受診患者は毎年増加している。地域の救急患者の初診、各科の再診患者は各科の当直医が、東京都の救急医療ネットワークから依頼される三次救急患者と所属科を問わず救急外来で急変した救急患者には当救急部の医師が対応している。

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ICU・CCU14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ており、救急外来患者数も急増している。

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

救急診療としては、院外からの三次救急患者のみならず、一次・二次救急患者であっても、全身状態や意識状態などから必要とみなされた場合、常時対応している。平成16年の救急外来受診患者数は、総数17,370件、うち救急車6,452件であった。

平成18年11月に完成した新救急外来は、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2、手術室1、観察ベッド11などが設置された。

(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16年度の集中治療部入室患者数は約1,000名であった。

平成19年には、これまでの集中治療室16床に増床し、術後管理を中心としたSurgical ICU24床が新設予定である。

(3) 病床管理

東大病院には重傷度に応じて、ICU、HCU、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、外科系HCU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は、東大病院は災害拠点病院であると共に、災害派遣医療チーム(DMAT)の設置を依頼されている。これを受けて災害時の患者受け入れや医療チーム派遣に向けて、院内の災害対策マニュアルの抜本的な改訂、災害医療に関するセミナーや災害訓練などが進行中である。また、新救急外来の廊下には災害時に多数の傷病者を受け入れるべく、酸素および吸引設備をあらかじめ設置している。

教 育

M2への系統講義では、病院前救急、外傷初療、災害医療、重症感染症、医療機器などの救急集中治療分野に関わる最新の知見を講義し紹介する。

また実習ではシミュレーターによる心肺蘇生法（BLS）の習得を行なっている。

M3ではクリニカルクラークシップを受け入れ、特に救急外来での実際の診療への参加やICU/HCUでの入院患者の診療を経験する。またクリニカルクラークシップ参加者には日本救急医学会認定 ACLS 基礎(ICLS)プロバイダーコースを開催し、合格者には ICLS プロバイダーコース修了証を授与している。

M4では臨床統合講義において、重症救急患者の診断と治療「ショック、意識障害、外傷、中毒、感染症、熱傷、体温異常、痙攣など」についてケーススタディーを提示し活発な議論を展開し、また脳死、災害医療などの最近のトピックにも言及する。更に全員に ACLS を習得してもらった上で救急車同乗実習を行ない、救急医療の最前線を体験させている。また、東大病院救急部・集中治療部のみならず、都立墨東病院救命救急センター、公立昭和病院救急医学科、さいたま赤十字病院救命救急センターなどの救急医療の現場で、スタッフと共に2日半行動を共にし、救急医療の現場を実習する。

平成16年度から卒後臨床研修が必修化され、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し、その適切な科学的な対処法について、日本救急医学会認定 ACLS 基礎(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

について教育する予定である。

災害危機管理については、研修医向けに英国から世界に広まりつつある MIMMS（Major Incident Medical Management and Support）に基づいた講義やトリアージ訓練、無線機を使用した災害時の情報伝達訓練などを行なっている。また、病棟看護師を対象に大地震の際の医療対応に関するセミナーも開催している。

研 究

基礎実験としては、電解活性水の臨床応用への基礎研究、救急医療用 MRI システムの基礎研究、動画像伝送を用いた病院前救護システムの構築、心臓マイクロダイアリス法による心筋局所の交感神経活動の評価、心室スパイラルエントリーの成立機構の研究等を継続的行なっている。

臨床実験としては、薬剤部、検査部、感染症内科と研究協力を行ない、血漿分画製剤中に含まれる β -D グルカンの体内動態についての疾患による検討を行なっている。また血液浄化部との研究協力で、CHDF 膜による様々な薬剤の排泄率の *in vivo*、*in vitro*での比較研究が現在進行中である。

出版物等

- (1) Kitsuta Y, Suzuki N, Sugiyama M, Yamamoto Changes in consciousness level and association with hyperglycemia as tool for predicting and preventing re-bleeding after spontaneous subarachnoid hemorrhage Pre-hospital and disaster medicine, 2006; 21(3), 190-195.
- (2) Kobayashi K, Ikeda H, Higuchi R, Nozaki M, Yamamoto Y, Urabe M, Shimazaki S, Sugamata N, Aikawa N, Ninomiya N, Sakurai H, Hamabe Y, Yahagi N, Nakazawa H. Epidemiological and outcome characteristics of major burns in Tokyo. Burns 2005; 31S: S3-11.
- (3) Hale SI, Kloner RA, Katada S, Obayashi T,

Ishii T, Nakajima S, Yahagi N.
Myocardical ischemia and infarction. In
Tisherman SA and Sterz F, editors.
Therapeutic Hypothermia. New York:
Springer; 2005. pp191-209.

健康社会学

助教授

山崎喜比古

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

沿革と組織の概要

健康社会学（専門分野）は、1997（平成9）年度の大学院部局化によって、旧保健社会学講座が二つに分かれた一方の分野である。2007年3月31日現在（平成18年度末）現在、准教授1人、大学院生は修士課程14人、博士後期課程20人、計34人（うち外国人2人、看護師有資格者18人）、研究生3人から成り、スタッフ1人という事態を余儀なくされて7年になる。教室には、この他に客員研究員40数人が出入りし、また、事務補佐員2人が旧保健社会学講座の事務を担当している。

教 育

健康科学・看護学専攻の大学院生に対しては、健康社会学教室の山崎助教授が夏学期には「健康社会学特論Ⅰ：健康社会学の理論とアプローチ」、冬学期には「健康社会学特論Ⅱ：保健医療看護における調査研究の方法論」を開講している。特論Ⅱは、山崎准教授と中山非常勤講師（聖路加看護大学教授）とで担当し、ここ数年は、「人間社会研究のための多変量解析法入門」と題し、初心者向けに、実践的な理解と習得を目的として、因子分析、分散共分散分析、重回帰分析、ロジスティック回帰分析、共分散構造分析（構造方程式モデルSEM）をとりあげている。2006（平成18）年度の受講生は、健康科学・看護学専攻の院生を中心に、国際保健学専攻等の院生も加わり、各年と

も、特論Ⅰでは30名を超え、特論Ⅱでは約25名であった。

当教室では、教室メンバーの論文を発表し討議する場として、毎週、健康社会学研究会を開き、また、国際誌の最新論文の抄読会を、社会ジャーナルクラブ（JC）と呼んで、教室メンバーを中心に毎週行っている。当教室では、2006年度のこの1年間に、計5名が修士論文を提出し合格、計2名が課程博士論文を新たに提出、計3名が合格し博士号を授与された。さらに、計3名の当教室院生が大学教員または研究員として世に送り出された。

学部生の教育に関して、健康社会学教室が分担している教科目は、健康社会学、社会調査実習、卒業論文（以上、必修）、人間・社会関係論、社会福祉・社会保障論、保健行動調査実習、原書購読（以上、選択）である。学部学生に対する講義の大部分は、山崎准教授と田村、高木、坂野の3人の非常勤講師とで担当しているが、一部の講義や社会調査実習や卒業論文などには、多数の大学院生がティーチングアシスタントまたはアシスタントとして参加している。当教室は、この1年間に、計1人の卒業論文の指導を分担した。

研 究

健康社会学教室と各メンバーが進めている研究は、対象やテーマの点多様多彩であるが、概括すれば健康・病気と保健・医療に関する社会学的・

心理学的・行動科学的研究、つまり、健康・病気と保健・医療をめぐるさまざまな問題の解明に、行動、生活、集団、組織、地域、社会・文化などに関する社会学や心理学、行動科学の概念・理論及び方法を応用した研究ということができる。

2004(平成 16)年度から 2005(平成 17)年度にかけたこの 2 年間に当教室メンバーが共同で進めた研究には、以下のようなものがある。

「健康生成論 salutogenesis と健康保持能力概念 SOC(Sense of Coherence)に関する研究」では、アントノフスキーの著作の訳書の重版(山崎・吉井監訳『健康の謎を解くーストレス対処と健康保持のメカニズム』有信堂、280 頁、2004 年)、健康生成論と SOC 及びその類似概念ホープ(希望)などに関する理論研究、講演、執筆を行うとともに、われわれが開発した SOC やホープの日本語版スケールを用いて、日本の住民、患者・遺族、産業労働者、学生、親子などを対象に、SOC やホープの分布と要因ならびに機能と効果に関する実証研究を行ってきた。さらに、SOC の国際比較研究とクロアチア紛争後生存女性の SOC に関する質的研究も行ってきた。

1997 年にスタートした「非加熱血液製剤による HIV 感染被害と救済に関わる調査研究」では、一貫して、調査研究の立案からまとめに至るまで当事者と研究者が共同で行う当事者参加型リサーチ方式と、質的研究と量的研究を併用した方法論的トライアングレーションが取られてきた。2006 年度には、2001～03 年度にわれわれが行った遺族調査の結果を受けて厚生労働省に設けられた「HIV 感染被害者遺族等に対する健康被害等の対応に係る調査研究会」に参加し遺族救済策について提言をまとめるとともに、全国の薬害 HIV 感染生存患者とその家族を対象として 2005 年度に実施した面接調査と質問紙調査の分析結果を相次いで発表している。

以上の研究の一部も含めた研究プロジェクト

「病気・障害・ストレスへの積極的対処と人生再構築に焦点化した健康社会学的研究」(代表:山崎、分担:小澤東洋大教授他 12 名)は、文部科学省から 2006 年度より 3 年に亘る研究助成金を受けて、様々な慢性疾患の患者・障害者、その家族・遺族、さらに産業労働者を対象に、生存、生活、人生というライフの全次元に及ぶ困難のみならず、回復・対処・再構築の営みやそれを推進する上で力となるもの(「健康への力」とも呼称)を明らかにする調査研究が行われている。同様の研究は、院生や研究生のそれぞれが代表になって民間の財団から助成金を得た研究プロジェクトにおいて、難病患者、乳がん患者、小児がんの患児とその家族、車イス利用高齢者、家族介護者などを対象に行われた。

健康社会学教室におけるもう一つの伝統的な研究プロジェクトは、「転換期の医療者・患者関係とヘルスケアシステムに関する研究」である。2006 年度において、一つには、患者中心医療やペイシエントアイズ、ヘルスリテラシー等に関する文献研究と調査研究が、もう一つには、高齢者の心理社会面の改善に力点を置いた新しい介護予防プログラムの評価研究が行われた。後者は、当教室における介入・評価研究の増加と介入・評価研究方法論の発展につながっている。

産業保健分野の研究としては、産業社会の変動が労働者の「働き方」「生き方」やワークファミリーバランスと疲労・ストレスにどのような影響を及ぼしているのかという観点から、産業労働者のストレス研究が継続的に行われている。看護職や介護職、保育職などヒューマンサービス職における心身負担特性と職務満足度との関係、ならびに疲労・ストレスや職務満足度と医療事故や利用者満足度との関係に関する実証研究や講演、執筆にも取り組んでいる。その他、トンネル建設従事経験者における重症じん肺多発の要因に関する研究も行っている。

この他、学外の研究者とも研究チームを組んで、「日本の健康の社会的格差・不平等とその形成要因に関する研究」や「精神障害へのスティグマとまなざしに関する国際比較研究」を行ってきた。

出版物等

- (1) Yamazaki Y, Asakura T. Health Sciences for Ways of Living. 4th Edition, Yushindo Publisher. 2007. (in Japanese)
- (2) Hirano Y, Yamazaki Y, Sakita M, Kawai K, Sato M. The Herth Hope Index (HHI) and related factors in the Japanese general urban population. Japanese Journal of Health Human Ecology. 2007; 73(1): 31-42.
- (3) Mizota Y, Ozawa M, Yamazaki M. Daily difficulty and Desire of the bereaved: A study of bereaved families of HIV-infected Hemophiliacs in Japan. Bulletin of Social Medicine. 2006; 24:43-56.(in Japanese)
- (4) Inoue Y, Yamazaki Y, Kihara M, Wakabayashi C, Seki Y, Ichikawa S. The intent and practice of condom use among HIV-Positive men who have sex with men in Japan. Aids Patient Care and STD. 2006;20(11):792-802.
- (5) Kawai K, Yamazaki Y. The effects of pre-entry career maturity and support networks in workplace on newcomers' mental health. Journal of Occupational Health. 2006; 48:451-461.
- (6) Kawai K, Yamazaki Y. Newcomers' support network structure and mental health. Japanese Journal of Health Education and Promotion. 2006; 14(2):71-81. (in Japanese)
- (7) Togari T, Yamazaki Y, Koide S, Miyata A. Examination of association between Perceived Health Competence Scale Japanese version and socio-economic status. Japanese Journal of Health Education and Promotion. 2006; 14(2):82-96. (in Japanese)
- (8) Mizota Y, Yamazaki Y, Inoue Y, Ozawa M. Psychosocial problems of bereaved families of HIV-infected hemophiliacs in Japan. Social Science & Medicine. 2006; 62(10): 2397-2410.
- (9) Seki Y, Yamazaki Y. Effects of working conditions on intravenous medication errors in a Japanese hospital. Journal of Nursing Management. 2006; 14(2):128-139.
- (10) Hirano YM, Yamazaki Y, Shimizu J, Togari T, Bryce TJ. Ventilator dependence and expressions of need: A study of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Social Science & Medicine. 2006; 62:1403-1413.
- (11) Ishikawa H, Roter DL, Yamazaki Y, Hashimoto H, Yano E. Patient' perceptions of visit companions' helpfulness during Japanese geriatric medical visit. Patient Education Counseling. 2006; 61:80-86.
- (12) Togari T, Yamazaki Y, Koide S, Miyata A. Reliability and validity of the modified perceived health competence scale(PHCS) Japanese version. Japanese Journal of Public Health. 2006; 53:51-57.

精神保健学

教授

川上 憲人

助教授

島津 明人（2006 年 10 月～兼任）

助手

森 俊夫

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、医学部健康科学・看護学科での教育活動は精神衛生・看護学教室として、あたっている。

精神保健学分野は、教授 1、助教授 1、助手 1、

大学院生 8（博士課程 10、修士課程 7）、客員研究員、研究生らによって構成されている。

当分野の課題は、精神看護学分野との協力体制のもとに、より広い視野を持ちながら、なおかつ精神保健学領域の専門性を深めることのできる教育と研究体制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、精神疾病論（必修 2 単位）、精神保健学（必修 2 単位）、人間心理学（必修 2 単位）、行動測定評価論（選択 2 単位）、精神看護学（看護学コース必修 2 単位）を担当している。実習は精神保健学実習（必修 1 単位）および精神看護学実習（看護学コース必修 3 単位）を担当している。精神保健学実習及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、精神保健学特論Ⅰおよび精神保健学特論Ⅱが開講されており、平成18年度はそれぞれ職場のメンタルヘルスおよび精神保健疫学の研究手法論をトピックスとして取り上げた。また、精神保健学分野と精神看護学分野共通の教室セミナーとして、毎週水曜日夕方に、教室所属の大学院生と研究生を対象にして、教員が参加する外国文献抄読と、適宜、学外講師による講義を行った。教室セミナーでは、大学院生の研究計画に関する発表と議論も行っている。

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。当分野の研究テーマはさらに、精神科リハビリテーション、臨床心理学、心理療法、児童・思春期精神保健など、多様な分野に及んでいる。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 (2006.1-12 月)

- (1) Shimazu A, Umanodan R, Schaufeli W B.: Effects of a brief worksite stress management program on coping skills, psychological distress and physical complaints: a controlled trial. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 80: 60-69.
- (2) Wada K, Satoh T, Tsunoda M, Aizawa Y, and The Japan Work Stress and Health Cohort Study Group: Associations of health behaviors on depressive symptoms among employed men in Japan. *Industrial Health*. 2006; 44: 486-492.
- (3) Takao S, Tsutsumi A, Nishiuchi K, Mineyama S, Kawakami N. Effects of the job stress education for supervisors on psychological distress and job performance among their immediate subordinates: A supervisor-based randomized controlled trial. *Journal of Occupational Health*. 2006; 48: 494-503.
- (4) Honjo K, Kawakami N, Takeshima T, Tachimori H, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane Y, Nakane H, Iwata N, Furukawa TA, Watanabe M, Nakamura Y, Kikkawa T. Social class inequalities in self-rated health and their gender and age group differences in Japan. *J Epidemiol*. 2006; 16(6):223-32.
- (5) Ishizaki M, Kawakami N, Honda R, Nakagawa H, Morikawa Y, Yamada Y: Japan WorkStress and Health Cohort Study Group. Psychosocial work characteristics and sickness absence in Japanese employees. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79(8): 640-6.
- (6) Koyama T, Tachimori H, Osada H, Kurita H. Cognitive and symptom profiles in high-functioning pervasive developmental disorder not otherwise specified and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(3): 373-80.
- (7) Naganuma Y, Tachimori H, Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane Y, Nakane H, Iwata N, Furukawa TA, Kikkawa T. Twelve-month Use of Mental Health Services in Four Areas in Japan: Finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006; 60(2):240-8.
- (8) Honjo K, Tsutsumi A, Kawakami N. What accounts for the relationship between social class and smoking cessation? Results of a path analysis. *Social Science and Medicine*. 2006; 62: 317-28.
- (9) Kawakami N, Takao S, Kobayashi Y,

-
- Tsutsumi A. Effects of web-based supervisor training on job stressors and psychological distress among workers: A workplace-based randomized controlled trial. *Journal of Occupational Health*. 2006; 48: 28-34.
- (10) Kawakami N, Tsutsumi A, Haratani T, Kobayashi F, Ishizaki M, Hayashi T, Fujita O, Aizawa Y, Miyazaki S, Hiro H, Masumoto T, Hashimoto S, Araki S. Job Strain, Worksite Support, and Nutrient Intake among Employed Japanese Men and Women. *Journal of Epidemiology*. 2006; 16: 79-89.
- (11) Kondo K, Kobayashi Y, Hirokawa K, Tsutsumi A, Kobayashi F, Haratani T, Araki S, Kawakami N. Job strain and sick leave among Japanese employees: A longitudinal study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2006; 79: 213-9.

生物統計学

教授

大橋靖雄

助教授

松山 裕

助手

山口拓洋、伊藤陽一

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

沿革と組織の概要

平成19年4月1日現在の構成員は、教授1(大橋靖雄)、准教授1(松山裕)、助教兼任1(伊藤陽一)、特任助教2(飯室聡、原田亜紀子)、技術官1(白銀和子)、大学院生28、事務補佐員1、研究生4、客員研究員7、非常勤講師9である。

教 育

平成4年度から、疫学・生物統計学に関してわが国では唯一といえる学部から体系化された教育コースが実現している。この一連のコースとして担当する講義は、疫学・生物統計学、統計情報処理実習、応用数理、疫学研究の計画と解析・同実習、医学データ解析・同実習であり、他に、医学科における統計学(M0)を担当し、さらに平成18年度までは医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット主催の教育プログラムのうち臨床疫学・統計関連プログラムを担当した。

疫学・生物統計学(必修)では、健康科学の基本の一つである健康・疾病現象の数量的把握について基礎的講義を行い、統計情報処理実習(必

修)では、整腸薬薬理作用や肩こり軽減機器の

二重盲検試験、アトピーやアレルギーに関するケースコントロール研究などの研究テーマに対して、医学研究の計画から発表までを主体的に体験させている。文献検索と批判的吟味、プロトコル作成、データの収集、コンピュータ利用による統計解析、レポート作成、発表と討論という一連のプロセスを体験することによって、研究の実際を肌で感じることを目標である。疫学研究の計画と解析(選択)では、臨床試験、栄養疫学、環境疫学も含む疫学方法論をやや上級のレベルで講義している。同実習は、卒論生を対象として、現在進行中のプロジェクトに関する紹介と討議を行っている。医学データ解析・同実習(選択)では、統計パッケージSASを用い、医学研究で頻用される統計手法の講義と実習を行っている。応用数理(選択)は線型代数・数理統計という生物統計学の基本の講義と演習である。

大学院生に対しては、生物統計学特論Ⅰ、Ⅱ、疫学・予防保健学特論Ⅰ、Ⅱを開講している。これらは、他学部卒業生も対象とした入門的講義と専門書の輪読からなっている。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入門を担当している。また平成14年度に開設された東

京理科大学（経営工学専攻）医薬統計修士コースとは、特別研究学生制度を利用し講義の相互聴講を行っている。

平成 18 年度は卒業論文・修士論文・博士論文をそれぞれ 6 人、5 人、1 人の学生・院生に対して指導を行った。

研 究

当教室で研究を行っているテーマは、大別すれば、(1) 臨床試験の方法論、(2) 動脈硬化を主な対象とした（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、(3) 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、(4) 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、(5) ゲノム統計学および cDNA アレイデータ解析、(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が中心となり、研究者主導の疫学・臨床研究を支援することを主な目的として NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) が設立された。主な活動として、日本動脈硬化予防研究基金による日本動脈硬化縦断研究 (JALS) のコーディネーション、財団法人パブリックヘルスリサーチセンターによる乳癌臨床研究支援事業のデータマネジメント、細胞移植治療臨床試験のデータマネジメント、厚生労働省班研究で行われている大規模な糖尿病臨床試験のデータマネジメント、移植学会の委嘱による腎移植登録・追跡事業、乳癌学会の委嘱による乳癌登録事業、前立腺予防財団による PSA 検診評価事業のデータマネジメントなどを行っている。研究室の研究活動はこれらの J-CRSU の活動と密接に連携しており、研究計画や統計解析の支援を研究者側に与える一方で、方法論上の新しい研究テーマが見出されるという共存の形が生まれている。

当教室では、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・研究協力を他教室および学外の研究者に対して行っている。指導・協力の形態もデータ解析からより本質的な研究計画立案に重みに移行しつつある。生物統計学の分野は、わが国では欧米(とくにアメリカ、イギリス)に比べ極端な人材不足であり、また生物統計の重要性が研究者に浸透するにつれ、これらコンサルテーションの負担は大学の 1 講座では耐えられない状況になっている。今後は学内に対しては平成 19 年度開設予定の寄附講座（臨床試験データ管理学）と共同でこれを行い、外部の本格的な研究者主導の臨床試験に対しては前述の J-CRSU が支援を行う形としていきたい。

出版物等

- (1) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Ohashi Y et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
- (2) Kuchiba A, Tanaka YN, Ohashi Y. Optimum two-stage design in case-control association studies using false discovery rate. *J Hum Genet.* 2006;51:1046-54.
- (3) Sakamoto K, Matsuyama Y, Ohashi Y. Sensitivity analysis of publication bias in meta-analysis: A Bayesian approach. *Jpn J Biomet.* 2006;27:109-19.
- (4) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Ohashi Y et al. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22:376-84.
- (5) Akaza H, Homma Y, Usami M, Ohashi Y et

- al. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-years follow-up. *BJU Int.* 2006;98: 573-9.
- (6) Watanabe M, Kodaira S, Takahashi T, Ohashi Y et al. Randomized trial of the efficacy of adjuvant chemotherapy for colon cancer with combination therapy incorporating the oral pyrimidine 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391: 330-7.
- (7) Mori T, Hirota T, Kodaira S, Ohashi Y et al. Significance of histologic type of primary lesion and metastatic lymph nodes as a prognostic factor in stage III colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:982-92.
- (8) Muto Y, Sato S, Watanabe A, Ohashi Y et al. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2006;35: 204-14.
- (9) Doi K, Matsuyama Y, Ohashi Y. Analysis of quality of life data with death and drop-out in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Jpn J Biomet.* 2006;27:17-33.
- (10) Nakamura S, Nouso K, Sakaguchi K, Ohashi Y et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2038-43.
- (11) Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, Ohashi Y et al. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24: 405-13.
- (12) Sakamoto J, Morita S, Oba K, Ohashi Y et al. Efficacy of adjuvant Immuno-chemotherapy with polysaccharide K for patients with curatively resected colorectal cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55:404-11.
- (13) Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, Ohashi Y. Modified rankin scale with expanded guidance scheme and interview questionnaire: interrater agreement and reproducibility of assessment. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21:271-8.
- (14) Ogura M, Morishima Y, Kagami Y, Ohashi Y et al. Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2006;97:305-12.
- (15) Ouchi Y, Ohashi Y, Ito H, Saito Y, et al. Influences of age, sex, and LDL-C change on cardiovascular risk reduction with pravastatin treatment in elderly Japanese patients: A post hoc analysis of data from the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *Curr Ther Res Clin Exp.* 2006; 67:241-56.
- (16) Matsuba H, Kiuchi T, Tsutani K, Uchida E, Ohashi Y. The Japanese perspective on registries and a review of clinical trial process in Japan. *Clinical Trial Registries: A Practical Guide for Sponsors and Researchers of Medicinal Products* (edited by MaryAnn Foote). 2006:83-106.
- (17) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Ohashi Y et al. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. *Diabetes Care*

-
- 2006;29:145-7.
- (18) Matsuyama Y and Morita S. Estimation of the average causal effect among subgroups defined by post-treatment variables. *Clin Trials*. 2006;3:1-9.
- (19) Takayasu K, Arii S, Ikai I, Matsuyama Y et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-9.
- (20) Ikai I, Takayasu K, Omata M, Matsuyama Y et al. A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2006; 41:884-92.
- (21) Hasegawa K, Takayama T, Ijichi M, Matsuyama Y et al. Uracil-tegafur as an adjuvant for hepatocellular carcinoma: A randomized trial. *Hepatology* 2006; 44:891-5.
- (22) Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM et al. Prevalence of Ep-stain-Barr virus in Japan: Trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006;56: 112-6.
- (23) Kohno T, Kunitoh H, Toyama K, Kuchiba A et al. Association of the OGG1-Ser326Cys polymorphism with lung adenocarcinoma risk. *Cancer Sci*. 2006;97:724-8.
- (24) Kohno T, Sakiyama T, Kunitoh H, Kuchiba A et al. Association of polymorphisms in the MTH1 gene with small cell lung carcinoma risk. *Carcinogenesis*. 2006;27:2448-54.
- (25) Yaju Y, Nakayama T. Effectiveness and safety of ritodrine hydrochloride for the treatment of preterm labour: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:813-22.
- (26) Sawabe M, Saito M, Naka M, Kasahara I, et al. Standard organ weights among elderly Japanese who died in hospital, including 50 centenarians. *Pathol int*. 2006;56:315-23.

健康学習・教育学

教授

甲斐一郎

助手

高橋 都、斎藤 民

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

沿革と組織の概要

今世紀、医学は急速に発展し、医療技術によって、それまで不治とみなされていた感染症が克服され、乳児死亡・妊産婦死亡が激減するようになった。しかし、逆説的ではあるが、現在ほど医学の進歩が人間を幸福にするという命題に疑問が持たれ、また、医療技術の適用について意思決定困難な問題が山積している時代はなかったと思われる。

たとえば、高齢者の平均余命の延長は近年、著しいが、その内容を詳細に検討すると、必ずしも心身ともに健康な余命が延長しているわけではないことが明らかになっている。高齢者では種々の疾患の有病率が高く、現代では、仮に寝たきり状態や植物状態になっても、いろいろな延命技術（感染症のコントロール、栄養補給など）によって、かなりの期間、延命することが可能となっている。

人生の最期の時期（終末期）の医療においても同様の問題が生じている。完治不能のがん患者であっても、種々の延命技術を駆使することにより、かなりの期間、延命することが可能である。このような中で、臨床医は延命を重視するのか、症状のコントロールを最優先するのかという困難な決断をせまられる。近年、終末期医療における生活の質（quality of life）ににわかに関心が集まっているが、これは、従来の極端な延命至上主義に

対する批判にもとづくものであろう。

医療倫理をめぐる問題では、医療の有用性に対する疑念がしばしば表明される。生殖医療、遺伝子診断などの新医療技術は人類に幸福をもたらすものなのだろうか、道徳的な観点から考えて正当化しうるものなのだろうか。

目を世界に転じてみると、いわゆる先進国では、医療技術の恩恵によって、人々の健康水準は向上しているように見えるが、世界の人口の大多数では、十分な保健・医療サービスが受けられずにいる状態が続いている。

当分野は、現代の医学をめぐるこれらの諸問題（高齢者保健、終末期医療、医療倫理、国際保健）に対して、心理学、社会学、文化人類学、政策学、経済学などの学際的な視点に立ち、それらの学問の理論、方法論を適用し、(1)人間の心身の健康を向上すること、(2)上述のような意思決定困難な問題への対応を提言すること、を最終的な目標として研究をおこなっている。

平成19年3月末現在、教授1、助手2、客員研究員24、大学院生14、研究生1となっている。境界領域であるため、さまざまなbackgroundの者が集まっている。

教 育

大学院については、特論「老年社会科学」を開

講し、高齢者についての社会科学研究の最前線の成果について紹介している。また、高齢者研究を題材にしながら、社会科学研究一般にも通じる基本的な方法論（研究デザイン作成、スケールの開発と選択、データ解析、質的研究の進め方など）についても講義をおこなっている。この他、修士課程、博士課程の院生に対して演習、実習を開講している。

学部教育については、講義「健康教育（職域、地域）」、「産業保健・看護」、「保健行動論」、「意思決定論」、「健康科学・看護学概論」および実習「社会調査実習」、「保健行動調査実習」を担当し、心理・社会的要因と健康（および健康行動、健康に関する意識）との関係などについて教育をおこなっている。

研 究

当分野は、上記したように、高齢者保健、終末期医療、医療倫理、国際保健を主な研究分野とし、これらの問題に対して、心理学、社会学、文化人類学、政策学、経済学などの学際的な視点に立ち、それらの学問の理論、方法論を適用する研究をおこなっている。この分野はまだ発展中であり、概念上、方法論上、研究を進める上でのむずかしい問題が多いが、種々の background の研究者を受け入れる用意がある。

具体的には、たとえば、以下のようなテーマで研究がおこわれている。

1) 高齢者におけるソーシャル・サポート授受と主観的幸福感

従来のサポート研究では高齢者は主としてサポートを受ける側とされていたが、この研究では高齢者が若い世代にサポートを提供するという側面に着目し、調査をおこなった。この成果をふまえ、文科省および厚労省の科学研究費の援助を受け、世代間交流、転居高齢者についての介入研究を実施している。

2) 活動的余命（disability-free life expectancy）の測定

身体活動度を quality of life の指標として開発された活動的余命を長野県佐久市の大規模コホート研究のデータについて算出し、新しい健康指標として使う可能性を示した。新しい健康指標を提唱したこの研究成果は社会的に広く注目された。現在、活動的余命に関連する心理・社会的要因について検討をおこなっている。

3) 乳がん患者に対する心理・社会的援助

がん患者に対する心理・社会的援助の研究、実践については、わが国は欧米と比較してたち遅れている。このプロジェクトでは、心理・社会的援助についての乳がん専門医の意識調査、患者間の self-help group についての質的調査、術後の乳がん患者の夫婦関係について研究をおこなっている。

4) わが国における倫理委員会の構造と機能

わが国においては、病院、研究機関、学会などに倫理委員会が設置されるようになった。欧米の倫理委員会が、研究倫理審査委員会（IRB）と病院倫理委員会（HEC）のふたつの流れから発生してきたのに対し、わが国の倫理委員会はこの両者とも一致しない独特のものである。各レベルにおける倫理委員会の実態を調査し、あるべきすがたについて提言をおこなうことを目的としている。

出版物等

- (1) Ishizaki T, Kai I, Imanaka Y: Self-rated health and social role as predictors for 6-year total mortality among a non-disabled older Japanese population. Arch. Gerontol. Geriatr. 42(1):91-99, 2006.
- (2) Sakisaka K, Wakai S, Kuroiwa C, et al.: Nutritional status and associated factors in children aged 0-23 months in Granada, Nicaragua. Public Health 120:400-411, 2006.
- (3) Sato H, Akabayashi A, Kai I: Appraisal of the policymaking process in Japan for gene

- therapy —Results of national surveys of academic societies, hospitals, and medical schools. *Med. Sci. Monit.* 12(9):PH7-15, 2006.
- (4) Miyata H, Shiraishi H, Kai I: Survey of the general public's attitudes toward advance planning in Japan —How to respect patients' preferences. *BMC Medical Ethics* 7:11 (9 pages), 2006.
- (5) Zheng YF, Saito T, Takahashi M, et al.: Factors associated with intentions to adhere to colorectal cancer screening follow-up exams. *BMC Public Health* 6:272 (12 pages), 2006.
- (6) Takahashi M, Kai I, Hisata M, et al.: The association between breast surgeons' attitudes toward breast reconstruction and their reconstruction-related information-giving behaviors: a nationwide survey in Japan. *Plast. Reconstr. Surg.* 118(7):1507-1514, 2006.
- (7) Sato H, Akabayashi A, Kai I: Public, experts, and acceptance of advanced medical technologies —The case of organ transplant and gene therapy in Japan. *Health Care Anal.* 14(4):203-214, 2006.
- (8) Takahashi M, Kai I, Hisata M, et al.: Attitudes and practices of breast cancer consultations regarding sexual issues —A nationwide survey of Japanese surgeons. *J. Clin. Oncol.* 24(36):5763-5768, 2006.
- (9) Aita K, Kai I: Withdrawal of care in Japan. *Lancet* 368:12-14, 2006.
- (10) Chalise HN, Brightman JD: Aging trends —Population aging in Nepal. *Geriatr. Gerontol. International* 6(3):199-204, 2006.
- (11) Maly RC, Umezawa Y, Ratliff CT, et al.: Racial/ethnic group differences in treatment decision-making and treatment received among older breast carcinoma patients. *Cancer* 106(4):957-965, 2006.
- (12) Ono M, Shinozuka M, Matsumura S, et al.: Japanese people's view of an ideal primary-care physician —A qualitative study. *Asia Pacific Family Med.* 4(3-4) (8 pages), 2006.
- (13) Skirton H, Arimori N, Aoki M: A historical comparison of the development of specialist genetic nursing in the United Kingdom and Japan. *Nurs. Health Sci.* 8(4):231-236, 2006.

医療倫理学・健康増進科学

教授

赤林 朗

講師

李 廷秀

助手

児玉 聡、松井健志

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

沿革と組織の概要

医療倫理学・健康増進科学分野の前身は保健管理学教室である。

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、健康科学・看護学科の前身である保健学科の設立に携わった。

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保健管理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、赤林朗教授が兼任することとなった。

医療倫理学・健康増進科学分野の平成18年度の構成員は、教授1、講師1、助手2、技術専門職員1、事務補佐員3人である。その他、客員研究員9人、学部非常勤講師5人、大学院非常勤講師3人で、研究・教育にあたっている。

大学院生は、医療倫理学分野の博士課程2人（外国人1人）、修士課程3人（外国人0人）、健康増進科学分野の博士課程3人（外国人0人）、修士課程1人（外国人0人）である。

教 育

学部教育：医療倫理学・健康増進科学分野が平成18年度に担当した健康科学・看護学科の学部講義・実習は以下の通りである。

- 1) 医療倫理学（3年、必修、2単位）
- 2) 保健健康管理（3年、必修、2単位）
- 3) 保健福祉行政Ⅰ、Ⅱ（3年、選択必修、2単位）

- 4) 保健労働行政・法制 (3年、必修、1単位)
- 5) 保健・医療管理論 (3年、選択、2単位)
- 6) 健康増進科学 (3年、選択、1単位)
- 7) 保健・医療管理実習 (4年、選択、2単位)

その他、健康科学・看護学概論の講義の一部を担当した。

卒業論文を指導したものは、3人であった。

教員は、東北大学医学部 (医の社会学)、順天堂大学医学部 (社会と医療) など他大学の教育の協力をおこなった。

大学院教育：医療倫理学分野では、医療倫理学特論Ⅰ、Ⅱ、演習Ⅰ、Ⅱ、実習Ⅰ、Ⅱを、健康増進科学分野では、健康増進科学特論Ⅰ、Ⅱ、演習Ⅰ、Ⅱ、実習Ⅰ、Ⅱを担当した。

修士論文を指導したのは1人、博士論文を指導したのは3人であった。

また、毎週医療倫理学・健康増進科学共同の研究会とともに健康増進科学に関する抄読会を行い、教室員の教育・研究指導に努めている。

研 究

医療倫理学分野

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、生命・医療倫理人材養成ユニット (<http://square.umin.ac.jp/CBEL>) では、生命・医療倫理学の分野における研究者および医療現場における倫理的助言を行うことができる人材養成を目的に、社会人を対象とする倫理コンサルタントと、学部学生と大学院生を対象とする研究者

に分けて、それぞれの人材養成を行っている。

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

健康増進科学分野

健康増進科学分野では、健康科学の中でもとりわけ人々の生活習慣と疾病との関係、その予防・健康管理活動に係わる調査・研究を通して、広い意味での健康政策提言を目指した研究活動を行っている。そのため、人々の健康の維持・増進に資する科学的根拠を提示するための研究活動を基本としており、地域・職域における健康づくりの効果的方法・評価法の開発を行っている。研究の主なキーワードは3つに絞ることができる。すなわち生活習慣病、生活習慣、健康管理である。これらのキーワードをもとに、実験的あるいはフィールド調査研究をおこなっている。生活習慣の中では健康管理への応用の面から、日常生活における身体活動・食生活についての評価方法ならびに各種生活習慣病に及ぼす影響、またこれらの生活習慣の変容による短期的・長期的効果、さらには行動変容の長期継続に関わる個人的・環境的要因などについて、職域・地域において明らかにし

ようとしている。生活習慣病の領域では、特に肥満を中心に血圧、糖・脂質代謝に関する研究を生活習慣との関連から研究している。健康管理の領域では、健康管理の費用・効果、地域・職域の健康づくりのための社会的・物理的環境評価に関する研究を行っている。

主な研究テーマ

- (1) 効果的な健康づくりプログラムの開発
- (2) 居住環境が生活習慣に及ぼす影響
- (3) 健康づくり支援環境の評価法の開発
- (4) 健康増進プログラムの費用効果に関する研究
- (5) 生活習慣変容が医療費削減に及ぼす影響
- (6) 身体活動量（運動を含む）評価ツールの開発
- (7) エネルギーバランスの変動に及ぼす生活環境要因の定量化
- (8) メタボリックシンドロームと生活習慣に関する研究
- (9) メタボリックシンドロームの評価に関する研究
- (10) 肥満の予防・改善に有効な食品摂取パターンなど

出版物等

- (1) Akabayashi, A., Slingsby, B.T. Informed consent revisited: Japan and the U.S. *American Journal of Bioethics* 2006; 6(1):9-14.
- (2) Fujita, M., Akabayashi, A., Slingsby, B.T., Kosugi, S., Fujimoto, Y., Tanaka, K. A model of donors' decision-making in adult-to-adult living donor liver transplantation in Japan: 'Having no choice.' *Liver Transplantation* 2006; 12(5):768-74.
- (3) Slingsby, B.T., Yamada, S., Akabayashi, A. Four physician communication styles in routine Japanese outpatient medical encounters. *J Gen Intern Med* 2006; 21(10):1057-62.
- (4) Sato, H., Akabayashi, A., Kai, I. Appraisal of the policymaking process in Japan for gene therapy: Results of national surveys of academic societies, hospitals, and medical schools. *Med Sci Monit* 2006; 12(9):PH7-15.
- (5) Slingsby, B.T., Kodama, S., and Akabayashi, A. Scientific Misconduct in Japan: The Present Paucity of Oversight Policy. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2006; 15(3):294-297.
- (6) Lee JS, Kawakubo K, Park CM and Akabayashi A. Rapidly increasing prevalence of obesity and their confident determinants in Korea. *Korean J Health Educ Promot* 2006; 23:1-11.
- (7) Slingsby, BT. Professional approaches to stroke treatment in Japan: A qualitative study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2006; 12(2):218-26.
- (8) 鈴木 清美, 小堀 悦孝, 相馬 純子, 小野田 愛, 齋藤 義信, 尾形 珠恵, 李 廷秀, 森 克美, 川久保 清. 藤沢市における個別健康支援プログラムの有効性の検討 厚生指針 2006; 53(11):12-18.
- (9) 齋藤 義信, 鈴木 清美, 田中 歩, 小川 芳弘, 高橋 健, 山口 幸雄, 小堀 悦孝, 李 廷秀, 川久保 清. 藤沢市「国保ヘルスアップモデル事業」における運動支援を中心とした個別健康支援プログラムの有効性について—第2報: 医療費との関連— 体力科学 2006; 55(6):798.
- (10) 児玉 聡, 前田 正一, 赤林 朗. 富山県射水市民病院事件について - 日本の延命治療の中止のあり方に関する一提案. *日本医事新報* 2006; 4281:79-83
- (11) 松井 健志, 岡村 智教. 個人情報保護と患者情報の扱い方: (1) 個人情報保護法の要点と医療機関におけるその対応. *臨床栄養* 2006; 109(2):225-8.
- (12) 松井 健志, 岡村 智教. 個人情報保護と患者情報の扱い方: (2) 臨床研究における情報の扱い方と倫理 *臨床栄養* 2006; 109(3):361-4.

看護管理学/看護体系・機能学

教授

菅田勝也

助手

佐々木美奈子、小林秀行

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

沿革と組織の概要

当教室の2006年3月現在における構成員は、教授1（菅田勝也）、助手2（佐々木美奈子、小林秀行）、学部非常勤講師6、大学院非常勤講師3、大学院博士課程2、大学院修士課程7、研究生1である。

この分野が対象とする領域は、看護の原理や理論などの概念枠組みをはじめ、対象の理解や技術の適用に必要な具体的方法論などである。さらに、看護師が質の高いケアを効率的に提供することができる組織や体制、管理・経営、および政策に関する問題についても幅広く取り組んでいる。

教 育

（1）学部教育

健康科学・看護学科全体の必修科目では、3年生を対象とした、救急処置（講義・演習：1単位）を開講している。講義と学内演習により、救急システム、First Aid、心肺蘇生法について学ぶ。

看護学コースにおける必修科目としては、3年生では、基礎看護学Ⅰ（講義：2単位）で看護の概念、実際、体制、制度、教育、理論、研究、歴史、展望などについて学び、基礎看護学Ⅱ（講義：2単位）で対象の理解に必要な看護過程、発達課題、コミュニケーション、アセスメント、ケアのあり方などを学ぶ。基礎看護学Ⅲ（講義：4単位）

では、実際に看護を行う上で基本となる技術を講義および学内演習で学び、基礎看護学実習（実習：2単位）で1人の患者を1週間受け持ち、以上のことについての理解を深める。4年生では、看護管理学（講義・実習：2単位）で、看護制度、ケア提供システム、看護組織、体制、業務について、その現状と展望を学ぶ。また、選択科目として、看護研究（講義：2単位）で看護的介入に対する対象の健康に対する反応に関する様々なアプローチについて学習する。

（2）大学院教育（修士課程）

看護管理学特論Ⅰ（2単位）では、国内外の看護をめぐる社会・経済的動向、課題などについて学び、看護管理学特論Ⅱ（2単位）では、その課題解決の方策を検討する。

看護体系・機能学特論Ⅰ（2単位）では、ベナーの看護理論にもとづいた院内教育モデルの文献を輪読・ディスカッションを通して学び、看護体系・機能学特論Ⅱ（2単位）では、看護師に必要な能力およびその評価方法について、講義およびディスカッションを通して学ぶ。

研 究

看護研究は、人間の健康生活の中から生じる各種問題を解決しようとする視点から出発する。したがって、研究方法としては、自然科学的方法の

みならず、社会科学的・人文科学的方法の双方のアプローチが必要となる。

当講座の研究分野はおおむね次の 5 領域からなる。

(1) 看護の質に関する研究

医療制度改革が行われる中、看護の役割が従前にも増して重視されるようになり、看護ケアの効果を明らかにし、ケアの質を保証・改善するシステムを構築する必要がある。具体的な研究課題としては、看護の質の評価と改善、看護の成果管理などに関する研究を行っている。

(2) マネジメント方法に関する研究

安全管理、リスクマネジメントの方法に関する研究といった病院レベルでのマネジメント方法についての研究に加え、病棟における患者管理・クリティカルパス、患者分類システムなどについての研究を行っている。

(3) 対象の理解および看護技術に関する研究

対象の理解と技術の適用に必要な概念や方法論に関する研究として、対象の心理的・身体的反応に関する基礎的研究を行っている。たとえば、患者の安楽を保つ援助方法に関する研究、在宅療養者の介護者の負担に関する研究などがある。

(4) 医療従事者の安全衛生に関する研究

質の高い医療・看護サービスを提供し続けるためには、看護師など医療従事者の安全と健康を保持することも重要である。職業感染防止、ラテックスアレルギー対策と共に、看護師のストレスや職務満足に関する研究を行っている。

(5) 政策に関する研究

病院・病棟における看護業務、看護要員の分析、看護サービスの費用効果に関する研究を通し、看護および関連政策の検討を行っている。

出版物等

- (1) Sasaki M, Kanda K : Glove Selection as Personal Protective Equipment and Occu-pational Dermatitis among Japanese Mid-wives. *Journal of Occupational Health* 48:35-43, 2006.
- (2) 渡邊芳乃, 武村雪絵, 佐々木美奈子, 菅田勝也: 看護師の職場環境と看護実践との関連性. *看護管理* 16(8): 653-658, 2006.
- (3) 李廷秀, 菅田勝也, 綿貫成明, 矢野正子: ノルウェーにおける医療・看護サービスの質管理データベース. *看護管理* 16(1): 72-77, 2006.
- (4) 綿貫成明, 菅田勝也, 李廷秀, 矢野正子: デンマーク医療の質改善計画・質指標調査結果の活用と質改善の取り組み. *看護管理* 16(2): 152-157, 2006.

家族看護学

助教授

上別府圭子

講師

山崎あけみ

助手

松井典子、尾関志保

ホームページ <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/fn/>

沿革と組織の概要

家族看護学講座は、平成4年度に新設され、平成18年度の構成員は、助教授1、講師1、非常勤講師5、助手2、技術官1、大学院博士課程7、修士課程5、客員研究員8、研究生3である。

教 育

医学部健康科学・看護学科学部学生を対象にした教育では、看護学コースの学生を対象に小児看護学（3年生は講義1単位、保育所実習1単位、4年生は講義1単位、病棟実習2単位）、助産学コースの学生を対象に助産学Ⅲ（講義2単位）、健康科学コースを合わせた全学生を対象に家族看護学2単位、病態生理免疫学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。これに加えて大学院を対象に家族看護学特論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

当講座は、看護学の中で小児看護学領域、および健康科学系を含めた家族看護学、病態生理免疫学を担当しており、基本的にこれらの領域のテーマに関する研究が展開されている。

当教室・分野では、いわゆる健常な家族および看護や介護を必要とする家族員を抱えた家族に関して、周産期から高齢期までさまざまな発達段階にある家族を対象とした研究を行なっている。

現在進行中のテーマは、

- 1) 小手術を受ける子どもの心理的混乱・心理的準備に関する研究
- 2) 小児がんの子どもの症状マネジメントに関する研究
- 3) 小児がんサバイバーのPTSD/晩期障害に関する研究
- 4) 子どものためのQOL尺度開発
- 5) 家族の形成期に関する質的研究
- 6) 産後うつと育児困難に関する研究
- 7) 子どもを亡くした家族の喪の過程に関する研究
- 8) 慢性疾患をもつ子どもの家族・きょうだいの研究
- 9) 保育所における看護職の活動に関する研究
- 10) 高校生のメンタルヘルスに関する研究

中でも「小児がんサバイバーにおける心理社会的晩期障害の実態」に関する研究は、平成16年

度から文部科学省科学研究費補助金を受けておこなわれており、全国の小児がん研究者や患者・家族支援団体との交流を活発に行なっている。

さらに、家族ケア症例研究会、および家族ケアフォーラムを定期的で開催し、近隣の看護系大学や医療機関、教職員との連携をもとに家族看護の実践に関する理解を深め、家族看護学の臨床・研究の質の向上および家族看護学の確立をめざしている。

出版物等

- (1) Kamibeppu K. Clinical psychologist in General Hospitals – Focusing on consultation-liaison psychology. Japanese Journal of Clinical Psychology. 2006;6(1):14-9. (in Japanese)
- (2) Kamibeppu K. Childhood cancer and PTSD. The Japanese Journal of Child Nursing. 2006;29(12):1637-1641. (in Japanese)
- (3) Kamibeppu K, Sato I, Hoshi Y. The narratives of adolescents after losing siblings to pediatric cancer: a qualitative analysis. 2006;21:13~27. (in Japanese)
- (4) Matsui N, Sugai Y. Systematic Review of Accidental Falls in Institutional Settings in Japan. Japanese Journal of Geriatric Psychiatry. 2006;17(1):65-74. (in Japanese)
- (5) Wakimizu R, Kamibeppu K. Review of Literature: Effects of psychological preparation of pediatric care in Japan. Journal of Japanese Society of Child Health Nursing. 2006;15(2):82-89. (in Japanese)
- (6) Wakimizu R, Kamibeppu K. Effects on emotional upset in hospitalized pediatric surgery patients of repeated viewing of a promotional video at home prior to hospitalization: a randomized controlled trial. Iryo To Shakai. 2006;16(2):183-202. (in Japanese)
- (7) Wakimizu R, Kuroki H, Igarashi M. Literature review of physician-patient relationship in pediatric primary care. The Journal of Ambulatory and General Pediatrics. 2006;9:24-32. (in Japanese)
- (8) Onda K, Kamibeppu K, Sugimoto Y. Mothers' Experiences during end-of-life care at home for children with cancer. Journal of Japanese Society of Child Health Nursing. 2006;15(2):39-45. (in Japanese)

地域看護学/行政看護学

教授

村嶋幸代

講師

永田智子

助手

田口敦子

ホームページ <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/chn/>

沿革と組織の概要

地域看護学教室は1992年に新設講座として発足し、平成10年に地域看護学分野と名称が変更された。平成18年度より、健康科学・看護学専攻に保健師コース・看護師コースが新設されたことにより、教授は行政看護学分野も兼担している。当分野の平成18年度の構成員は、教授1名、講師1名、助手1名、大学院生16名(うち修士11名、博士5名)である。他に研究生1名、客員研究員14名、非常勤講師5名である。

教 育

本分野が担当している学部学生に対する教育内容は以下の通りである。なお、保健師国家試験受験希望者には全て必修科目である。

1) 地域看護学(3年看護学コース、4単位)

地域看護学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支援方法を探求する学問である。そのための対象論と方法論について講義する。内容は、地域看護の概念・機能、地域看護の発展過程、地域看護活動の対象・場の特性、地域看護診断の方法と地域看護活動の実際などである。

2) 地域看護学実習(4年看護学コース、3単位)

地域看護活動が展開されている場で実践活動に参加、もしくは見学することによって、人々の健康を守るしくみを理解する。また、実習先の活動を通して地域看護の原則、及び共通する技法などを具体的に理解し、将来看護職として幅広く活動できる基本的能力を養う。具体的には、保健センター・保健所などでの臨地実習を行なう。

3) 老人地域看護学(4年看護学コース、2単位)

高齢者をとりまく社会状況や保健医療福祉のしくみについて理解を深める。また、訪問看護ステーションの業務を見学させていただくことにより、在宅療養者の生活とそのケアの実際に触れ、在宅ケアに対する理解を深める。

4) 保健指導論(4年看護学コース、2単位)

地域で生活する人々の健康の保持増進を図るための支援技術である、保健指導の方法と実際を学ぶ。具体的には、個別指導、集団指導、家庭訪問、健康診査等であり、集団指導実施演習も行う。

大学院生に対する教育内容は以下の通りである。

1) 地域看護学特論Ⅰ(2単位)

コミュニティレベルの健康およびその理論・実践・研究と地域看護活動の方法論の一つである地

域組織活動の理論と応用を学ぶ。

2) 地域看護学特論Ⅱ(2単位)

地域看護学に関する研究の現状と課題、および地域看護学研究の方法論について学ぶ。

3) 行政看護学特論Ⅰ(2単位)

修士レベルの欧米の教科書を使い、地域看護の上級実践である地区診断について学ぶ。

4) 行政看護学特論Ⅱ(2単位)

修士レベルの欧米の教科書を使い、地域看護の上級実践である地区診断について学ぶ。

5) 地域看護学演習Ⅰ、Ⅱ、同実習Ⅰ、Ⅱ

さらに、毎週火曜日の午前には抄読会を行い、学術論文の抄読や、研究計画・進捗状況をしている。また、毎月第3金曜日の夕刻には、地域看護学に関連した学際的な研究分野の外部講師を招聘し、様々なテーマで教室研究会を行っている。そのほか、学部学生の卒業論文、大学院学生の論文指導にあたっている。

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、厚生労働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。

現在、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) 保健師の活動モデル、地域看護活動の用語体系の構築

地域看護学に関連する用語の標準化を目指し、地域看護（まずは行政保健師）の活動モデルを開発することを目的としている。ブレインストーミングや妥当性の検証を重ね、保健師活動を説明する用語を体系化することにより活動モデルを開

発することを目指している。

2) 保健師の支援技術の明確化と標準化

個別指導・施策化などに焦点を当て、保健師の支援技術を明確化・標準化することを目指している。具体的には、熟練保健師の面接内容の記述・分析、支援内容の抽出、既存理論との比較検討、実態調査、支援に関連する要因探索研究等を行っている。

3) 地域ケアシステムの構築と評価

地域や組織において、新たなサービスやシステムを創出したり、既存のシステムの改善を行うとともに、その効果を様々な手法で評価する研究を実施している。自治体における24時間在宅ケアシステム、病院からの退院支援システムなどを、実践者と密接に協力しながら構築し、その効果を評価している。また、住民組織活動・組織間ネットワークの推進に向けた研究も行っている。

特に、24時間在宅ケアシステム研究においては、訪問看護ステーションにおけるモデル事業を通して、24時間訪問看護サービス体制の構築方法の明確化と効果の検証を行っている。また、退院支援研究と連動して、訪問看護必要者の早期発見に向けたチェックシートの開発・検証に取り組んでいる。

4) 訪問看護活動の拡大と充実

「認知症高齢者グループホームへの訪問看護の提供に関するモデル事業」、「へき地における訪問看護の現状と課題に関する研究事業」などを通して、看護を提供する場の拡大と充実に向けた取り組みを行っている。

5) 退院支援に関する研究

退院支援とは、患者・家族が療養場所を円滑に移行できるようにするための、多職種による支援プロセスであり、その必要性はますます高まっている。当教室では、退院支援内容の明確化・標準化、退院支援のアウトカム指標の開発、病棟看護師に対する退院支援教育プログラムの開発、退院

支援体制のあり方に関する研究などに取り組んでいる。

6) 子育て支援

地域保健における母親の育児不安の予防・軽減、地域および産業保健分野での、就労する母親・父親の仕事と育児の両立支援に寄与するために研究を行っている。具体的には、ワーク・ファミリー・コンフリクト日本語版尺度の開発、就労女性の家庭と仕事の両立、共働き世帯での父親の仕事と育児、子育て支援サービスの利用と育児不安の関係などをテーマに取り組んでいる。児童虐待防止に向けた多職種によるネットワークの構築に関する研究も行っている。

7) 疾患や障害とともに生きる人々の健康やQOLの向上をめざした研究

様々な疾患や障害とともに生きる人々の健康やQOLの向上をめざした研究も行っている。平成18年度は、卒業論文・修士論文として、多剤耐性結核患者の病気の受けとめと入院生活での経験に関する研究、小児がん経験者が仕事を続けるための対処行動に関する研究が行われた。

出版物等

- (1) Yoshioka-Maeda K, Murashima S, Asahara K. Tacit knowledge of public health nurses in identifying community health problems and the need for new services: multiple case study. *International Journal of Nursing Studies*. 2006; 43: 819-826.
- (2) Yoshioka-Maeda K, Taguchi A, Murashima A, et al. Function and practice of public health nursing in Japan: a trial to develop the Japanese Purpose-Focused Public Health Nursing Model. *Journal of Nursing Management*. 2006; 14: 483-489.
- (3) Watai I, Nishikido N, Murasima S. Development of a Japanese Version of the Work-Family Conflict Scale (WFCS), and Examination of its Validity and Reliability. *Journal of Occupational Health*. 2006; 48: 71-81. (Japanese)
- (4) Watai I, Nishikido N, Murasima S. Review of work-family conflict study: Focused on Japanese workers. *Occupational Mental Health*. 2006; 14: 199-206. (Japanese)
- (5) Murayama H, Taguchi A, Murashima S. Development of Satisfaction and Burden scales for community activities of health promotion volunteers. *Japanese Journal of Public Health*. 2006; 53: 875-883. (Japanese.)
- (6) Murayama H, Taguchi A, Murasima S. Related factors to the Attitude toward Community of Health Promotion Volunteers by Years of Experience. *Journal of Japan Academy of Community Health Nursing*. 2007; 9: 24-31. (Japanese)
- (7) Arimoto A, Murashima S. Child-rearing Anxiety and Its Correlates Among Japanese Mothers Screened at 18-month Infant Health Checkups. *Public Health Nursing*. 2007; 24: 101-110.
- (8) Arimoto A. Public Health Nursing against Child Abuse and Neglect: Reviews of Japanese and English Research Papers Published between 1996 and 2006. *Journal of Japan Academy of Community Health Nursing*. 2007; 9: 37-45. (Japanese)
- (9) 村嶋幸代, 川越博美, 田上豊, 岡本玲子, 田口敦子, 永田智子. 厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業「24 時間訪問介護・看護の効果的・効率的な実施方法の開発研究一週間・早朝の訪問看護必要者の発見と提供方法の標準化」平成 17 年度総括研究報告書, 2006 年 3 月
- (10) 村嶋幸代, 野中博, 小川忍, 他. 厚生労働省老人保健事業推進費等補助金事業 老人保健健康増進等事業「地域特性に応じた訪問看護ステーションの機能・役割に関する検討」平成 17 年度報告書, 2006 年 3 月
- (11) 村嶋幸代. 東京大学大学院修士課程に開設さ

-
- れた「保健師コース」の紹介と今後の保健師像. 保健師ジャーナル, 62(6), 474-479, 2006
- (12) 永田智子, 村嶋幸代. 特集: 高齢者看護の現状と展望—21 世紀は看護の時代— 介護保険制度と高齢者看護・訪問看護 Geriatric Medicine (老年医学), 44(8), 1045-1049, 2006
- (13) 村嶋幸代. 保健師ライセンスの現状と課題. からだの科学 [増刊], 38-43, 2006
- (14) 村嶋幸代. 保健師養成に求められる教育 教育の立場から. International Nursing Review, 29(5), 32-36, 2006
- (15) 戸村ひかり. 在宅ケア経験が豊富な“リエゾンナース”を中心に病院全体で行う退院支援. コミュニティケア, 9(3), 33-37, 2007

成人看護学/緩和ケア看護学

教授

数間恵子

助手

宮下光令, 伊藤直美, 田中真琴

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、約40年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分野と名称が変更になった。平成18年度より新設された修士コースである看護師コース「移植看護など」も担当している。

教 育

学部教育では、成人看護学に関する講義・演習・実習ならびに成人看護学の基盤となる疾病論I・IIの教育責任を教室として預かっている。

大学院教育についても2分野協力して運営し、特に、研究の基礎を体験を通して学ぶ博士課程前期（修士課程）では、両分野の効果的・効率的な運営を心がけている。大学院生は教室の両分野、専攻あるいは医学系研究科が提供する研究に関する種々の講義・演習を踏まえて、各自の興味・関心を研究疑問として発展させて、あるいは教員

の持っているさまざまなプロジェクトに参加して、修士論文や博士論文を作成している。その過程そのものを看護学の研究者養成教育の一環として捉え、特に教室での修士論文・博士論文作成に関するゼミに力を注いでいる。

研 究

成人期における看護についてさまざまな視点から研究に取り組んでいる。ひとつは疾病のコースに沿った看護という視点であり、慢性期を中心として、回復期からターミナルの時期まで、さらには、遡って発症前の予防段階へも眼を向けた、非常に幅広い期間における看護である。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。

別の重要な視点として、研究・開発した看護ケアをどうしたら人々にうまく届けることができるかという看護提供システムについての課題がある。慢性期およびその前後の未発症段階や回復期の人々、あるいはターミナル期の人々を対象にすることということで、外来、在宅あるいは緩和施設など、人々に看護ケアが提供されるさまざまな場

での看護提供のあり方やその継続性について検討を重ねてきている。また、それらの場で看護に携わる看護職を対象に、ケア上で遭遇する困難についても、その解消・改善がケアの向上に関わる重要な事柄と捉えて、取り上げている。

また、以上の研究において必要となる評価の指標や尺度の開発も、課題として行なっている。

以下に挙げた研究領域は、今までに手がけてきたものである。成果の詳細、研究費獲得状況などは、本教室ホームページの研究業績および教室年報を御覧頂きたい。また、これまでの研究のなかで開発した評価尺度などは、広く活用されるよう、本ホームページ上で「著作・開発尺度」として公開している。

1)慢性病(chronic illness)をもつ人々への看護

慢性病の人々が病をもちながら日常生活を送る上では症状コントロールのための自己管理が必須である。看護には、人々がそれぞれの生活の中で自己管理を継続してその人らしく生きていくことを支える重要な役割がある。

これまで、いくつかの疾患について人々が経験している日常生活上の困難を把握する方法を開発し、それを用いて困難の実態を記述してきた。あわせて困難を軽減するための症状コントロール支援に関わる研究を行ってきた。

以下、その概要について、一部、論文公表準備中のものも含めて述べる。

・糖尿病(DM)：糖尿病の食事関連QOL尺度を開発し、そのQOL関連要因を検討した。血糖コントロール維持・改善のための看護支援(個別看護相談)の効果検証と経済評価のためのRCTを東大病院糖尿病代謝内科の協力を得て実施した。現在、患者の家族(子世代)の発症予防プログラム提供の効果に関する研究に取り組んでいる。

・循環器疾患：心不全患者のセルフケア行動に着目し、ヨーロッパ心不全セルフケア行動尺度日本版の作成と妥当性・信頼性の検証、セルフケア行動関連要因の探索を行った。現在セルフケア行動が再入院に及ぼす影響の追跡調査を行っている。また、虚血性心疾患に対する血行再建術を行う患者のQOL評価のための尺度の日本版の作成と妥当性・信頼性の検証に取り組んでいる。

・炎症性腸疾患：潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に関して、UC患者の生活困難感尺度を開発し、困難感の関連要因を探索し、困難感を軽減するうえでの示唆を得た。CDについて、再燃要因としての食事に注目し、1年間の追跡調査を行った。

・骨・関節疾患：慢性関節リウマチ(RA)について、症状コントロールのための自宅での運動実施の実態と関連要因を検討した。変形性股関節症(変股症)について、非手術症例が経験している困難感とQOLについての記述と関連要因の探索を行った。現在、手術症例を含めて対象を拡大し、調査を行っている。

・高齢者の身体活動：米国で開発された身体活動測定尺度の日本版の開発(日本版の作成と妥当性・信頼性の検証)を行った。これはソウル大学のメンバーとの日韓共同研究の一環として行ったもので、開発した尺度を用いて高齢者の身体活動の実態記述と関連要因を探索した。

2)消化管術後患者の適応促進のための看護

消化管切除再建はがん治療の大きな柱であり、がん以外の疾患(UCなど)に対しても行なわれる。術後の問題は、切除再建による多彩な後遺障害があることである。看護の役割は切除再建に対する適応行動を支援し、患者が経験する後遺障害をできるだけ少なくすることである。

がんによって永久人工肛門を造設した患者の生活安定感尺度を開発し、安定感を向上させる要

因として、「ストマ外来開催頻度」と「看護師からのサポートがあること」を示した。現在、その尺度を用いてストマ保有者の生活安定感に関する縦断的研究を行なっている。

UCは、内科的治療の時期には脂肪摂取が制限される。大腸全摘術後は、その制限が不要になることにより、食事内容が大きく変わり、脂肪を過剰摂取する可能性と、大腸全摘に伴う症状が出現するが、それらは調べられていない。大腸全摘術後患者について、食事調査と術後の症状、および対処行動（症状軽減のための摂食行動）について詳細に記述した。

3)先端医療（移植）患者・ドナーの看護

先端医療としての移植医療では患者・ドナーともに、さまざまな新しい困難を経験する。その軽減も看護の重要な役割である。東大病院は生体肝移植、骨髄移植に関して世界あるいは全国有数の施設であり、東大病院での症例を対象に以下を行なっている。

成人生体肝移植患者のQOLの記述、ドナーの術前・術後を通じた経験の記述を行った。骨髄移植後の慢性期の困難とその軽減のための支援に関する研究に着手した。

4)外来看護提供システム

近年、入院期間の短縮化、慢性疾患の増加、および高齢人口の増加により、病院外来や在宅ケアの領域における看護の役割は大きく変化してきている。成人看護学分野では、そのような状況の中で特に慢性疾患の自己管理を支援する上での外来での相談・指導の役割に注目し、全国規模での調査を行い、外来での看護活動推進に関する啓発活動を行ってきている。

今後の急増が懸念される糖尿病に関しては、全国の病院外来での看護支援に関する実態と課題を明らかにした。また、外来での相談・指導の

プロトコルを作成し、全国の施設で利用できるよう、公開している。同じく、HIV/AIDSに関しては、患者の服薬アドヒアランスを高める看護支援について、他施設との共同研究を推進し、全国に発信して相談・指導活動の普及に努めている。

5)専門緩和ケアサービスの評価と質保証

わが国の緩和ケアサービスは主として一般病棟における緩和ケアチーム、緩和ケア病棟、在宅緩和ケアで供給されている。我々は、症状コントロール、コミュニケーション等を中心とした、緩和ケアサービスの評価の研究を行っている。具体的には英国で開発された評価尺度の日本語版である STAS-J の開発と普及活動、遺族による評価尺度 Care Evaluation Scale の開発への参画、緩和ケアチームの実態調査と評価に関する研究を行っている。わが国では未普及の血液腫瘍患者への緩和ケアの評価にも意欲的に取り組んでいる。

6)緩和ケアシステムの連続性

終末期がん患者の療養場所として、一般病棟、緩和ケア病棟、在宅がある。この療養場所の移行に関するシステム整備のための研究を行っている。具体的には療養場所に対する選好やその関連要因の探索、一般病棟もしくは緩和ケア病棟から在宅へのシームレスな移行を可能にする要因の探索である。

7)わが国における望ましい死

近年、欧米では緩和ケアの目的の1つである望ましい死の概念化と実態調査が行われている。我々は質的研究を行ったのち、一般集団、遺族を対象とした量的研究を行い、日本人の望ましい死の概念化を行った。次のステップはその実現の実態とバリアを調査し、介入の方策を立案することである。一般集団への啓発も重要な課題と考えている。

8)在宅緩和ケア

多くの患者が終末期の在宅療養を希望するが、現実的には困難が多く、わが国の緩和ケアにとって最も重要な課題のひとつである。我々は先駆的な在宅緩和ケア施設との共同研究により、在宅緩和ケアを受けている患者・家族調査による療養実態に関する研究、遺族調査による看取り体験の記述・評価研究を行った。

9)看護研究の基盤整備に関わる領域

看護研究の方法に関する課題や看護学構築の基礎となる看護用語に関して、継続して検討している。

出版物等

- (1) Kazuma K, Hagiwara A, Ito N, Sawai K. Development of the Japanese Version of Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) and Exploration of the Factors Related to Physical Activities of the Elderly in Japan. Transactions of The Second Invited Seminar, Research on Physical Activity in Nursing; 2006 Jul 7; Seoul, Korea; 2006. p.3-11.
- (2) 数間恵子, 菅田勝也, 小出大介. Nursing Informatics 看護と情報科学. 永井良三, 監修. 東京: 杏林図書; 2006.
- (3) 数間恵子. がん患者の健康関連 QOL (HR-QOL) の測定. 家族性腫瘍. 2006;6(2):58-61.
- (4) Takeda Y, Kazuma K, Gondo N, Iwama T. Parents' Perception of Familial Adenomatous Polyposis. Journal of Familial Tumors. 2006;6(2):45-52.
- (5) Miyashita M, Hashimoto S, Kawa M, Shima Y, Kawagoe H, Hase T, Shinjo Y, Suemasu K. Attitudes towards disease and prognosis disclosure and decision-making for terminally ill patients in Japan, based on a nationwide random sampling survey

of the general population and medical practitioners. Palliat Support Care. 2006;4:389-98.

- (6) Miyashita M, Yamaguchi A, Kayama M, Narita Y, Kawada N, Akiyama M, Hagiwara A, Suzukamo Y, Fukuhara S. Validation of the Burden Index of Caregivers (BIC), a multidimensional short care burden scale from Japan. Health Qual Life Outcomes. 2006;4:52.
- (7) Morita T, Miyashita M, Shibagaki M, Hirai K, Ashiya T, Ishihara T, Matsubara T, Miyoshi I, Nakaho T, Nakashima N, Onishi H, Ozawa T, Suenaga K, Tajima T, Akechi T, Uchitomi Y. Knowledge and beliefs about end-of-life care and the effects of specialized palliative care: A population-based survey in Japan. J Pain Symptom Manage. 2006;31(4):306-16.
- (8) Hirai K, Miyashita M, Morita T, Sanjo M, Uchitomi Y. Good death in Japanese cancer care: A qualitative study. J Pain Symptom Manage. 2006;31(2):140-7.
- (9) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, Ikenaga M, Tamura Y, Yoshizawa A, Shimada A, Akechi T, Miyashita M, Isamu Adachi and for the Japan Palliative Oncology Study Group. Artificial Hydration Therapy, Laboratory Findings, and Fluid Balance in Terminally Ill Patients with Abdominal Malignancies. J Pain Symptom Manage. 2006;31(2):130-9.
- (10) Koyama Y, Miyashita M, Kazuma K, Suzukamo Y, Yamamoto M, Karita T, Takatori Y. Preparing a version of the Nottingham Adjustment Scale (A scale for psychological adjustment) tailored to osteoarthritis of the hip. J Orthop Sci. 2006 Jul;11(4):359-64.
- (11) 宮下光令, 河正子. がん終末期の輸液管理に関して看護師が考えるべきこと—看護師の果たす役割—. 看護技術. 2006;52(6):47-9.

-
- (12) 宮下光令, 笹原朋代. 緩和ケアチームのオー
ディット. 緩和医療学. 2006;8(2): 111-8.
 - (13) 西垣昌和, 小林康司, 柴山大賀, 門脇孝, 数間
恵子. 2 型糖尿病患者の血縁者の発症予防に
関する糖尿病医療専門職の意識. 糖尿病.
2006;49(8):669-676.
 - (14) 遠藤貴子 分担執筆. キネステティックの概念
を応用した体位変換・移動技術, 在宅酸素療
法. In: 徳永恵子 編集. 在宅療養の QOL と
サポートシステム. 東京: コロナ社;
2006.45-54,55-63.
 - (15) 多田三千代, 金子聰, 今村由香, 祖父江友孝.
地域がん診療拠点病院における標準的院内
がん登録の運用に向けた試み: Casefinding
の重要性. 診療録管理. 2006; 7(3):27-32.
 - (16) 樋口比登実, 笹原朋代. 緩和ケア診療加算を
算定している緩和ケアチームの医師の現状.
がん患者と対症療法. 2006;17(1):75-84.
 - (17) 長谷川久巳, 笹原朋代, 大谷木靖子, 戸谷美
紀, 川地香奈子, 高橋美賀子, 赤羽寿美, 近藤
まゆみ, 小迫富美恵, 射場典子, 梅田恵. 院内
緩和ケアチームで活動する看護師の役割. フ
ォーカス・グループ・インタビューの結果か
ら. 緩和ケア. 2006;6(4): 365-70.
 - (18) 中井裕子, 宮下光令, 笹原朋代, 小山友里江,
清水陽一, 河正子. Frommelt のターミナル
ケア態度尺度日本語版 (FATCOD-B-J) の因
子構造と信頼性の検討. — 尺度翻訳から一
般病院での看護師調査、短縮版の作成まで—.
がん看護. 2006;11(6):723-9.

母性看護学・助産学

教授

村嶋幸代（兼担）

講師

春名めぐみ、村山陵子

助手

渡辺悦子

ホームページ <http://park.itsc.u-tokyo.ac.jp/midwifery/index.html>

沿革と組織の概要

母性看護学・助産学分野は、平成 14 年に設置されました。

平成 18 年度の構成員は、教授 1 名、講師 2 名、助手 1 名、非常勤講師 6 名、大学院生 4 名（修士課程 2 名、博士課程 2 名）、研究生 1 名です。

教 育

学部および大学院教育として、母性看護学・助産学の単位を担当しています。

学部教育では、看護学コースの学生を対象として母性看護学の講義 2 単位（3 年生）、実習 2 単位（4 年生）の計 4 単位を行っています。また、助産学教育課程を専攻した学生を対象として助産学の講義 6 単位、実習 8 単位（4 年生）の計 14 単位を担当しています。

大学院教育では、母性看護学・助産学特論Ⅰ、Ⅱ、同演習Ⅰ、Ⅱを行っています。

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ます。現在、進行中の主な研究プロジェクトは以下の通りです。

1) 妊娠中の日常生活習慣と酸化ストレスとの関連

妊娠中の酸化ストレスについて、適切に評価できる生化学的パラメーターを探索し、日常生活習慣との関連を調べ、適切な保健指導を考察するための基礎資料を得ることを目的としています。

2) 妊娠中の母体体組成と新生児体重に関する研究

母体体重、体組成、脂質代謝系の測定、および日常生活習慣や食習慣の調査により、妊娠中のより適切な体重管理や生活習慣について検討しています。

3) 妊娠・産褥期における母体の栄養・体重管理に関する研究

妊娠栄養・体重の管理システムを見直すため、妊婦外来での栄養指導および母体体重管理方法の現状を調査し、問題点を考察しています。

4) 女性の睡眠時姿勢についての研究

月経中や妊娠中において、普段とは異なる姿勢を強いられることは睡眠に影響を及ぼす重要な要因であり、睡眠中の姿勢と睡眠の質との関連について研究しています。

5) 産後・更年期の女性のヘルスケアを促す援助に関する研究

産後にみられる育児不安、うつ病など、問題の発生する前に予防的な援助としての効果的なヘルスケアについて検討しています。

6) 妊婦における生活の質の評価への ICF（国際生活機能分類）の活用

ICF（国際生活機能分類）を活用し、妊娠・産褥期での日常生活活動の「活動と参加」における障害状況を把握し、「環境」を整えるための必要要件を探ることを目的としています。

Pregnancy 2006; 6:96-103.

- (6) Ueda Y, Maruo M, Nakano H, Honda Y, Miyama T, Nishizawa M, Heymsfield S B. Estimation of body fat mass in pregnant women by a new method using bioelectrical impedance analysis with compensation for intrauterine component weight. International Journal of Body Composition Research 2006; 4:145-152.

出版物等

- (1) Haruna M, Murashima S, Nagata S, Taguchi A. Impact of the introduction of the long-term care insurance system in Japan on public health nurses. Journal of Japan Academy of Community Health Nursing 2006; 9:47-52.
- (2) Matsuzaki M, Haruna M, Ota E, Watanabe E, Murayama R, Tsukamoto H. Urinary biopyrrin as a possible oxidative stress marker during pregnancy. Journal of Japan Academy of Midwifery 2006; 20:40-49.
- (3) Kubota T, Murayama R, Kogure T. Investigating the influence of porous mattress upon the comfort level of sleep. Bulletin of Saitama Occupational Therapy 2005; 6:34-37.
- (4) Kogure T, Kubota T, Murayama R. The relationship between the air permeability of the mattress and the bed climate. Japanese Journal of Physiological Anthropology 2007; 12:37-42.
- (5) Ueda Y, Maruo M, Nakano H, Honda Y, Miyama T. Nutritional assessment by estimating maternal weight gain and fat mass during pregnancy. Diabetes &

精神看護学

教授

川上憲人（兼任）

講師

宮本有紀

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、医学部健康科学・看護学科での教育活動は精神衛生・看護学教室として、あたっている。

精神看護学分野は、教授1（兼任）、講師1、大学院生8（博士課程5、修士課程3）、客員研究員、研究生らによって構成されている。

当分野の課題は、精神保健学分野との協力体制のもとに、より広い視野を持ちながら、なおかつ精神看護学領域の専門性を深めることのできる教育と研究体制を推進することである。

教 育

精神保健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、精神疾病論（必修2単位）、精神保健学（必修2単位）、人間心理学（必修2単位）、行動測定評価論（選択2単位）、精神看護学（看護学コース必修2単位）を担当している。実習は精神保健学実習（必修1単位）および精神看護学実習（看護学コース必修3単位）を担当している。精神保健学実習及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、英文文献抄読を通じて今日の精神保健看護について検討する精神看護学特論Ⅰおよび精神看護学特論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、毎週水曜日夜方に、教室所属の大学院生と研究生を対象にして、教員が参加する外国文献抄読と、適宜、学外講師による講義を行っている。大学院生の研究計画に関するディスカッションも教室全体で行っている。また、ジャーナルクラブや、大学院生や研究生、教室出身のOBOG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、有志による勉強会を行っている。

研 究

当分野の教員および大学院生は、精神保健およ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り、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）に関する研究、家族介護者の介護負担に関する研究、精神科クリニカルパス、認知症高齢者の行動心理学的症候（BPSD）に関する研究、精神保健領域における疾病自己管理に関する研究、精神疾患を有する人にとってのリカバリーに関する研究、精神科医療に対する患者満足度の研究などに取り組んでいる。

出版物等

- (1) Miyashita M, Yamaguchi A, Kayama M, Narita Y, Kawada N, Akiyama M, Hagiwara A, Suzukamo Y, Fukuhara S: Validation of the Burden Index of Caregivers (BIC), a multidimensional short care burden scale from Japan. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006; 4:52.
- (2) Funakoshi A, Miyamoto Y, Kayama M: Managerial Support of Community Mental Health Nurses. *Journal of Advanced Nursing* (in press).
- (3) 瀬戸屋希、大島巖、槇野葉月、沢田秋、長直子、福井里江、岡伊織、吉田光爾、池淵恵美、伊藤

順一郎：統合失調症者の心理教育に対する参加準備尺度（Readiness for participation to psychoeducation (RPPS)）の開発—信頼性・妥当性の検討. *精神医学*. 2006; 48(2): 135-143.

- (4) Wada K, Satoh T, Tsunoda M, Aizawa Y, and The Japan Work Stress and Health Cohort Study Group: Associations of health behaviors on depressive symptoms among employed men in Japan. *Industrial Health*. 2006; 44: 486-492.
- (5) Sawada A, Porter S, Kayama M, Setoya N, Miyamoto Y. Nursing care delivery in Japanese psychiatric units. *British Journal of Nursing*. 2006; 15(17):920-925
- (6) Takao S, Tsutsumi A, Nishiuchi K, Mineyama S, Kawakami N. Effects of the job stress education for supervisors on psychological distress and job performance among their immediate subordinates: A supervisor-based randomized controlled trial. *Journal of Occupational Health*. 2006; 48: 494-503.
- (7) 船越明子、宮本有紀、萱間真美. 訪問看護ステーションにおいて精神科訪問看護を実施する際の訪問スタッフの抱える困難に対する管理者の認識. *日本看護科学会誌*. 2006; 26(3): 67-76.
- (8) Honjo K, Kawakami N, Takeshima T, Tachimori H, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane H, Iwata N, Furukawa TA, Watanabe M, Nakamura Y, Kikkawa T. Social class inequalities in self-rated health and their gender and age group differences in Japan. *J Epidemiol*. 2006; 16(6):223-32.
- (9) Ishizaki M, Kawakami N, Honda R, Nakagawa H, Morikawa Y, Yamada Y: The Japan Work Stress and Health Cohort Study Group. Psychosocial work characteristics and sickness absence in Japanese employees. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 (in press)
- (10) Naganuma Y, Tachimori H, Kawakami N,

- Takeshima T, Ono Y, Uda H, Hata Y, Na-kane Y, Nakane H, Iwata N, Furukawa TA, Kikkawa T. Twelve-month Use of Mental Health Services in Four Areas in Japan: Finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006; 60(2):240-8.
- (11) Akiyama MO, Kayama M, Takamura S, Kawano Y, Ohbu S, Fukuhara S. A study of the burden of caring for patients with amyotrophic lateral sclerosis (MND) in Japan. *British Journal of Neuroscience Nursing*. 2006; 2(1): 38-43.
- (12) Honjo K, Tsutsumi A, Kawakami N. What accounts for the relationship between social class and smoking cessation? Results of a path analysis. *Social Science and Medicine*. 2006; 62: 317-28.
- (13) Kawakami N, Takao S, Kobayashi Y, Tsutsumi A. Effects of web-based supervisor training on job stressors and psychological distress among workers: A workplace-based randomized controlled trial. *Journal of Occupational Health*. 2006; 48: 28-34.
- (14) Kawakami N, Tsutsumi A, Haratani T, Kobayashi F, Ishizaki M, Hayashi T, Fujita O, Aizawa Y, Miyazaki S, Hiro H, Masumoto T, Hashimoto S, Araki S. Job Strain, Worksite Support, and Nutrient Intake among Employed Japanese Men and Women. *Journal of Epidemiology*. 2006; 16: 79-89.
- (15) Kondo K, Kobayashi Y, Hirokawa K, Tsutsumi A, Kobayashi F, Haratani T, Araki S, Kawakami N. Job strain and sick leave among Japanese employees: A longitudinal study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2006; 79: 213-9.
- (16) 船越明子、河野由理: 看護師の働きがいの構成要素と影響要因に関する研究—急性期病院に勤務する看護師を対象とした分析から—。こころの健康. 2006; 21(2) 35-43.
- (17) 船越明子, 萱間真美, 松下太郎, 山口亜紀, 上野里絵, 沢田秋, 林亜希子, 宮本有紀, 瀬戸屋希, 松浦彩美, 木村美枝子, 秋山美紀, 伊藤弘人, 天賀谷隆, 佐竹良一, 佐藤美穂子, 仲野栄, 羽藤邦利, 大塚俊男, 福田敬, 安保寛明, 河野由理. 精神科訪問看護を利用している統合失調症患者の日常生活機能に関する実態報告. 病院地域精神医学会誌 2006; 49(1): 66-72.

老年看護学/創傷看護学

教授

真田弘美

講師

田高悦子

助手

北川敦子

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る。平成18年度構成員は、教授1、講師1、助手1、学部非常勤講師2、大学院非常勤講師3、大学院生9（修士7、博士後期2）、研究生3である。平成18年度より、創傷看護学分野が開講され、現在は2分野の教育・研究活動を行なっている。教室の基本方針は、「エビデンスに基づいた老年看護学の実践と展開」である。

教 育

1.学部

1)「老年看護学」(3-4年次, 4単位)

3年次の学習目標は、「高齢者の身体的、心理的、社会的特徴を理解し、老年看護の基本に必要なとなる理論を学ぶ」である。平成18年度の主な内容は、①高齢者模擬体験演習、②高齢者の身体・心理・社会的特徴、③高齢者の健康生活とそれを取りまく社会・保健・医療政策、④介護保険制度の理解と高齢者ケア、⑤老年期における特徴的な病態の理解、⑥高齢者の生活機能における一次予防・二次予防・三次予防である。

また、4年次の学習目標は、「高齢者に適切な看護を提供するために必要となる高齢者特有の

疾患・病態について学習する」である。平成18年度の主な内容は、①高齢者の薬物療法、②高齢者の栄養管理、③加齢に伴う身体の変化、④加齢と呼吸器疾患、⑤加齢と腎泌尿器疾患、⑥加齢と認知症疾患、⑦加齢と循環器疾患、⑧加齢と骨粗鬆症、⑨高齢者のフィジカルアセスメント、⑩認知症高齢者のアセスメントとケアである。

なお、4年次の授業は、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。

2)「老年看護学実習」(4年次, 3単位)

実習目標は、「介護老人保健施設の高齢者を通して、高齢者看護のあり方を学ぶ」である。平成18年度は、医療法人社団龍岡会 龍岡介護老人保健施設の協力の下に展開した。

3)卒業論文(4年次, 6単位)

平成18年度の実績は、以下の通りである(2題)。

'Nutritional status and mutable associated factors in the free-living elderly'

'Quantitative evaluation of elderly skin based on digital image analysis'

2.大学院

1)「老年看護学特論Ⅰ」(夏期, 2単位)

2) 「老年看護学特論Ⅱ」(冬期, 2単位)

学習目標は、「老年看護学に関連する主要なテーマについて最新の研究の動向や課題を理解する」である。「特論Ⅰ」では、独創性の高い海外の原著論文を参加者による抄読形式で展開している。平成18年度は、高齢者の認知症予防・ライフスタイルにおけるリスクファクターについての文献を抄読した。

「特論Ⅱ」では、主に非常勤講師による講義形式で展開している。平成18年度の主な内容は、①老年症候群総論、②高齢者の閉じこもり予防・支援、③認知症高齢者の世界体験、④アジアの高齢者問題、⑤自然災害時の高齢者ニーズ、⑥高齢者における褥瘡、⑦高齢者の一人暮らしであった。

3) 「創傷看護学特論Ⅰ」(夏期, 2単位)

4) 「創傷看護学特論Ⅱ」(冬期, 2単位)

学習目標は、「創傷看護学に関連する主要なテーマについて最新の研究の動向や課題を理解する」である。「特論Ⅰ」では、抄読を通して、最新の褥瘡研究手法を学ぶことを目標とし、D. Bader らの Pressure Ulcer Research (Springer-Verlag Berlin・Heidelberg, 2005)を用いて、基礎から臨床に至る褥瘡研究の手法を学んだ。

「特論Ⅱ」では、主に非常勤講師による講義形式で展開している。平成18年度の主な内容は、①皮膚潰瘍一般、②下腿潰瘍治療の最前線、③糖尿病のフットケア、④褥瘡と栄養、⑤体圧分散寝具の種類と選択、⑥TIMEを理解するための創傷治療、⑦血流による血管機能調節、⑧超音波の原理と体表エコーの画像評価、⑨重度褥瘡と難治性潰瘍の管理と治療、⑩胎仔の創傷治療である。

5) 修士論文

平成18年度の実績は、以下の通りである(1題)。

'Interface pressure distribution of elderly Japanese people in the sitting position

研 究

当教室では、高齢者の残存機能の維持・拡大をはかり、自立・自主性を重視したニーズを満たすための新しい技術や機器の開発を目標とした研究に取り組んでいる。具体的には、高齢者の褥瘡、失禁、低栄養、疼痛(痛み)、うつ、認知症等の老年症候群といわれる症状/病態について、看護学の立場から予測、予防、診断、治療する技術や機器の開発をテーマとしている。なお、多くの研究は、産学連携の共同研究により展開している。

また、高齢者の多様性に配慮しつつ、高齢者が自立した生活をできるだけ長く維持するためのプログラムやシステムの開発を目標とした研究にも取り組んでいる。例えば、わが国で特に今後増加が見込まれている虚弱高齢者や、一人暮らし高齢者などに対し、おのおのの特性や環境条件等を勘案したケアプログラムやシステムの開発をテーマとしている。具体的な研究テーマは、以下の通りである。

1. 高齢者の生理的ニーズの充足や残存機能の拡大に向けての創傷管理技術・機器の開発と評価に関する研究

- ・褥瘡発生の予測と予防方法
- ・創傷管理技術・機器
- ・創傷と痛みのコントロール方法

2. 高齢者の自立した生活を支援するためのケアプログラム/システムの開発と評価に関する研究

- ・独居高齢者(高齢者のみ世帯)における健康増進のためのプログラム
- ・虚弱高齢者における介護予防のためのプログラム
- ・認知症高齢者における日常生活適応促進に向けたプログラム
- ・高齢者における回想(法)を取り入れたプログラム

出版物等

- (1) Sato M, Sanada H, Konya C, Sugama J, Nakagami G. Prognosis of stage I pressure ulcers and related factors. *Int Wound J*. 2006 3: 355-62.
- (2) Nakagami G, Sanada H, Kitagawa A, Tadaka E, Maekawa T, Nagase T, et al. Incontinence induces stratum corneum vulnerability and impairs the skin barrier function in the perianal region. *Dermatology*. 2006 213: 293-9.
- (3) Suriadi, Sanada H, Sugama J, Thigpen B, Kitagawa A, Kinoshita S, et al. A new instrument for predicting pressure ulcer risk in an intensive care unit. *J Tissue Viability*. 2006 16: 21-6.
- (4) Okuwa M, Sanada H, Sugama J, Inagaki M, Konya C, Kitagawa A, et al. A prospective cohort study of lower-extremity pressure ulcer risk among bedfast older adults. *Adv Skin Wound Care*. 2006 19: 391-7.
- (5) Nakagami G, Sanada H, Konya C, Kitagawa A, Tadaka E, Tabata K. Comparison of two pressure ulcer preventive dressings for reducing shear force on the heel. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2006 33: 267-72.
- (6) Nakagami G, Konya C, Kitagawa A, Tadaka E, Urasaki M, Sanada H. Effect of a new pressure ulcer preventive dressing on shear force reduction. *EPUAP Review*. 2006 7: 16-7.

国際保健計画学

助教授

黒岩宙司

助手

アリ・モアザム

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

沿革と組織の概要

国際保健計画学分野は 1992 年に設立され、2002 年 4 月より黒岩宙司が教室主任に就任、新スタートした。平成 18 年 5 月現在の構成員は、助教授 [黒岩宙司]、助手 [モアザム・アリ]、勤講師 7 名、博士課程院生 6 名、修士課程院生 8 名、研究生 2 名、客員研究員 9 名である。

理念

新自由主義がもたらすグローバリゼーションは貧富の格差を拡大、環境を破壊し、特に社会的弱者の健康は危うい状態にある。このような背景の中、国内外の様々な分野と連携を取り、東洋の道徳心を規範とした積極的な国際保健政策の発信が求められている。

教室の目標

- ・ 国際保健政策の分析・策定能力を持つ世界的な指導者を育成する。
- ・ 中立の立場で問題点を分析し、地球環境にダメージを与えず、貧しい人たちや弱者に裨益する保健医療システム・政策研究を行う。

教室の特徴

- ・ 青年海外協力隊、JICA プロジェクト専門家・リーダー、WB プロジェクト等で現場を

知った国際保健学教室

- ・ 保健システム・政策のフレームワークに基づいた研究、論文
- ・ リーダー育成：英語討論、プロジェクト研究、保健政策勉強会
- ・ 国際色豊かな学生：日本、ラオス、モンゴル、中国、インド、バングラデシュ、インドネシア、台湾、イラン
- ・ 連携事業：（１）国立国際医療センター派遣協力課、名古屋大学大学院国際保健医療学教室との政策検討会、（２）東大基金によるラオス医科大学公衆衛生外学院との研究交流拠点事業、（３）アジアから世界への発信を目指した国際医学雑誌、BioScience Trend の Managing editor、中国病原生物学雑誌の編集委員、（４）中国山東大学・公衆衛生教室との共同研究：客員教授、（５）途上国保健プロジェクトと研究の連携（カンボジア、ザンビアなど）、（６）ASNET（日本アジアに関する教育研究ネットワーク）リレー講義「アジアにおけるリスクと国際協力」、（７）NPO 国際緊急医療・衛生支援、理事、（８）メコンウォッチ、ナマケモノ倶楽部、TICO など環境活動を行う NGO・NPO との研究交流

教 育

教室会議（英語）毎週月曜日

1時～2時：抄読会（研究に関連のある論文）

2時～3時：研究発表（計画・結果）、

3時～3時30分：Bulletin of the WHO、policy 勉強会

ゲストスピーカーによる公開ゼミ（英語、第三月曜日、午後6時～7時40分）外部講師（途上国の現場の報告）月一回授業（英語）

国際保健政策、システム入門、Child survival、日本の保健システム、ODA および援助の潮流、EPI・感染症根絶対策に学ぶ、アジアのリスク：地球温暖化と感染症 / 生物化学兵器/医療廃棄物/ UN (WHO) の保健システム・政策/新自由主義と国連保健政策・日本の評価、ヘルスセクターリフォーム・SWAPs、Health Policy, Process & Power、学生発表 (innovative health policy)、グリーンレボリューション (学生参加による援助の現実を経験する)

感染症と保健政策

グローバル・ファンド、官民協働、感染症根絶疾患の理論と実際（天然痘、ポリオ、麻疹）、生物化学兵器に対応する公衆衛生、日本の感染症サーベイランス、マラリアコントロール、結核コントロールと PHC/ARI、HIV 対策、栄養政策

研 究これまでの主な業績

- 1) ポリオ根絶後の拡大予防接種事業計画及び麻疹制御に関する研究（国際医療協力研究委託費）
- 2) 多国間協力事業の進捗管理及び評価手法のあり方に関する研究（厚生労働省科学研究費補助金）
- 3) ラオスなど途上国における予防接種の問題に関する研究（文部科学省科学研究費補助金）
- 4) 小児疾患包括的対策のモニタリング評価に関

する研究（国際医療協力研究委託費）

- 5) アジア地域における国際保健政策と医療廃棄物の現状とマネジメントの研究（環境省廃棄物処理等科学研究費補助金）

現在の主な研究テーマ

- 1) 国際保健政策・システム分析（MDGs、統合的小児疾患マネジメント IMCI、ODA/NGOs、グローバリゼーションがもたらす貧困や弱者の健康ダメージ）
- 2) 子どもの健康（予防接種、IMCI、母乳栄養）
- 3) 環境衛生（医療廃棄物と保健政策、安全注射、援助と環境破壊）
- 4) リプロダクティブヘルス、ジェンダー（バイオレンス）
- 5) 感染症（HIV、マラリア、結核）
- 6) 途上国のアレルギー疾患、喘息
- 7) 緊急医療

出版物等

- (1) Ali M, Kuroiwa C. Accurate record keeping in referral hospitals in Pakistan's North West Frontier Province and Punjab: a crucial step needed to improve maternal health. Journal of the Pakistan Medical Association (in press).
- (2) Ozaki, Ali M, Kuroiwa C. Economic burden of diseases and cost benefit analysis of emergency medical service (EMS) system in Rumania. Nihon Hyoka gakkai (in press).
- (3) Phathamavong O, Ali M, Kuroiwa C. Parasitic Infestation and Nutritional Status among Schoolchildren in Vientiane, Lao PDR. Journal of Paediatrics and Child Health (in press).
- (4) Gai R, Huang Y, Xu L, Tang W, Kuroiwa C. Strengthening national public health system on bio-terrorism alert and response. Journal of Pathogen Biology (in press).

- (5) Ali M, Rizwan H, Ayaz Bhatti AM, Kuroiwa C (2007). Women's rights equal women's lives: The case of Pakistan. *Journal of International Health*; 22 (1):35-45.
- (6) Shirayama Y, Phompida S, Kuroiwa C, Miyoshi M, Okumura J, Kobayashi J (2007). Maintenance behavior and long-lasting insecticide-treated nets (LLITNs) previously introduced into Bourapar district, Khammouane province, Lao PDR. *Public Health*; 121(2):122-129.
- (7) Takada S, Oudavong B, Kuroiwa C (2007). The successes and challenges of the IMCI training course in Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 28(1):178-87.
- (8) Phengxay M, Ali M, Yagyu F, Soulivanh P, Kuroiwa C, Ushijima H (2007). Risk factors for protein-energy malnutrition in children under 5 years: Study from Luangprabang Province, Laos. *Pediatric International*; 49(2):260-265.
- (9) Tanimura S and Kuroiwa C, Mizota T (2007). Auxiliary Cartographic Functions in R: North Arrow, Scale Bar, and Label with Leader Arrow. *Journal of Statistical Software*; 19 (Code Snippet 1).
- (10) Kuroiwa C, Odajima H, Oudavong B, Zhang Z, Miyoshi M and Nishima S (2006). Prevalence of asthma, rhinitis, and eczema among children in Vientiane City, Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 37(5):1025-33.
- (11) Ali M, Miyoshi C, Ushijima H (2006). Emergency medical services in Pakistan: A public-private partnership. *Public Health*; 120(1):50-57.
- (12) Shirayama Y, Phompida S, Kuroiwa C (2006). Modern medicine and indigenous health beliefs: malaria control alongside Sadsana-phae (animist belief system) in Laos. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 37(4):622-629.
- (13) Sakisaka K, Wakai S, Kuroiwa C, Cuadra Flores L, Kai I, Hanada K (2006). Nutritional status and associated factors in children aged 0-23 months in Granada, Nicaragua. *Public Health*; 120:400-411.
- (14) Gai R, Huang Y, Han J, Yao Q, Kuroiwa C, Tang W (2006). To avoid potential threat of emerging virus diseases for public health: An etiological review of human-transmissible avian influenza. *Journal of Pathogen Biology*; 1:54-7.
- (15) Gai R, Han J, Huang Y, Yao Q, Qu X, Nakata M, Kokudo N, Sugawara Y, Makuuchi M, Kuroiwa C, Tang W (2006). Avoiding pandemic influenza: Improvements and concerns in China's public health system. *Journal of Health Care and Society*; 16:139-45.
- (16) Aiga H, Kuroiwa C (2006). Quantity and distribution of continuing professional education opportunities among health workers in Ghana. *Journal of Continuing Education in Nursing*; 37(6):270-9.
- (17) Tanimura S, Kuroiwa C, Mizota T (2006). Proposal Symbol Mapping in R. *Journal of Statistics Software*; 15(5):1-7.
- (18) Ali M, Hotta M, Kuroiwa C, Ushijima H (2005). Emergency obstetric care in Pakistan: Potential for reduced maternal mortality through improved basic EmOC facilities, services, and access. *Gynecology & Obstetrics*; 91:105-112.
- (19) Miyoshi M, B Phommasack, Nakamura S, Kuroiwa C (2005). Nutritional status of children in rural Lao PDR: who are the most vulnerable? *European Journal of Clinical Nutrition*; 59:887-890.
- (20) Kuramitsu M, Kuroiwa C, Yoshida H, Miyoshi M, Okurmura J, Shimizu H, Narantuya L, and Bat-Ochir D (2005). Non-polio enterovirus isolation among

- families in Ulaanbaatar and Tov province, Mongolia: prevalence, intrafamilial spread, and risk factors for infection. *Epidemiology and Infection*; 133:1131-1142.
- (21) Hansman G, Kuramitsu M, Yoshida H, Katayama K, Takeda N, Ushijima H, Surenkhand G, Gantulga D, and Kuroiwa C (2005). Viral Gastroenteritis in Mongolian Infants. *Emerging Infectious Disease*; 11(1):180-183.
- (22) Phengxay P, Okumura J, Miyoshi M, Sakisaka K, Phengxay M, Kuroiwa C (2005). Health care waste management in Lao PDR: A case study. *Waste Management & Research*; 23:571-581.
- (23) Kuroiwa C, Suzuki A, Yamaji Y, Miyoshi M (2004). Hidden reality on the introduction of auto-disable syringes in developing countries. *South Asian J Trop Med Public Health*; 35(4):1019-1023.
- (24) Ali M, Shahab S, Ushijima H, de Muynck A (2004). Street children in Pakistan: A situational analysis of social conditions and nutritional status. *Social Science and Medicine*; 59(8): 1707-17.
- (25) Ali M, Ushijima H (2004). Emerging role of the private sector in HIV/AIDS disease prevention in Pakistan. *Tropical Doctor*; 34(3):189-90.
- (26) Ali M, Rizwan H, Ushijima H (2004). Men and reproductive health in rural Pakistan: the case for increased male participation. *European Journal of Contraceptive and Reproductive Health*; 9:260-266.
- (27) Kuroiwa C, Xayyavong P, Vongphrachanh P, Khampapogpane B, Yamanaka M, Nakamura S (2003). Difficulties in measles elimination: prevalence of measles antibodies before and after mass vaccination campaign in Laos. *Vaccine*; 21:479-484.
- (28) Kuroiwa C (2002). Flawed analysis of limited data led to an incorrect conclusion that a measles immunization campaign in the Lao People's Democratic Republic had minimal impact, author reply. *J of Epidemiology*; 12(4):342-343.
- (29) Ali M, Horikoshi Y (2002). Situation analysis of health management information systems in Pakistan. *Pakistan Journal of Medical Research*; 41(2):64-69.
- (30) Kuroiwa C, Vongphrachanh P, Xayyavong P, Southalack K, Hashizume M, Nakamura S (2001). Measles epidemiology and outbreak investigation using IgM test in Laos. *Journal of Epidemiology*; 11(6):255-262.
- (31) Chiba Y, Kuroiwa C (2001). [Collaboration between JICA projects and other projects (e.g. international organizations, local NGOs)]. In: *A Handbook on international health and medical cooperation*. International Medical Center of Japan eds., *International Development Journal*; 40-43.
- (32) Kuroiwa C, Vongphrachanh P, Chosa T, Murakami H, Hashizume M, Wakai S, Tanaka M (2000). Risk of Poliomyelitis importation and re-emergence in Laos. *Lancet*; 356:1487-88.
- (33) Kuroiwa C, Chosa T, Murakami H, Duangmala S, Vongphrachanh P, Saito T, Chiba Y (1999). Polio Surveillance in Lao PDR: A two-year experience of active case search, 1994-1996. *Journal of Tropical Pediatrics*; 45:185-190.
- (34) 黒岩宙司. 2005年パキスタン大地震のレビューおよび調査から—NPOと大学の役割?—. 特定非営利活動法人国際緊急医療・衛生支援機構 講演録; 26-40. 2007
- (35) 黒岩宙司. 国際協力における対等なパートナーシップのあり方: ラオスにおけるポリオ根絶活動を中心としたJICAプロジェクトから. 国際保健医療; 21(2):83-92. 2006
- (36) 木曾正子. 薬剤師分科会を通して見たマラウ

- イの医療事情. 国際保健医療; 21(1);13-17. 2006
- (37) 黒岩宙司. 国際保健医療協力、ラオスの現場から. 小児科臨床; 58 増刊号. 2005 (in press)
- (38) 黒岩宙司. 保健システムの自立発展に向けてラオスにおける垂直的アプローチと包括的アプローチ、ポリオ根絶活動を中心に. 小児感染症免疫; 17 (2), 59:887-890. 2005
- (39) 黒岩宙司. 感染症との戦い. 現代医学は万能ではない. 読売新聞「論点」2004 年 4 月 1 日
- (40) 黒岩宙司. 感染症との国際社会における予防接種「我が国の援助活動」. 小児科診療. 特大号/ワクチンのすべて; 2071-2078. 2004
- (41) 駒澤牧子. 日本の地域保健アプローチから学ぶことー途上国のプライマリ・ヘルスケアの推進にむけて. 国際協力研究; 20(1);17-25. 2004
- (42) 駒澤牧子. 日本の保健医療の経験? 途上国の保健医療改善を考える; 9-45, 205-212, 215-231. 国際協力機構、国際協力総合研修所. 2004
- (43) 黒岩宙司. 日本の保健政策策定におけるプロセス: 国連中心主義より現場の声を. 日本評価学会第 4 回全国大会報告論文集; 118 - 123. 2003
- (44) 黒岩宙司. JICA への期待: AD 注射器支援問題から学ぶこと. 国際開発ジャーナル 国際開発ジャーナル社; 2003 年 2 月
- (45) 帖佐徹、黒岩宙司. ラオス公衆衛生プロジェクト EPI 部門. 国際保健医療協力ハンドブック. 国立国際医療センター; 187-193. 2001.
- (46) 千葉靖男、黒岩宙司. 国際機関や他のプロジェクト、地元 NGO との連携. 国際保健医療協力ハンドブック. 国立国際医療センター. 国際開発ジャーナル社; 40-43. 2001
- (47) 黒岩宙司. 使い捨て注射器: 途上国での環境汚染の危機. 朝日新聞「私の視点」2002 年 10 月 12 日
- (48) 黒岩宙司. ラオスにおけるポリオ根絶活動の進展について. 日本小児科医会誌; 日本小児科医会報 別冊第 19; 71-73. 2000

国際地域保健学

教授

神馬征峰

講師

クリシュナ・ポウデル

助手

安岡潤子、崎坂香屋子

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・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「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究し、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、また国のなかで、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。

誰のために、何のために私たちは学問としての「国際保健学」に携わり、行動としての「国際保健」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

質的向上のための人材育成と研究を行い、臨床にかかわる活動としての国際協力活動を実践することである。2007年度の構成員は、教授1名、講師1名、助手2名、非常勤講師6名、博士課程12名、修士課程16名、研究生6名、客員研究員16名である。

国際協力

主にJICAのプロジェクト支援としてニカラグア、ラオス、カンボジア、タイ、ベトナム、ブラジルとの国際協力活動を実施した。昨年のラオスに引き続き、カンボジアにおいて、現地教育省、保健省、ユネスコやWHOとの協力により、国レベルでの包括的学校保健ポリシーを完成させた。

教 育

教育目標は具体的には以下の3項目にまとめられる。

- 1) 国際協力分野で働こうとする人材の育成
- 2) 国際保健学に寄与しようとする研究者の育成
- 3) 国際保健に関心のある一般学生への教育

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。具体的な内容は、1)

国際保健（学）の歴史と現在、2）ヘルスプロモーション、3）保健経済学、4）研究倫理、5）プロジェクト・マネジメント、6）リプロダクティブ・ヘルスである。

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。また、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

本教室では、発展途上国や欧米の諸研究機関や国際機関、JICA, NGO などと協力して研究を行っている。現在の研究課題の重点はプライマリ・ヘルスケア、ヘルスプロモーション、学校保健、健康と人権（在日外国人の健康問題を含む）、外傷予防、紛争と健康、HIV/AIDS、結核、ハンセン病などである。対象となる国・地域は、東南アジア、南西アジア（バングラデシュ、カンボジア、ネパール、タイ、インドネシアなど）、ニカラグア、ブラジルがあげられる。

出版物等

- (1) Poudyal AK, Jimba M, Silwal RC, Murakami I, Sherchand JB, Wakai S. Targeting newly enrolled low-age school children for the control of the intestinal helminth infection in rural Nepal. *Trop Doct.* 2006; 36: 16-9.
- (2) Okabayashi H, Thongthien P, Singhasvanon P, Waikagul J, Looareesuwan S, Jimba M, Kano S, Kojima S, Takeuchi T, Kobayashi J, Tateno S. Keys to success for a school-based malaria control program in primary schools in Thailand. *Parasitol Int.* 2006; 55: 121-6.
- (3) Nakahara S, Poudel KC, Lopchan M, Ichikawa M, Poudel-Tandukar K, Jimba M, Wakai S. Availability of childcare support and nutritional status of children of non-working and working mothers in urban Nepal. *Am J Hum Biol.* 2006; 18: 169-81.
- (4) Sakisaka K, Wakai S, Kuroiwa C, Cuadra Flores L, Kai I, Mercedes Aragon M, Hanada K. Nutritional status and associated factors in children aged 0-23 months in Granada, Nicaragua. *Public Health.* 2006; 120: 400-11.
- (5) Ichikawa M, Nakahara S, Wakai S. Cross-cultural use of the predetermined scale cutoff points in refugee mental health research. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006; 41: 248-50.
- (6) Hashizume M, Kondo H, Murakami T, Kodama M, Nakahara S, Lucas ME, Wakai S. Use of rapid diagnostic tests for malaria in an emergency situation after the flood disaster in Mozambique. *Public Health.* 2006; 120: 444-7.
- (7) Ichikawa M, Nakahara S, Wakai S. Effect of post-migration detention on mental health among Afghan asylum seekers in Japan. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006; 40: 341-6.
- (8) Jimba M. New professionalism in the 21st century. *Lancet.* 2006; 367: 648-9.
- (9) Uetani M, Jimba M, Kaku T, Ota K, Wakai S. Oral health status of vulnerable groups in a village of the Central Highlands, southern Vietnam. *Int J Dent Hyg.* 2006; 4: 72-6.
- (10) Jimba M, Sakisaka K, Hanada K. Aid for Africa: listen to women leaders. *Lancet.* 2006; 367: 1729.
- (11) Aikawa R, Jimba M, Nguen KC, Zhao Y, Binns CW, Lee MK. Why do adult women in Vietnam take iron tablets? *BMC Public*

- Health. 2006; 6: 144.
- (12) Poudel-Tandukar K, Nakahara S, Ichikawa M, Poudel KC, Wakai S. Relationship between mechanisms and activities at the time of pedestrian injury and activity limitation among school adolescents in Kathmandu, Nepal. *Accid Anal Prev*. 2006; 38: 1058-63.
 - (13) Poudel-Tandukar K, Nakahara S, Ichikawa M, Poudel KC, Joshi AB, Wakai S. Unintentional injuries among school adolescents in Kathmandu, Nepal: a descriptive study. *Public Health*. 2006; 120: 641-9.
 - (14) Silwal RC, Jimba M, Poudyal AK, Poudel KC, Wakai S. Improving immunization services under the armed conflict in rural Nepal. *Public Health*. 2006; 120: 805-8.
 - (15) Poudel KC, Jimba M, Okumura J, Wakai S. Emerging co-infection of HIV and hepatitis B virus in far western Nepal. *Trop Doct*. 2006; 36: 186-7.
 - (16) Poudel KC, Jimba M, Wakai S. AIDS and human rights research. *Trop Doct*. 2006; 36: 191-2.
 - (17) Uetani M, Jimba M, Niimi T, Natsume N, Katsuki T, Xuan le TT, Wakai S. Effects of a long-term volunteer surgical program in a developing country: the case in Vietnam from 1993 to 2003. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006; 43: 616-9.
 - (18) Nakahara S, Ichikawa M, Wakai S. Magazine information on safety belt use for pregnant women and young children. *Accid Anal Prev*. 2007; 39: 356-63.
 - (19) Joshi AB, Banjara MR, Bhatta LR, Rikimaru T, Jimba M. Assessment of IDD problem by estimation of urinary iodine among school children. *Nepal Med Coll J*. 2006; 8: 111-4.
 - (20) Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Jimba M. HIV/AIDS vulnerability of Nepali migrants to India: whose concern? *Lancet*. 2006; 368: 1648.
 - (21) Jayatilleke A, Poudel KC, Jimba M. Intimate-partner violence. *Lancet*. 2006; 368: 1765.
 - (22) Kobayashi J, Jimba M, Okabayashi H, Singhasivanon P, Waikagul J. Beyond deworming: the promotion of school-health-based interventions by Japan. *Trends Parasitol*. 2007; 23: 25-9.
 - (23) Poudel KC, Jimba M, Poudel-Tandukar K, Wakai S. Reaching hard-to-reach migrants by letters: an HIV/AIDS awareness programme in Nepal. *Health Place*. 2007; 13: 173-8.
 - (24) Iriyama S, Nakahara S, Jimba M, Ichikawa M, Wakai S. AIDS health beliefs and intention for sexual abstinence among male adolescent students in Kathmandu, Nepal: a test of perceived severity and susceptibility. *Public Health*. 2007; 121: 64-72.
 - (25) Fujiya R, Jimba M, Giacaman R, Nakahara S, Ichikawa M, Wakai S. The influence of economic factors on the location of birth among Palestinian women in Bethlehem during the second Palestinian uprising. *Trop Doct*. 2007; 37: 13-7.
 - (26) Kanamori S, Jimba M. Compensation for avian influenza cleanup. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 341-2.
 - (27) Nomura Y, Poudel KC, Jimba M. Hard-to-reach populations in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007; 38: 325-7.
 - (28) Jimba M, Aitken IW, Joshi AB, Ohashi T, Poudyal AK, Wakai S. A challenge for monitoring iodine deficiency disorders in rural Nepal. *Trop Doct*. 2007; 37: 106-7.
 - (29) Singh S, Sharma SP, Mills E, Poudel KC, Jimba M. Conflict induced internal

-
- displacement in Nepal. *Med Confl Surviv.* 2007; 23:103-10.
- (30) Aikawa R, Jimba M, Nguen KC, Binns CW. Prenatal iron supplementation in rural Vietnam. *Eur J Clin Nutr.* (In press)
- (31) Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Yasuoka J, Jimba M. HIV superinfection: another reason to avoid serosorting practice. *Lancet* (In press).
- (32) Poudel-Tandukar K, Nakahara S, Ichikawa M, Poudel KC, Jimba M. Risk perception, road behavior and pedestrian injury among adolescent students in Kathmandu, Nepal. *Inj Prev.* (In press).

人類遺伝学

教授

徳永勝士

助教授

土屋尚之（2006年10月筑波大学へ転出）

助手

大橋 順、宮寺浩子

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

沿革と組織の概要

人類遺伝学分野は平成4年に新設された。平成18年度の構成員は、教授（徳永勝士）、助教授（土屋尚之）、助手（大橋 順、宮寺浩子）、大学院生17、研究員・研究生6、実験・事務補佐員9名のほか、本学あるいは他大学の臨床各科の医員を3名程度研究のため受け入れている。

教 育

大学院生の教育としては、人類遺伝学において重要な英文論文抄読会あるいは英文教科書の輪読を英語で行う（人類遺伝学特論Ⅰ、Ⅱ）。

学部学生の教育としては、医学科M0の学生への人類遺伝学の講義のほか、M4の学生への社会医学コースの一部を分担する。健康科学・看護学科では、人類遺伝学Ⅰ（必修）において、人類遺伝学全般を概括する基礎的講義を行い、人類遺伝学Ⅱ（選択）において、より深く、先端的内容を含んだ、各論的講義を行っている。

研 究

1) ゲノム解析のアプローチを用いた、リウマチ性疾患・免疫関連疾患の病因・病態の解明

関節リウマチ、全身性エリテマトーデスに代表

されるリウマチ性疾患は、その本質的な病因や治療法が未解明の、比較的有病率の高い疾患群であり、それらの解明は、現在の医学の大きな課題の一つである。

当教室では、ヒトゲノム計画の進展とともに、めざましい発展を見せているゲノム解析のアプローチから、これらの疾患の解明を目指して、研究を続けている。

まず、これまでに、多数の免疫系機能遺伝子を候補遺伝子と設定し、そのゲノムDNAの系統的多型スクリーニングと、疾患との関連解析を施行してきた。この結果、解析したほとんどの遺伝子に新たな多型を検出し、うち、*TNFR2*(*TNFRSF1B*)、*Fcγ*受容体IIb(*FCGR2B*)、*CD72*多型と全身性エリテマトーデス、*CD19*多型と全身性エリテマトーデスおよび強皮症、*LILRB1*と関節リウマチ、*KIR*と顕微鏡的多発血管炎などの関連を新たに報告した。

また、上記遺伝子の多型を含め、機能的変化が予想される、あるいは、興味を持たれる多型につき、細胞レベル、蛋白レベル、mRNAレベルにおいて、多型との関連を検討している。

また、ゲノム研究のもう一方の柱である遺伝子発現解析を利用して、病変組織における遺伝子発

現プロファイリングを施行し、発現の有意な変化が見られ、病態上興味深いと考えられる遺伝子につき、細胞レベルにおける遺伝子産物の機能解析を施行している。たとえば、遺伝子発現解析により、関節リウマチ滑膜組織中の血管内皮細胞に発現上昇を観察した Id (inhibitor of differentiation/DNA binding)が VEGF 誘導性血管新生に必須の因子であり、関節リウマチや腫瘍の分子標的となることを見出した。

2) 睡眠リズム障害感受性遺伝因子の探索

睡眠リズム障害は、患者の社会生活活動に大きな支障をきたすばかりでなく、一般社会においても産業事故や交通事故の原因と成りえる無視できない疾患である。睡眠リズム障害の発症メカニズムは複雑で、環境因子と遺伝因子が互いに関与し合って発病すると考えられている。当教室では、代表的な過眠症であるナルコレプシーなどを対象として発症関連遺伝因子の単離・同定を目指している。本年は、ナルコレプシーについて世界に先駆けてゲノムワイド関連分析の成果を報告した。現在引き続いて、検出された候補領域の絞り込みを実施している。これらの遺伝因子から得られる情報は、複雑な睡眠リズム障害の発病メカニズムの解明に貢献するばかりでなく、これらの疾患の早期予防、新たな治療法の開発にも貢献できると考えられる。

3) アジア・オセアニア集団におけるゲノム多様性解析

国内外の他施設と共同し、日本の地域集団を含めたアジア系集団やオセアニア系集団（ソロモン諸島、トンガ、パプアニューギニアなど）における HLA 遺伝子および ABO 式血液型遺伝子などの多型マーカー解析を行っている。また、マラリア感受性・抵抗性と関連する遺伝子変異を同定すべく、タイ人マラリア患者を対象に、免疫関連遺

伝子を中心に多型解析を行っている。これらの解析により、アジア・オセアニア集団の形成過程および生体防御系遺伝子からみた微生物環境への遺伝的適応の研究をしている。

4) タンパク質相互作用解析法の構築

ゲノム解析により得られている疾患感受性遺伝子多型の機能変化を明らかにする目的で、蛍光相関分光法を用いたタンパク質相互作用解析法の構築を行っている。蛍光相関分光法は、解析対象となる分子を蛍光標識し、そのブラウン運動の速度変化の測定により、溶液中での分子間相互作用を検出する方法である。多因子疾患は、複数の原因遺伝子の機能変化の蓄積によって発症に到ることから、個々の感受性遺伝子の多型による機能変化は比較的微小であると予測される。本方法による相互作用解析により、既知の生化学的手法では検出が困難である多因子性疾患感受性遺伝子多型の機能変化を明らかにし、ゲノム解析から得られた知見を個々の疾患における病因の解明、治療法の開発へ発展させることを目指している。

5) 各種複合疾患の遺伝要因の探索

単一塩基多型 (SNP) を解析するための独自のマルチプレックス解析技術を開発するとともに、先端的な大規模ゲノム・遺伝子多型システムを確立した。これを用いて、糖尿病、高血圧などの生活習慣病、パニック障害などの精神疾患といった各種の複合疾患（多因子疾患）に関する多施設共同研究グループに参加し、大規模ゲノム多型解析を担当している。

出版物等

- (1) Li S-L, Yamamoto T, Yoshimoto T, Uchihi R, Mizutani M, Kurimoto Y, Tokunaga K, Jin F, Katsumata Y, and Saitou N: Phylogenetic relationship of the populations within and around Japan

- using 105 short tandem repeat polymorphic loci. *Hum. Genet.* 118(6): 695-707, 2006.
- (2) Xinh PT, Vu HA, Nghia H, Binh NT, Be TV, Binh TV, Tokunaga K, and Sato Y: Coexistence of Philadelphia chromosome positive cells with and without der(9) deletion in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 164(2): 122-127, 2006.
 - (3) Shi L, Xu SB, Ohashi J, Sun H, Yu JK, Huang XQ, Tao YF, Yu L, Horai S, Chu JY, and Tokunaga K: HLA-A, B and DRB1 alleles and haplotypes in Naxi and Han populations in southwestern China (Yunnan province). *Tissue Antigens* 67(1): 38-44, 2006.
 - (4) Yoshiura K, Kinoshita A, Ishida T, Ninokata A, Ishikawa T, Kaname T, Bannai M, Tokunaga K, Sonoda S, Komaki R, Ihara M, Saenko V, Alipov G, Sekine I, Komatsu K, Takahashi H, Nakashima M, Sosonkina N, Mapendano C, Ghandami M, Nomura M, Liang DS, Miwa N, Kim DK, Garidkhuu A, Natsume N, Ohta T, Tomita H, Kaneko A, Kikuchi M, Russomando G, Hirayama K, Ishibashi M, Takahashi A, Saitou N, Murray J, Saito S, Nakamura Y, and Niikawa N: A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. *Nature Genet.* 38(3): 324-330, 2006.
 - (5) Doi K, Noiri E, Nakao A, Fujita T, Kobayashi S, Tokunaga K: Functional polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene are associated with development of end-stage renal disease in males. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17(3): 823-830, 2006.
 - (6) Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, and Tokunaga K: Association of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genotypes with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 54(3): 992-997, 2006.
 - (7) Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Sakurai D, Tsuchiya N, Saito S, Takegami K, Tsuchiya T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Yoneyama S, Yamada J, Tokunaga K, Takahashi K, and Nagawa H: Effects of down-regulating the Id genes in human colorectal cancer cells on early steps of haematogenous metastasis. *Eur. J. Cancer* 42(5): 668-673, 2006.
 - (8) Doi K, Noiri E, Fujita T, and Tokunaga K: No-association of VEGF genetic polymorphisms in promoter - 5' UTR with end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21(4): 1124-1125, 2006.
 - (9) Hirayasu K, Ohashi J, Kashiwaase K, Takanashi M, Satake M, Tokunaga K, and Yabe T*: Long-term persistence of both functional alleles at the leukocyte immunoglobulin-like receptor A3(LILRA3) locus suggests balancing selection. *Hum. Genet.* 119(4): 436-443, 2006.
 - (10) Horikoshi M, Hara K, Ohashi J, Miyake K, Tokunaga K, Ito C, Kasuga M, Nagai R, and Kadowaki T: A polymorphism in the AMPK α 2 subunit gene is associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 55(4): 919-923, 2006.
 - (11) Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Ito C, Noda M, Ohashi J, Froguel P, Tokunaga K, Tobe K, Nagai R, Kadowaki T: Hepatocyte nuclear factor-4 α P2 promoter haplotypes are associated with type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 55(5): 1260-1264, 2006.
 - (12) Sato-Takeda M, Takasaki I, Takeda K, Sasaki A, Andoh T, Nojima H, Shiraki K, Kuraishi Y, Hanaoka K, Tokunaga K, and Yabe T: Major histocompatibility complex haplotype is associated with postherpetic pain in mice. *Anesthesiology* 104(5): 992-997, 2006.

- 1063-1069, 2006.
- (13) Noguchi E, Ohtsuki Y, Tokunaga K, Yamaoka-Sageshima M, Ichikawa K, Aoki T, Shibasaki M, and Arinami T*: ADAM33 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in a Japanese population. *Clin Exp Allergy*. 36(5): 602-608, 2006.
 - (14) Ohashi J, Naka I, Kimura R, Tokunaga K, Yamauchi T, Natsuhara K, Furusawa T, Yamamoto R, Nakazawa M, Ishida T, and Ohtsuka R: Polymorphisms in the ABO blood group gene in three populations in the New Georgia group of the Solomon Islands. *J. Hum. Genet.* 51(5): 407-411, 2006.
 - (15) Ohnishi Y, Tokunaga K, Kaneko K, and Hohjoh H: Assessment of allele-specific gene silencing by RNA interference with mutant and wide-type reporter alleles. *J RNAi Gene Silencing* 2(1): 154-160, 2006.
 - (16) Xinh PT, Vu HA, Van Man H, Tri NK, Binh NT, Nghia H, Trong PQ, Van Binh T, Van Be T, Tokunaga K, Sato Y: Unique secondary chromosomal abnormalities are frequently found in the chronic phase of chronic myeloid leukemia in southern Vietnam. *Cancer Genet Cytogenet.* 168(1): 59-68, 2006.
 - (17) Shiina T, Ota M, Shimizu S, Katsuyama Y, Hashimoto N, Takasu M, Anzai T, Kulski J, Kikkawa E, Naruse T, Kimura N, Yanagiya K, Watanabe A, Hosomichi K, Kohara S, Iwamoto C, Umehara K, Meyer A, Wanner V, Sano K, Macquin C, Ikeo K, Tokunaga K, Gojobori T, Inoko H, and Bahram S: Rapid evolution of MHC class I genes in primates generates new disease alleles in man via Hitchhiking diversity. *Genetics* 173(3): 1555-1570, 2006.
 - (18) Vu HA, Xinh PT, Masuda M, Motoji T, Toyoda A, Sakaki Y, Tokunaga K, and Sato Y: FLT3 is fused to ETV6 in a myeloproliferative disorder with hypereosinophilia and a t(12;13)(p13;q12) translocation. *Leukemia*. 20(8): 1414-1421, 2006.
 - (19) Kawashima M, Tamiya G, Oka A, Hohjoh H, Juji T, Ebisawa T, Honda Y, Inoko H, and Tokunaga K: Genome-wide association analysis of human narcolepsy and a new resistance gene. *Am. J. Hum. Genet.* 79(2): 252-263, 2006.
 - (20) Ohashi J, Naka I, Tokunaga K, Inaoka T, Ataka Y, Nakazawa M, Matsumura Y, and Ohtsuka R: Mitochondrial DNA variation suggests extensive gene flow from Polynesian ancestors to indigenous Melanesians in the northwestern Bismarck. *Am. J. Phys. Anthropol.* 130(4): 551-556, 2006.
 - (21) Dechkum N, Hananantachai H, Patarapotikul J, Ohashi J, Krudsood S, Looareesuwan S, and Tokunaga K: Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) gene polymorphism Is not associated with severe and cerebral Malaria in Thailand. *Jpn. J. Infect. Dis.* 59(4): 239-244, 2006.
 - (22) Tochigi M, Zhang X, Ohashi J, Hibino H, Otowa T, Rogers M, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Tokunaga K, and Sasaki T: Association study of the dysbindin (DTNBP1) gene in schizophrenia from the Japanese population. *Neurosci. Res.* 56(2): 154-158, 2006.
 - (23) Ohashi J, Naka I, Toyoda A, Takasu M, Tokunaga K, Ishida T, Sakaki Y, and Hohjoh H: Estimation of the species-specific mutation rates of the DRB1 locus in human and chimpanzee. *Tissue Antigens* 68(5): 427-431, 2006.
 - (24) Nakajima F, Tokunaga K, and Nakatsuji N: HLA matching estimations in a hypothetical bank of human embryonic

stem cell lines in the Japanese population for use in cell transplantation therapy. *Stem Cells* 25(4): 983-985, 2006.

- (25) Ohashi J, Naka I, Kimura R, Tokunaga K, Nakazawa M, Ataka Y, Ohtsuka R, Inaoka T, and Matsumura Y: HLA-DRB1 polymorphism on Ha'ano Island of the Kingdom of Tonga. *Anthrop. Sci.* 114(3): 193-198, 2006.

発達医科学

教授

水口 雅

助教授

助手

織田正昭、沖津祥子

ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と組織の概要

旧母子保健学講座は 1966 年に設立され、わが国で最初に発足した講座であった。大学院化に伴い発達医科学と名称を変更した。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。1998 年発達医科学分野となり、さらに関連領域が広まった。実験系では神経、感染・免疫、ホルモン、代謝など、調査系では発達、母子、保健などに関する幅広い研究である。2007 年に教授を含めスタッフが大幅に入れ替わり、今後は発達障害の研究に重点を移してゆく。

現在の構成員は、教授 1、准教授 1、助教 2、事務補佐員（非常勤）1、非常勤講師 11、客員研究員 8、大学院生 18（うち外国人留学生 12 名）、研究生 3 名である。

学部の講義、大学院生への講義のほか、研究グループごとの会合、外部の研究者・学内の他の教室等との交流を深めるための会合を行なっている。外国の研究者を招待し東京医学会との共催でのセミナー・集会も行なっている。

海外との共同研究を、米国、ドイツ、中華人民共和国、タイ、ベトナム、マレーシア、バングラデシュ、韓国、台湾、パキスタン、スリランカ、

極東ロシアなどに行っており、人事交流も盛んである。世界の母子および家族の健康を向上させるため、そして人間の生活と環境の調和のために研究をするとともに人材の養成を目的とする。

教 育

医学部健康科学・看護学科学生に対する講義として（1）人間発達学、（2）微生物・医動物学、（3）母子疾病論、（4）免疫学、（5）母子保健学、（6）学校保健・看護を担当している。さらに、（7）国際保健学の一部を受け持っている。実習は保健学実験・検査法実習のうち、血液検査一般・感染症学（細菌学・ウイルス学）・免疫学の分野を担当し、学内外の母子疾病論実習が加わる。医学科の講義や実習も受持つ。さらに、健康科学・看護学科の卒論生に対して卒論指導を行なっている。

大学院に関しては、国際保健学専攻修士課程の 1 年生を中心に、発達医科学特論（Ⅰ）（Ⅱ）を通年にわたり開講している。さらに、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、代謝、感染症、免疫、ホルモン等を、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) 発達期脳障害に関する研究。とくに結節性硬化症における神経細胞の分化異常・サイズ調節異常の分子病理学的研究
- (2) 神経細胞移動を制御する分子（doublecortin、cdk5 など）の機能と相互作用に関する分子細胞生物学的、遺伝学的手法およびポストゲノミックアプローチによる研究
- (3) 周生期脳障害における炎症、細胞死と可塑性の研究
- (4) 急性脳症の臨床病理学的研究。とくに急性壊死性脳症、けいれん重積型急性脳症の病因解明と治療の開発
- (5) 先天代謝異常症（ペルオキシソーム病）、神経変性疾患（脊髄性筋萎縮症）の分子生物学的、生化学的研究。
- (6) 栄養（母乳栄養など）と発育、乳幼児のケアに関する調査研究
- (7) 感染症の分子疫学的研究、例えば HIV の遺伝子変異、薬剤耐性、下痢症ウイルス（ロタウイルス、アデノウイルス、ノロウイルス、サポウイルス、アストロウイルス）肝炎ウイルスの分子疫学
- (8) 成人病胎児期発症のフィールド調査。その分子機序のエピジェネティクスの視点からの解析
- (9) 百日咳菌菌体成分を用いた免疫応答の調節に関する研究—ワクチンの改良、副反応の機序解明
- (10) 都市型住居環境（高層高密度居住環境など）
- (11) 学校保健教育の活性化に関する研究
- (12) 国内外の少数民族の母子の健康に関する研究

- (13) 児童・生徒および海外在住母子のメンタルヘルスに関する研究

出版物等

- (1) Ali M, Miyoshi C, Ushijima H. Emergency medical services in Islamabad, Pakistan: a public-private partnership. *Public Health* 2006;120(1):50-7.
- (2) Huy TT, Ushijima H, Sata T, Abe K. Genome characterization of HBV genotype E in Bolivia: genotype F subgenotypes correlate with geographic distribution and T(1858) variant. *Arch Virol* 2006;151(3):589-97.
- (3) Huy TT, Ishikawa K, Ampofo W, Izumi T, Nakajima A, Ansah J, Tetteh JO, Nii-Trebi N, Aidoo S, Ofori-adjei D, Sata T, Ushijima H, Abe K. Characteristics of hepatitis B virus in Ghana: full length genome sequences indicate the endemicity of genotype E in West Africa. *J Med Virol* 2006;78(2):178-84.
- (4) Yoshinaga M, Phan TG, Nguyen TA, Yan H, Yagyu F, Okitsu S, Muller WEG, Ushijima H. Changing distribution of group A rotavirus G-types and genetic analysis of G9 circulating in Japan. *Arch Virol* 2006;151(1):183-92.
- (5) Khamrin P, Peeracome S, Wongsawasdi L, Tonusin S, Sornchai P, Maneerat Y, Khamwan C, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima U, Maneekarn N. Emergence of human G9 rotavirus with an exceptionally high frequency in children admitted to hospital with diarrhea in Chiang Mai, Thailand. *J Med Virol* 2006;78(2): 273-80.
- (6) Imura M, Misao H, Ushijima H. The psychological effects of aromatherapy-massage in healthy postpartum mothers. *J Midwifery Womens Health* 2006;51(2):e21-7.
- (7) Muller WE, Ushijima H, Batel R, Krasko A, Borejko A, Meller IM, Schroder HC. Novel mechanism for the radiation-induced

- bystander effect: Nitric oxide and ethylene determine the response in sponge cells. *Mutat Res* 2006;597(1-2):62-72.
- (8) Kawata K, Li Y, Liu H, Zhang XQ, Ushijima H. Specific factor for prenatal lead exposure in the border area of China. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:377-83.
- (9) Phan TG, Kuroiwa T, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Yamamoto A, Sugita K, Nishimura T, Yagyu F, Okitsu S, Müller WEG, Maneekarn N, Ushijima H. Changing Distribution of Norovirus Genotypes and Genetic Characterization of Recombinant GIIb among Infants and Children with Diarrhea in Japan. *J Med Virol*. 2006;78(7): 971-8.
- (10) Phan TG, Yagyu F, Kozlov V, Kozlov A, Okitsu S, Müller WEG, Ushijima H. Viral gastroenteritis and Genetic Characterization of Recombinant Norovirus among Infants and Children with Diarrhea in Eastern Russia. *Clin Lab* 2006;52 (5-6):247-53.
- (11) Phan TG, Yan H, Li Y, Okitsu S, Müller WEG, Ushijima H. Novel Recombinant Norovirus in China. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):857-8.
- (12) Phan TG, Okitsu S, Müller WEG, Kohno H, Ushijima H. Identification of Novel Recombinant Sapovirus in Japan. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):865-7.
- (13) Schroder HC, Boreiko A, Koizhev M, Tahir MN, Tremel W, Eckert C, Ushijima H, Muller IM, Meller WE. Co-expression and functional interaction of silicatein with galectin: Matrix-guided formation of siliceous spicules in the marine demosponge *Suberites domuncula*. *J Bio Chem* 2006;281(17):12001-9.
- (14) Khamrin P, Maneekarn N, Peerakome S, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Molecular characterization of a rare G3P[3] human rotavirus reassortant strain reveals an evidence for human-animals multiple interspecies transmissions. *J Med Virol* 2006;78(7):986-94.
- (15) Phan TG, Trinh OD, Yagyu F, Sugita K, Okitsu S, Muller WEG, Ushijima H. Outbreak of sapovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Osaka City, Japan during during 2004-2005. *J Med Virol* 2006;78(6):839-46.
- (16) Schroeder HC, Breter HJ, Fattorusso E, Ushijima H, Wiens M, Steffen R, Batel R, Mueller WEG. Okadaic acid, an apoptogenic toxin for symbiotic/parasitic toxic Annelids in the Demosponge *Suberites domuncula*. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:4907-16.
- (17) Okame M, Akihara S, Hansman G, hainan Y, Thien Tuan Tran H, Phan TG, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Existence of multiple genotypes associated with acute gastroenteritis during 6-year survey of norovirus infection in Japan. *J Med Virol* 2006;78(10):1318-24.
- (18) Phan TG, Shimizu H, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Human adenovirus type 1 related to feline adenovirus: evidence of interspecies transmission. *Clin Lab* 2006;52 (9-10):515-8.
- (19) Phan TG, Takanashi S, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Sugita K, Nishimura T, Yamamoto A, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Detection and genetic characterization of norovirus strains circulating among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2004-2005. *Clin Lab* 2006;52 (9-10):519-25.
- (20) Phan TG, Yan H, Khamrin P, Quang T, Dey SK, Yagyu F, Okitsu S, Mueller WEG, Ushijima H. Novel intragenotype recombination in sapovirus. *Clin Lab*

- 2006;52(7-8):363-6.
- (21) Okitsu-Negishi S, Okame M, Shimizu Y, Phan TG, Tomaru T, Kamijo S, Sato T, Yagyu F, Mueller WEG, Ushijima H. Detection of norovirus antigens from recombinant virus-like particles and stool samples by a commercial norovirus enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3784-6.
- (22) Ozeki N, Ushijima H, Knowles A, Asada Y. Analyses of transcultural stress factors and the mental well-being of female foreign residents in Japan. *J Jpn Soc Psychosom Obstet Gynecol* 2006;11(2):141-51.
- (23) Maneekarn N, Khamrin P, Chan-it W, Peerakome S, Sukchai S, Pringprao K, Ushijima H. Detection of rare G3P[19] porcine rotavirus strains in Chiang Mai, Thailand provides evidence for the origin of VP4 genes of Mc323 and Mc345 human rotaviruses. *J Clin Microbiol* 2006;44:4113-4119.
- (24) Fukuoka H, Tsukamoto H. Maternal nutrition including fetal imprinting for future health and disease. *J Korean Nutr* 2006;34(Suppl 1):19-20.
- (25) Tsukamoto H, Fukuoka H, Inoue K, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H. Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A controversial factor in reducing perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Boil* 2006 Epub ahead of print.
- (26) Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N. Maternal weight gain ranges for optimal fetal growth in Japanese women. *Int J Gynecol Obstet* 2006;92:272-8.
- (27) Kim CS, Park DH, Fukioka H. Observation of bone metabolic turnover in the rats after prolonged swimming training. *Contemporary Issues in the Pacific Rim* 2006;1(2):75-82.
- (28) Ogawa T, Furochi H, Mameoka M, Hirasaka K, Onishi Y, Suzue N, Oarada , Akamatsu M, Akima H, Fukunaga T, Kishi K, Yasui N, Ishidoh K, Fukuoka H, Nikawa T. Ubiquitin ligase gene expression in healthy volunteers with 20-day bedrest. human muscle ubiquitin ligase expression. *Muscle Nerve* 2006;34(4):463-9.
- (29) Oda, M. Maternal transmission of infection and immunity to infants. *Health Sci* 2006;48:876-81.
- (30) Oda, M. Effects of super high-rise living on child health. *Architect Urban Planning* 2006;344:10-3.
- (31) Oda, M. Natural environment in my childhood. *J Assoc Child Envir* 2006;2:27-9.

人類生態学

教授

渡辺知保

助教授

梅崎昌裕

助手

山内太郎、清水 華

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

沿革と組織の概要

2006 年度は、教授渡辺、助教授梅崎、助手山内、助手清水の体制で教室運営をおこなった。2007 年 3 月末現在、上記の教員以外に、特任助教 1 名（蔣 宏偉）、秘書 2 名、大学院博士課程 2 名（内、外国人 1）、修士課程 5 名（同 1）、大学院研究生 1 名、客員研究員 3 名が在籍している。また、学部・大学院あわせて 9 名の非常勤講師がいる。

教 育

大学院においては、国際保健学専攻の一領域として、「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・環境について講義を行い、「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の様子を、主として外部から招いた非常勤講師が紹介する形式で講義を行った。大学院レベルでの教育は、国際保健学と人類生態学の相対的な位置づけが明らかになるように工夫しつつ、人類生態学分野で取り組んでいる課題を紹介し、本領域のアプローチの特色が理解されることを目的とした。大学院レベルの教育は、英語で実施している。

学部においては健康科学・看護学科において、

「人類生態学」（必修）、「環境保健学」・「人口学」・「国際保健学」（選択）を担当した。また、当分や分野が責任担当するが、講義の全てあるいは大半を非常勤講師が担当している科目として「薬理・毒性学」・「生理学」・「解剖学」（必修）、「環境工学・人間工学」（選択）を実施した。学部教育では、今日の人口・食糧・環境など人類全体・地球規模で起こっている諸問題の重要性について、日本・アジア太平洋地域において様々な集団が直面している生存・健康問題との関連、あるいは人間活動と化学物質汚染という視点から解説した。

そのほかには、医学科公衆衛生実習、東京大学日本・アジアに関する教育研究ネットワーク（ANSET）の日本・アジア学講座の開講ならびに協力をおこなった。

研 究

人類生態学では、環境保健学的な課題、ヒト個体群生態学的な課題、あるいはその両方にまたがる課題を扱い、目的に応じてフィールドワークと実験を行っている。フィールドでは、アジア・オセアニアを主とした地域を対象に、生業の変容にともなう化学物質の流入とその生体影響を評価

することを目的とした研究をおこなった。実験では、胎生期における重金属などへの曝露が生体に及ぼす影響について、これを修飾する要因に着目して解析した。平成18年度に実施された、あるいは引き続き継続中の主要なプロジェクトは以下の通り。

1. 周生期における化学物質の発達神経毒性：

現代の人類は産業社会であるか否かにかかわらず、極めて多種の化学物質を生活に使用し、これらの化学物質に曝露されている。こうした化学物質は、現代の人間にとって重要な環境要因となっている。化学物質に対する感受性が高い場合が多いとされる周生期の曝露が、出生後に及ぼす影響に着目した研究を行った。複数の国内研究機関との共同研究により、微量曝露が現在のわが国でも問題となっている重金属(水銀・カドミウム)、ならびにいわゆる内分泌かく乱化学物質に焦点をあて、行動機能から遺伝子発現まで、個体あるいは細胞を用いて、多層的に影響を検索する実験的研究を実施し、メタロチオネインによる発達毒性の修飾、微量カドミウムによる発達神経毒性発現の可能性を示した。また、フィールド調査で得られた知見に基づき、砒素と必須微量栄養素(セレン)欠乏との周生期における相互作用を検討し、甲状腺ホルモン環境への影響、体内動態における両者の相互作用を報告した。

2. 生業転換にともなう化学物質の使用とその生体影響評価：

中国をはじめとするアジア諸国の農村部では、在来農耕から換金作物栽培への転換が急速かつ広範に進行している。こうした農村の市場経済化は、農薬や食品添加物など化学物質の地域生態系へ放出・蓄積という側面をともない、農村部に居住する住民の健康・生存の持続性に影響することが懸念されている。

本研究課題は、プロジェクトメンバーがこれまで調査経験を有するアジア地域の6カ国(バングラデシュ、インドネシア、中国<海南省/雲南省>、ベトナム、パプアニューギニア、ネパール)の約30村落を対象に、生業転換を引き起こす要因(例えば、農業・環境政策)、生業転換の程度、その環境影響(特に化学物質の蓄積と健康リスク)を記述的に整理し、さらには統計解析による生業転換の要因分析を通して、アジア地域において進行する生業転換と化学環境転換との相互関連性を明らかにすることを目的とした。化学物質の探索的定量には、熊本県立大学の有菌幸司教授が稼働させている約500種類の化合物を同時に定量できるシステムを応用した。

3. 開発と生業、生業転換と適応：

アジア・太平洋地域の多くの国では、経済発展・資源獲得・観光など多様な目的のもとに開発事業が実施され、これにともなって住民の生業・資源・生態系は大きな外力を受けて変化を起こし、住民の生活・栄養あるいは健康の状態、疾病構造などを変えつつある。このような開発と住民の生活との関連について、中国ならびにソロモン諸島において調査を行なった。中国では生業転換が実際に起こるプロセスを世帯レベルの違いに焦点をあて、世帯レベルでの適応戦略の決定要因の同定を試みた。なお、生業転換と土地利用の関連を解析するため、GIS(地理情報システム)/GPSを応用した。

4. 発展途上国における栄養・成長・身体活動に関する研究：

バングラデシュ農村部において、食物摂取、栄養状態ならびに活動状態の性差について検討し、食物摂取に関して、女性が男性に比較して不利な状況にあることを示した。

インドネシア農村部において思春期前の栄養

状態と出生時の諸要因との関係について解析した。また、肥満の率が高いトンガにおいて、思春期女子の身体計測を行い、肥満に寄与する要因を検討した。

5. 発展途上国における水・大気環境と健康の問題：

アジア・ラテンアメリカ諸国を中心に多くの途上国では、飲料水として用いる地下水の汚染が問題となっている。これまでバングラデシュで起こった大規模な砒素による地下水汚染の健康影響について調査を行ってきたが、同じ水系にあるネパールで調査を実施、国外の共同研究者の協力を得て、特に栄養状態との関連について検討を行った。バングラデシュの調査で示された性差を確認するとともに、低栄養状態と砒素毒性とが相互に増悪しあうという関係を見出した。

インドネシアでは、水質、特に農薬・金属・生活排水のもたらす複合的汚染が健康に及ぼす影響についての調査に着手した。その背景となる水質調査を海外の研究機関と共同で実施し、実態を報告した。

水質問題とともに大気汚染の問題もアジアの都市部では深刻である。インドネシア都市部における鉛汚染の実態について調査を行い、鉄栄養が鉛の体内負荷の修飾要因になる可能性を示した。

出版物等

- (1) Andoh, S.Y., Umezaki, M., Nakamura, K., Kizuki, M. and Takano, T. (2006) Correlation between indebtedness, HIV/AIDS, and political status and mortalities in African countries. *Public Health*, 120: 624-633.
- (2) Beekley, M.D., Abe, T., Kondo, M., Midorikawa, T. and Yamauchi, T. (2006) Comparison of maximum aerobic capacity and body composition of elite Sumo wrestlers to elite athletes in combat and other sports. *Journal of Sports Science & Medicine, Supple*: 13-20.
- (3) Dewanti L, Watanabe C, Sulistiawati, Ohtsuka R. (2006) Unexpected changes in blood pressure and hematological parameters among fasting and nonfasting workers during Ramadan in Indonesia. *European Journal of Clinical Nutrition*.
- (4) Jiang, H.W., Umezaki, M., and Ohtsuka, R. (2006) Inter-household variation in acceptance of cash cropping and its effects on labor and dietary patterns: a study in a Li hamlet in Hainan Island, China. *Anthropological Science*, 114(2): 165-173.
- (5) Maharjan M, Shrestha RR, Ahmad SA, Watanabe C, Ohtsuka R. (2006) Prevalence of arsenicosis in terai, Nepal. *J Health Popul Nutr*. 24:246-52.
- (6) Mori, K., Yoshida, K., Hoshikawa, S., Ito, S., Yoshida, M., Satoh, M., Watanabe, C. (2006) Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates. *Toxicology*, 228: 77-84.
- (7) Mori, K., Yoshida, K., Tani, J.I., Hoshikawa, S., Ito, S., Watanabe, C. (2006) Methylmercury inhibits type II 5'-deiodinase activity in NB41A3 neuroblastoma cells. *Toxicology Letters*, 161: 96-101.
- (8) Ohashi, J., Naka, I., Kimura, R., Tokunaga, K., Yamauchi, T., Natsuhara, K., Furusawa, T., Yamamoto, R., Nakazawa, M., Ishida, T., Ohtsuka, R. (2006) Polymorphisms in the ABO blood group gene in three populations in New Georgia Islands, Solomon Islands. *Journal of Human Genetics*, 51(5): 407-411.
- (9) Sudo, N., Sekiyama, M., Maharjan, M. and Ohtsuka, R. (2006) Gender differences in dietary intake among adults of Hindu communities in lowland Nepal: assessment of portion sizes and food consumption frequencies. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60: 469-477.
- (10) Takeuchi, S., Li, Y., He, Y., Zhou, H., Moji, K.,

-
- Ohtsuka, R. and Watanabe, C. (2006) Behaviors associated with water contact and *Schistosoma japonicum* infection in a rural village, the Dongting Lake region, China. *Tropical Medicine and Health*, 34(3):117-123.
- (11) Walker, R., Hill, K., Gurven, M., Migliano, A., Chagnon, N., Djurovic, G., Hames, R., Hurtado, A.M., Oliver, W.J., De, Souza, R., Valeggia, C., Yamauchi, T. (2006) Growth rates, developmental markers, and life histories in 21 small-scale societies. *American Journal of Human Biology*, 18: 295-311.
- (12) Yoshida M, Watanabe C, Kishimoto M, Yasutake A, Satoh M, Sawada M, Akama Y (2006) Behavioral changes in metallothionein-null mice after the cessation of long-term, low-level exposure to mercury vapor. *TOXICOLOGY LETTERS* 161 (3): 210-218.
- (13) Zhou, H., Yamauchi, T., Natsuhara, K., Yan, Z., Lin, H., Ichimaru, N., Kim, S. W., Ishii, M. and Ohtsuka, R. (2006) Overweight in urban schoolchildren assessed by body mass index and body fat mass in Dalian, China. *Journal of Physiological Anthropology*, 25: 41-48.

生物医化学

教授

北 潔

助教授

渡邊洋一

助手

坂元君年、吉成茂夫

ホームページ <http://www.sih.m.u-tokyo.ac.jp/departments-J.html#Anchor-33869>

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10年3月に北 潔が教授に就任した。平成19年3月現在の構成員は教授（北 潔）、助教授（渡邊洋一）、助手（坂元君年、吉成茂夫）、ポスドク2名（網野比佐子、稲岡健ダニエル）秘書（長井由美子）と大学院生（博士課程10名、修士課程5名）、卒業研究生1名、国費留学生（研究生）1名および客員研究員4名となっている。

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（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

医学部の健康科学・看護学科において生化学、分子生物学、実験・実習などの必修科目および栄養学、生理化学・神経科学、医化学、国際保健学などの選択科目、また医学科の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および熱帯医学特論の講義を行っている。

研 究

代謝調節、とくにエネルギー代謝における「低酸素適応の分子機構」についてヒト、寄生虫および細菌類を用いて呼吸鎖成分の構造と機能、核とミトコンドリアの協調的遺伝子発現の調節機構、遺伝子や酵素の進化について明らかにする目的で研究を行っている。さらに、多細胞動物ミトコンドリアのタンパク質合成系およびRNAの成熟化についても、寄生虫および自由生活性の進化的に近縁な生物、さらに古細菌を材料に研究を進めている。またこれらの研究から得られる情報をもとに新規の「抗感染症薬の開発」を試みると同時に、分子進化の原理に基づいた「新しい生物機能の探索と創製」をめざしている。以下に研究の概要を述べる。

1. ヒトミトコンドリア

近年、ミトコンドリアの機能異常に起因するいわゆるミトコンドリア脳筋症の発症機構の解析が進み、ミトコンドリアDNAの欠失や点突然変異について明らかになってきた。一方、核DNAの変異に起因する報告は少なく研究が遅れている。我々は遺伝子が核DNAにコードされ、TCA回路と呼吸鎖電子伝達系を直接結び付けている

コハク酸脱水素酵素複合体 (SQR) について研究を進めている。この中でヒト SQR の4つのサブユニット全ての cDNA のクローニングを行い、触媒サブユニットに変異を持つ症例の研究を進めている。また、この触媒サブユニットにアイソフォームを見出したが、これはイントロンのない遺伝子にコードされており、その生理的意義について解析中である。

2. 回虫および *C. elegans*

生物は独立した生命を持ち独自の生活を営んでいるが、一方他の生物と深い関わりを保ちつつ生存している。寄生現象もこの様な関係のひとつと考えられ、自由生活型の祖先から出発し、寄生生活に移行してからの進化の過程において宿主内の環境に適応し、宿主特異性や臓器特異性をそなえた種々の寄生虫が成立したと考えられる。この点から寄生虫は真核生物における適応現象の研究を進めるうえで極めて良い研究対象であり、特にエネルギー転換系の様な全生物に共通の代謝系の適応や進化、また基本的な反応機構を理解するうえで最適な系のひとつと考えられる。当研究室ではこの様な観点から、寄生虫や大腸菌を用いて酸素適応機構の解明を目的として研究を進めてきた。特にエネルギー代謝における酸素適応機構の解明という観点から生活環の中で好気・嫌気環境への適応を示す回虫ミトコンドリアをモデル系として研究を進め、ミトコンドリアの複合体 II にそれぞれコハク酸酸化、フマル酸還元を触媒するアイソザイムが存在する事を初めて見出した。これらの特徴を明らかにする目的で結晶解析を行なっている。これまでの低酸素適応に関する成果を踏まえ、さらに酸化ストレス、老化や寿命の問題も含め以下のテーマを中心に研究を進めている。

- 1) 酸素適応における核およびミトコンドリア遺伝子の発現調節機構
- 2) 複合体 II アイソフォームの構造と機能
- 3) 条件嫌気性細菌のフマル酸還元酵素の解析とロドキノンの生合成機構
- 4) *C. elegans* 短寿命および長寿命変異株ミトコンドリアの遺伝生化学的解析
- 5) *C. elegans* を用いた遺伝子導入および遺伝子破壊

3. マラリア、トリパノソーマ、クリプトスポリジウム

マラリアは地球上の5億の人々が感染し、発展途上国の将来を担うべき子供達が数百万の単位で亡くなっている極めて重要な熱帯感染症である。ところがこの様な流行地の国々にマラリアを制圧するための研究を進める余裕はない。ワクチンの開発にまだ時間が必要とされる現状で化学療法は最も効果のある治療法である。しかし細菌における薬剤耐性と同様にマラリアにおいても薬剤耐性マラリアの出現は重大な問題になっており WHO がマラリアの「根絶」をあきらめ、「制圧」へと目標を後退したのも主に特効薬クロロキンに対する耐性株の出現による。そこで我々は新しい抗マラリア剤の開発を目的として、特に性質が宿主と非常に異なっているミトコンドリア電子伝達系を標的とする薬剤の探索を行っている。マラリアと同様に原虫による寄生虫疾患であるアフリカ睡眠病はヒトの感染に加え、家畜の被害が甚大でありアフリカの政治、経済の混乱の背景となっている。当研究室では病原体であるトリパノソーマに対する化学療法剤についても開発を試みているが、原虫に特有なシアン耐性酸化酵素を特異的に阻害するアスコフラノンを見出し、WHO や DNDi との共同研究を含めて阻害機構、臨床への実用化をめざしている。最近、このシアン耐性酸化酵素がクリプトスポリジウムを含む

様々な寄生性原虫に存在する事を見出し、抗原虫薬の標的として解析を進めている。

4. 大腸菌コハク酸脱水素酵素複合体

大腸菌は豊富な分子遺伝学の背景を持ち、生物に共通な生命現象を解析する上で、最適な実験系である。我々は膜タンパク質のフォールディングとアセンブリーのモデル系として大腸菌のコハク酸脱水素酵素複合体を選び、アセンブリーにおけるヘムなど補欠分子族の役割や複合体内の電子伝達機構を調べて来たが、立体構造についての情報を得る目的で結晶構造解析を行なっている。

5. ミトコンドリア蛋白質合成系

ミトコンドリアのタンパク質合成は、ミトコンドリア DNA にコードされるリボソーム RNA (rRNA) および tRNA と核ゲノムにコードされる多くのタンパク質因子が協同して行われる。このうち rRNA と tRNA は一般的なものと比べ鎖長が著しく短小化しており、また生物種間でも変化が大きい。我々はこれらの RNA と協調して働く核コードのタンパク質も RNA の変化に対応するため、その構造や特異性を変化させていることを、ペプチド延長因子やリボソームタンパク質の例において明らかにしてきた。そこで、これらの因子の生物種間における変化をさらに明らかにすると共に、特に寄生性真核生物を目標とした薬剤の開発を視野に入れながら、研究を進めている。

6. 古細菌 RNA 成熟化の研究

古細菌は原核生物でありながら、遺伝情報伝達系に関しては、真核生物との共通点を数多く持つ。tRNA イントロンのスプライシング機構もそのひとつである。一方、われわれは、古細菌の、RNA 転写後修飾に関わる核小体低分子 RNA-タンパク質複合体のホモログの研究から、古細菌のタンパク質遺伝子のイントロンの最初の例を見出した。

このイントロンのスプライシングは、われわれの研究から、古細菌の tRNA あるいは rRNA イントロンのスプライシング機構と同じ機構により、進行することが明らかになった。この研究過程で、現在同定されているタンパク質遺伝子イントロンを持つ古細菌には、今までとは異なるサブユニット構造を持つスプライシングエンドヌクレアーゼが存在し、これが、それまで古細菌で見出されていた酵素と、真核生物 tRNA イントロンのスプライシングエンドヌクレアーゼと、サブユニット構造および基質認識機構が、ちょうど中間的であることを見出した。われわれは、このヌクレアーゼの更なる解析を進めるとともに、古細菌および真核生物の tRNA スプライシング機構において、未解明である古細菌型および動物型 RNA リガーゼの同定を目指している。

出版物等

- (1) Genetic diversity and kinetic properties of *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase. Sario, I., Annoura, T., Nara, T., Hashimoto, M., Tsubouchi, A., Iizumi, K., Makiuchi, T., Murata, E., Kita, K. and Aoki, T. (2006) Parasitol. Int. 55, 11-16
- (2) Chemotherapeutic efficacy of ascofuranone in *Trypanosoma vivax*-infected mice without glycerol. Yabu, Y., Suzuki, T., Nihei, C., Minagawa, N., Hosokawa, T., Nagai, K., Kita, K. and Ohta, N. (2006) Parasitol. Int. 55, 39-43
- (3) Kinetics and strain variation of phagosome proteins of *Entamoeba histolytica* by proteomic analysis. Okada, M., Hustond, C. D., Ouea, M., Manne, Petri, W.J. Jr. Kita, K. and Nozaki, T. (2006) Mol. Biochem. Parasitol. 145, 171-183
- (4) Identification and characterization of amino acid residues essential for the active site of UDP-N-acetylenol-

- pyruvylglucosamine reductase (MurB) from *Staphylococcus aureus*. Nishida, S., Kurokawa, K., Matsuo, M., Sakamoto, K., Ueno, K., Kita, K. and Sekimizu, K. (2006) J. Biol. Chem. 281, 1714-1724
- (5) Up-regulation of Heme Biosynthesis during Neuronal Differentiation. Shinjyo, N. and Kita, K. (2006) J. Biochem. 139, 373-381
- (6) Intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* utilize a broad range of serum-derived fatty acids with limited modification for their growth. Mi-ichi, F., Kita, K. and Mitamura, T. (2006) Parasitology, 133, 399-410
- (7) Overexpression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 α (PGC-1 α) Develops Muscle Atrophy with Depletion of ATP. Miura, S., Tomitsuka, E., Kamei, Y., Yamazaki, T., Kai, Y., Tamura, M., Kita, K., Nishino, I., and Ezaki, O. Am. J. Physiol. (2006) 169, 1129-1139
- (8) An evolutionary "intermediate state" of mitochondrial translation systems found in *Trichinella* species of parasitic nematodes: Co-evolution of tRNA and EF-Tu. Arita, M., Suematsu, T., Osanai, A., Inaba, T., Kamiya, H., aruo; Kita, K., Sisido, M., Watanabe, Y., and Ohtsuki, T. (2006) Nuc. Acid. Res. 34, 5291-5299
- (9) Verticypyrone, a new NADH-fumarate reductase inhibitor, produced by *Verticillium* sp. FKI-1083. Ui, H., Shiomi, K., Suzuki, H., Hatano, H., Morimoto, H., Yamaguchi, Y., Masuma, R., Sunazuka, T., Shimamura, H., Sakamoto, K., Kita, K., Miyoshi, H., Tomoda, H., and Omura, S. J. Antibiot. (2006) 59, 785-790
- (10) Cloning and characterization of ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase from human malaria parasite. Kimata-Arigo, Y., Kurisu, G., Kusunoki, M., Aoki, S., Sato, D., Kobayashi T., Kita, K., Horii, T., and Hase, T. J. Biochem. (2006) 141, 421-428
- (11) Identification of the residues involved in the unique serine specificity of *Caenorhabditis elegans* mitochondrial EF-Tu2. Sato A, Watanabe Y, Suzuki T, Komiyama M, Watanabe K, Ohtsuki T. (2006) Biochemistry 45, 10920-10927
- (12) A protein extension to shorten RNA: elongated elongation factor-Tu recognizes the D-arm of T-armless tRNAs in nematode mitochondria Sakurai M, Watanabe Y, Watanabe K, Ohtsuki T. (2006) Biochemical Journal 399, 249-256
- (13) Genomic analysis of the uncultivated marine crenarchaeon, *Cenarchaeum symbiosum* Hallam SJ, Konstantinidis KT, Brochier C, Putnam N, Schleper C, Watanabe Y, Sugahara J, Preston C, de la Torre, J, Richardson, PM, DeLong, EF (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103, 18296-18301
- (14) Mitochondria and apicoplast of *Plasmodium falciparum*: behaviour on subcellular fractionation and the implication. Kobayashi T., Sato, S., Takamiya, S., Komaki-Yasuda, K., Yano, K., Hirata, A., Onitsuka, I., Hata, M., Mi-ichi, F., Tanaka, T., Hase, T., Miyajima, A., Kawazu, S., Watanabe, Y., Kita, K. Mitochondrion (2007) 7, 125-132
- (15) Mitochondria and apicoplast of *Plasmodium falciparum*: behaviour on subcellular fractionation and the implication. Kobayashi T., Sato, S., Takamiya, S., Komaki-Yasuda, K., Yano, K., Hirata, A., Onitsuka, I., Hata, M., Mi-ichi, F., Tanaka, T., Hase, T., Miyajima, A., Kawazu, S., Watanabe, Y., Kita, K. Mitochondrion (2007) 7, 125-132

-
- (16) Independent evolution of pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* in Melanesia. Mita,T., Tanabe, K., Takahashi, N., Tsukahara, T., Eto, H., Dysoley, L., Ohmae, H., Kita, K., Krudsood, S., Looareesuwan, S., Kaneko, A., Bjokman, A., and Kobayakawa, T. Antimicrob. Agents. Chemother. (2007) 51, 1071-1077
- (17) Parasitology in Japan: Advances in drug discovery and biochemical studies. Kita, K., Shiomi K., and Ōmura, S. Trends in Parasitol. (2007) 23, 223-229

附 属 病 院

1. 敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m²、建物総面積は、243,463 m²である。

2. 組 織

病院長の下に、6診療部門（37診療科）、薬剤部、看護部、検査部、手術部、放射線部、救急部、企画情報運営部等の中央診療部門および事務部（総務課、管理課、経営戦略課、医事課）等となり、常勤職員数は教員 573 名、看護師・医療技術職員 1,146 名、事務職員等 186 名の計 1,905 名（平成 19 年 3 月 31 日現在）である。

平成 16 年 4 月からの国立大学法人化により、大幅な組織変更を行い、病院諮問機関として病院運営審議会を設置した。この病院運営審議会は、主要予算と人事、定員再配置、組織再編成について、執行部からの諮問に答申し、執行部はその答申を尊重して執行する。病院運営審議会は総長指名 2 名、医学系研究科長、医学系副研究科長各 1 名、病院長、副院長、病院長指名 2 名、外部有識者 2 名の計 10 名から構成され、病院執行部は、病院長と副院長 5 名、事務部長、看護部長、その他病院長の指名による若干名により構成され、病院運営審議会の指導の下に、病院運営に関する最終的な意思決定を行う。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出来るようにした。さらに、各診療科（部）の運営は、診療支援組織（外来診療運営部、入院診療運営部、中央診療運営部）と運営支援組織（人事部、医療評価・安全・研修部、企画経営部、教育研修支援部）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。

平成 18 年度においては、心臓弁・血管のバンクであり、24 時間体制でドナー情報に対応する「組織バンク部」、診療科等と産業界との間で行われる共同研究や知的財産の取扱いを支援する「産学連携室」、教職員の接遇向上を図ることを目指した「接遇向上センター」、患者からの相談のみならず医療者側からの相談にも応じる「患者相談・臨床倫理センター」、横断的な癌診療を行うための「がんサージングボード」、予防医学の実践を行うための「検診部」、血管に関する総合的な診断を行う「バスキュラーボード」を設置するなど、新たな医療体制に向けての準備および実践を進めてきた。

3. 診療実績

平成 18 年度の入院延患者数は 381,609 名、1 日平均 1,046 名、外来延患者数は 765,330 名、1 日平均 3,124 名であった。

臨床検査件数は、6,494,172 件、うち血液学的検査 1,409,086 件、生化学的検査 3,560,098 件、内分泌学的検査 94,657 件、免疫学的検査 428,247 件、微生物学的検査 72,983 件、生理機能検査 522,255 件、採血・採液等検査 173,852 件、内視鏡検査 20,665 件であった。

X 線撮影件数は 236,988 件、うち X 線 CT 37,611 件、MRI 9,916 件であった。

分娩件数は 773 件、うち正常分娩 460 件、異常分娩 313 件であった。

手術件数は 9,097 件、麻酔件数は 12,962 件で

あった。

救急患者は 17,594 件、うち疾病等 13,780 件、妊娠 307 件、事故 3,507 件であった。

平成 18 年度中の死亡患者数は 393 名、うち病理解剖を行ったものは 75 件、剖検率は 19.0%であった。この他、外部からの受託解剖が 2 件あった。

4. 病院再開発計画

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、本院は大きく変わった。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。この新しい中央診療棟には、旧中央診療棟に配置されている部門や手術部、病理部、臨床試験部、院内学級、組織バンク、CPC 等の部門が配置されている他、国立大学法人化後の平成 16 年より活動を開始した 22 世紀医療センターの拠点ともなっている。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 22 の寄付講座（平成 19 年 3 月 31 日現在）によって構成されており、すべて企業からの寄付を基礎として設置されており、産学連携の一大拠点ともなっている。

本開発計画は、今後、精神病床を含めた入院棟 B の改築（入院棟Ⅱ期計画）および老朽化した臨床研究棟の整備計画の完成をもって、一応の完了となる。

一 般 外 科

組 織

一般外科は、外来診療における外科疾患の初期診療を行う組織として1994年発足した。一般・消化器外科を構成している胃食道外科、大腸肛門外科、肝胆膵外科、人工臓器移植外科、乳腺内分泌外科、血管外科の6の診療科が交代で担当している。

業 務

月曜日から金曜日まで毎日、2つの外来ブース（初診 322、再診 324）を用いて、上記の6つの診療科から適宜、派遣された医師が分担して診療に当たっている。主に一般外科的な疾患を取り扱っているが、急性疾患についても最初に診察し、必要に応じて各診療科に振り分ける。おおよそ毎日10～20人の患者を行っており、年間のべ約3000人の患者を診察している。なお、一般外科としては病棟を持っていないため、入院が必要な場合は各診療科に依頼する形をとっている。

検査部（臨床病態検査医学）

教授

矢富 裕

助教授

池田 均

講師

竹中 克、下澤達雄、高井大哉、湯本真人

助手

小池由佳子、海老原文、金子 誠

技師長

横田浩充

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

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。昭和 38 年（1963 年）7 月中央検査部にフォトセンターの業務が新たに加わり、昭和 45 年（1970 年）1 月リハビリテーション部が独立するのに伴い中央診療部は解消し、中央検査部は検体検査の第 1 部と患者検査の第 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・副部長（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・助教授が併任）が全体を統括し、各検査室では教員、非常勤講師はじめ、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、まず生化学検査室業務が、昭和 59 年（1984 年）7 月からはそれ以外の検体検査部門のシステム化が行われた。昭和 58 年（1983 年）4 月医事システムのオンラインシステム化が行われるに際して、中央検査部検体総合受付が設けられて、医事システム、診療科情報システムと中央検査部システムが結合し、相互に情報を利用できるようにして、事務作業の合理化が図られた。また、検体部門では検査機器の発展に伴って作業内容が年々変わってきている。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に検体検査部門が移った。昭和 63 年 6 月病院科長会の中に検査部運営委員会が設置された。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 年度（1994）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、お互いに連携をとりながら一体となって運営されることになった。

平成 13 年 4 月に本院と分院が組織的に統合され、実質的には 7 月より分院の職員が加わった。同年 4 月消化器内科に技師を 2 名派遣し腹部超音波検査を開始した。同年 9 月 22 日、新入院棟が完成し、それに伴い各科から検査部への検体搬送は、中型搬送システムを用いて行われることとなり、また緊急検査室へはエアー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、国立大学が法人化になったのに伴い、人事院規則から労働基準法に準拠することになり、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。東大病院検査部も先駆け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、全国

の大学病院を中心に次々と中央検査部が作られることとなった。今後も、臨床検査医学、さらには中央診療施設としての検査部の発展に努めるべく、検査部員一同、気持ちを新たにした。

2005年10月22日、東京神田の学士会館にて、記念式典を開催した。創立以来50年の東大検査部の歴史を振り返り、また、この年の3月に定年退職されるまでの10年間を検査部の発展に御尽力いただいた中原一彦教授・部長に感謝申し上げ、加えて、検査部の将来を展望させていただくためのものであった。土曜日で悪天候にもかかわらず、約160名の方々のご出席をいただいた。現役部員は、東大検査部の諸先輩が我が国の臨床検査医学の発展において果たしてこられた重大な役割を改めて認識するとともに、その責任の重さを痛感した。

2006年8月、検査部遺伝子検査室において、個別薬物療法支援のための薬剤感受性遺伝子多型検査を開始した。臨床ゲノム診療部、薬剤部、企画情報運営部、消化器内科と共同して、プロトンポンプ阻害薬の代謝に関与するCYP2C19遺伝子多型検査をスタートすることになった。これを皮切りに、治療薬投与時の薬剤動態、反応性、副作用発現の可能性を予測でき、安全で効果的なテーラーメイド医療への貢献が期待できる薬剤反応性遺伝子検査を拡充していく予定である。

2006年11月、検査部生理検査部門が新中央診療棟2へ移転した。これまで、旧中央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いる。

診 療

主な業務は臨床検査業務である。そのほか、教員は総合内科外科を検査部として週2回担当し、一部の教員は内科の専門外来診療にも従事している。生理機能検査では、教員が臨床検査技師を指導しながら、実際の検査業務も行っている(心エコー:竹中、負荷呼吸機能検査:高井)。以下、臨床検査業務の現状を述べる。

検査部の構成と業務内容

検査部は、検体部門、生理検査部門より構成される。

検査部門は検体管理、電算機システム、一般、生化学、微量分析、免疫、血液、凝固、遺伝子、緊急の作業班により成る。細菌検査室は、より一層の機動性を発揮させるため平成13年4月に感染制御部のもとへ移管した。検査結果の迅速返却、検体の随時受付、外来での診察前検査の実施、また外来採血の検査部での完全実施、遺伝子検査や新しい検査項目の導入、検査インフォメーションの開始など、多方面のわたっての業務拡大を可能とした総合検体搬送システムも、機械の老朽化が進んだため平成11年11月に第2世代の総合検体搬送システムを導入。この完成により採血室と搬送ラインの連結、尿検査への搬送システムの導入、

自動車ロボットの設置など、さらに機能的な検査が可能になった。平成13年には本院と分院が統合し、さらに新入院棟が完成したため検体数の増加を認めたが、それにも十分に対応している。

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。

平成11年4月からは輸血部と協力して輸血当直を開始した。平成13年4月より技師2名が消化器内科に出向し、腹部超音波検査を開始した。また平成14年12月より病棟に技師が常駐する病棟検査部門を設置した。当初2名、4月以降3名の技師がICUを中心にベッドサイド検査を実施している。

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、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。

教 育

教員は、臨床検査医学の講義を担当するほか、M3のベッドサイド教育に携わっている。各部署ごとに勉強会やカンファレンスを開いており、検査部全体としては症例検討会を適宜開催し、学会前には予行を行っている。臨床各科のカンファレンスにも出席して研讃を積んでいる。当検査部では、検査技術学校（東京文化医学技術専門学校、文京女学院医学技術専門学校）の学生の教育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をしている。

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本、臨床検査に関するテーマを中心として研究を行っている。新しい検査法の開発・改良、各種病態の臨床検査を通した解析を行っている。具体的には、以下の研究テーマが進行中である。

- ・ リゾリン脂質性メディエーターの病態生理

学的意義の解明とその測定の臨床検査医学的応用

- ・ 血小板生物学の構築と臨床検査医学的応用
- ・ 網血小板比率と幼若血小板比率（IPF）の臨床的意義についての検討
- ・ 肝臓の線維化と虚血再灌流障害
- ・ 遺伝子検査
- ・ 生理活性ペプチドとくにアドレノメデュリンの研究
- ・ 酸化ストレスと臓器障害
- ・ 超音波による心機能の解析
- ・ 呼吸機能と種々の病態との関連
- ・ 脳磁図による視聴覚統合の神経機構の研究

出版物等

- (1) Ikeda, H., Nagashima, K., Yanase, M., Tomiya, T., Arai, M., Inoue, Y., Tejima, K., Nishikawa, T., Watanabe, N., Kitamura, K., Isono, T., Yahagi, N., Noiri, E., Inao, M., Mochida, S., Kume, Y., Yatomi, Y., Nakahara, K., Omata, M., and Fujiwara, K. The herbal medicine inchin-ko-to (TJ-135) induces apoptosis in cultured rat hepatic stellate cells. *Life Sci.* 78: 2226-2233, 2006.
- (2) Karino, S., Yumoto, M., Itoh, K., Uno, A., Yamakawa, K., Sekimoto, S., and Kaga, K. Neuromagnetic responses to binaural beat in human cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 96: 1927-1938, 2006.
- (3) Kudo, N., Kasai, K., Itoh, K., Koshida, I., Yumoto, M., Kato, M., Kamio, S., Araki, T., Nakagome, K., Fukuda, M., Yamasue, H., Yamada, H., Abe, O., Kato, N., and Iwanami, A. Comparison between mismatch negativity amplitude and magnetic mismatch field strength in normal adults. *Biol. Psychol.* 71: 54-62, 2006.
- (4) Matsui, H., Shimosawa, T., Uetake, Y., Wang, H., Ogura, S., Kaneko, T., Liu, J.,

- Ando, K., and Fujita, T. Protective effect of potassium against the hypertensive cardiac dysfunction: association with reactive oxygen species reduction. *Hypertension* 48: 225-231, 2006.
- (5) Moriya, J., Takimoto, Y., Yoshiuchi, K., Shimosawa, T., and Akabayashi, A. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 31: 1057-1061, 2006.
- (6) Ogata, E., Yumoto, M., Itoh, K., Sekimoto, S., Karino, S., and Kaga, K. A magnetoencephalographic study of Japanese vowel processing. *Neuroreport* 17: 1127-1131, 2006.
- (7) Ohkawa, R., Hisano, N., Nakamura, K., Okubo, S., Yokota, H., and Yatomi, Y. Lysophospholipase D activity exists in the urine to catalyse the formation of lysophosphatidic acid. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21: 3612-3613, 2006.
- (8) Ohmori, T., Yatomi, Y., Nonaka, T., Kobayashi, Y., Madoiwa, S., Mimuro, J., Ozaki, Y., and Sakata, Y. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J. Thromb. Haemost.* 4: 1271-1278, 2006.
- (9) Sakamoto, A., Okamoto, K., Ishizaka, N., Tejima, K., Hirata, Y., and Nagai, R. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a case of retroperitoneal fibrosis. *Int. Heart J.* 47: 645-650, 2006.
- (10) Saito, A., Motomura, N., Kakimi, K., Ono, M., Takai, D., Sumida, S., and Takamoto, S. Cryopreservation does not alter the allogenicity and development of vasculopathy in post-transplant rat aortas. *Cryobiology* 52: 251-260, 2006.
- (11) Satoh, K., Yatomi, Y., and Ozaki, Y. A new method for assessment of an anti-5HT(2A) agent, sarpogrelate hydrochloride, on platelet aggregation. *J. Thromb. Haemost.* 4: 479-481, 2006.
- (12) Tanaka, M., Okudaira, S., Kishi, Y., Ohkawa, R., Iseki, S., Ota, M., Noji, S., Yatomi, Y., Aoki, J., and Arai, H. Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.* 281: 25822-25830, 2006.
- (13) Yamashita, H., Kitayama, J., Kanno, N., Yatomi, Y., and Nagawa, H. Hyperfibrinogenemia is associated with lymphatic as well as hematogenous metastasis and worse clinical outcome in T2 gastric cancer. *BMC Cancer* 6: 147, 2006.
- (14) Yamashita, H., Kitayama, J., Shida, D., Yamaguchi, H., Mori, K., Osada, M., Aoki, S., Yatomi, Y., Takuwa, Y., and Nagawa, H. Sphingosine 1-phosphate receptor expression profile in human gastric cancer cells: differential regulation on the migration and proliferation. *J. Surg. Res.* 130: 80-87, 2006.
- (15) Yatomi, Y. Sphingosine 1-phosphate in vascular biology: possible therapeutic strategies to control vascular diseases. *Curr. Pharm. Des.* 12: 575-587, 2006.
- (16) Yatomi, Y., Aoki, S., and Igarashi, Y. Sphingosine 1-phosphate-related metabolism in the blood vessel. *Sphingolipid Biology* (eds., Y. Hirabayashi, Y. Igarashi, and A.H. Merrill, Jr.) pp. 427-439. Springer-Verlag, Tokyo. 2006.

手術部

教授

安原洋（部長）

助教授

三村芳和（材料管理部部長）、上寺祐之（医療環境管理学）

講師

大原信介（副部長）、福島亮治（非常勤）

小松孝美（麻酔科）

助手

大林俊彦（材料管理部）、齋藤祐平（医療環境管理学）

はじめに

手術部では手術医学に関する教育、研究、および周術期の診療活動を行っている。手術部の現在の構成員は部長、副部長、非常勤講師、各1名。文部教官助手2名、看護師長1名、主任副師長3名、副師長4名、看護職員48名、職員20名(行一3名、行二3名、日々雇用3名、時間雇用11名)計81名である。

さらに、医事課より医事課職員2名、検査部より臨床検査技師1名、医療機器管理部より臨床工学技士4-5名が、連日手術部へ派遣されている。

平成13年7月の本院と分院との統合により、本院手術部と分院手術部も統合した。本院と分院との統合および平成13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、平成13年10月から新病棟4階のICU・HCU処置室を手術室15号室として、さらに外来棟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。尚、手術室16号室においては、整形外科の外来手術も合わせて行った。

手術列に関しては平成13年9月までは9.2列/日であったが、平成13年10月からは手術室2

室の増設に伴い12列/日とした。平成19年1月からは新中央診療棟2の完成により14列/日、平成19年6月からは16列/日で使用している。

診 療

手術部は、入院患者及び救急入院患者、すなわち入院した患者さんの手術の場を受け持っている、2006年の総手術件数は8322例(うち救急手術は1129例)であった。

手術申込および術後の手術情報の管理は、現在、コンピュータ化されている。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申し込むようになった。そして、2000年3月より術後の実施入力も、手術部内のリカバリーに設置した専用のコンピュータ端末から行っている。

また、1997年5月より翌日の手術予定を手術部のホームページに掲載していたが、さらに2000年11月からは翌週の各診療科の週間手術予定を手術部のホームページに掲載し、手術枠のさらなる有効利用に役立てている。

最近の手術の特徴として移植手術の施行、先進的な手術機器の使用、HIV、HB、HCVなどの感

感染症例の手術の施行があげられる。先進的な手術機器を使用する手術としては、レーザー照射術、DSA 透視装置を用いた大動脈瘤のステント留置術、ASD や VSD などの先天性心臓奇形症に対する heart-port system を用いた minimally invasive surgery、虚血性心疾患に対する minimally invasive surgery である MIDCAB 手術、経食道プローベを用いた術中三次元超音波診断法、および脳神経外科、整形外科、耳鼻科手術、美容外科手術へのナビゲーション手術の応用などである。

これらの高度先進医療の安全かつ確実な遂行のために、手術部の看護職員、臨床工学士および非看護職員への教育は益々重要になっている。また、HIV、HB、HCV などの感染症症例の手術の施行においては、院内感染および職業性感染を止めるために医師、看護職員、手術部非看護職員などへ standard precautions に関して教育し、standard precautions の実践を周知徹底している。さらに、針刺し事故を防止するために術野に neutral zone を設置するなどの工夫も、各診療科と協議し実行している。

教 育

医学部学生の教育として、M2 の学生を対象に外科系統講義と手術部実習を担当している。系統講義では無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法などについて講義し、外科系のベットのサイド教育が開始される前に手術時手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法などについて実習指導している。

さらに、1999 年 6 月より術野の動画像を LAN を介して各診療科の教室へリアルタイムで配信するとともに、術中写真および標本写真などの静止画像も 1997 年 2 月より LAN を介して各診療科の教室へ配信し教育に役立てている。

新研修医の教育として、毎年 5 月に無菌操作、

滅菌法、消毒法、感染防止法、手術時手洗い法、ガウンテクニック、周術期感染防止法などについて講義している。さらに、手術時手洗い法についても指導している。また同時に、手術申込および術後の手術情報の管理を行うコンピュータシステムについても指導している。さらに、先進的な機器が手術部に導入されたときには、関連診療科の医師を対象に講習会を適宜開催し、正しい機器の取扱法を周知徹底している。

看護職員の教育としては、新規入職者を対象に手術介助の基本ならびに無菌操作、滅菌法、消毒法、感染防止法などをマンツーマン方式で教育している。さらに、新人期間をすぎた後においても、手術介助技術のより一層の向上をめざして、より高度な手術部看護技術を教育している。

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、特に手術用電気メス・レーザー機器、手術室電気安全工学、体外循環法などについて講義および実習を行っている。また、手術用 ME 機器のマニュアルを作成し、看護職員を対象に手術用 ME 機器の安全な使用方法を周知徹底している。

手術部非看護職員の教育としては、特に新規採用者を対象に滅菌法、消毒法、感染防止法、手術に使用する手術器械の保守点検法、医療廃棄物の取扱方法などについて指導している。さらに、重要事項を記載したマニュアルを各新規採用者に配布している。また、新人期間をすぎた後にも滅菌法、消毒法、感染防止法、手術に使用する手術器械の保守点検法、医療廃棄物の取扱方法などについて適宜、再教育している。

研 究

次のような課題について研究を行っている。

(1) 手術の安全性確保について

- (2) 手術計画の効率化について
- (3) 周術期における感染制御について
- (4) 手術用 ME 機器(安全性を中心として)
- (5) 手術用電気メス・レーザー機器
- (6) 縫合材料特性について
- (7) 手術材料工学
- (8) 手術空調工学
- (9) 手術室電気安全工学
- (10) 滅菌法・消毒法
- (11) 医療用不織布について
- (12) 手術器材管理法について
- (13) バーコード及びRFID活用について
- (14) 手術照明について
- (15) 術中汚染ガス(麻酔ガス、レーザーメスによるガス)対策
- (16) 術中画像記録システムの開発、運用
- (17) 手術侵襲と生体反応
- (18) その他。

おわりに

手術手技および手術を取り巻く技術の急速な進歩により手術は益々、高度化、複雑化、長時間化している。それにともない、手術に用いられる器械や器材も急速に進歩している。このような大きな変化のなかで、安全性確保および手術患者へのサービスの向上とともに、手術室を効率的に運用することは、今後の手術部の重要課題となっている。

出版物等

- (1) Hayashida M, Kin N, Tomioka T, Orii R, Sekiyama H, Usui H, Chinzei M, Hanaoka K: Cerebral ischaemia during cardiac surgery in children detected by combined monitoring of BIS and near-infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 92: 662-9, 2005
- (2) Hatao F, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Kojima J, Mafune K, Hawkins LD, Muroi M, Tanamoto K, Kaminishi M: The induction of super-resistance using synthetic lipopolysaccharide receptor agonist rescues fatal endotoxemia in rats without excessive immunosuppression. *Shock* 23: 365-370, 2005
- (3) Uetera Y, et al. A simple method to perform vacuum leak test in the prevacuum autoclave without the automatic test mode. *PDA Journal of GMP and Validation in Japan* 7, pp146-149, 2005
- (4) Yasuhara H. Acute mesenteric ischemia: The challenge of gastroenterology. *Surgery today* 35:185-95, 2005
- (5) Yasuhara H, Niwa H, Takenoue T, Naka S. Factors influencing mortality of acute intestinal infarction associated with SIRS. *Hepatogastroenterology* 52:1474-8, 2005
- (6) Furuya Y, Yasuhara H, Yanagie H, Naka S, Takenoue T, Shinkawa H, Niwa H, Kikuchi T, Nagao. Role of Ganglion Cells in Sigmoid Volvulus. *World J Surg* 29:88-91, 2005
- (7) 安原洋, 菊地剛, 仁和浩貴, 竹上智浩, 古谷嘉隆, 仲秀司. 下部消化管領域と血管損傷. *日本腹部救急医学会雑誌* 24:893-898, 2004
- (8) 安原洋. 急性上腸間膜動脈血栓・塞栓症に対する手術. *手術* 59:171-175, 2005
- (9) 安原洋. 急性上腸間膜動脈血栓症. *外科治療* 93:697-703, 2005

放射線部

教授（部長）

大友 邦

講師（副部長）

増本智彦

助手

稲生信一

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

沿革と組織の概要

放射線部は、中央診療施設の一つとして 1964 年（昭和 39 年）8 月に新設された。現在は、放射線診断部門（画像診断）、核医学部門、放射線治療部門の 3 部門および管理業務を行う診療放射線管理室からなる。放射線部の構成員は、大友邦教授（部長、兼任）1 名、増本智彦講師（副部長）1 名、稲生信一助手（医局長）1 名、美馬技師長以下診療放射線技師 52 名、技術職員 2 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 4 月からは放射線部のみならず院内全体でフィルムレスシステム（picture archiving and communication system, PACS）が稼動している。

診 療

1) 放射線診断部門

業務内容： 単純 X 線撮影（骨・胸腹部・頭部・小児・乳腺・骨盤計測）、各種造影検査（消化管・尿路）、手術室撮影、救急外来、病室出張（ポータブル）撮影、歯科口腔撮影、骨塩定量、CT、MRI、血管造影・interventional radiology（IVR）、頸部超音波検査、画像解析・画像処理（3D 画像作成等）

大部分は中央診療棟 1 の 1 階にある放射線診断部門で施行され、一部は中央診療棟 2 の MRI 室・手術室・救急部や 2、3 の診療科でも行われている。近年、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、5 台のマルチスライス CT 装置（うち 3 台は 64 列 CT）で検査に対応している。MRI は平成 18 年度秋の中央診療棟 2 の開設に伴って増設され、地下 1 階の MRI 室に 6 台の装置が設置されている（3T MRI×2 台、1.5T MRI×4 台）。

2) 核医学部門

業務内容： 各種核医学検査（ガンマカメラ・

SPECT・PET)、放射線医薬品管理、放射性汚染物管理

中央診療棟1の地下1階にある核医学部門で業務を施行している。各種核医学検査には、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も診療に供されている。この他、小型サイクロトロンで製造したポジトロン核種(11C, 13N, 15O, 18F) で標識したトレーサを用いる PET 検査が血流・代謝の評価やレセプターイメージングに利用されている。平成14年度より FDG-PET が保険適応となり、悪性腫瘍症例を中心に院内外からの PET 検査依頼が増加している。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。

3) 放射線治療部門

業務内容： 深部放射線治療、ガンマナイフ治療、密封小線源治療、永久挿入治療

中央診療棟2の開設に伴い、外来を含む全ての機能が新棟地下3階に移設された。ここでは、ライナック2台、イリジウム小線源治療装置、前立腺癌永久挿入小線源装置、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た放射線治療を行っている。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。また、移設に伴って、コーンビーム CT を撮影可能なライナック装置が国内で初めて導入され、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。

4) その他

診療放射線管理室にて、院内の X 線発生装置の管理・放射性汚染物の管理・放射線教育・健康管理(ガラスバッジ管理等)を扱っており、医療法・障害防止法等に沿った管理運営を行っている。

おわりに

平成14年度には放射線部の画像診断装置のフ

ルデジタル化、平成15年4月より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を達成している。また、平成18年秋には中央診療部門の二期工事も終了し、部門の移転や最新機器の導入など、様々な点で刷新される。今後も放射線部は診断各科に対するサービスの向上を通じて東大病院の診療レベルの向上に寄与すべく努力を続けていく。

論文発表は、放射線医学講座の項を参照されたい。

部門統計

	入院	外来	計
一般撮影(単純)	79082 人	78043 人	157125 人
一般撮影(造影)	3340	1709	5049
血管造影検査	3118	227	3345
X線CT検査	13932	23679	37611
MRI検査	3219	6697	9916
骨塩定量	828	4842	5670
超音波検査	77	42	119
診断部門 小計	103596	115239	218835
SPECT	353	710	1063
全身シンチグラム	338	564	902
部分(静態)シンチグラム	102	83	185
甲状腺シンチグラム	10	14	24
部分(動態)シンチグラム	95	88	183
ポジトロン断層撮影(PET)	573	962	1535
核医学部門 小計	1471	2421	3892
ガンマナイフ定位放射線治療	13	84	97
高エネルギー放射線治療	7915	5914	13829
直線加熱器定位放射線治療	52	48	100
全身照射	210	0	210
内部照射	68	58	126
その他	17	1	18
治療計画	254	401	655
治療部門 小計	8529	6506	15035
合計	113596	124166	237762

薬剤部

教授

鈴木洋史

助教授

伊藤晃成

講師

樋坂章博

助手

柳原良次、内野智信、高田龍平、高山和郎、山本武人、本間 雅
安野伸浩

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/todayak/index.htm>

組織の沿革

薬剤部の 2006 年度の構成員はスタッフ 10 名、薬剤師職員 47 名、薬剤師研修生 23 名、薬学研究所大学院生 9 名、同薬学部 4 年生 5 名である。急速に発展している医学・医療に対応するため、新たな業務展開を行っているところである。

臨床業務

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の実施と支援を行っている。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「臨床医のためのくすりの時間」「薬品情報ニュース」「薬品情報ニュース速報」「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、調剤が行われる。患者に対して窓口、或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。

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ーリングシステムおよびこれらとリンクした自動分包機、バーコードラベルプリンター、注射薬に関しては自動調剤機が導入されている。

3) 製剤部門

注射剤、点眼剤、消毒剤等の無菌製剤ならびに錠剤、カプセル剤、軟膏剤、坐剤等の一般製剤、入院患者および在宅療養患者のための中心静脈栄養 (IVH) 輸液の調製を行っている。また、抗悪性腫瘍剤の注射薬の調製を、処方鑑査支援システム (各診療科から提出されたプロトコル、患者情報、調剤済み処方せんをデータベース化) を利用した厳重な処方鑑査の上で行っている。ICU・CCU、外科系 HCU、内科系 HCU、血液・腫瘍内科および無菌病棟を対象とした混合調製を病棟のスタッフステーションで行っている。高度先進医療をサポートするため、必須であるが市販されていない製剤の開発および患者個別の特殊製剤の開発、それらの物理的特性試験および含有量均一性試験、安定性などの品質管理試験を行い、品質保証された薬剤の安定供給を行っている。

4) 薬務・薬品管理部門

薬務室は病院採用医薬品（院内、院外採用）の定期的見直し、薬剤部内の購入物品等の帳票の処理、薬剤業務の諸統計資料作成、薬事委員会事務ならびに部内外との連絡調整などの事務的な事項の処理を行っている。薬品管理室は院内取扱い医薬品約 2,170 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・覚せい剤について管理、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、チーム医療に貢献している。

- ①入院時の持込薬や副作用歴・アレルギー歴等の調査
- ②病名等の患者基本情報の入手、および薬歴の作成と評価
- ③カンファレンスへの参加
- ④患者ごとの注射薬の取り揃えと混合
- ⑤患者に対する服薬指導、副作用のモニタリング、および指導記録の作成
- ⑥担当医師への薬剤情報提供、処方設計支援、および服薬指導内容の報告
- ⑦病棟在庫薬の調査・管理

現在、薬剤管理指導業務を展開する病棟は 12 フロア、17 診療科におよんでいる。

数値データ（2005 年度）

院内採用薬品	約 2,150 点
処方せん枚数	
外来	479,589 枚
院外	: 407,032 枚
院内	: 67,175 枚
化学療法	: 5,378 枚*
*:2006 年度下半期より推定	
入院	410,027 枚
経口、外用	: 193,421 枚
注射	: 191,232 枚
IVH	: 19,638 枚
化学療法	: 5,736 枚
TDM 件数（年間）	18,263 件
薬剤管理指導件数	3,533 件

教 育

医学部附属病院薬剤部では、本学医学部医学科、医学部健康科学・看護学科、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 1 年間の薬剤師卒後研修制度を主宰している。

医学部医科学学生の教育としては「病因・病理学」の選択講義を担当し、薬物療法に関する基盤知識、特に臨床的に重要な薬物動態学および薬力学的な考え方を教育している。3・4 年次学生については、フリークオーターとして年間数名を 2 週間受け入れ、分子生物学・生化学の実験技術、動態学的思考力を育成している。また、5・6 年次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。医学部健康科学・看護学科学学生に対しては、必須講義「薬理・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、3・4 年次にそれぞれ「医療薬学Ⅰ」（必須）、「医療薬学Ⅱ」（選択）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、臨床薬物動態学講座の協力講座として、講義「医療薬学特論」（隔年開講）を担当し、薬剤部の業務展開および将来の方向性を紹介し、医療における薬学の実践を教育している。また、年間のべ約 10 日間の病院実習を担当し、調剤や服薬指導など薬剤師の基盤技能を教育している。なお、薬学部からは卒業研究、修士及び博士課程の学生多数を受け入れ、活発な研究活動を行なわせている。

平成 18 年度の薬剤師卒後研修制度の修了者は 23 名であった。これは、あらゆる病院薬剤師業務を実践させて優れた技能を習得させるものであり、内容的に 2 年後に控えた薬学部 6 年制教育を先取りするものと言える。また、外部に対して毎月「調剤技術研究会」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、薬剤師の生涯教育の一端をも積極的に担っている。

研 究

薬剤の適正使用には科学的根拠が求められ、薬剤と相互作用する生体内因子の理解が必要不可欠である。しかし、既に臨床で用いられている薬剤ですら薬効標的、副作用標的の不明なもの、体内動態主要支配因子の定量的な議論が不十分なものが多く存在し、薬剤の適正使用を行っていく上では解決されるべき問題点として残されている。また、治療法そのものの確立されていない疾患も未だ多く存在し、それら疾患においては発症機構の解明、薬効標的の探索といった基礎研究が急務である。薬剤部においては、薬剤治療に関連する様々な問題点を受け、疾患の発症機構解明と治療法の確立に向けた基礎研究、患者個々の遺伝的背景に応じた最適な薬物療法、投与法を提供するいわゆる個別化医療に向けた研究を中心に進めている。現在取り組んでいる研究は、以下に挙げた輸送体・シグナル分子の制御機構解析と、薬

効／薬物動態を支配する輸送体および代謝酵素の遺伝的多型に基づく個人差の解析、更には薬剤適正使用に関する医療情報研究である。

1) 栄養吸収並びに生体内の脂質恒常性の維持に重要な胆汁酸およびコレステロール輸送システムの転写・機能調節機構の研究

2) 消化管、肝臓に発現する輸送体群に関して、その構成因子の網羅解析、およびネットワーク制御に関する研究

3) 骨代謝を制御するシグナル分子群に関して、その細胞内トラフィックや発現の制御機構を解明し、新規治療法の開発を目指す研究

4) 薬物代謝酵素、輸送体の遺伝子多型に着目し、各因子の遺伝子多型に基づく、定量的な薬物体内動態を予測する研究

5) 添付文書情報、相互作用情報、患者データ情報などのより有効な活用法、医療過誤、調剤過誤を未然に防ぐための方法論の構築とそれを実践する環境を開発する研究

出版物等

- (1) Kusama M, Kubota T, Matsukura Y, Matsuno K, Ogawa S, Kanda Y, Iga T, Influence of glutathione S-transferase A1 polymorphism on the pharmacokinetics of busulfan. *Clin Chim Acta*. 368(1-2):93-8. (2006).
- (2) Mita S, Suzuki H, Akita H, Hayashi H, Onuki R, Hofmann AF, Sugiyama Y, Vectorial transport of unconjugated and conjugated bile salts by monolayers of LLC-PK1 cells doubly transfected with human NTCP and BSEP or with rat Ntcp and Bsep. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 290(3):G550-6. (2006).
- (3) Horie T, Li T, Ito K, Sumi S, Fuwa T, Aged garlic extract protects against methotrexate-induced apoptotic cell injury of IEC-6 cells. *J Nutr*. 136(3 Suppl):861S-863S. (2006).

- (4) Ohno Y, Kusama M, Hisaka A, Yanagihara Y, Suzuki H., Analysis of pharmacokinetic data provided in Japanese package inserts and interview forms focusing on urinary excretion of pharmacologically active species. *Yakugaku Zasshi*. 126(7):489-94. (2006).
- (5) Sakamoto S, Suzuki H, Kusuhara H, Sugiyama Y., Efflux mechanism of taurocholate across the rat intestinal basolateral membrane. *Mol Pharm*. 3(3):275-81. (2006).
- (6) Sekine S, Ito K, Horie T., Oxidative stress and Mrp2 internalization. *Free Radic Biol Med*. 40(12):2166-74. (2006).
- (7) Ohtake E, Kakihara F, Matsumoto N, Ozawa S, Ohno Y, Hasegawa S, Suzuki H, Kubota T., Frequency distribution of phenol sulfotransferase 1A1 activity in platelet cells from healthy Japanese subjects. *Eur J Pharm Sci*. 28(4):272-7. (2006).
- (8) Okiyoneda T, Kono T, Niibori A, Harada K, Kusuhara H, Takada T, Shuto T, Suico MA, Sugiyama Y, Kai H. Calreticulin facilitates the cell surface expression of ABCG5/G8. *Biochem Biophys Res Commun*. 347(1):67-75. (2006).
- (9) Mita S, Suzuki H, Akita H, Hayashi H, Onuki R, Hofmann AF, Sugiyama Y., Inhibition of bile acid transport across Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) and bile salt export pump (ABCB11)-coexpressing LLC-PK1 cells by cholestasis-inducing drugs. *Drug Metab Dispos*. 34(9):1575-81. (2006).
- (10) Okiyoneda T, Niibori A, Harada K, Kohno T, Hashimoto Y, Kusuhara H, Takada T, Shuto T, Suico MA, Sugiyama Y, Kai H., Bafilomycin A1-sensitive pathway is required for the maturation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Biochim Biophys Acta*. 1763(10):1017-23. (2006).
- (11) Ninomiya M, Ito K, Hiramatsu R, Horie T., Functional analysis of mouse and monkey multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2). *Drug Metab Dispos*. 34(12):2056-63. (2006).
- (12) 高田龍平、鈴木洋史. 薬物排出トランスポーターと性差. *性差と医療*, 3(5):539-543. (2006).
- (13) 福岡恵理子、大野能之、鈴木洋史. ドラッグコンサルテーション～ロスバスタチンカルシウム水和物. *スズケンメディカル*, 9(2):11-12. (2006).
- (14) 岩井裕亮、大野能之、鈴木洋史. ドラッグコンサルテーション～ペグインターフェロン・リバビリン. *スズケンメディカル*, 9(3):11-12. (2006).
- (15) 関根祐子、大野能之、鈴木洋史. 病気と薬の説明ガイド～緑内障治療薬. *薬局*, 57:1457-1470. (2006).
- (16) 上野正貴、大野能之、鈴木洋史. ドラッグコンサルテーション～塩酸ドネペジル. *スズケンメディカル*, 9(4):11-12. (2006).
- (17) 福岡恵理子、杉山恵理花、鈴木洋史. 女性診療科外来プラクティス～汎用薬剤一覧. *臨床婦人科産科*, 60(4):674-693. (2006).
- (18) 草間真紀子、津谷喜一郎、川上純一、鈴木洋史. オーストラリアにおける薬剤選択と処方支援サービス～National Prescribing Service の活動. *新薬と臨床*, 55(11):1708-1719. (2006).
- (19) 樋坂章博、山本武人、鈴木洋史 (分担執筆). 個別化医療のための遺伝子解析ーバイオ解析・診断技術のテーラーメイド医療への応用. *CMCサイエンス社*, (2006).
- (20) 鈴木洋史、伊藤晃成、樋坂章博、高田龍平 (分担執筆). 創薬動態ー医薬品創製のための考え方と最新情報. *日本薬物動態学会*, (2006).

リハビリテーション部

教授

江藤文夫

助手

三宅直之、前野崇、古川俊一

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

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の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が、いずれも院内措置による。1984 年に専任部長職(教授)が設置されたが、正式名称は理学療法部のままであった。リハビリテーションは患者の生命の延長だけでなく生活の充実を重視するようになった近代の保健医療サービスの流れの中で誕生した診療部門である。20 世紀半ばに主として米国より導入されたが、わが国独自の医療環境によりニーズの急速な拡大にもかかわらず、普及が遅れた。厚生労働省によりリハビリテーション科が標榜科名として認可されたのは 1996 年のことである。

本学においてはようやく大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座内にリハビリテーション医学分野が設置された 2001 年度に病院理学療法部もリハビリテーション部への名称変更が文部科学省により認められた。しかし、教員の配置は配慮されないまま今日に至っている。したがって、大学院のスタッフは教授 1 名のみで、大学院生数名が在籍する。

部の名称変更に伴い、関連職種を統合し、診療部としての整備が行われた。関連して 2002 年度から精神科デイホスピタル部門(DH)がリハビリテーション部の所属となった。現在のスタッフとして、医師部門は教授 1 名、助手 3 名、医員 2 名である。コメディカルスタッフについては、理学療法部門はかつて整形外科に所属していた職員を合わせて理学療法士 14 名となった。作業療法部門は旧来どおり作業療法士 5 名である。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 5 名が加わった。その他に DH には、看護師、臨床心理士などが活動している。さらに 2006 年度には東大病院として、他の診療科に所属していた言語聴覚士、視能訓練士をリハビリテーション部へ所属変更する方針が示され、徐々にその作業が進んでいる。

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。病棟からのアクセスも改善し、新しい建物の中での診療が軌道に乗っている。

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、理学療法および作業療法を行っている。

年間の新患者数はおよそ1,000人で、入院患者の約15%に相当する150人程度を常時担当し、リハビリテーション治療を行っている。外来通院での訓練対象は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、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。毎週木曜の午前中に、その前1週間の入院新患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については、作業療法士2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。

この他、2006年度には東大病院として、他の診療科に所属していた言語聴覚士、視能訓練士をリハビリテーション部へ所属変更する方針が示され、徐々にその作業が進んだ。これにより今後より包括的なリハビリテーション医療を提供できるようになると考える。

教 育

卒前教育はM2への系統講義、M3の臨床実習、そしてM3とM4に対する統合講義を行っている。系統講義は、リハ医学総論と福祉制度、義肢・装具、代表的疾患としての脳血管障害、神経筋疾患、骨関節疾患、脊髄損傷・二分脊椎、脳性麻痺のリハビリテーション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(国立身体障害者リハビリテーション・センター、国立療養所東京病院、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週間のクリニカルクラークシップを実施している。さらに、コメディカルの学生教育として、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、入局者は以

前に比べ少ない。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数名を受け入れ指導している。後期研修希望者に対しては、いくつかの協力施設との連携により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つつある。

研 究

リハビリテーションが新中央診療棟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、2006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) 3次元動作解析を用いた下肢関節疾患患者の歩行に関する研究
- 2) 人・機械・相互適応システムを用いた運動補助の評価に関する研究
- 3) 他動運動による下肢血流の変化に関する研究
- 4) 立位バランスの評価と外部刺激による影響に関する研究
- 5) 肢体不自由者(児)の日常生活における動作およびエネルギー消費に関する研究
- 6) 二分脊椎症乳児における非侵襲的下肢運動機能評価法に関する研究
- 7) 高齢者の介護予防運動に関する研究

- 8) 骨系統疾患患者の障害に関する研究
- 9) 物理療法による鎮痛・知覚閾値の変化に関する研究
- 10) 高次脳機能障害の評価に関する研究

出版物等

- (1) Chiba Y, Yamaguchi A, Eto F. Assessment of sensory neglect: a study using moving images. *Neuropsychol Rehabil.* 2006;16:641-652.
- (2) Haga N, Masuda K, Takikawa K. Osteochondral destruction in the hand following bee stings: a case report of an infant. *Hand Surg.* 2006;11(3):143-145.
- (3) Itoh T, Shirahata S, Nakashima E, Maeda K, Haga N, Kitoh H, Kosaki R, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S. Comprehensive screening of multiple epiphyseal dysplasia mutations in Japanese population. *Am J Med Genet Part A.* 2006;140A:1280-1284.
- (4) Kanamori Y, Tomonaga T, Sugiyama M, Hashizume K, Goishi K, Haga N. Bizarre presentation of epigastric heteropagus: report of a case. *Surg Today.* 2006;36:914-918.
- (5) Kasuya D: Acupuncture for diabetic neuropathy. *KAJM.* 2006;1(2):13-20.
- (6) Saotome T, Sekino M, Eto F, Ueno S. Evaluation of diffusional anisotropy and microscopic structure in skeletal muscles using magnetic resonance. *Magnetic Resonance Imaging.* 2006;24:19-25.
- (7) Takikawa K, Haga N, Maruyama T, Nakatomi A, Kondoh T, Makita Y, Hata A, Kawabata H, Ikegawa S. Spine and rib abnormalities and stature in spondylocostal dysostosis. *Spine.* 2006;31:E192-197.

病院病理部

教授（部長）

深山正久＊

助教授

福島敬宜＊（副部長）

講師

宇於崎宏，太田聡＊

病院講師（病理部）

鹿島健司，高澤豊，元井亨（米国留学）

助手

柴原純二，牛久哲男（病理部），後藤明輝＊，坂谷貴司＊

医員

山内直子，日野るみ

ホームページ <http://pathol.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

病院病理部と病因病理学専攻人体病理学・病理診断学分野（＊）は、一つのユニットとして機能し、東大病院の病理診断業務（剖検・病理診断）と、人体病理の教育、研究に当たっている。

病理部固有のスタッフの構成は、講師1名、病院講師2名、助手2名、医員2名であった。

また、新中央診療棟IIへの移転を2006年12月末に行った。現在の東大病院の規模にふさわしく、次世代の病理診断を担える設備となった。この移転に際しては、福島副部長、金子主任技師が先頭に立って尽力した。

診療（病理診断・剖検）

2006年は、生検12,527件、細胞診18,547件、迅速診断620件、迅速細胞診335件、剖検84件（剖検率20%）であった。

剖検症例に関する検討会（病院CPC）を、病

院において毎月1回行い、毎回2症例について検討している。2006年には第126回から136回が行われた。また、胸部、上部消化管、脳外科、肝臓、胆膵、泌尿器、婦人科、乳腺、整形外科の腫瘍、ならびに肝臓、腎臓、皮膚生検について、臨床各科との定期的カンファランスを行っている。

我々の業務上の目標は、正確な診断を可能な限り早く臨床に提供することであり、新たに開発された迅速組織標本作製装置を用い、one-day pathologyを実現するべく、検討を重ねている。

また、ヴァーチャルスライド・スキャナーを導入し、院外からの標本をデジタル情報として保存している。今後、病理画像を院内に広く提供することを目指している。この件については、宇於崎講師が中心となって取り組んでいる。

厚生労働省「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」に協力して、法医学分野とともに

9 事例について「診療関連死」解剖評価を行った。
高澤病院講師が大いに尽力した。

教 育

M2 を対象に系統病理学講義，実習を対して行っている。クリニカル・クラークシップ，ベッドサイドラーニング（BSL）をそれぞれ M3，M4 に対して行っている。

卒後臨床研修について新しい制度が導入され，研修医は一例について CPC レポートを提出することが義務付けられている。また，研修後半のプログラムとして，2006 年には，5 名の研修医を病理部に受け入れた。

研 究

東京大学先端科学技術研究所ゲノムサイエンス部門と共同で，癌特異抗体の開発を行っている。種々のヒト癌の DNA アレイデータをもとに，候補遺伝子産物に対するモノクローナル抗体を作製している。スクリーニングの過程を促進するため，腫瘍，非腫瘍組織の組織アレイを構築している。

出版物等

人体病理学・病理診断学分野の該当項参照。

角膜移植部

助教授

天野史郎

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（助教授：天野史郎）1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面を重点的に担当しているが、一般外来、病棟の助教授回診時の眼科一般診察も担当している。

専門外来としては水曜（午前）に角膜外来を担当し、角膜移植手術の適応の決定、術後の管理のほか、角膜疾患全般の外来診療を行っている。また、特殊症例に対するコンタクトレンズ外来を水曜午後に行っている。昭和46年に角膜外来として発足して以来の登録患者数は5000名を超えた。また、平成16年末までの角膜移植手術症例数は延べ1,506件となり、平成16年の移植症例数は40件であった。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。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) スペキュラーマイクロスコープによる角膜上皮および内皮細胞の術前検査を中心とする提供眼の評価
- 2) 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によりほぼ100%の判明率が得られている。また、ウィルスやMRSAによる眼球の汚染を迅速に判明する目的でPolymerase Chain Reaction (PCR) を応用して眼球保存液の検査をすすめている。
- 3) 従来は、摘出眼球は全眼球保存法で保存されていたが、この方法では死後48時間から72時間以内に移植しなければ角膜内皮細胞の不可逆的な機能障害をきたすため、手術時期の設定や、他施設への移送などに強い制約があった。我々の施設では、摘出眼球から直ちに強角膜片を作製し、強角膜片として保存する方法を採用した。この方法により摘出後最長1週間は保存可能となった。

教育

教育は、角膜疾患および角膜移植に関するものを重点的に行い、学生への講義（[角膜の生理と病

理],[角膜移植]) および外来診療実習を担当している。

研 究

研究は、臨床的には培養輪部上皮あるいは培養口腔粘膜上皮を用いた眼表面の再生医療による再建術の検討を行っている。化学外傷、ステューブンスジョンソン症候群、眼類天疱瘡などでは、従来の角膜移植による視力回復は困難であった。角膜上皮などの組織幹細胞を含む細胞を培養で増幅しこれを眼表面の再建に使う角膜再生医療が新しい治療法として登場している。角膜移植部ではいち早く角膜再生医療を実践し、成果を挙げてきた。また、角膜移植拒絶反応や長期成績に関する統計学的検討、cyclosporin Aの応用と術後成績への効果の検討などを行っている。また、ドライアイの原因として注目されているマイボーム腺機能不全の病態を解明するために、赤外線カメラと赤外線フィルターを用いた新しいマイボーム腺観察装置を開発した。この新しいマイボーム腺観察装置を用いて、正常人におけるマイボーム腺の性差、加齢の影響などを検討している。また角膜形状解析データの定量的評価法を開発し、種々の眼疾患あるいは眼手術による角膜形状変化を定量的に解析している。その他、エキシマレーザーによる角膜手術の基礎的および臨床的研究を行っている。基礎的には培養角膜内皮細胞を用いた創傷治癒に関する研究、角膜移植片の拒絶反応における種々の接着分子やサイトカインの役割に関する研究などを行っている。

出版物等

- (1) Miyata K, Otani S, Miyai T, Nejima R, Amano S. Atelocollagen punctal occlusion in dry eye patients. *Cornea* 25:47-50, 2006
- (2) Yamagami S, Ebihara N, Usui T, Yokoo S, Amano S. Bone marrow-derived cells in normal human corneal stroma. *Arch*

Ophthalmol 124:62-69, 2006

- (3) Hamada N, Kaiya T, Oshika T, Kato S, Tomita G, Yamagami S, Amano S. Optic disc and retinal nerve fiber layer analysis with scanning laser tomography after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 22:372-375, 2006
- (4) Amano S, Fukuoka S, Usui T, Honda N, Ideta R, Ochiai M, Yamagami S, Araie M, Awaya Y. Ocular manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Am J Ophthalmol* 141:472-477, 2006
- (5) Amano S, Honda N, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Samejima T, Ogata M, Miyata K. Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning-slit corneal topography. *Ophthalmology* 113:937-941, 2006
- (6) Yokoo S, Yamagami S, Mimura T, Ono K, Amano S, Saijo H, Mori Y, Takato T. UV-absorption in human oral mucosal epithelial sheets for ocular surface reconstruction. *Ophthalmic Res* 38:350-354, 2006
- (7) Mimura T, Funatsu H, Usui T, Yamagami S, Noma H, Amano S. Topical ocular drug delivery to inner ear disease and sinusitis. *South Med J* 99:1287-1289, 2006
- (8) Osakabe Y, Yaguchi C, Miyai T, Miyata K, Mineo S, Nakamura M, Amano S. Detection of streptococcus species by polymerase chain reaction in infectious crystalline keratopathy. *Cornea* 25:1227-1230, 2006

無菌治療部

助教授

千葉 滋

講師

滝田順子

助手

熊野恵城

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

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）により助教授1、講師1、助手1という構成で正式に東大病院中央診療施設として承認され現在に至っている。発足時は旧北病棟（現B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たが、新病棟5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、現在では新病棟で造血幹細胞移植を中心とした医療を行っている。

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る。1995年以降2006年末まで464例の造血幹細胞移植を行ってきた。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る。移植患者は成人4：小児1の割合である。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る。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る。無菌室というハードを使うことだけが当部の役割ではない。造血幹細胞移植や細胞医療に関わるさまざまな方法、医療や看護の体制など、ソフト面でのノウハウを構築・実践し、より多くの血液疾患あるいは腫瘍性疾患患者の治療成績を向上させることが重要な任務である。

同種造血幹細胞移植：ドナーから採取した骨髓細胞または末梢血幹細胞のほか、臍帯血バンクから供給を受けた臍帯血を移植片とする同種造血幹細胞移植を行っている。骨髓は全身麻酔下で、末梢血はサイトカインにより末梢血に幹細胞を動員し、体外循環により必要な細胞を濃縮して採取する。ドナーは血縁者の場合と公的骨髓バンク（国内では日本骨髓移植推進財団）に登録された非血縁者の場合とがある。対象とする患者は主に造血器腫瘍、骨髓不全症、先天性免疫不全症などの血液疾患患者である。一部臨床試験レベルでは、手術不能の膀胱癌にも強力な免疫細胞療法として同種造血幹細胞移植を行っている。

自家造血幹細胞移植（自己造血幹細胞による救援を伴う大量化学療法）：通常の化学療法では治癒困難な造血器腫瘍患者および小児固形腫瘍患者の中には、大量化学療法を行うことにより治癒が可能と考えられる例がある。このような患者に対しては、あらかじめ自己の造血幹細胞（成人患者では多くの場合末梢血幹細胞）を採取して-196℃で保存し、骨髄破壊的ないし準破壊的な大量化学療法を行った後に保存しておいた自己造血幹細胞を輸注する治療法を選択する。

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を対象とするベッドサイドラーニング、M4を対象とするクリニカルワークショ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る。

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るが、必ずしも「移植」に限定せず、造血器腫瘍に対する新たな免疫療法の開発なども視野において研究を進めている。さらに、造血幹細胞のより基礎的研究や造血器腫瘍発症機構の研究も一部行っている。また、特に小児領域では、乳児白血病、神経芽細胞腫や横門筋肉腫などの固形腫瘍の発症機構の研究に注力している。

出版物等

- (1) Chiba S. Notch signaling in stem cell systems. *Stem Cells* 24:2437-2447, 2006
- (2) Hosoya N, Sanada M, Nannya Y, Nakazaki K, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Genomewide screening of DNA copy number changes in chronic myelogenous leukemia with the use of

high-resolution array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 45:482-494, 2006

- (3) Nishiyama U, Yoshino T, Ozai M, Yoshioka R, Fujisawa M, Ogasawara Y, Kitahori M, Yoshioka E, Kubo K, Komeno Y, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S, Osawa T, Kuwaki T, Hirai H, Miwa A. Antineoplastic effect of a single oral dose of the novel Flt3 inhibitor KRN383 on xenografted human leukemic cells harboring Flt3-activating mutations. *Leuk Res* 30:1541-1546, 2006
- (4) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Watanabe T, Shoda E, Motokura T, Kurokawa M, Chiba S. Pharmacokinetics of ganciclovir in haematopoietic stem cell transplantation recipients with or without renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 57:1004-1007, 2006
- (5) Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo K, Ban N, Yamakawa S, Nakagawa S, Chiba S. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant* 37:583-587, 2006
- (6) Haraguchi K, Takahashi T, Nakahara F, Matsumoto A, Kurokawa M, Ogawa S, Oda H, Hirai H, Chiba S. CD1d expression level in tumor cells is an important determinant for anti-tumor immunity by natural killer T cells. *Leuk Lymphoma* 47:2218-2223, 2006
- (7) Nakagawa M, Ichikawa M, Kumano K, Goyama S, Kawazu M, Asai T, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. AML1/Runx1 rescues Notch1-null mutation-induced deficiency of para-aortic splanchnopleural hematopoiesis. *Blood* 108:3329-3334, 2006
- (8) Oshima K, Kanda Y, Nakahara F, Shoda E,

- Suzuki T, Imai Y, Watanabe T, Asai T, Izutsu K, Ogawa S, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Pharmacokinetics of alemtuzumab after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab with or without CD52-positive malignancies. *Am J Hematol* 81:875-879, 2006
- (9) Suzuki T, Yokoyama Y, Kumano K, Takanashi M, Kozuma S, Takato T, Nakahata T, Nishikawa M, Sakano S, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Highly efficient ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells using Delta1-Fc chimeric protein. *Stem Cells* 24:2456-2465, 2006
- (10) Yamashita H, Izutsu K, Nakamura N, Shiraishi K, Chiba S, Kurokawa M, Tago M, Igaki H, Ohtomo K, Nakagawa K. Treatment results of chemoradiation therapy for localized aggressive lymphomas: A retrospective 20-year study. *Ann Hematol* 85:523-529, 2006
- (11) Chen Y, Takita J, Hiwatari M, Igarashi T, Hanada R, Kikuchi A, Hongo T, Taki T, Ogasawara M, Shimada A, Hayashi Y. Mutations of the PTPN11 and RAS genes in rhabdomyosarcoma and pediatric hematological malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* 45:583-591, 2006

光学医療診療部

助教授

川邊隆夫

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活動を行っている。消化管内視鏡検査を中心に年間一万件を超す内視鏡検査が行われている。専任の教員は助教授1名であるが、消化器内科、胃食道外科、大腸肛門外科、肝胆膵外科、呼吸器内科、胸部外科、耳鼻咽喉科、女性外科等の医師が検査を担当している。2006年10月に新しい検査棟（中診2）へ移った。

診 療

上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査、気管支鏡検査、喉頭鏡検査、婦人科検査等が行われている（表1）。近年は、食道静脈瘤結紮術、胃や大腸の腫瘍切除術、総胆管結石の内視鏡治療、閉塞性黄疸に対する内視鏡的減黄術等の治療内視鏡が増加しつつある。

この他に、光学医療診療部では、外来、手術室、放射線科等他部門で使用される全ての内視鏡の洗浄消毒を行っている。

教 育

消化器内科や外科における学生教育の一部として、内視鏡に関する教育を、光学医療診療部で行っている。卒後教育については、各診療科の教育プログラムに沿って、内視鏡の研修が行われている。

研 究

消化器内科と協同で、上部・下部消化管、胆膵の多岐にわたる研究を行っている。

Table 1. 光学医療診療部検査件数の年次推移

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
上部消化管内視鏡検査	4384	5555	5667	5923	6346	7324	7920	7597	8265	8131
下部消化管内視鏡検査	1398	2415	2472	2799	3212	3529	3873	3728	4084	4327
気管支鏡検査	190	239	282	233	194	220	207	194	212	201
超音波内視鏡検査	347	562	569	470	479	583	586	476	461	438
腹腔鏡検査	19	7	2	0	-	-	-	-	-	-
耳鼻咽喉科検査	131	96	99	115	154	93	68	61	89	127
婦人科検査	272	213	153	149	181	103	124	139	88	58
合計 1	6741	9087	9244	9689	10566	11852	12778	12195	13199	13282

出版物等

- (1) Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, Matsubara S, Togawa O, Arizumi T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Isayama H, Tada M, Omata M: High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J* 2006; 36: 58-61.
- (2) Tanaka Y, Kanai F, Ichimura T, Tateishi K, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Imamura J, Ikenoue T, Ijichi H, Kawabe T, Isobe T, Omata M: The hepatitis B virus X protein enhances AP-1 activation through interaction with Jab1. *Oncogene* 2006; 25: 633-642.
- (3) Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M: Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 243-249.
- (4) Wang Y, Kato N, Jazag A, Dharel N, Otsuka M, Taniguchi H, Kawabe T, Omata M: Hepatitis C virus core protein is a potent inhibitor of RNA silencing-based antiviral response. *Gastroenterology* 2006; 130: 883-892.
- (5) Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Omata M: Right-side shift of colorectal adenomas with aging. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 453-464.
- (6) Hirata Y, Maeda S, Ohmae T, Shibata W, Yanai A, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: *Helicobacter pylori* induces IkappaB kinase alpha nuclear translocation and chemokine production in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2006; 74: 1452-1461.
- (7) Hirata Y, Ohmae T, Shibata W, Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: MyD88 and TNF receptor-associated factor 6 are critical signal transducers in *Helicobacter pylori*-infected human epithelial cells. *J Immunol* 2006; 176: 3796-3803.
- (8) Yoshikumi Y, Mashima H, Suzuki J, Yamaji Y, Okamoto M, Ogura K, Kawabe T, Omata M: A case of rectal Dieulafoy's ulcer and successful endoscopic band ligation. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 287-290.
- (9) Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Isayama H, Tada M, Omata M: Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 181-184.
- (10) Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M: Endoscopic submucosal dissection for rectal epithelial neoplasia. *Endoscopy* 2006; 38: 493-497.
- (11) Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006; 43: 1101-1108.
- (12) Tateishi K, Ohta M, Guleng B, Kanai F, Tanaka Y, Asaoka Y, Jazag A, Imamura J, Imamura T, Ijichi H, Ikenoue T, Kawakami T, Fukushima Y, Washida M, Sata M, Miyagishi M, Taira K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: TRAIL-induced cell death cooperates with IFN-gamma

- activation in the graft-versus-tumor effect against colon tumors. *Int J Cancer* 2006; 118: 2237-2246.
- (13) Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Ikenoue T, Tateishi K, Obi S, Kawabe T, Yokosuka O, Omata M: Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Oncogene* 2006; 25: 2950-2952.
- (14) Terai T, Kikuchi K, Iwasawa SY, Kawabe T, Hirata Y, Urano Y, Nagano T: Modulation of luminescence intensity of lanthanide complexes by photoinduced electron transfer and its application to a long-lived protease probe. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 6938-6946.
- (15) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M: Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 688-694.
- (16) Akamatsu M, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Tateishi R, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M: Sustained viral response prolonged survival of patients with C-viral hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 536-542.
- (17) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Komatsu Y, Omata M: Covered metallic stents for management of distal malignant biliary obstruction. *Dig Endosc* 2006; 18: S110-S111.
- (18) Isayama H, Nakai Y, Tsujino T, Kawabe T, Omata M: Which types of drainage tube should we select for endoscopic biliary drainage? Current status. *Dig Endosc* 2006; 16: S104-S106.
- (19) Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M, Ikenoue T, Kato J, Togo G, Matsumura M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 73-78.
- (20) Dharel N, Kato N, Muroyama R, Moriyama M, Shao RX, Kawabe T, Omata M: MDM2 promoter SNP309 is associated with the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4867-4871.
- (21) Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Tsujino T, Sasahira N, Yamamoto N, Arizumi T, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Sasaki T, Hirano K, Toda N, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Omata M: Cholecystitis after metallic stent placement in patients with malignant distal biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1148-1153.
- (22) Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Hiki N, Kaminishi M, Kurosaka H, Omata M: Efficacy of peppermint oil as an antispasmodic during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1394-1398.
- (23) Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Yamashiki N, Tada M, Yoshida H, Kokudo N, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M: Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2230-2236.
- (24) Tada M, Kawabe T, Arizumi M, Togawa O, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Tateishi K, Isayama H, Toda N, Yoshida H, Omata M: Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective

- study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265-1270.
- (25) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M: Successful nonsurgical management of perforation complicating endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2006; 38: 1001-1006.
- (26) Ogura M, Yamaji Y, Hikiba Y, Maeda S, Matsumura M, Okano K, Sassa R, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: Gastric cancer among peptic ulcer patients: retrospective, long-term follow-up. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 811-814.
- (27) Shibata W, Hirata Y, Maeda S, Ogura K, Ohmae T, Yanai A, Mitsuno Y, Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: CagA protein secreted by the intact type IV secretion system leads to gastric epithelial inflammation in the Mongolian gerbil model. *J Pathol* 2006; 210: 306-314.
- (28) Fujishima T, Ishikawa T, Shiratori Y, Kanda M, Tateishi R, Akamatsu M, Koike Y, Sato S, Obi S, Hamamura K, Teratani T, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: Age-related comparison of the profiles of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 913-918.
- (29) Yamaji Y, Mitsushima T, Yoshida H, Watabe H, Okamoto M, Wada R, Ikuma H, Kawabe T, Omata M: The malignant potential of freshly developed colorectal polyps according to age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2418-2421.
- (30) Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, Yoshida H, Akamatsu M, Kawabe T, Omata M: Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006; 44: 1518-1527.
- (31) Guleng B, Tateishi K, Ohta M, Asaoka Y, Jazag A, Lin LJ, Tanaka Y, Tada M, Seto M, Kanai F, Kawabe T, Omata M: Smoothened gene mutations found in digestive cancer have no aberrant Hedgehog signaling activity. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1238-1239.
- (32) Tateishi K, Ohta M, Kanai F, Guleng B, Tanaka Y, Asaoka Y, Tada M, Seto M, Jazag A, Lianjie L, Okamoto M, Isayama H, Tada M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: Dysregulated expression of stem cell factor Bmi1 in precancerous lesions of the gastrointestinal tract. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6960-6966.

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、6床で業務開始した。昨年年末には、新透析室をオープンし、病床数は重症感染症用個室1を含む13床となった。新透析室では当院の特殊性に対応し、血液透析のみならず、血漿交換療法、免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で、器械情報・生体情報・会計情報を電子情報として確保し、当院の院内システム HIS へと情報のリンクを可能とした。同時に当部門が業務担当している ICU 透析、持続透析、血漿交換等の器械情報・生体情報についても、血液浄化療法部のみならず多方面よりモニター可能で、さら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。

① 教 育

卒前教育はM2の系統講義を行っており、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

加味されており、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、前期研修2年目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浄化療法部濾過透析、血漿交換、DFPP、LCAP、GCAPなどの特殊治療における病態の把握と処方の決め方を実践的に教えている。

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。

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、開発を進めている。更に、進行性腎障害に関与する候補遺伝子解析を行っており、現在 whole genome での解析を進行している。近年 Cardio-renal-anemia syndromeが進行性腎障害での臨床的なトピックとなりつつあるが、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検証を行った。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、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。

参考文献（代表的なもの）

- (1) Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinugawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T: Renal L-type fatty acid binding protein: possible stress reducer and biomarker for human renal microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 18:2894, 2007
- (2) Negishi K, Noiri E, Sugaya T, Li S, Megyesi J, Nagothu K, Portilla D: A role of liver fatty acid-binding protein in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 72:348, 2007
- (3) Hanafusa N, Kondo Y, Suzuki M, Nakao A, Noiri E, Fujita T: Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII activity. *Ther Apher Dial* 11:165, 2007
- (4) Noiri E, Nagano N, Negishi K, Doi K, Miyata S, Abe M, Tanaka T, Okamoto K, Hanafusa N, Kondo Y, Ishizaka N, Fujita T: Efficacy of darbepoetin in doxorubicin-induced cardiorenal injury in rats. *Nephron Exp Nephrol* 104:e6, 2006
- (5) Doi K, Noiri E, Fujita T, Tokunaga K: Non-association of VEGF genetic polymorphism in promoter—5' UTR with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 21:1124, 2006
- (6) Doi K, Noiri E, Nakao A, Fujita T, Kobayashi S, Tokunaga K: Functional polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene are associated with development of end-stage renal disease in males. *J Am Soc Nephrol* 17:823, 2006
- (7) Doi K, Okamoto K, Negishi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Toda A, Yokomizo T, Kita Y, Kihara Y, Ishii S, Shimizu T, Noiri E: Attenuation of folic acid-induced renal inflammatory injury in platelet-activating factor receptor-deficient mice. *Am J Pathol* 168:1413, 2006
- (8) Nishi H, Hanafusa N, Kondo Y, Nangaku M, Sugawara Y, Makuuchi M, Noiri E, Fujita T: Clinical outcome of thrombotic microangiopathy after living-donor liver transplantation treated with plasma exchange therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:811, 2006
- (9) Hanafusa N, Noiri E, Yamashita T, Kondo Y, Suzuki M, Watanabe Y, Kanai T, Miyashita E, Tsuno NH, Fujii T, Kozuma S, Takahashi K, Taketani Y, Nakao A, Fujita T: Successful treatment by double filtrate plasmapheresis in a pregnant woman with the rare P blood group and a history of multiple early miscarriages. *Ther Apher Dial* 10:498, 2006
- (10) Noiri E, Kobayashi N, Takamura Y, Iijima T, Takagi T, Doi K, Nakao A, Yamamoto T, Takeda S, Fujita T: Pulse total-hemoglobinometer provides accurate noninvasive monitoring. *Crit Care Med* 33:2831, 2005
- (11) Noiri E and Tsukahara H: Parameters for measurement of oxidative stress in diabetes mellitus: applicability of enzyme-linked immunosorbent assay for clinical evaluation. *J Invest Med* 53:167, 2005
- (12) Doi K, Noiri E, Nakao A, Fujita T, Kobayashi S, Tokunaga K: Haplotype analysis of NAD(P)H oxidase p22 phox polymorphism in end-stage renal disease. *J Hum Genet* 50:641, 2005
- (13) Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E: NO

bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology. *Semin Nephrol* 24:316,2004

- (14) Doi K, Noiri E, Tokunaga K: The association of NAD(P)H oxidase p22phox with diabetic nephropathy is still uncertain: response to Hodgkinson, Millward, and Demaine. *Diabetes Care* 27:1518,2004
- (15) Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E: Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidne Int* 65:1714,2004

臨床試験部

教授（部長）

小俣政男

助教授（副部長）

荒川義弘

助手

渡部宏嗣

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

沿革と組織の概要

臨床試験部は、平成13年4月、従来の「治験管理センター」を改組して、医薬品等の製造承認を得るために行う治験に加えて、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て、正式に文部科学省より予算化された。平成19年3月現在の構成員は、教授1名（兼任）、助教授1名、助手1名、専任の薬剤師6名（特定有期雇用2名を含む）、看護師6名（特定有期雇用4名を含む）、事務員3名（非常勤2名を含む）、および薬学部大学院修士課程1年1名である。

また、平成14年度、臨床試験部の理念を以下のように定めた。

- 1) 臨床試験部は治験および自主臨床試験の支援を通して、先端医療を患者様により早く供給できるよう貢献します。
- 2) 医師、薬剤師、看護師、事務職員からなる専任のスタッフが、患者様の人権と安全が守られながら質の高い臨床試験が適正かつ円滑に行われるよう支援します。

診療

臨床試験部は、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。

臨床試験部では、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自主臨床試験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とは、研究ではなく、未承認薬等を特定の患者さんへ使用するもののうち、倫理的検討を要するものをさす。これらの質の向上を図るため、世界的標準であるICH-GCPを準用することとし、以下の指針、手順書、様式、手引き等を整備した。

- 1) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針
- 2) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の手順書
- 3) 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用に関する様式
- 4) 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き
- 5) 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き
- 6) 医師主導の治験ならびに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱要領

また、平成14年度、部内にコンサルテーション部門を新設し、これらに対する申請前のガイダンス・コンサルテーション業務（実施計画書等の作成支援）を開始した。また、事務部門、治験薬・

安全性情報管理部門、およびコーディネーター部門でも、受付業務、自主臨床試験に使用する試験薬の管理・安全性情報報告支援、一部の自主臨床試験を対象にしたコーディネーター業務などの支援体制を整備した。

治験についても、申請から承認までの期間を短縮し、かつ審査機能を充実させるために、ピアレビューシステムを導入し、平成 14 年 5 月から運用を開始した。このシステムを導入したことにより、最短 35 日で承認が得られるようになり、また、治験審査委員会で再審査となることを減少させることができるようになった。

治験審査委員会事務局業務として、平成 18 年度治験については、新規申請 30 件（うち医師主導の治験 1 件）、平成 17 年度からの継続申請 60 件、一部変更申請 362 件、有害事象・安全性情報報告 561 件、終了・中止・中断報告 40 件であった。自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用については、新規申請件数は 45 件（臨床試験 37 件、臨床使用 8 件）、一部変更申請 61 件、有害事象・安全性情報報告 1 件、終了・中止・中断報告 47 件であった。

治験の新規申請に先立って行うピアレビュー会議はのべ 25 回、自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の申請前に行うガイダンスは 33 回、コンサルテーションはのべ 50 回であった。

臨床試験部では、いわゆる未承認薬問題を解決し日本での臨床開発の遅れを解消するためには国際共同試験に参画できる体制の整備が必要と考え、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。幹事校は平成 18 年度東京大学が担当し、推進室事務局も東京大学に設置した。アライアンスでは、共同して治験を誘致し円滑に申請できる体制を整備した。また、国際共同

試験にむけたスタッフの教育体制も確立した。10 月よりモデル的に 4 試験を導入して運用を開始し、手順の整備を進めた。平成 19 年 3 月までに 10 件の治験を導入し、うち国際共同試験は 5 件、アライアンス推進室が実施施設の選定に協力したものは 3 件であった。また、共同でピアレビュー会議を開催したのは、4 件（うち、東大が参加したのは 3 件）であった。

臨床試験部で試験薬等を管理・調剤するプロトコール数は、平成 18 年度治験 67 件、製造販売後臨床試験 5 件、医療機器 2 件、自主臨床試験 12 件、未承認薬の臨床使用 12 件であった。処方枚数は、治験・製造販売後試験 1001 件、自主臨床試験等 390 件であった。また、臨床試験部では安全性情報受領時の一次評価や臨床試験に関するデータベース管理を行っている。当部で独自に運用していた治験管理データベースは、平成 18 年 3 月に診療システムと連携した治験システムに移行し、診療端末から試験スケジュールや臨床試験に関する情報を得られるようにした。

治験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するようにした。また、平成 16 年度自主臨床試験 4 件についても一部の業務を支援した。平成 17 年度には、自主臨床試験に対し受益者負担による治験コーディネーター支援の制度を整備し、公募に基づき 2 件の試験の支援を採択した。担当する患者数は毎年増え続け、平成 16 年度は 2959 人であったのに対し、平成 18 年度のべ 3777 人であった。モニタリング応対件数も平成 14 年度より全症例のモニタリングを実施するようになったこと等により増加し、平成 18 年度 546 件となった。

患者への啓発活動等の一環としては、当部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の情報を掲載して

いる。

平成18年11月には新中央診療棟II期稼働に伴い治験外来を移動し、患者相談コーナーや専用の待合を備えた臨床試験外来を開設した。

教 育

平成18年度、臨床試験部は薬学部4年生50名の病院実習を薬剤部に協力して担当した。また、薬学系研究科修士課程医療薬学コースの院生2名の1週間実習を受入れた。一方、外部からの治験コーディネーター実習受入れ件数としては、薬剤師研修センターから1週間実習計3名を受入れた。

CRC養成研修の講師として、2回講演を行った。また、荒川は、薬学系研究科修士課程院生を対象とした「臨床薬理学特論」を担当した。

臨床試験部では、毎年病院内外の臨床試験関係者を対象に、今後の展開を図る上で参考となるトピックスをテーマにセミナーを開催している。平成18年度は平成19年3月23日に、第7回東大病院臨床試験セミナー「トランスレーショナルリサーチから治験へ：今何が求められるか」というテーマで開催し、200名あまりの関係者が参加した。

研 究

平成18年の学会等研究発表・講演件数は、26件であった：日本臨床薬理学会2件（荒川、渡部歌織）、CRCと臨床試験のあり方を考える会議2件（渡部歌織、永松）、日本医療薬学会2件（青木、恩田）、Digestive Disease Week-USA 1件（渡部宏嗣）。その他臨床試験に関する招待講演等（荒川17回、渡部歌織2回、恩田1回）。

投稿論文等出版物については、欧文原著4報、和文原著4報、和文総説6報、教科書編集1冊、であった。その他特許1件（荒川）、新聞報道2件（荒川）、賞1件（荒川、日本臨床薬理学会優秀演題賞）であった。

出版物等

- (1) Morisawa Y, Takayama S, Okushi K, Nakamura T, Fukuda K, Arakawa Y, and Toyama Y. Quantitation of neurotrophin mRNA in skeletal muscle: Changes during the process of peripheral nerve regeneration. *J. Musculoskeletal Res.* 2006;10: 131-140.
- (2) Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M, Ikenoue T, Kato J, Togo G, Matsumura M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy; polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:73-8.
- (3) Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Omata M. Right-side shift of colorectal adenomas with aging. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:453-8.
- (4) Yamaji Y, Mitsushima T, Yoshida H, Watabe H, Okamoto M, Wada R, Ikuma H, Kawabe T, Omata M. The malignant potential of freshly developed colorectal polyps according to age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2418-21.
- (5) 渡部宏嗣. 選択的COX-2阻害薬投与に伴う、心血管イベントの発生. *臨床雑誌「内科」* 2006;97:178-80.
- (7) 渡部宏嗣、小俣政男、川邊隆夫、池田均. 検査じょうほう室—腫瘍マーカー：CEA. *検査と技術* 2006;34:279-80.
- (8) 渡部宏嗣、山地裕、光島徹、小俣政男. H.pylori抗体とペプシノゲン検診から予想されるH.pylori陰性胃癌. *臨床消化器内科* 2006;21:1177-83.
- (9) 渡部宏嗣、光島徹、小俣政男. 胃癌高危険群に対する効果的な検診法『ペプシノゲン法による高危険群設定の有用性』. *消化器科* 2006;43:91-95.

-
- (10) 荒川義弘：医療機器治験の特殊性と臨床試験部による支援体制. 特集「医療機器の治験と臨床工学技士の役割」. *Clinical Engineering* 17, 246-251 (2006).
 - (11) 荒川義弘：グローバルスタディ参画に向けての課題～大学病院の取組み～. 特集「臨床試験をめぐる話題～世界標準の臨床研究基盤の整備とグローバルスタディへの参画～」(荒川義弘、小俣政男企画)、*医薬ジャーナル* 42, 101-105 (2006).
 - (12) 荒川義弘：臨床研究に係わる倫理と倫理審査. 月刊薬事 7 月臨時増刊「薬剤師による臨床研究の進め方」 月刊薬事 48, 1155-1161 (2006).
 - (13) 荒川義弘：大学病院における臨床研究のあり方. 特集「臨床医学研究の発展のために」. 学術の動向 2006 年 8 月号 37-42 (2006).
 - (14) 荒川義弘：「大学病院臨床試験アライアンス」の設立の背景と現状. 月刊薬事 48, 1915-1921 (2006)
 - (15) 荒川義弘：臨床試験の質の向上を目指して. 臨床倫理学 4 (プロジェクト研究「医療システムと倫理」+東北大学 21 世紀 COE 「CRESCENDO」編集・発行) 68-78, 2006.
 - (16) 大橋靖雄、荒川義弘編：臨床試験の進め方. 262 頁. 南江堂 (2006).

企画情報運営部

教授

大江和彦

助教授

今村知明

講師

美代賢吾

特任講師（病院）

渡辺宏樹

助手

山口泉、井出博生、康永秀生、田中勝弥

研究プロジェクト特任教員（助手）

荒牧英治、今井健、佐藤恵、中橋望、
新田見有紀、星本弘之、松谷司郎、渡部晃久

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

沿革と組織の概要

企画情報運営部は、東京大学医学部附属病院が医療制度のさまざまな変革や大学病院組織の変革の動きに対して戦略的かつ迅速に対応するとともに医療情報を最大限活用した運営を行うため、2002年度まで中央医療情報部、新病院整備企画室（院内措置）、経営改善企画室（院内措置）、医事課、管理課などに分散していた病院運営支援部門を統合し、2003年（平成15年）4月に新設された。前身である中央医療情報部は、1975年、東京大学医学部附属病院に院内措置として設置された情報処理部をその前身としている。1983年、文部省（当時）により正式に東京大学医学部附属病院の中央診療施設のひとつとして中央医療情報部が設置された。同時に大学院第一基礎医学として博士課程の学生の受け入れが可能とな

りました。初代教授、中央医療情報部長は日本の医療情報学を確立した開原成允（現名誉教授）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と助教授1が大学院重点化に伴い大学院を本務とするようになり、2003年に前述したように企画情報運営部となった。

企画情報運営部では、これまで中央医療情報部が行ってきたオーダリングシステムを中核とする病院情報システムの調達、開発、導入、運用を行っていくことに加えて、電子カルテシステムの導入などにより診療情報の電子化を進めています。さらに病院全体での戦略的な情報管理・分析を行い、それにもとづいた運営支援を行うとともに、中長期計画の立案とその実行支援、企画調整をも任務としている。

具体的には

- 1) オーダリングシステムと電子カルテシステムの導入による診療データの電子化管理
 - 2) 診療データと経営データを含めた病院情報の一元化をすること
 - 3) 一元管理された病院情報の活用による病院運営分析、及びそれに基づいた経営企画案及び経営戦略案の策定を病院執行部の諮問を受けて提示すること
 - 4) 病院執行部が決定した運営方針に基づいた施設整備計画案、物品の調達案などの策定をすること
 - 5) 診療スタッフが安全で質の高い医療を、ゆとりをもって実践できる環境づくり、及びそのために必要な部門間意見調整と運営支援を行うこと
- などの業務を行っている。

以上の業務を円滑に行うため、企画情報運営部は「医療情報管理部門」と「企画室（企画調整部門）」の2つで構成されている。

■「医療情報管理部門」の職務 とスタッフ

- ・電子カルテシステムなど病院情報管理システム
- ・運用・管理・開発指導・運用監督
- ・情報化に関わる院内教育
- ・プライバシー保護教育等
- ・各種病院情報管理システムの運用に関する日常管理業務全般
- ・各種病院情報管理システムの仕様見直しに関する業務
- ・経営分析に関する各種資料・データ収集
- ・各種病院情報管理システムの運用に関する事務業務全般

担当：大江教授、美代講師、渡辺特任講師、山口助手、田中助手、波多野賢二助手（疾患生命工学センター）、北川陽一郎技術専門員

■「企画調整部門」の職務

関係部署とともに企画経営部に参画し、下記の業務をおこなう。

- ・病院経営情報の分析
- ・戦略的管理会計分析
- ・機動的検討チームの運営
- ・論点整理・解決策提示
- ・病院経営分析手法の研究・教育
- ・財務諸表の作成・分析
- ・病院経営シミュレーション実施による将来分析
- ・院内・院外広報業務の企画
- ・院内各種プロジェクトへの助言・コーディネート
- ・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： 今村助教授、井出助手、康永助手、天羽宏治技術専門員

業 務

医療情報システム関係では、2006 年は新しく、電子温度板マルチ chart システム（3 月）がん登録システム（8 月）、注射実施入力システムでの輸血・点滴バーコード照合の全病棟実施（10 月）、第 2 期中央診療棟の開院に伴う部門情報システムの移動と新運用などが開始されました。

企画調整部門では、第 2 期中央診療棟の開院（10 月～）、日常の経営分析などを継続して遂行しました。

教育・研究・出版物等

社会医学専攻医療情報経済学分野を参照ください。

大学病院医療情報ネットワーク研究センター

教授

木内貴弘

助教授

青木則明

ホームページ <http://www.umin.ac.jp/umin/>

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。また平成16年10月1日には、助教授ポストを下方流用した助手のポストに松葉尚子が着任した。平成18年3月末に松葉尚子が退職し、平成18年4月1日には、米国テキサス大学健康情報科学大学院の

Assistant Professor の青木則明が助教授として着任した。

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 27 万名、月間WWWアクセス件数 4000 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

○教育 <http://www.umin.ac.jp/education/>

Web-QME - オンライン医学教育評価システム

SUPERCOURSE - オンライン講義集

VHP - 人体画像データ集

EPOC - オンライン卒後臨床研修評価システム

Debut - オンライン歯科卒後臨床研修評価システム

○診療 <http://www.umin.ac.jp/u hosp/>

中毒データベース

HIV 感染症マニュアル

医薬品添付文書データベース

服薬指導データベース

薬剤情報提供データ

医療材料データベース

標準看護計画

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

国立大学病院関係医事紛争記録集

高度先進医療申請データ集

各種業務担当者・委員会等名簿

各種官職指定・業務指定HP及びML

○総合

(1)情報提供・検索

医療・生物学系リンク集

医療用語集

医学研究機関・医療機関データベース

(2)情報提供支援

一般公開ホームページサービス

会員制ホームページサービス

永久保存ホームページサービス

VOD 動画像配信サービス

(3)情報交流支援

電子メール

メーリングリスト開設

ニュース

電子会議室

教 育

大学院博士課程では、社会医学専攻医療情報経済学分野を兼担し、医療情報経済学実習・演習を実施している。

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（木内）」を担当している。

UMIN のシステムの普及・広報を中心とした一般向けの説明会・シンポジウムを随時実施している。2005 年には、臨床試験登録システム、歯科臨床研修評価システム、2006 年には、医薬品有害事象報告システム、サリドマイド使用登録システムの説明会・シンポジウムを開催した。これらは、MINCS 衛星放送システムで全国の放映された他、VOD 等の蓄積型放送によって随時視聴が可能となっている。

研 究

1)情報ネットワーク・コミュニケーションの研究

医学・医療情報関係の研究部門の中で、インターネット等の情報ネットワーク・コミュニケーションを専門に研究する全国唯一の部門となっている点が特徴である。

2)医療でなく、医学を主たる対象としていること

日本の医学分野における情報学の研究部門が、病院情報システムを中心とした「医療」関係の情報システム（病院情報システム、電子カルテ、遠隔医療、レセプト電算化等）の研究を主として行っているのに対して、「医学」関係の情報システム（医学文献データベース、医学研究データ収集、医学教育用情報システム等）の研究を主体としていることに大きな特徴がある。

新たな医療コミュニケーション学の研究及び従来から継続して行っている情報システムの構築・運用に関連した研究の具体的な内容は、下記である。

(1)ヘルスコミュニケーションに関する研究

様々な臨床研究の成果は、実際に臨床あるいは

社会の中で活用されることで初めてアウトカムの改善に結びつくため、近年、医療と社会のコミュニケーションという視点が重要視されている。この点を踏まえ、我々は、臨床と社会のニーズを集め、研究成果を医療従事者あるいは一般国民、患者に広く伝えるために必要な「情報」と「コミュニケーション」に関する知識と技術に関する研究を行なっている。

(2)医療分野の Information and Communication Technology (ICT)活用に対する医療技術評価

情報技術は医療や健康増進に対して、大きな役割を果たすと考えられるが、その費用効果を含めた包括的な有用性の評価は不十分である。我々は2003年のレビューで、テレメディシンは1990年代より臨床応用が進められているが、費用効果分析が少ないことを指摘した。その結果を踏まえ、テレメディシンをはじめとした、医療における情報技術の包括的評価に取り組んでいる。

(3)エデュテインメントに関する研究

一般国民・患者に対する健康教育・医学情報を分かりやすい形で提供する場合には、正確な情報であることに加えて、「分かりやすいこと」、そして「受け取りたい」と思ってもらうことが重要な要素となる。

我々は、情報を分かりやすく伝達するためのメディアやエンターテインメント、インターフェイスの活用方法に関する研究と、具体的なアプリケーションの開発と評価に取り組んでおり、1型糖尿病患者向けのエデュテインメント（エンターテインメントとエデュケーションから出来た言葉）システムの開発と評価を行なった。

(4)医療マネジメントに関するリサーチ

最適なアウトカムを達成するためには、情報を正しく判断し、意思決定をしていくこと、即ち、

マネジメントが重要となる。しかし、医療分野では、質改善、医療安全、医療マネジメントに関する研究や評価はまだ黎明期である。我々は、情報の活用という視点から、マネジメント理論である Theory of Constraint (TOC) に注目し、医療事故防止への応用可能性や質と効率性の最適化に関する研究を進めている。

(5) UMIN に関するもの

UMIN で開発・運用されている多くの情報システムが研究の対象となっており、先進的なもの・学術的に特徴のあるものについて、論文・学会発表等を行っている。他の分野の研究者との共同作業によって構築されているシステムも多い。

(6) 臨床・疫学研究のための情報システム

臨床・疫学研究のための情報システムの開発・運用の研究を行ってきた。最近では、CDISC 等の治験の電子化・標準化への取り組みを中心に行っている。UMIN においても、この成果を生かして、インターネット医学研究データセンターの運用を行っている。

(7) 情報ネットワークのセキュリティに関する研究

全国の医療機関を VPN で結ぶ、医療 VPN、Web メールを用いた暗号電子メールの運用等の研究を行っている。UMIN の運用の上でもセキュリティは非常に重要な要素であり、研究成果を UMIN 運営に役立てている。

(8) 臨床研究の研究計画策定・統計解析

臨床家と共同して、臨床研究等の研究計画の策定、統計解析を行ってきている。また、既存のデータからの情報の抽出や知識の発見、予後予測モデルの構築を目的としたデータマイニング的アプローチによる研究も行なっている。さらにそれ

らの結果を臨床で応用するための意思決定支援システムの構築と評価にも取り組んでいる。

(9) 医療の質向上を目的とした患者レジストリシステム

電子カルテを含めた既存の病院情報システムには多くのデータが蓄積されているが、そこから質改善や患者安全、あるいは医療マネジメントに必要な情報が適切に抽出され、活用されているとは言いがたい。我々は、医療マネジメントのための情報提供を目的としたデータバンクの構築と評価に関する研究に取り組んでおり、現在、外傷及び糖尿病に関する診療達成目標 (quality indicator: QI) のフィードバックシステムに関する研究を進めている。

出版物等

- (1) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, Kakizoe T for the Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 36:159-165, 2006
- (2) Sano Y, Adachi M, Kiuchi T, Miyamoto T. Effects of nebulized sodium cromoglycate on adult patients with severe refractory asthma. *Respiratory Medicine* 100:420-433, 2006
- (3) Matsuba H, Kiuchi T, Tsutani K, Uchida E, Ohashi Y: The Japanese perspective on registries and a review of clinical trial process in Japan. *Clinical Trial Registries - Practical Guide for Sponsors and Researchers of Medicinal Products*, Birkhauser Verlag, 83-106, 2006
- (4) Kawai S, Hashimoto H, Kondo H,

- Murayama T, Kiuchi T, Abe T: Comparison of Tacrolimus and Mizoribine in a Randomized Double-Blind Controlled Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology* 33(11):2153-2161, 2006
- (5) Aoki N, Ohta S, Yamamoto H, Kikuchi N, Dunn K. Triangulation analysis of tele-palliative care implementation in a rural community area in Japan. *Telemed J E Health* 12; 655-62: 2006.
- (6) Jibaja-Weiss ML, Volk RJ, Friedman LC, Granchi TS, Neff NE, Spann SJ, Aoki N, Robinson EK, Beck JR. Edutainment Education for informed breast cancer treatment decision in low-literate women: Development and initial evaluation of a patient decision aid. *J Cancer Educ* 21; 133-139: 2006.
- (7) Jibaja-Weiss ML, Volk RJ, Friedman LC, Granchi TS, Neff NE, Spann SJ, Robinson EK, Aoki N, Beck JR. Preliminary Testing of a Just-in-Time, User-Defined Values Clarification Exercise To Aid Lower Literate Women in Making Informed Breast Cancer Treatment Decisions. *Health Expect* 9; 218-231: 2006.
- (8) 木内貴弘、中島範宏、吉田謙一：異状死症例データベースの構築と運用、*病理と臨床* 24(7):753-756, 2006
- (9) 木内貴弘、青木則明：UMIN とヘルスリテラシー、*体の科学* September(250):68-71, 2006
- (10) 木内貴弘、青木則明：UMIN とヘルスリテラシー、*体の科学* September(250):68-71, 2006
- (11) 古川裕之、石川洋一、大津洋、小出大介、木内貴弘. 臨床試験データの電子的伝達の標準化に関するアメリカ合衆国視察訪問 ー米国視察報告より. *月刊薬事* 48(11):1769-1778, 2006
- (12) 木内貴弘：臨床試験登録の現状と今後. *日本臨床血液学会雑誌* 47(7):564-570, 2006
- (13) 木内貴弘: 情報システムの活用とセキュリティ. *臨床試験の進め方*, 南江堂 118-121, 2006
- (14) 亀井智子、梶井文子、杉本知子、菱沼典子、中山和弘、豊増佳子、青木則明. Web 法と郵送調査にもとづく看護継続教育における e-learning のニーズ構造の比較研究. *聖路加看護大学紀要* 32; 1-10; 2006.
- (15) 青木則明、大田祥子. 問題解決はアートかサイエンスか? TOC (制約条件の理論) の紹介と活用. *JIM* 16: 359-363; 2006.
- (16) 酒井未知、青木則明、中山健夫、福原俊一. 臨床決断における決断分析の役割と有用性. *脳神経外科速報* 16: 635-641; 2006.
- (17) 菊地信孝、青木則明、樽見葉子、山室誠、岡部健. 地域緩和ケアネットワークの構築. ーカナダ・エドモントンと宮城県の比較からー. *緩和ケア* 16: 488-291; 2006.

臓器移植医療部

臓器移植医療部は、平成 15 年（2003）4 月より、中央診療施設の一つとして、活動を開始している。欧米においては、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、小腸等の移植医療は、一般的な治療法として広く受け入れられており、年間 20,000 例を越える移植が行われている。一方、本邦では平成 9 年（1997）10 月、臓器移植法が施行され、国家的プロジェクトとして、臓器の分配機関、臓器提供施設、臓器移植実施施設等の体系的な基幹整備の枠組みが構築された。しかし、脳死ドナーからの移植は年間 5-6 例の実施に留まっている。今後、臓器提供者や移植施設の確保等、環境整備及び啓蒙活動が課題となっている。移植医療では、概して全身状態不良の臓器不全患者に対し移植手術を行うものであり、術後も拒絶反応、感染症、血栓症等、さまざまな合併症に気を配る必要がある。すなわち、通常の外科手術に比べ、術後早期に死亡する危険も高い。

東大病院では、これまで臓器移植医療に積極的に関与している。昭和 41 年（1966）、慢性腎不全に対する移植としては、本邦初の成功を収めた。また、平成 8 年（1996）1 月より、生体肝移植の実施を開始し、平成 19 年（2007）3 月までに 397 例施行している。その成績も良好であり、5 年生

存率は 85%と全国平均 70%を大きく上回っている。東大病院は、本邦における心臓移植実施 6 施設の 1 つでもあり、他に治療法のないと診断された末期重症心不全患者の治療に積極的に取り組んでいる。平成 18 年（2006）5 月には脳死心移植を実施した。余命数ヶ月以内の特に重症な心不全に対しては、人工心臓の植込みも積極的に行っている。このように、臨床成績のさらなる向上を目指し、国内はもとより国際的にも通用する積極的な基礎そして臨床研究活動を行っている。

我が国の特徴として、心臓以外の臓器移植は、生体ドナーがほとんどを占めているという状況がある。ドナーの受ける肉体的、精神的負担は決して軽視できるものではなく、レシピエント、ドナー家族を含めた社会的、精神的サポートも必要となる。臓器移植医療部には、レシピエント移植コーディネーターが配置され、主に生体移植を受けるレシピエント、生体ドナーそして家族に対する意思決定の支援を行っている。また、院内外における移植医療のマネジメントに関与し、社会的支援体制も築いてきた。今後も、いまだ発展途上にある臓器移植医療の一層の拡充を目指し、機能していく必要がある。

ティッシュ・エンジニアリング部

部長・教授

高戸 毅

客員助教授

小川誠司、小山博之、鄭 雄一（副部長）、菱川慶一、星 和人、山上 聡

客員助手

池田敏之、小笠原徹、緒方直史、大庭 誠、鈴木隆浩、横尾誠一、丸茂丈史

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800m²の完備した研究室が設置された。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（武田薬品工業株式会社）、血管再生医療寄付講座（第一製薬株式会社）、造血再生医療寄付講座（麒麟麦酒株式会社）、角膜組織再生医療寄付講座（アルブラスト株式会社）、腎臓再生医療寄付講座（持田製薬株式会社）、富士ソフトABC軟骨・骨再生医療寄付講座（富士ソフトABC株式会社）の6つの寄付講座から構成され、各方面の優秀な人材を国内外から招聘した。各講座には1名の客員助教授と1-2名の客員助手が配置され、多くの大学院生とともに研究を遂行している。今後数年以内の臨床応用を目標とし、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附講座が設立

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) (現 アルブラスト (株)) 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

研 究

角膜再生に関しては、再生角膜の構築・眼表面再建のための角膜上皮移植の臨床応用・角膜内皮細胞移植法の確立と臨床応用を目標としている。これらを達成するために、作成された培養細胞の機能の検討・代用角膜実質、培養上皮、内皮細胞を用いた角膜構築・角膜の組織幹細胞研究・眼表面再建のための羊膜移植と羊膜の免疫学的役割の解析を行っている。

血管再生に関しては、有効で安全な治療的血管新生療法の開発とその臨床応用・血管新生療法の応用による低侵襲軟部組織再建法の開発・再生臓器に対する血行誘導法の確立を目標としている。これらを達成するため、アデノウイルスベクターを用いた血管新生遺伝子治療の研究・非ウイルスベクターを用いた血管新生遺伝子治療の研究・新しいドラッグデリバリーシステムによる血管新生療法の開発・軟部組織に対する血行誘導法の研究を行っている。

骨・軟骨再生に関しては、骨・軟骨分化を簡便・正確・非侵襲的に検出するシステムの開発・骨・軟骨分化に必要なシグナルの決定・骨・軟骨の細胞シート培養法の開発・血管新生をとまなう骨誘導法の開発・骨・軟骨誘導薬のスクリーニン

グ・非ウイルス性遺伝子導入法の開発・再生骨・軟骨の作製と移植を目標としている。これらを達成するために、骨軟骨生物学・発生学・幹細胞生物学・再生医学の研究を行っている。

腎臓再生に関しては、腎臓由来体性幹細胞の臨床応用・腎臓再生へ向けた新しい足場素材の臨床応用・臍帯血を利用した腎臓再生を目標としている。これらを達成するために、腎臓再生領域の体性幹細胞生物学・腎不全における幹細胞不全の包括的研究・3次元培養による後腎誘導法の開発を行っている。

造血再生に関しては、臍帯血造血幹細胞の有効な増幅法の開発とこれを用いた臍帯血造血幹細胞移植技術の確立・造血幹細胞および ES 細胞から効率的に血球分化を誘導する技術の確立を目標としている。これらを達成するために、造血幹細胞の増殖、自己複製、および分化のメカニズムに関する研究・造血幹細胞の可塑性に関する研究・造血幹細胞の体外増幅法・分化誘導法の臨床応用に関する研究を行っている。

富士ソフト ABC 寄附講座においては、安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出・現実的な生産体制と品質管理法の確立・臨床治験の推進と日常診療への導入を目標としている。これらを実現するために、間葉系組織の成人幹細胞に関する細胞生物学・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・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。

ヒト ES 細胞を使った基礎研究活動

また、より先の将来への応用を睨んでヒト胚性幹 (ES) 細胞の基礎研究を進めるべく、腎臓再生医療寄附講座及び骨・軟骨再生医療寄附講座において京都大学再生医科学研究所からヒト ES 細

胞の分与を受ける申請を進めており、近日中に認可を得る予定である。

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4つの講座で開始されていることである。造血再生寄附講座においては、ヒト臍帯血造血幹細胞増幅の臨床研究（倫理委員会承認番号#351）をすでに開始している。血管再生寄附講座においては、末梢性血管疾患による間欠跛行肢と重症虚血肢に対して臨床研究を開始（承認番号#825及び826）し、大きな副作用もなく推移している。角膜再生寄附講座では、眼表面再建のための羊膜上培養自己口腔粘膜上皮移植及び、角膜内皮細胞数減少に対する角膜内皮幹細胞移植術の臨床研究（承認番号#363及び898）を開始している。骨軟骨再生医療寄附講座では、非荷重部の骨欠損に対するヒト臨床研究（承認番号#1310）を開始している。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、形成外科等が研究を進めている。

出版物等

- (1) Nakagawa M, Ichikawa M, Kumano K, Goyama S, Kawazu M, Asai T, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. AML1/Runx1 rescues Notch1-Null mutation- induced deficiency of para-aortic splanchnopleural

hematopoiesis. Blood 2006;108: 3329-3334.

- (2) Suzuki T, Yokoyama Y, Kumano K, Takanashi M, Kozuma S, Takato T, Nakahata T, Nishikawa M, Sakano S, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Highly efficient ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells using Delta1-Fc chimeric protein. Stem Cells 2006;24:2456-2465.
- (3) Hosoya N, Sanada M, Nannya Y, Nakazaki K, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S Genomewide screening of DNA copy number changes in chronic myelogenous leukemia with the use of high- resolution array-based comparative genomic hybridization. Genes Chromosomes Cancer 2006;45:482-494.
- (4) T. Miyahara, H. Koyama, T. Miyata, H. Shigematsu, J. Inoue, T. Takato, H. Nagawa. Inflammatory responses involving tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 contribute to in-stent lesion formation in a stent implantation model of rabbit carotid artery. Journal of Vascular Surgery, 2006; 43, 592-600.
- (5) Igawa K, Mochizuki M, Sugimori O, Shimizu K, Yamazawa K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Nishimura R, Suzuki S, Anzai M, Chung U, Sasaki N. Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer 2006; J Artif Organ 9:234-240.
- (6) Bounoutas GS, Tawfeek H, Fröhlich LF, Chung U, Abou-Samra AB. Impact of impaired receptor internalization on calcium homeostasis in knock-in mice expressing a phosphorylation-deficient parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor. Endocrinology 2006;147: 4674-4679.
- (7) Kanayama N, Fukushima S, Nishiyama N, Itaka K, Jang W, Miyata K, Yamasaki Y,

- Chung U, Kataoka K. A PEG-Based Biocompatible Block Cationomer with High Buffering Capacity for the Construction of Polyplex Micelles Showing Efficient Gene Transfer toward Primary Cells. *ChemMedChem* 2006;1: 439-444.
- (8) Guo J, Chung U, Yang D, Karsenty G, Bringhurst R, Kronenberg HM. PTH/PTHrP receptor delays chondrocyte hypertrophy via both Runx2-dependent and -independent pathways. *Dev Biol* 2006;292: 116-128.
- (9) Yamada T, Kawano H, Koshizuka Y, Fukuda T, Yoshimura K, Kamekura S, Saito T, Ikeda T, Kawasaki Y, Azuma Y, Ikegawa S, Hoshi K, Chung U, Nakamura K, Kato S, Kawaguchi H. Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification. *Nat Med* 2006 ; 12: 665-670.
- (10) Kugimiya F, Ohba S, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung U. Physiological role of bone morphogenetic proteins in osteogenesis. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 95-99.
- (11) Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung U, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99: 196-208.
- (12) Katagiri M, Ogasawara T, Hoshi K, Chikazu D, Kimoto A, Noguchi M, Sasamata M, Harada S, Akama H, Tazaki H, Chung U, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H. Suppression of adjuvant-induced arthritic bone destruction by cyclooxygenase-2 selective agents with and without inhibitory potency against carbonic anhydrase II. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 219-227.
- (13) Yamaoka H, Asato H, Ogasawara T, Nishizawa S, Takahashi T, Nakatsuka T, Koshima I, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung U, Takato T, Hoshi K. Cartilage tissue engineering using human auricular chondrocytes embedded in different hydrogel materials. *J Biomed Mater Res A* 2006; 78: 1-11.
- (14) Kamekura S, Kawasaki Y, Hoshi K, Shimoaka T, Chikuda H, Maruyama Z, Komori T, Sato S, Takeda S, Karsenty G, Nakamura K, Chung U, Kawaguchi H: Contribution of runt-related transcription factor 2 to pathogenesis of osteoarthritis in mice after induction of knee joint instability. *Arthritis Rheum* 54 2006; 2462-2470.
- (15) Zhao B, Katagiri T, Toyoda H, Takada T, Yanai T, Fukuda T, Chung U, Koike T, Takaoka K, Kamijo R. Heparin potentiates the in vivo ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2006;281: 23246-23253.
- (16) Provot S, Kempf H, Murtaugh C, Chung U, Kim DW, Chyung J, Kronenberg HM, Lassar AB. Nkx3.2/Bapx1 acts as a negative regulator of chondrocyte maturation. *Development* 2006; 133(4):651-662.
- (17) Yoshikawa M, Hishikawa K, Marumo T, Fujita T. Inhibition of histone deacetylase activity suppresses epithelial-to-mesenchymal transition induced by TGF-beta1 in human renal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;18(1):58-65.
- (18) Hishikawa, K., and Fujita, T. 2006. Stem cells and kidney disease. *Hypertens Res* 29:745-749.
- (19) Marumo, T., Uchimura, H., Hayashi, M., Hishikawa, K., and Fujita, T. 2006. Aldosterone impairs bone marrow-derived

- progenitor cell formation. Hypertension 48:490-496.
- (20) Hirahashi, J., Mekala, D., Van Ziffle, J., Xiao, L., Saffaripour, S., Wagner, D.D., Shapiro, S.D., Lowell, C., and Mayadas, T.N. 2006. Mac-1 signaling via Src-family and Syk kinases results in elastase-dependent thrombohemorrhagic vasculopathy. *Immunity* 25:271-283.
- (21) Yamagami S, Ebihara N, Usui T, Yokoo S, Amano S. Bone marrow-derived cells in normal human corneal stroma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:62-69.
- (22) Yamagami S, Ebihara N, Usui T, Yokoo S, Amano S. Bone marrow-derived cells in normal human corneal stroma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:62-69.
- (23) Amano S, Fukuoka S, Usui T, Honda N, Ideta R, Ochiai M, Yamagami S, Araie M, Awaya Y. Ocular manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Am J Ophthalmol* 2006;141:472-477.
- (24) Kinouchi R, Kinouchi T, Hamamoto T, Saito T, Tavares A, Tsuru T, Yamagami S. Distribution of CESP-1 protein in the corneal endothelium and other tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1397-1403.
- (25) Hamada N, Kaiya T, Oshika T, Kato S, Tomita G, Yamagami S, Amano S. Optic disc and retinal nerve fiber layer analysis with scanning laser tomography after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22:3372-375.
- (26) Amano S, Honda N, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Samejima T, Ogata M, Miyata K. Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning-slit corneal topography. *Ophthalmology* 2006;113:937-941.
- (27) Yokoo S, Yamagami S, Mimura T, Ono K, Amano S, Saijo H, Mori Y, Takato T. UV-absorption in human oral mucosal epithelial sheets for ocular surface reconstruction. *Ophthalmic Research* 2006;38:347-351.
- (28) Mimura T, Funatsu H, Usui T, Yamagami S, Noma H, Amano S. Topical ocular drug delivery to inner ear disease and sinusitis. *South Med J* 2006;99:1287-1289.

企画経営部

助教授

今村知明

助手

康永秀生、井出博生

その他

薬剤師 2 (中島、本多)、看護師 2 (遠藤、下左近)、技術系職員 1 (天羽)、事務職員 11 (塩崎、三地澤、鈴木、桶谷、比田井、水澤、荘野、丸山、岡部、和田、谷本)、非常勤職員 2 (稲葉、浅川)

ホームページ <http://www.cc.h.u-tokyo.ac.jp/mulins/kikakushitsu/index.htm>

沿革と組織の概要

近年、日本の医療システムは変革期を迎えており、大学病院も大胆な改革を迫られている。質の高い先進医療の開発と実践、卒前卒後教育、臨床研究などを効率よく推進し、その成果を国民に具体的に明示することが、これまで以上に求められている。2004 年 4 月、国立大学法人法(平成 15 年法律第 112 号)により東京大学が国立大学法人東京大学と改称すると同時に、医学部附属病院はドラスティックな組織再編を行った。病院執行部の設置とともに、4 つの運営支援組織(企画経営部、人事部、医療評価・安全・研修部、教育研究支援部)および 3 つの診療運営組織(入院診療運営部、外来診療運営部、中央診療運営部)を立ち上げた。

中でも企画経営部は、企画情報運営部の教員 3 名が専任となり、薬剤師 2 名(併任)・看護師 2 名(併任)・技術系職員 1 名(専任)および事務職員 10 数名からなる陣容を誇る、病院経営の中核的な実働組織である。

診 療

企画経営部は、東大病院の組織的・戦略的な経

営の実務全般を一手に担い、診療関連業務として以下のような業務を行っている。

(1) 病院経営分析

病院会計の情報管理・分析を行い、経営データと一元化された病院情報の活用による病院経営分析を行っている。

(2) 企画・戦略立案

病院経営分析に基づいて、短期的な経営企画・戦略案を策定し、病院執行部による迅速な経営意思決定を実効的に支援している。さらに、中長期計画の立案も担っている。企画経営部が深く関与した病院運営の実績は以下の通り。

- ・「22 世紀医療センター」立ち上げ
- ・新中央診療棟Ⅱ期の立ち上げ
- ・入院棟機能の拡大(ICU/CCU の拡大、精神神経科の増床)
- ・平均在院日数の適正化と病床利用率改善
- ・薬剤費・医療材料費のコスト削減

その他にも、患者用クレジットカードの導入、商業店舗の院内誘致、病院建築物のライトアップなど、既成概念を打破した患者サービスの向上に努めている。同時に、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を行っている。

(3) 医療政策提言

東大病院の経営のみならず、日本の医療システム改善、および医療の規制緩和に向けた政策提言を積極的に実践している。

さらに、日本の医療保険制度の問題点をエビデンスに基づいて指摘し、それらの改善に向けたメッセージを常に発信しつづけている。

教 育

大学院教育として、医学系研究科社会医学専攻医療情報経済学・博士課程の大学院生1名、医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット・修士課程の大学院生1名、同・研究生1名を受け入れている。

大学院生・研究生は、医療経営学・病院管理学のみならず医療経済学・医療政策学といった幅広い研究領域の中から、自ら研究課題を発掘し、内外の先行文献・資料をレビューし、研究デザインの構築・データ収集を主体的に実施する。定期的な研究経過報告、教員による論文執筆指導が徹底され、学会発表も励行されている。

研 究

当部における研究活動は、医療経営学・病院管理学にとどまらず、医療政策学・医療経済学などの幅広い領域をカバーしている。

(1) 医療経営学研究

特定機能病院におけるDPC(Diagnosis Procedure Combination)に基づく包括評価が医療現場に与える影響を診断群分類ごとにシミュレートし、同システムが在院日数などに及ぼす効果を推計する研究を行った。

また、医療設備の効率的利用に関連して、手術室稼働および病床数の関連を研究した。

医療経営学の体系化を試み、標準的な教科書を

編纂した。さらに、医療経営学教育プログラムの開発研究を行っている。

(2) 医療政策学研究

日本の医療保険制度に関する評価、特にDPCに基づく包括医療制度の改善案とその有効性に関する研究を実施した。

さらに先進各国と日本の医療制度の比較研究、医療機器の内外価格差に関する実証研究、医師のキャリアパスに関する研究などを行っている。

(3) 医療経済学研究

仮想評価法(contingent valuation method)を用いて、医療・保健サービスの便益評価に関する研究を行っている。さらに、費用分析および費用便益分析を用いた保健医療サービスの配分効率に関する実証研究を行っている。

また、予防医学・医療の推進による国民医療費の抑制効果に関する経済分析を行っている。

さらに、医療安全の経済分析（医療事故の費用分析に関する研究、医療安全対策の費用効果に関する研究）も行っている。

(4) 健康に関するリスク分析研究

リスク分析は、リスク評価、リスク管理、リスクコミュニケーションで構成されており、あらゆる被害を最小限度に抑えるための新しいアプローチ手法である。この手法に基づき、健康危機事件による被害を最小限度にとどめるために何が必要かについて調査分析を行っている。近年は、テロリズムの脅威から国民を防衛する必要性が高まっている。我々は特に、食品を媒介としたバイオ・テロおよびケミカル・テロに対する有効な対策を開発する研究を行っている。また、近年のグローバル化にともない、食品の安全水準(food safety standard)について、各国の基準を調和させ、統一的な国際基準を作ることが重要な課題となっている。国際基準は、Codex Alimentarius Commission (CAC)において討議・決定される。我々は、CACで審議される食品安全に関するさ

まざまな課題について、リスク分析の手法を用いた研究を行っている。

リスクコミュニケーションについて言えば、政府機関が発表した公的情報と報道機関が流した情報との格差に関する研究や、健康危害発生時における危機管理としてのリスクコミュニケーションに関する研究、などを行っている。また、リスクコミュニケーションによって実際に被害を軽減できるかどうか実証的に明らかにすることを目的に、食品のパッケージにアレルギー物質を表示することによる食物アレルギーの発症数減少効果に関する調査研究を行っている。

(5)保健統計学研究

多くの保健医療にかかわる統計調査・分析を行っている。一つは、カネミ油症事件のコホートスタディである。近年、検査技術の向上によりダイオキシン類の血中濃度が測定できるようになったことから、カネミ油症患者の血中ダイオキシン濃度と臨床症状との関連についての調査分析を行っている。

また、アレルギー疾患・症状の実態を把握する住民調査や、原因物質究明のための追跡調査なども行っている。

prostate cancer: willingness-to-pay measurement using contingent valuation
Urology 68(5), 1046-1050, 2006

- (4) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Willingness to pay for health care services in common cold, retinal detachment, and myocardial infarction: an Internet survey in Japan. BMC Health Services Research 2006; 6: 12.
- (5) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Analysis of the factors affecting willingness to pay for the medical services of cardiovascular diseases. International Heart Journal 2006; 47(2) 273-286.
- (6) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Medical research using Internet questionnaire in Japan. (in Japanese) Japanese Journal of Public Health 2006; 53(1): 40-50.
- (7) 今村知明, 康永秀生, 井出博生. 医療経営学. 医学書院, 2006.

出版物等

- (1) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: Influence of Japan's New Diagnosis Procedure Combination-Based Payment System on the Surgical Sector: Does it Really Shorten the Hospital Stay? Surgery Today, 36(7), 577-585, 2006
- (2) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: The Measurement of Willingness to Pay for Mass Cancer Screening with Whole-Body PET (Positron Emission Tomography) Annals of Nuclear Medicine, 20(7), 457-462, 2006
- (3) Y Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K: Benefit evaluation of mass screening for

「こころの発達」診療部

教授

加藤進昌

特任助教授

金生由紀子

特任講師

渡辺慶一郎

特任助手

金樹英

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ました。「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」に関する専門家を養成することを目指すものです。精神神経科（小児部）での37年間にわたる発達障害の治療教育などの蓄積を踏まえつつ、精神神経科、小児科はもちろん教育学研究科、さらには「こころの発達」や発達障害に関わる他の教育機関・診療機関とも連携して活動を展開しています。「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でもあります。また、診療と教育の質の向上を目指して研究も推進しています。

診療

「こころの発達」診療部では、2006年度には専任の児童精神科医3名を初めとして常勤・非常

勤を合わせて10名の医師、常勤・非常勤を合わせて10名の心理職が診療を担当してきました。

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ます。ここで言う発達障害とは、自閉症を中心とする広汎性発達障害（pervasive developmental disorders: PDD）、注意欠陥多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder: AD/HD）、学習障害（learning disabilities: LD）、精神遅滞（mental retardation: MR）、さらにはチック障害やその近縁の小児強迫性障害までも含めたかなり幅広いものです。新来患者は2005年度には300名以上でしたが、2006年度には470名以上と約1.5倍に増大しました。その内訳をみると、PDDが最も多く、LDを加えた心理的発達の障害全体で約45%でした。次いでチック障害（約15%）、AD/HD（約10%）、ストレス関連障害（約10%）の順でした。年齢については幼児期後期から学童期前期が最も多いものの、幼児期前期から成人期まで幅広く受診していました。再来患者でも心理的発達の障害全体で約45%でした。次いでチック障害、ストレス関連障害、AD/HD、

気分障害の順でした。年齢としては再来患者の約半数が成人であり、特に 20 歳代は約 20%と最多でした。発達障害患者の診療では長期間フォローがしばしば必要なことが示されました。

診療の形態は、一般外来と治療教育に大別されます。

一般外来は、専門医による外来で、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ます。

治療教育は、発達心理外来と短期グループからなります。発達障害児を対象として、認知発達治療を基本にしつつ一人一人の患者に合わせて心理職が行っています。発達心理外来では、(1)発達の評価、(2)療育指導（患児に対して、教育的手段を用いて精神機能の障害や行動の異常の改善を図る）、(3)療育相談（親を中心とする関係者に対して、適切な対応法などの相談にのる）を主治医と相談しつつ行っています。短期グループは、発達心理外来に通院中の患児数名を組み合わせて約 10 回行う集団療育です。

教 育

医学生及び研修医に対して、新来患者の見学と短期グループの参加を行っています。

「こころの発達」臨床教育センターの活動としては、精神科医や小児科医を含めてこころの発達の問題に関する様々な職種に就いている方及びそれを目指す大学院生に対して、A コース（講義を主体としつつも演習や臨床検討会を盛り込んだ受講者参加型のコース）と B コース（治療教育や心理検査を含めた診療場面での研修に重点を置く、より密度の濃いコース）を設定しています。

A コースは 1 回 3 時間の講義が 11 回で 1 シリーズとして年に 2 シリーズを行い、2006 年度は合計約 140 名が参加しました。参加者の職種は、医師を始めとする医療職、心理職、教育職、福祉職など多様であり、こころの発達の問題で重要な

多職種連携の基礎作りとしても有用でした。また、アンケート調査では、約 80%から研修が有用との高い評価を得ました。

B コースは週に 3 日またはそれ以上の研修を半年単位で行うものであり、2006 年度は精神科医や小児科医など数名が修了しました。

さらに、より多様な関係者の研修や啓発の機会として、公開セミナー及び公開シンポジウムを各々年に 1 回開催することにしており、2006 年度には公開セミナー「発達障害と社会」には約 200 名が参加し、公開シンポジウム「治療教育を考える」には 600 名以上が参加しました。

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 PDD や AD/HD 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しています。同時に、「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ます。

臨床評価、治療

治療教育を行っているという特性を生かして、認知発達治療に対応する発達段階分けである太田ステージの信頼性・妥当性の再検討、PDD 児を対象とした治療教育効果の検討を行っています。治療教育効果の検討にあたっては無作為に分けた 2 群間で個別療育と小集団療育の相違を多面的な評価に基づいて検討しています。また、トゥレット症候群（多様な運動チックと音声チックを有する慢性のチック障害）や小児強迫性障害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も進行しています。

神経心理

PDD、AD/HD、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おり、臨床評価と

の関連を検討したり、患者の健常同胞との比較を行ったりしています。

遺伝子

PDD を対象として、2 番染色体、7 番染色体長腕、15 番染色体長腕に焦点を当てた遺伝子解析を行っています。遺伝と環境との相互作用にも注目しており、PDD の発症に対する甲状腺ホルモンの影響などの検討も行っています。また、トゥレット症候群の臨床遺伝学的検討も行っています。

脳画像

PDD を主な対象として、MRI による形態画像研究、MEG や NIRS による機能画像研究を行っています。特に、小児や発達障害でも施行しやすい NIRS を用いた前頭葉血流変化の検討が PDD 及びトゥレット症候群で積極的に進められています。

出版物等

- (1) Ohta M, Kano Y, Nagai Y. Catatonia in individuals with autism spectrum disorders in adolescence and early adulthood: A long-term prospective study. *Int Rev Neurobiol* 2006; 72: 41-54.
- (2) Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, Katsoyich L, Scabill L, King RA, Woody SR, Tolin D, Hollander E, Kano Y, Leckman JF. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): An instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 495-504.
- (3) Inoko K, Nishizono-Maher A, Tani S, Kano Y, Kishimoto J, Hayakawa N, Honjo S, Kasahara M, Saito K, Ishii K, Osawa M: Reliability and validity of a Japanese version of the Yale Global Tic Severity

Scale: A preliminary study. *Jpn J Child Adolesc Psychiatr*, 47(Supplement) 2006; 38-48.

- (4) Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Koishi S, Enseki Y, Oya A, Asakura A, Aoki Y, Atsumi M, Iga T, Inomata J, Inoko H, Sasaki T, Nanba E, Kato N, Ishii T, Yamazaki K. Serotonin transporter gene promotor polymorphism and autism: a family-based genetic association study in Japanese population. *Brain Dev* 2006; 28: 257-60.
- (5) Sadamatsu M, Nanai H, Xu X, Liu Y, Kato N. A review of animal models for autism: implication of thyroid hormone. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006; 46: 1-9.
- (6) Kuwabara H, Kasai K, Takizawa R, Kawakubo Y, Yamasue H, Rogers MA, Ishijima M, Watanabe K, Kato N. Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Behav Brain Res*. 2006, 172: 272-77.

臨床ゲノム診療部

部長・教授

辻 省次

副部長・講師

後藤 順

ゲノム医学診療ないし遺伝医学臨床の広範・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 年度に発足した。責任者として教授 1（併任）が置かれ、女性科・産科、小児科、内科（循環器内科、糖尿病・代謝内科、腎臓・内分泌内科、神経内科）、皮膚科、泌尿器科、検査部の医師が参加している。また、人類遺伝学教室、成人看護学教室の協力を得て、活動している。本診療部は、附属病院におけるゲノム医学ないし臨床遺伝学診療の中核をなすとともに、臨床遺伝医学専門医制度の教育研修実施の役割を担っている。

1. 診 療

外来棟 2 階内科外来ブースエリアの専用診察室（200 番診察室）にて、医師と非医師とのチームによる遺伝相談（完全予約制）を行っている。検討会（毎月第 1 月曜日）にて、全例について検討し、方針を決定することを原則に診療を行っている。

医学系研究科及び病院において行われるヒトゲノム・遺伝子解析研究における試料提供者に対する遺伝相談・カウンセリングを担当することも本診療部の責務である。

2. 活 動

他診療科、部門と連携して、遺伝相談・カウンセリングはもとよりそれ以外のゲノム医学ないし臨床遺伝医学の臨床現場での適切な応用・展開

を目指し活動している。以下の 2 つの活動を進めている。

ひとつは、心臓外科、循環器内科、小児科、眼科、整形外科・脊椎外科により開始された横断的なマルファン外来との連携で、遺伝相談・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。循環器内科中心にマルファン症候群の遺伝子診断システムを立ち上げた。

第二は、分子薬理遺伝学の附属病院での臨床導入についてで、検査部、薬剤部、消化器内科、循環器内科、神経内科、企画情報運営部との連携によって、プロトンポンプ阻害剤、ワーファリンについての分子薬理遺伝学的検査を診療システムへ導入し、稼動している。今後、抗癌剤、抗癌薬等、対象薬物の範囲の拡大につとめていく。

References

- (1) Saito Y, Matsumura K, Shimizu S, Ichikawa Y, Ochiai K, Goto J, Tsuji S, Shimizu T. Pigmentary macular dystrophy in spinocerebellar ataxia type 1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77(11):1293.
- (2) Sakai K, Yamada M, Sato T, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H. Neuronal atrophy and synaptic alteration in a mouse model of dentatorubral-pallidoluysian atrophy. Brain 2006;129:2353-62.
- (3) Hattori N, komine M, Kaneko T, Shimizu S, Tsunemi Y, Koizumi M, Goto J, Hashimoto

- T. A case of epidermolysis bullosa simplex with a newly found missense mutation and polymorphism in the highly conserved helix termination motif among type I keratins, which was previously reported as a pathogenic missense mutation. *Br J Dermatol* 2006;2006:1062-1063
- (4) Shimohata, T, Hara, K, Sanpei, K, Nunomura, J, Maeda, T, Kawachi, I, Kanazawa, M, Kasuga, K, Miyashita, A, Kuwano, R, Hirota, K, Tsuji, S, Onodera, O, Nishizawa, M. and Honma, Y. Novel locus for benign hereditary chorea with adult onset maps to chromosome 8q21.3- q23.3 *Brain* 130:2302-2309, 2007
- (5) Hara, K., Momose, Y., Tokiguchi, S., Shimohata, M., Terajima, K., Onodera, O., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Hirasawa, M., Mizuno, Y., Ogata, K., Goto, J., Kanazawa, K., Nishizawa, M., and Tsuji, S. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol.* 64:545-51, 2007
- (6) Sawada H, Ishiguro H, Nishii K, Yamada K, Tsuchida K, Takahashi H, Goto J, Kanazawa I, Nagatsu T. Specific huntingtin aggregates in human huntingtin knock-in mice. *Neurosci Res* 2007;57:559-573.
- (7) Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M. Sporadic ataxia in Japan – a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2007 (*in press*).

医工連携部

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

医工連携部紹介

先端生命科学を応用した新規技術開発が 21 世紀における重要課題となっている。次世代新医療技術開発に向けて、臨床の現場である東京大学医学部附属病院で、医学と工学を横断的に融合した新しい研究教育を行うことを目的として医工連携部が設立された。病院診療科と東京大学の工学系研究者とで共同提案されたプロジェクトであること、研究室の設備・運営費用は使用者負担とすること、医工連携部への参加期間は原則 3 年とし、継続の可否は医工連携部運営委員会で審査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 18 件が、現在も管理研究棟 1 階と地下 1 階にある医工連携研究室で活発な活動が続けている。

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、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、クリニカルバイオインフォマティクス 研究ユニット、血管再生医療講座、骨・軟骨再生医療講座、メニコン軟骨・骨再生医療講座、免疫細胞治療学（メディネット）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、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）、情報理工学系研究科（知能機械情報学専攻、科知能機械情報学専攻先端治療福祉工学研究室）、新領域創成科学研究科（環境学専攻人間環境学大講座医用精密工学研究室、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（医療材料・機器工学部門、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科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 m²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予定。

研究ユニット

- ・高精度定位ガン治療システムの開発

医学部附属病院放射線医学教室

原子力工学研究施設

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ガン診断治療システムの開発。

- ・半導体ナノ粒子を用いた腫瘍治療への応用

工学系研究科化学システム工学科

医学系研究科外科学専攻腫瘍外科学分野

ナノ粒子により腫瘍の微小転移の進展状況の正確な診断と治療法を開発し、臨床に導入することを目的とする。診断面では、肉眼的に確認不能な腹膜播種・微小転移を視覚化して、手術や治療方針の決定に応用する。治療面では、ナノ粒子を細胞に取り込ませることにより起こる細胞内の変化を用いて、腫瘍の新しい治療法を追求する。

- ・強力集束超音波を用いた腫瘍治療法の開発

工学部機械工学専攻流体工学研究室

医学部腫瘍外科学講座

腫瘍の進展状況の正確な診断と治療法を開発し、臨床に導入することを目的とする。診断面では、数 μm オーダーのマイクロバブルを血管内に導入することにより、微細な腫瘍血管を描出して、腫瘍のより正確な進展度診断ならびに治療効果の判定に応用する。治療面では、集束超音波の組織内熱吸収効果に加え、マイクロバブルの振動に

伴う発熱効果を用いることにより、より効率的な腫瘍の非侵襲的治療法を確立する。

- ・脳神経外科用ロボマティック・マイクロ・サージェリシステムの開発

医学部脳神経外科森田研究室

工学部機械工学専攻光石研究室

Micorsurgery 支援ロボットシステムおよび遠隔手術のための3次元画像表示システムの開発研究

- ・体外超音波碎石装置の開発

医学部泌尿器科学講座

工学部機械工学専攻流体工学研究室

腎臓結石の非侵襲な破碎を目指し、強力集束超音波(HIFU)によって発生するキャビテーション気泡を利用した新たな結石破碎手法を開発する。

- ・診療プロセスのリスク低減支援システムの開発

医学部薬剤疫学講座

工学部化学システム工学

臨床ゲノム科学部門：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・糖尿病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（臨床疫学部門と共同）。多因子神経疾患（多系統萎縮症、片頭痛、多発性硬化症）のゲノム情報を含むデータベースの構築、及び疾患感受性遺伝子の同定。プロテオミクスによる薬剤ターゲットの選定と創薬。循環器疾患（動脈硬化、心肥大、心不全）の転写制御の解明と転写因子をターゲットとした創薬。時間空間特異的遺伝子改変動物の開発と個体における各種遺伝子機能の解析。臨床情報工学部門：医療データベースを活用した医療安全モニタリング。データマイニングによる院内感染サーベイランス。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。臨床情報工学部門：データマイニング手法による医学的知識獲得に関する研究。ゲノム情報臨床情報システムに関する研究。VR 空間を用いた臨床情報とゲノム情報からの知識獲得に関する研究。グリッドコンピューティングに関する研究。

・拍動周期技術を用いた心臓血管外科手術ロボットシステム

情報理工学系研究科知能機械情報学専攻

医学系研究科外科学専攻心臓外科

医学系研究科外科学専攻血管外科

内視鏡下心臓外科手術支援ロボットシステムの開発。小型内視鏡手術ロボットの開発。心拍動補償システムの開発。高信頼性外科手術ロボットシステムの開発

・低侵襲血管外科手術支援システム・血管疾患低侵襲診断治療システムの開発

医学部附属病院血管外科

医学部附属病院ティッシュエンジニアリング部

新領域創成科学研究科環境学専攻人間環境学大講座医用精密工学研究室

動脈硬化に代表される血管病変の低侵襲精密診断機器や、それに基づく血管病変の低侵襲標的治療機器を医工連携により共同研究する。

・非侵襲骨強度診断装置の開発

医学部整形外科

情報理工学系研究科知能機械情報学教室

骨の非侵襲的強度評価方法の開発。骨接合材料の開発。

・次世代三次元超音波技術の開発

医学系研究科心臓外科

情報理工学系研究科知能機械情報学専攻先端治療福祉工学研究室

超音波リアルタイム 3D 装置の開発。高周波超

音波振動子付縫合器の開発。超音波立体表示装置の開発。超音波リアルタイム 3D 装置ガイド下低侵襲心臓手術の開発

・難治性癌に対する中性子捕捉療法・免疫療法の開発

医学研究科臓器病態外科学心臓外科/呼吸器外科

医学部附属病院放射線科

工学系研究科システム量子工学専攻

工学系研究科原子力国際専攻

先端科学研究センター

免疫細胞療治療学（メディネット）講座

難治性癌に対する集学的治療のとして病院併設型加速器を用いた中性子捕捉療法を確立することおよび免疫細胞療法の開発をめざす。

・新しい生体分子シグナルの高感度検出法と画像化の開発とその臨床応用

薬学系研究科薬品代謝化学教室

医学部附属病院循環器内科

化学に基づいた生体物質の可視化プローブの開発。動脈硬化症の成因解明と治療法の確立

・人工肝補助装置の開発と臨床応用

医学部人工臓器移植外科

生産技術研究所・医学系研究科疾患生命工学センター

当研究室は、医学部人工臓器移植外科と生産技術研究所・酒井研究室からなる。主として人工肝臓開発を目標とし、10 年間にわたり共同研究を行ってきている。現在の研究は、人工肝補助装置の開発、ヒト有用タンパクを生産する形質転換ブタの開発、新しいアフレスス療法の開発と臨床応用、埋め込み型肝組織開発、である。

・ナノ粒子による遺伝子導入法を用いた生活習慣病の新規治療法の開発

医学系研究科循環器内科、
医学系研究科糖尿病代謝内科
疾患生命工学センター

生活習慣病の病因・病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目指している。この目的のため本拠点では、ナノ粒子を用いた遺伝子導入の系を用いる医工連携を行う。新規生活習慣病モデル動物作製技術の開発と遺伝子治療への応用。脂肪組織由来液性因子（アディポカイン）がメタボリックシンドローム（代謝症候群）の病態形成に及ぼす影響とそのメカニズムの解明。アディポネクチンなどの主要アディポカインのシグナル伝達経路の解明

・細胞増殖・分化を促進する Scaffold とメカニカルストレスを利用した骨・軟骨再生法の開発

医学部整形外科学教室

医学部整形外科学教室

工学系研究科マテリアル工学専攻

医学部附属疾患生命工学センター医療材料・機器工学部門

医学部顎口腔外科学教室

生体適合性に優れた MPC のナノ表面処理による、人工関節の弛みの抑制。骨・軟骨・血管再生に適合した生体親和性材料の創製。物理的刺激を用いた再生骨・軟骨組織の生体外再構築

・ヒト心筋細胞機能測定システム開

医学研究科臓器病態外科学心臓外科

新領域創成科学研究科バイオメカニクス分野

分子動態に基づく心臓シミュレーター(virtual heart)の開発を行っているが、医工連携部の当研究室ではシミュレータ実現に必要な基礎データ取得および検証のための実験を行っている。現在は in vitro motility assay に光トラップを組み合わせた実験系で心筋収縮の単位である収縮タンパクの分子レベルでの機能測定が行われている。

これらの結果を統合し治療計画など臨床応用を目指している。

・再生医療のための人工ウイルスによる遺伝子導入法の開発に関する研究

工学系研究科マテリアル工学専攻

医学系研究科メニコン軟骨・骨再生医療寄付講座

医学系研究科骨・軟骨再生医療寄付講座

医学部整形外科学教室

医学部顎口腔外科学教室

大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門

医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部

非ウイルス性遺伝子導入法の開発。非ウイルス性 siRNA 導入法の開発。安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出。現実的な生産体制と品質管理法の確立。臨床治験の推進と日常診療への導入。骨・軟骨分化を簡便・正確・非侵襲的に検出するシステムの開発。骨・軟骨分化に必要な十分なシグナルの決定。血管新生をとまなう骨誘導法の開発。骨・軟骨細胞シート培養法の開発。骨・軟骨誘導薬のスクリーニング

・高分子ミセル型ナノ・パーティクルを用いたデリバリーシステムによる新しい血管新生療法の開発

医学部附属病院ティッシュエンジニアリング部血管再生医療講座

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 (2006 年)

- (1) Takizawa S, Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Nakagawa K, Yasugi T, Takeuchi T, Kanda T, Huibregtse JM, Akiyama T, Taketani Y: Human scribble, a novel tumor suppressor identified as a target of high-risk HPV E6 for ubiquitin-mediated degradation, interacts with adenomatous polyposis coli. *Genes Cells*. 2006 Apr;11(4):453-64.
- (2) Norio Tonotsuka, Yoshio Hosoi, Shukichi Miyazaki, Go Miyata, Ko Sugawara, Takahiro Mori, Noriaki Ouchi, Susumu Satomi, Yoshihisa Matsumoto, Keiichi Nakagawa, Kiyoshi Miyagawa And Tetsuya Ono: Heterogeneous expression of DNA-dependent protein kinase in esophageal cancer and normal epithelium. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006 Sep;18(3):441-7.
- (3) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G.: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2535-6.
- (4) Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Takizawa S, Matsumoto Y, Tsuruga T, Nakagawa K, Minaguchi T, Oda K, Hiraike-Wada O, Ooishi H, Yasugi T, Taketani Y. Human homolog of Drosophila tumor suppressor Scribble negatively regulates cell-cycle progression from G1 to S phase by localizing at the basolateral membrane in epithelial cells. *Cancer Sci*. 2006 Nov;97(11):1217-25
- (5) Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Abe K, Asakage T, Ohmoto M, Okada S, Matsumoto I, Hosoi Y, Sasano N, Yamakawa S, Ohtomo K: Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Dec 1;66(5):1422-1429
- (6) Nishimura S, Nagai S, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Okada J-I, Hisada T, Nagai R, Sugiura S Microtubules modulate the stiffness of cardiomyocytes against shear stress *Circ Res* 98:81-87 (2006)
- (7) Nishimura S, Nagai S, Sata M, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Nagai R, Sugiura S Expression of green fluorescent protein impairs the force-generating ability of isolated rat ventricular cardiomyocytes *Mol Cell Biochem* 286:59-65 (2006)
- (8) Nishimura S, Kawai Y, Nakajima T, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Nagai R, Sugiura S Membrane potential of rat ventricular myocytes responds to axial stretch in phase, amplitude and speed dependent manners *Cardiovasc Res* 72:403-411 (2006)
- (9) Sugiura S, Nishimura S, Yasuda SI, Hosoya Y, Katoh K, Carbon fiber technique for the investigation of single cell mechanics in intact cardiac myocytes *Nature Protocols* 3:1453-1457 (2006)
- (10) 久田俊明、杉浦清了、渡邊浩志、鷺尾巧、岡

- 田純一、小柴信子 コンピュータシミュレーション 脈管学 46:769-776 (2006)
- (11) Cho Y, Yamamoto T, Sakai Y, Fujii T, Kim B. Development of microfluidic device for electrical/physical characterization of single cell. *J. Microelectromech. Systems*. 2006;15:287-295.
 - (12) Huang H, Hanada S, Kojima N, Sakai Y. Enhanced functional maturation of fetal porcine hepatocytes in three-dimensional poly-L-lactic acid scaffolds: a culture condition suitable for engineered liver tissues in large-scale animal studies. *Cell Transplant*. 2006;15:799-809.
 - (13) *Kojima N, Matsuo T, Sakai Y. Rapid hepatic cell attachment onto biodegradable polymer surfaces without toxicity using an avidin-biotin binding system. *Biomater*. 2006;27:4904-4910.
 - (14) Sakai Y, Huang H, Naruto H, Nishikawa M, Kojima N, Mizuno A, Ohta K. Use of liposome encapsulated hemoglobin (LEH) as an oxygen carrier to cultured cells. In Peppas NA, Hoffman AS, Kanamori T, Tojo K, editors. *Advances in Medical Engineering, Drug Delivery Systems and Therapeutic Systems*. AIChE: New York; 2006. p. 45-50.
 - (15) Kojima N, Matsuo T, Suzuki H, Takeuchi S, Sakai Y. Precise tissue assembly using avidin-biotin binding system and optical tweezers. In Peppas NA, Hoffman AS, Kanamori T, Tojo K, editors. *Advances in Medical Engineering, Drug Delivery Systems and Therapeutic Systems*. AIChE: New York; 2006. p. 200-203.
 - (16) Bounoutas GS, Tawfeek H, Fröhlich LF, Chung U, Abou-Samra AB. Impact of impaired receptor internalization on calcium homeostasis in knock-in mice expressing a phosphorylation-deficient parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor. *Endocrinology* 2006;147:4674-4679.
 - (17) Guo J, Chung U, Yang D, Karsenty G, Bringhurst R, Kronenberg HM. PTH/PTHrP receptor delays chondrocyte hypertrophy via both Runx2-dependent and -independent pathways. *Dev Biol* 2006;292:116-128.
 - (18) Yamada T, Kawano H, Koshizuka Y, Fukuda T, Yoshimura K, Kamekura S, Saito T, Ikeda T, Kawasaki Y, Azuma Y, Ikegawa S, Hoshi K, Chung U, Nakamura K, Kato S, Kawaguchi H. Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification. *Nat Med* 2006;12:665-670.
 - (19) Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung U, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006;99:196-208.
 - (20) Zhao B, Katagiri T, Toyoda H, Takada T, Yanai T, Fukuda T, Chung U, Koike T, Takaoka K, Kamijo R. Heparin potentiates the in vivo ectopic bone formation induced by bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem* 2006;281:23246-23253.
 - (21) Akagi D, Ishii S, Kitagawa T, Nagawa H and Miyata T. Popliteal arterial aneurysm associated with Klippel-Trenaunay syndrome: case report and literature review. *J Vasc Surg* 43: 1287-9, 2006.
 - (22) Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, Deguchi JO, Kimura H, Nagawa H, Sato O, Sakimoto T and Mochizuki T. Spontaneous mesenteric hemorrhage associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Gastrointest Surg* 10: 583-5, 2006.
 - (23) Miyahara T, Koyama H, Miyata T,

- Shigematsu H, Inoue J, Takato T and Nagawa H. Inflammatory responses involving tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 contribute to in-stent lesion formation in a stent implantation model of rabbit carotid artery. *J Vasc Surg* 43: 592-600, 2006.
- (24) Miyahara T, Miyata T, Shigematsu K, Deguchi J, Kimura H, Ishii S and Nagawa H. Clinical outcome and complications of temporary inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg* 44: 620-4, 2006.
- (25) Yamamoto KK, Miyata T, Momose T, Nagayoshi M, Akagi D, Hosaka A, Miyahara T, Ishii S, Kimura H, Deguchi J, Shigematsu K, Shigematsu H and Nagawa H. Reduced vascular reserve measured by stressed single photon emission computed tomography carries a high risk for stroke in patients with carotid stenosis. *Int Angiol* 25: 385-8, 2006.
- (26) Komatsu T, Kikuchi K, Takakusa H, Hanaoka K, Ueno T, Kamiya M, Urano Y, Nagano T. Design and synthesis of an enzyme activity-based labeling molecule with fluorescence spectral change. *J Am Chem Soc.* 2006;128:15946-7.
- (27) Nagata D, Takahashi M, Sawai K, Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Hirata Y, Naruse M. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006; 48: 165-71.
- (28) Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, Kangawa K, Kitamura T, Nagai R, Hirata Y. Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 113-21.
- (29) Terai T, Kikuchi K, Iwasawa SY, Kawabe T, Hirata Y, Urano Y, Nagano T. Modulation of luminescence intensity of lanthanide complexes by photoinduced electron transfer and its application to a long-lived protease probe. *J Am Chem Soc.* 2006; 128: 6938-46.
- (30) Ueno T, Urano Y, Kojima H, Nagano T. Mechanism-based molecular design of highly selective fluorescence probes for nitrative stress. *J Am Chem Soc.* 2006;128:10640-1.
- (31) N. Herlambang, H. Liao, K. Matsumiya, K. Masamune, H. Tsukihara, S. Takamoto, et. al. Mitral valve movement visualization using real-time three-dimensional ultrasound integral videography: evaluation of mitral valve recognition algorithm and data transfer optimization. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.* 2006;1 Suppl 1:499.
- (32) H. Yamashita, K. Matsumiya, K. Masamune, H. Liao, T. Chiba, T. Dohi, Two-DOFs bending forceps manipulator of 3.5-mm diameter for intrauterine fetus surgery - feasibility evaluation, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, vol. 1, Suppl. 1, p.218-220, 2006.
- (33) Keri Kim, Kiyoshi Matsumiya, Ken Masamune, and Takeyoshi Dohi. Quality evaluations on Wide FOV Wedge Prism Endoscope. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, WC 2006, 2nd Asian International Conference on Computer Aided Surgery*; 2006 Sep, Seoul. Korea, p.147.
- (34) Hongen Liao, Takashi Yamazaki, Kiyoshi Matsumiya, Ken Masamune, Ichiro Sakuma, Takeyoshi Dohi. An autostereoscopic image overlay system with movable field of vision for minimally

- invasive surgery, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, WC 2006, 2nd Asian International Conference on Computer Aided Surgery; 2006 Sep, Seoul. Korea, p.5264.
- (35) ヘルランバン ニコラス, 廖洪恩, 松宮潔, 正宗賢, 月原弘之, 高本眞一, 土肥健純. MRIと超音波のレジストレーションによる高画質四次元画像の生成: レジストレーション精度の評価. 第15回日本コンピュータ外科学会大会論文集. 2006 10月, 東京; pp.187-188.
- (36) Chen G, Sato T, Ohgushi H, Ushida T, Tateishi T, Tanaka, Culturing of skin fibroblasts in a thin PLGA-collagen hybrid mesh. *Biomaterials*. 2005 ;26 (15), 2559-2566
- (37) Takayuki Akimoto, Takashi Ushida, Shigeru Miyaki, Hiroshi Akaogi, Kohei Tsuchiya, Zhen Yan, R. Sanders Williams, Tetsuya Tateishi. Mechanical stretch inhibits myoblast-to-adipocyte differentiation through Wnt signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 ;392, 382-386
- (38) Shogo MIYATA, Tetsuya TATEISHI, Katsuko S FURUKAWA, Takashi USHIDA. Influence of Structure and Composition on Dynamic Visco-Elastic Property of Cartilaginous Tissue: Criteria for Classification Between Hyaline Cartilage and Fibrocartilage Based on Mechanical Function. *JSME International Journal:C*. 2005 ; 48(4), 547-554
- (39) Masaki Uchida, Atsuo Ito, Katsuko S Furukawa, Keigo Nakamura, Yuji Onimura, Ayako Oyane, Takashi Ushida, Takashi Yamane, Tamotsu Tamaki, Tetsuya Tateishi. Reduced platelet adhesion to titanium metal coated with apatite, albumin-apatite composite or laminin-apatite composite. *Biomaterials* 2005 ; 26, 6924-6931
- (40) Wei-Heong Tan, Yuji Suzuki, Nobuhide Kasagi, Naoki Shikazono, Katsuko Furukawa, Takashi Ushida. A Lamination Micro Mixer for micro-Immunomagnetic Cell Sorter. *JSME International Journal:C*. 2005 ;48 (4), 425-435
- (41) Takashi Suzuki, Hongen Liao, Etsuko Kobayashi, Ichiro Sakuma. A Novel Magnetic Imaging-compatible Motor Control Method for Image-guided Robotic Surgery. *Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering* 2006;44(4):728-734
- (42) Yuhei Takata, Etsuko Kobayashi, Eisuke Aoki, Takemasa Hashimoto, Ichiro Sakuma, Shozo Konishi, et al. Improvement of Flexible Viewpoint Laparoscope with Wedge Prisms and Evaluation of Image Quality, *Japan Society of Computer Aided Surgery* 2006 ;8(2):97-102
- (43) Masafumi Noguchi, Eisuke Aoki, Daiki Yoshida, Etsuko Kobayashi, Shigeru Omori, Yoshihiko Muragaki, et al. A Novel Robotic Laser Ablation System for Precision Neurosurgery with Intraoperative 5-ALA-Induced PpIX Fluorescence Detection. *Lecture Note in Computer Science* 2006;4190:543-550
- (44) Hongen Liao, Takashi Inomata, Ichiro Sakuma, Takeyoshi Dohi. Surgical Navigation of Integral Videography Image Overlay for Open MRI-Guided Glioma Surgery; The 3rd International Workshop on Medical Imaging and Augmented Reality, MIAR 2006, *Lecture Notes in Computer Science*;4091: 187-194
- (45) T.Suzuki, Y.Katayama, E.Kobayashi, I.Sakuma. Evaluation of compact forceps manipulator using friction wheel mechanism and gimbals mechanism for laparoscopic surgery, *Computer Assisted Radiology and Surgery* 2006: 220-222

-
- (46) G. Venture, K. Yamane and Y. Nakamura: "In-vivo Estimation of the Human Elbow Joint Dynamics during Passive Movements Based on the Musculo-skeletal Kinematics Computation," International Conference on Robotics and Automation, pp. 2960-2965, 2006.
- (47) G. Venture, Y. Nakamura, and K. Yamane: "Application of non-linear least square method to estimate the muscle dynamics of the elbow joint," IFAC Symposium on System Identification, pp.1168-1173, 2006.
- (48) G. Venture, K. Yamane, and Y. Nakamura: "Identification of human musculo-tendon subject specific dynamics using musculo-skeletal computations and non linear least square," International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics, #152, 2006.
- (49) G. Venture, K. Yamane, and Y. Nakamura: "In-vivo Estimation of the Human Elbow Joint Dynamics during Passive Movements Using Musculo-skeletal Model Computations," International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics, #150, 2006.
- (50) Yoshihiko Nakamura, Katsu Yamane, Akihiko Murai, "Macroscopic Modeling and Identification of the Human Neuromuscular Network," Proc. of IEEE EMBS Annual International Conference, NY, USA, August 30-September 3, 2006.
- (51) 飯塚悦功・棟近雅彦・水流聡子監修, 患者状態適応パスシステム研究会編: 医療の質安全保証を実現する患者状態適応型パス [事例集 2006 年版], 日本規格協会, 2006.
- (52) 飯塚悦功・棟近雅彦・上原鳴夫 監修: 医療の質マネジメントシステム~医療機関必携 質向上につながる ISO 導入ガイド~, 日本規格協会, 2006.
- (53) 飯塚悦功, 棟近雅彦: 医療質・安全学の構築に向けて, 品質, 36(2), 152-159, 2006.
- (54) 水流聡子, 棟近雅彦, 飯塚悦功: 患者状態適応型パスと医療質経営, 品質, 36(2), 160-170, 2006.
- (55) 飯塚悦功, 棟近雅彦: 医療の質・安全への品質管理の適用, 医療の質・安全学会誌, 1(1), 30-35, 2006.
- (56) Makuta T, Takemura F, Hihara E, Matsumoto Y, Shoji M. Generation of micro gas bubbles of uniform diameter in an ultrasonic field. Journal of Fluid Mechanics.2006;548, 113-131
- (57) 吉澤晋, 池田貞一郎, 高木周, 松本洋一郎. 球形気泡クラウドの非線形崩壊挙動. 日本機械学会論文集.2006; 72(715)B, 620-627
- (58) Ikeda T, Yoshizawa S, Tosaki M, Allen JS, Takagi S, Ohta N, Kitamura T, Matsumoto Y. Cloud Cavitation Control for Lithotripsy Using High Intensity Focused Ultrasound. Ultrasound in Medicine and Biology. 2006;32(9), 1383-1397
- (59) Yamazaki T. Proposed new score to rate the strength of evidence and its application to large-scale clinical trials of angiotensin-receptor blockers. Circulation Journal. 2006; 70: 1155-1158
- (60) 永井良三 監修, 山崎力, 小山博史, 小野木雄三 編集 臨床生命情報学入門 杏林図書 2006

疾患生命科学部門（Ⅰ）

教授

宮崎 徹

特任講師

遊佐精一

助手

新井郷子

特任研究員

北爪美和子

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

研究方針と研究内容

本研究室は、種々の疾患の発症増悪のメカニズムの探究と、それに関連する生命現象の生理的な解明を主眼とし研究を行う。遺伝子ノックアウトやトランスジェニックマウスの手法を用いた生体における遺伝子操作の豊富な技術的背景に基づき、各々の対象疾患に対して、可能な限り *vivo* での解析を行う。したがって最終的には、研究成果を新しい治療法の開発、検討にも結び付けて行く方針である。未知の病態や生理現象の探究解明に挑むという立場から、研究分野や戦略、技術において、ある特定の領域に限定することはせず、多くの研究室とコラボレーションしながら幅広く研究を行う。これは、基礎医学、臨床医学、および工学の総合科学をめざす疾患生命工学センターの趣旨に準ずるものである。また、研究対象とする分子は、なるべく自分たちでクローニングした新しい遺伝子、蛋白質とし、既知の現象の detail の探究ではなく、*novel insights* の発見を主眼とする。今後5年間は主に以下のプロジェクトを中心に研究を行う。

（1）動脈硬化とアポトーシス

動脈硬化において、硬化病変部に存在する主要な細胞であるマクロファージの細胞死（アポトーシス）は、病態発生および進行に大きく関与していると考えられているが、その制御機構や、実際の関与の意義に関しては、明らかにされていない。本研究室で発見したアポトーシス抑制因子 AIM は、マクロファージの脂肪泡沫化の主原因である酸化 LDL によってマクロファージに特異的に発現誘導されることが明らかになった。実際、動脈硬化病変部のマクロファージは非常に強く AIM を発現しており、高コレステロールにより誘導される動脈硬化は、AIM ノックアウトマウスにおいて有意に軽減する。今後、AIM の受容体の単離とそのシグナル伝達を解明することにより、AIM がどのようにアポトーシスを抑制するかを明らかにする。また、機能的な抗 AIM 抗体を樹立し、抗体投与による動脈硬化の予防と治療の可能性を探究する。

(2) ポリコーン分子によるエピジェネティック スと発癌抑制のメカニズム

発癌の重要なメカニズムの一つに、ゲノムのエピジェネティカルな制御の異常によるゲノムの不安定化がある。このエピジェネティックスを制御している重要な分子群がポリコーン・グループ分子 (PcG) である。我々は、mbtドメインを持つユニークな PcG に着目し、それらの生理機能と白血病を中心とする発癌との関係を研究している。そのうちの一つとして、我々が新しく同定した核タンパク質である MBT-1 がある。MBT-1 は血球前駆細胞の分化を促進するが、増殖に影響を及ぼさない。したがってそのノックアウトマウスでは、未分化な血球前駆細胞の白血病様の蓄積がみられる。MBT-1 による血球の分化特異的な制御のメカニズムの全容を解明するとともに、患者白血病細胞における MBT-1 欠損有無の大規模なスクリーニングを行い、MBT-1 機能不全の臨床的な関与の探究を行う。また、MBT-1 発現誘導または強制発現による白血病細胞の分化誘導療法の可能性も探る。

(3) 細胞分裂制御と細胞・体のサイジング、および不妊、発癌

我々はアポトーシス関連遺伝子 DEDD が、細胞分裂の進行を調節することによって、リボゾーム RNA およびタンパク質の含有量を制御し、結果的に細胞、ひいては体全体の大きさを決定していることを発見した。さらに DEDD は栄養のセンサーの一員としても働いていることや、細胞分裂のアクションそのものに影響を及ぼしているなど、多彩な作用を有していることを見出している。また、DEDD のノックアウトマウスは発癌抑制、不妊など様々な症状を呈する。今後、DEDD をめぐる分子メカニズムを完全に解明し、種々の疾患の根本的なメカニズムへの関与、さらには DEDD をターゲットとした治療法を開発して行きたい。

(4) 自己免疫性糖尿病の病態解析

インスリン依存性糖尿病 (IDDM) は自己免疫疾患であり、様々な遺伝子座の遺伝的変異により発症することがわかっており、その解析には、IDDM のモデルマウスである NOD マウスが主に用いられている。IDDM の発症、増悪を解析する強力な手段として、個々の関連遺伝子をノックアウトした NOD マウスを作製することが考えられるが、現在までの所、ノックアウトマウスを作製するために必要な胎性幹細胞 (ES 細胞) は 129 系、BALB/c 系または C57BL/6 系由来のものに限られている。そのため、NOD マウスの遺伝的背景を有するノックアウトマウスを作製するためには、一旦、非 NOD の遺伝的背景でノックアウトマウスを作製し、NOD マウスに戻し交配する方法しかないが、長い時間をかけて交配を重ねても、標的遺伝子の近くに存在する遺伝子群が (ES 細胞由来の) 非 NOD 系のものであるため、マウスを解析した結果の解釈が困難であった。本研究室では、九州大学第一内科の永淵正法博士との共同研究により、NOD マウス由来の ES 細胞の培養条件などを確立した。この細胞を用い、純粋な NOD の遺伝的背景を有するノックアウトマウスを作製することにより、様々な遺伝子の糖尿病発症に対する正確な関与を明らかにしてゆく。

(5) 先天性代謝異常疾患プロピオン酸血症の新しい治療法の確立

プロピオン酸血症はプロピオニル CoA カルボキシレースの先天的欠損により、出生後急激な代謝性アシドーシスを発症し、時に死に至る小児疾患である。現在までの所、効果的な治療法としては食餌制限しか無く、最近肝移植が試みられているものの、患者への浸襲と長期的な与後については未だ確立したデータはない。我々は、カルボキシレースアルファ鎖の遺伝子ノックアウトマウスの作製により、モデルマウスのシステムを樹立し

た。また、ノックアウトマウスにおいて、肝臓特異的にカルボキシレースの酵素活性を補うことにより病状を完全に回復させ得ることを示した。この結果をもとに、今後、肝幹細胞を胎児期、もしくは新生児期に直接肝臓に移植し、正常肝細胞とのキメラ肝とすることにより、病気の根本的治療の確立をめざす。

教育および教室としての活動

書庫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。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る。また、教授（宮崎）の長期に渡る海外での研究歴によって培われた幅広い交友関係を基に、海外の第一線の研究者によるセミナーシリーズを定期的に組織したり、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、インターナショナルな研究環境を築いている。平成18年に研究室を開設以来、以下のような活動を継続している。

DBELS (Disease Biology Excellent Lecture Series)

医学・生物学は、臨床・基礎それぞれにおいて過去めざましい発展を遂げてきた。我々医学に携わる者が目指す次のステップは、臨床・基礎の双方がこれまで築いてきた研究成果、研究戦略、アイデアそしてテクノロジーを十分に融合させ、病気の根本的な原因となるメカニズムを明らかにし、それによって対症療法にとどまらない新しい、革新的な治療法を開発してゆくことにあると考える。そうした先進的な視点から、研修医・若手の医局員の先生方、さらに学生の方々を対象としたレクチャー・シリーズを開催している。分子メカニズムから個体としての疾患まで見通すような研究を行う、国内・外の一線の研究者を招待し講演をしていただいている。

第1回：Towards Development of Novel Therapy for Atherosclerosis by AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophages) / 宮崎徹（東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学教授）

第2回：細胞老化と疾患 — Sir2/Sirt1 と Nampt/PBEF/visfatin の代謝・老化制御における役割 / 今井眞一郎（ワシントン大学医学部助教授）

第3回：初期発生過程における細胞分化運命決定機構 / 丹羽仁史（理化学研究所 発生・再生総合研究センター）

第4回：Studies of the Cellular Topology of Prion protein: A novel view for its physiological function / 遊佐精一（チューリッヒ大学・神経病理部門）

第5回：AKTの活性化と発ガンの分子機構 / 野口昌幸（北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授）

第6回：マウスミュータジェネシスプロジェクトと遺伝性難病モデル / 山村研一（熊本大学 発生医学研究センター 教授）

第7回：タンパク質間相互作用を標的とした新しい *in silico* 創薬方法論の開発 / 田沼靖一（東京理科大学薬学部 教授）

第8回：Genetic Pathways to Systemic Autoimmunity / Edward K. Wakeland（テキサス大学教授 教授）

第9回：Deciphering the Signaling Pathways Regulating Host Immunity against Mycobacterial Infections: Maintaining the Balance / Jean Pieters（University of Basel 教授）

第10回：Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム / 鍋島陽一（京都大学大学院医学系研究科 教授）

第11回：ゲノムに刻む抗体記憶 / 本庶佑（京都大学大学院医学系研究科 教授 総合科学技術会議議員）

DBELS-EXTRA

DBELS の extra-version として平成 19 年から開始した、医学研究のために必要な実験技術のレクチャーシリーズであり、主に大学院生、若手研究者を対象として行っている。分子生物学、細胞生物学、遺伝学、免疫学など各分野を専門としている企業や大学、研究所のエキスパートによる、最新の技術を含めた実験技術の講義・解説である。

第 1 回：「効率の良いクローニングから蛋白質発現について」

第 2 回：「様々なプロテオミクスアプローチと最近の技術」

第 3 回：「RNAi の原理から実験手法まで」

第 4 回：「細胞の蛍光免疫染色」

第 5 回：「タンパク質の相互作用解析」

第 6 回：「miRNA の機能と網羅的プロファイリング」

第 7 回：「In situ Hybridization 法：データの評価について」

第 8 回：「蛍光顕微鏡、共焦点顕微鏡を用いた細胞イメージング解析」

第 9 回：「細胞観察から In Vivo Imaging の可能性」

DBELS WORKSHOP

DBELS WORKSHOP は、DBELS の趣旨に賛同してくださる高名な先生方と、若手研究者・学生を中心とした一般参加者が環境のよいリゾート地に集まり、ゆっくりとした雰囲気の中、最上のサイエンスの話を聞き、普段なかなか接することの出来ないと有名な先生方とこれからのサイエンスを担う若手が直接接する機会を作る、という目的で行うものである。第一回は 2007 年 7 月に雲仙・普賢岳で行い盛況のうちに終了した。今後とも随時企画する予定である。

Music and Science

分子病態医科学部門発足記念行事として世界的

に有名なピアニスト Krystian Zimerman 氏をお迎えして、氏の独奏演奏会と宮崎との音楽と科学に関する討論会を開催した(平成 18 年 6 月)。

客員教授

平成 18 年(2～4 月)は University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas の Edward K. Wakeland 教授(遺伝学・免疫学)に当研究室に在籍いただき、研究・教育・講演等に活発な活動を行っていただいた。平成 19 年(3～5 月)には、Harvard Medical School の Diane Mathis 教授(免疫学)、Christophe Benoist 教授(免疫学)が来校される予定である。

主な出版物

- (1) Jayachandran, R., Sundaramurthy, V., Combaluzier, B., Korf, H., Huygen, K., Miyazaki, T., Albrecht, I., Massner, J. & Pieters, J. Survival of Mycobacteria in macrophages is mediated by Coronin 1-dependent activation of calcineurin. **Cell** 130: 1-14 (2007).
- (2) Miyazaki, T. & Arai, S. Two distinct controls of mitotic Cdk1/cyclin B1 requisite for cell growth prior to cell division. **Cell Cycle** 6: 1419 - 1425 (2007).
- (3) Arai, S., Miyake, K., Voit, R., Nemoto, S., Wakeland, E.K., Grummt, I. & Miyazaki, T. The death-effector domain containing protein DEDD is a novel mitotic inhibitor requisite for cell growth. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 104: 2289-2294 (2007).
- (4) Arai, S., Shelton, J.M., Chen, M., Bradley, M.N., Castrillo, A., Bookout, A.L., Mak, P.A., Edwards, P.A., Mangelsdorf, D.J., Tontonoz, P. & Miyazaki, T. A role of the apoptosis inhibitory factor AIM/Spα/Api6 in atherosclerosis development. **Cell Metabolism** 1: 201-213 (2005).

- (5) Arai, S. & Miyazaki, T. Impaired maturation of myeloid progenitor cells exhibiting normal proliferative activity in mice lacking the novel Polycomb group protein MBT-1. **EMBO J.** 24: 1863-1873 (2005).
- (6) Haks, M.C., Lefebvre, J.M., Lauritsen, J.P.H., Carleton, M., Rhodes, M., Miyazaki, T., Kappes, D.J. & Wiest, D.L. Attenuation of $\gamma\delta$ TCR signaling efficiently diverts thymocytes to the $\alpha\beta$ lineage. **Immunity** 22: 595-606 (2005).
- (7) Kroll, J., Shi, X., Caprioli, A., Liu, H.H., Waskow, C., Lin, K.M., Miyazaki, T., Rodewald, H.R. & Sato, T.N. The BTB-kelch protein, KLHL6, is involved in B-lymphocyte antigen receptor signaling and germinal center formation. **Mol. Cell. Biol.** 25: 8531-8540 (2005).
- (8) Arai, S., Minjares, C., Nagafuchi, S. & Miyazaki, T. Improved experimental procedures for NOD-derived embryonic stem cells to achieve an efficient transmission into mouse germ line. **Exp. Diab. Res.** 5: 219-226 (2004).
- (9) Kuwata, K., Watanabe, H., Jiang, S-Y., Yamamoto, T., Miyaji, C., Abo, T., Miyazaki, T. & Naito, M. AIM inhibits apoptosis of T cells and NKT cells in Corynebacterium-induced Granuloma formation in mice. **Am. J. Pathol** 162: 837-847 (2003).
- (10) Ito, Y., Arai, S., van Oers, N.S.C., Aifantis, I., von Boehmer, H. & Miyazaki, T. Positive selection by the pre-TCR yields mature CD8⁺ T cells. **J. Immunol.** 169: 4913-4919. (2002).
- (11) Miyazaki, T., Ohura, T., Kobayashi, M., Shigematsu, Y., Yamaguchi, S., Suzuki, Y., Hata, I., Aoki, Y., Yang, X., Minjares, C., Haruta, I., Uto, H., Ito, Y. & Muller, U. Fatal propionic acidemia in mice lacking propionyl-CoA carboxylase and its rescue by postnatal, liver-specific supplementation via a transgene. **J. Biol. Chem.** 276: 35995-35999 (2001).
- (12) Haruta, I., Kato, Y., Hashimoto, E., Minjares, C., Kennedy, S., Uto, H., Yamauchi, K., Kobayashi, M., Yusa, S., Müller, U., Hayashi, N. & Miyazaki, T. Association of AIM with hepatitis via supporting macrophage survival and enhancing phagocytotic function of macrophages. **J. Biol. Chem.** 276: 22910-2914 (2001).
- (13) Miyazaki, T., Hirokami, Y., Matsushashi, N., Takatsuka, H. & Naito, M. Increased susceptibility of thymocytes to apoptosis in mice lacking AIM, a novel murine macrophage-derived soluble factor belonging to the scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily. **J. Exp. Med.** 189:413-422 (1999).
- (14) Miyazaki, T. & Lemonnier, F.A. Modulation of thymic selection by expression of an immediate-early gene, early growth response 1 (Egr-1). **J. Exp. Med.** 188:715-723 (1998).
- (15) Miyazaki, T. Two distinct steps during thymocyte maturation from CD4⁻CD8⁻ to CD4⁺CD8⁺ distinguished in the early growth response (Egr)-1 transgenic mice with a recombinase-activating gene deficient background. **J. Exp. Med.** 186: 877-885. (1997).
- (16) Miyazaki, T., Müller, U. & Campbell, K.S. Normal development but differentially altered proliferative responses of lymphocytes in mice lacking CD81. **EMBO. J.** 16: 4217-4225. (1997).
- (17) Miyazaki, T., Wolf, P., Tourne, S., Waltzinger, C., Dierich, A., Barois, N., Ploegh, H., Benoist, C. & Mathis, D. Mice lacking H2-M complexes, enigmatic elements

-
- of the MHC class II peptide-loading pathway. **Cell** 84: 531-541 (1996).
- (18) Miyazaki, T., Dierich, A., Benoist, C. & Mathis D. Independent modes of natural killing distinguished in mice lacking Lag3. **Science** 272: 405-408 (1996).
- (19) Miyazaki, T., Matsuda, Y., Toyonaga, T., Miyazaki, J., Yazaki, Y. & Yamamura, K. Prevention of autoimmune insulitis in non-obese diabetic mice by expression of major histocompatibility complex class I L^d molecules. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 89: 9519-9523 (1992).
- (20) Miyazaki, T., Uno, M., Uehira, M., Kikutani, H., Kishimoto, T., Kimoto, M., Nishimoto, H., Miyazaki, J. & Yamamura, K. Direct evidence for the contribution of the unique I-A^{NOD} to the development of insulitis in non-obese diabetic mice. **Nature** 345: 722-724 (1990).

疾患生命科学部門（Ⅱ）

教授

河西春郎

特任講師

高橋倫子

助手

松崎政紀、野口潤、田中淳一

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、その後、各部門の人事選考が進行し、疾患生命科学部門(2)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月に兼任で着任した。研究室が入る場所は医学部1号館に予定された。しかし、医学部教育研究棟の完成が遅れ、1号館を使用していた研究室が教育研究棟へ移動を完了したのは平成17年10月であった。そこで、河西研究室は自然科学研究機構生理学研究所に平成17年12月まで留まり、平成18年1月に東大医学部1号館に移動した。河西は平成17年11月より東大医学部の専任となった。平成16年7月に岸本を助手に、平成17年10月に松崎を助手に、平成18年1月に高橋を特任講師に、野口を助手に採用した。なお、大学院研究科機能生物学専攻での専攻分野名は「生物物理学」とした。平成18年10月に岸本は転出し、田中淳一が11月に助手となった。平成16年度に2名の博士課程大学院生が機能生物学専攻から入学した。平成18年度には1名の修士課程大学院生が入学した。

教 育

平成18年度は、医学修士過程の授業を2コマ

担当した。博士課程大学院生として機能生物学専攻2名、修士課程大学院生1名、及び京都大学理学系の修士課程受託院生が1名が在籍している。フリークォーター、及び、研究室配属で1名のM2医学部学生を指導した。

研 究

我々は2光子励起法を機軸的な方法に用い、分子生物学的な方法と電気生理学的な方法を組み合わせて、脳および分泌細胞の機能と疾患の研究をしている。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が、まだ、運用が難しいためそれほど普及していない。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、研究を進めている。

1) 大脳皮質グルタミン酸作動性シナプスの研究

平成18年度は、引っ越しを終え、前任地で開始していた仕事を完成に導くための期間となった。推進した仕事は以下のようである。i) スパイ

ンの細胞骨格であるアクチン繊維の構築を光標識可能は GFP プローブで明らかにする研究。静的な状態では二種類のアクチン繊維があり、その生化学的な組成がスパインの大きさに強く依存した。また、頭部増大の際には第三の安定なプールが出現し、頭部を押し広げる様子がわかった。

ii) 長期増強の誘発にはシナプスの強い反復刺激による古典的誘発以外にシナプス後細胞の発火をシナプス入力と同期させるスパイク時間依存的誘発がある。我々は後者の方法でもスパイン形態可塑性が誘発されること、その性質が本質的に古典的誘発の場合と異なることを見出した。

iii) スライス培養条件でスパインの形態変化を統計的に解析して、スパイン動態の全体像を理解することを可能にする研究を進めた。iv) 動物個体において樹状突起スパインの可塑性をケイジド試薬を用いて誘発することに成功しており、方法論の確立を進めた。

2) 生理的分泌現象の研究

代表的分泌細胞の分泌様式を2光子励起法で直接的に可視化する研究を進めてきた。膵臓外分泌腺、膵臓ランゲルハンス島、PC12細胞などでそれぞれ固有の分泌様式があることを見出した。そこで、我々の方法論を集大成してTEP画像法と命名し、系統的に方法論を確立した。また、分泌小胞の大きさを顕微鏡の空間解像以下でも測れる方法論を開発し、TEPIQ法と命名した。多くの神経や分泌細胞は機能の異なる小型と大型の分泌小胞を持つ。TEPIQ法の開発により、これらを分離して測定することが可能となった。これらを詳細に解説する総説を発表した(文献4)。

本年度はTEP画像法による膵臓ランゲルハンス島の研究と、副腎髄質の研究を発表した。膵臓ランゲルハンス島においてはインスリン開口放出のPKA依存性を画像解析で初めて調べた。これまで、PKA阻害剤の作用は報告によってまち

まちであったが、画像解析の結果、阻害剤によって組織内部の到達性が異なることがわかってきた。そこで、小さな膵島のクラスターを用いて阻害剤の効果を調べたところ、すべての阻害剤が第一相を強く阻害することが明らかとなった。また、cAMPの作用はグルコース濃度に依存して、高いグルコース濃度ほどPKAの作用は強いことが明らかになった。cAMP依存的経路でもEPACの刺激剤は無効であった。これらのことから、PKAはグルコース濃度を検出して一相の分泌を引きやすくしていることがわかった(文献2)。

副腎髄質においては、逐次開口放出が特に増強した形で大量に起きていることがわかった。がよっては分子生物学との相性もよく、開口放出関連タンパク質SNAP-25-GFPのトランスフェクションにより、逐次開口放出に際しては、この分子が側方拡散することを初めて見出した(文献3)。

出版物等

- (1) Miura A, Yamagata K, Kakei M, Hatakeyama H, Takahashi N, Fukui K, Nammo T, Yoneda K, Inoue Y, Sladek FM, Magnuson MA, Kasai H, Miyagawa J, Gonzalez FJ, & Shimomura I. Hepatocyte nuclear factor-4alpha is essential for glucose-stimulated insulin secretion by pancreatic beta-cells. *J Biol Chem.* 2006; 281, 5246-5257.
- (2) Hatakeyama H, Kishimoto T, Nemoto T, Kasai H, Takahashi N. Rapid glucose sensing by protein kinase A for insulin exocytosis in mouse pancreatic islets. *J. Physiol.* 2006; 570: 271-282.
- (3) Kishimoto T, Kimura R, Liu T-T, Nemoto T, Takahashi N, Kasai H. Vacuolar sequential exocytosis of large dense-core vesicles in adrenal medulla. *EMBO J.* 2006; 25: 673-682.
- (4) Kasai H, Kishimoto T, Nemoto T, Hatakeyama H, Liu T-T, Takahashi N.

Two-photon excitation imaging of exocytosis and endocytosis and determination of their spatial organization. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2006; 58: 850-877.

医療材料・機器工学部門

教授

牛田多加志

助教授

酒井康行

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し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。管理研究棟および医学部 1 号館に研究拠点を置き、その他にも工学部 2 号館、8 号館、生産技術研究所にも関連ラボを持ちながら、工学と医学との融合研究を進めています。

教 育

牛田教授は医学系研究科大学院および工学系研究科機械工学専攻およびバイオエンジニアリング専攻において組織工学、生体材料、バイオメカニクスの講義を担当している。また、医療ナノテクノロジー人材養成ユニットのコアメンバーとして講義を行い、実験、演習を指導している。研究室内の研究会は工学系研究科再生医工学研究室と合同で週 1 回開催され、医学・工学両面からの討論を行っている。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。

酒井助教授は、大学院工学系研究科・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、生体システムエンジニアリングを、それぞれ講義している。

研 究

牛田研究室では再生医療の現場で用いるためのシンプルかつ効率的な移植材料や診断システムなどのツールや技術を基礎医学、工学的な視点より創造することを目指している。そのプロジェクトのひとつは組織工学的技術による骨、軟骨や血管といった組織の再生である。各組織の特徴に適合した組織親和性材料を用い欠損部に自在な形状を付与する技術を開発している。また、生体が常にさらされている物理的刺激に注目し、シグナルやバイオイメージングによる解析により細胞応答メカニズムの解明を試みている。この物理的刺激を従来の薬剤に代わる組織再生の誘導因子として用いることができないか、その可能性に挑戦している。

1. 再生医学

1) 材料工学 目的組織に適した生体適合性材料の開発を行っている。人工血管を想定した生体吸収性伸縮性材料の開発や血栓防止に有利な表面素材の検討、骨形成に有利な骨用無機材料の開発、培養担体への三次元造形技術を用いた形状付

与の研究を行っている。

2) 組織工学 細胞と人工材料を組み合わせた移植用ハイブリッド材料の作製を行っている。具体的には合成高分子と軟骨細胞による関節軟骨移植材料、間葉系幹細胞と無機材料による骨用移植材料の開発が進行中である。

2. バイオメカニクス

1) 細胞のメカニカルストレスへの応答解析 細胞のメカニカル刺激の受容機構はいまだ明らかではない。独自に開発した負荷装置を用い、静水圧刺激や伸展刺激、剪断応力刺激に応答するセカンドメッセンジャーやシグナルの変化を定量、可視化することでメカニズムの解明に挑んでいる。さらに適切に加わった物理刺激は細胞の分化調節に関与していることを明らかにしてきた。

2) メカニカルストレスを応用した組織形成 静水圧刺激の軟骨分化への効果を利用して、開発した長期培養が可能な静水圧付加装置により組織工学的に作製した軟骨組織の成熟化を行っている。

酒井研究室は、「人体システムの工学的な再構築」を最終目標として掲げ、化学システム工学をバックグラウンドに、ヒト臓器細胞培養を基本技術としながら、疾患治療から診断・やや広い意味でのヒト環境応答評価などに役立つ新規のシステムやデバイスの開発を行う。具体的には、第一に、臓器前駆細胞の増殖分化制御と生体吸収性樹脂担体の三次元造型とを組み合わせ、*in vitro*である程度育成することで、生理学的意義のある大きさをもったヒト大型内臓を再構築すること、第二に、マイクロ流体デバイス作製技術やマイクロセンシング技術とを組み合わせることで、化学物質の体内動態を実験的に記述する人体代謝モデルを開発すること、である。これらの研究は多分に学際的であり、学内外の研究者と広く共同研究を進めている。このような研究テーマを進めるに

あたって最も重要な点は、異なる学問領域で発展してきた要素技術を工学的視点から目的意識的に融合活用することである。現在進行中の研究テーマを以下に示す。

3) ヒト大型臓器の再構築

ーヒト埋め込み型臓器のデザイン・製作・生体外育成

ー幹または肝前駆細胞の増殖分化制御と利用

ーボトムアップ組織工学

4) ヒト臓器 *in vitro* モデルの開発と利用

ーマイクロ臓器モデルの開発

ー細胞の二次元・三次元パターンニング

ー細胞利用型環境評価デバイス

ーヒト代謝シミュレータ開発

ー上位階層のシステム生物学のためのツール開発と利用

出版物等

- (1) Shunsuk Iwayoshi, Katsuko Furukawa, Takashi Ushida, Continuous Visualization of Morphological Changes in Endothelial Cells in Response to Cyclic Stretch, *JSME International Journal: C*, 49(2) 545-555 (2006)
- (2) Fujiwara T, Akita H, Furukawa K, Ushida T, Mizuguchi H, Harashima H., Impact of convective flow on the cellular uptake and transfection activity of lipoplex and adenovirus, *Biol Pharm Bull.* Jul; 29(7):1511-1515 (2006)
- (3) Miyata S, Homma K, Numano T, Furukawa K, Tateishi T, Ushida T., Assessment of fixed charge density in regenerated cartilage by Gd-DTPA-enhanced MRI, *Magn Reson Med Sci.*, Jul; 5(2):73-78 (2006)
- (4) Tetsuya TATEISHI, Guoping CHEN, Takashi USHIDA, Polyfunctional Scaffolds for Tissue Engineering, *J Biomed Sci & Eng* 1(1) 8-15 (2006)

-
- (5) Shoogo Ueno, Joji Ando, Hiroyuki Fujita, Tadashi Sugawara, Yasuhiko Jimbo, Keiji Itaka, Kazunori Kataoka and Takashi Ushida, The state of the Art of Nanobioscience in Japan, IEEE Transactions on nanobioscience, 5(1) 54-65 (2006)
 - (6) Y. Cho, T. Yamamoto, Y. Sakai, T. Fujii, B. Kim, Development of microfluidic device for electrical/physical characterization of single cell, J. Microelectromechanical systems, 15(2), 287-295 (2006).
 - (7) H. Huang, S. Hanada, N. Kojima, and Y. Sakai, Enhanced Functional Maturation of Fetal Porcine Hepatocytes in Three-dimensional Poly-L-lactic Acid Scaffolds: A Culture Condition Suitable for Engineered Liver Tissues in Large-Scale Animal Studies, Cell Transplantation, 15, 799-809 (2006).
 - (8) N. Kojima, T. Matsuo, Y. Sakai, Rapid hepatic cell attachment onto biodegradable polymer surfaces without toxicity using an avidin-biotin binding system, Biomaterials, 27, 4904-4910 (2006).

臨床医工学部門

教授

片岡一則

助教授

鄭 雄一

特任講師

位高啓史

講師

西山伸宏

特任講師

Bae Younsoo

ホームページ http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/research/01_04.html
<http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/>

沿革と組織の概要

疾患生命工学センター附属臨床医工学部門は、平成15年4月1日に発足しました。当部門は、東京大学ナノバイオ・インテグレーション研究拠点・東大病院先端医療開発研究クラスターの「未来型ナノ医療の実現」における一翼も担っています。工学部、医学部、東大医学部附属病院内に存在するティッシュエンジニアリング部および医工学連携部と積極的な人的、学問的交流を行っております。さらに、平成16年度から始まった東京大学工学系・医学系連携教育プログラム「医療ナノテクノロジー人材養成ユニット」と平成17年から始まった東京大学ナノバイオインテグレーション研究拠点の中核組織として、産業界との連携をも推進し、新たな医療ベンチャーの創出や医療ナノテクノロジーに深い造詣を持った医師や工学技術者の育成に貢献する事も大きな目標としています。当部門は教授1、助教授1、講師1及び、上記人材養成ユニットに所属する特任教

員若干名より構成されています。

当部門では、革新的ナノ医療を実現することを目指しています。近年、原子・分子のサイズや精度でものを加工（processing）し、組み立て（assembly）、高次な機能を持つユニットを形成する技術、すなわちナノテクノロジーが、21世紀を先導する学術分野として大きな注目を集めています。ナノテクノロジーが創り出す素材とシステムがナノスケールで一体化したデバイスである「ナノデバイス」は、「必要な時（time）に、必要な部位（location）で、必要な機能（function）」を最小限の侵襲で達成するQOLに優れた未来型医療システム実現の鍵を握っていると言えます。さらにナノデバイスは、基礎医学・生物学の成果を臨床応用へと迅速に展開する上での重要なインターフェースとなることが期待されます。本臨床医工学においては、ナノテクノロジーを基盤とした革新的な「メディカル・ナノデバイス」を生み出す事を通じて、世界をリード

する「ナノ医療 (Nanomedicine)」の概念を国内外に向けて発信することを目標に研究を進めています。

教 育

これまで我が国で行われてきた医工連携に代表される活動は、異なる分野間の交流と共同研究を推進することに主眼がありました。しかしながら低侵襲診断と標的治療に代表される次世代型医療分野と、ナノテクノロジーに代表される先端工学分野の間には未だ強固な理解の壁が存在します。そのため、互いの分野からの確にニーズやシーズを抽出し融合することが難しく、これが革新的医療及びその基盤となる産業の勃興・進展を阻んでいます。臨床医工学では、医学と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、互いの背景を尊重しつつ、縦割りを廃して活発に互いの領域に踏み込んで融合領域を学習・研究し、未来医療のためのインテリジェント型ナノデバイス開発に取り組むことのできる最高の環境を提供する方針です。

研 究

医薬品は、飲む、注射する、点滴する、貼る、など様々なルートで私たちの体内に投与される。いずれの方法でも、薬物は血管というパイプラインによって輸送され、標的部位に到達する。そこで、細胞や組織にある受容体と結合することによって作用を発揮する。

薬剤の開発においてシャーレの中の細胞に対して作用が認められたとしても、細胞そのものとは比べものにならない複雑なシステムである人体においては、薬効が認められないのみならず、重篤な副作用が惹起されることも稀ではない。このような薬剤の有効性を妨げる大きな要因として、薬剤の生体内での不安定性、標的に対する低い到達効率および正常組織への非特異的分布に

よる副作用の発現などが挙げられる。逆説的に言えば、薬剤の血流中での安定性を高め、正常組織に分布することなく、標的に対し選択的に薬剤をデリバリーすることができれば、薬剤の有効性を飛躍的に高めることが可能となる。このように、薬剤などの生理活性物質を「必要な時に、必要な場所で、必要な量だけ効率良く作用させる」システムは総称してドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System, DDS) と呼ばれ、薬物治療の新しい概念として、近年、著しい発展を遂げている。

当部門では、親水性高分子のポリエチレングリコール(PEG)とポリアミノ酸からなるブロック共重合体の自己会合により形成されるコア-シェル型の高分子ミセルの DDS 応用について研究を行っている。高分子ミセルは、その内核(コア)を構成するポリアミノ酸の側鎖の化学構造を変化させることにより、疎水性相互作用、金属錯体形成および静電相互作用を介して様々な薬剤(疎水性薬剤、金属錯体および核酸・タンパク質医薬品)を安定に内包することができ、薬剤の放出速度を制御することが可能である。また、高分子ミセルは、天然のウイルスに類似した数十ナノメートルの粒径と表面に高密度の PEG ブラシを有するために、生体内において異物として認識されず、血流中を長期滞留できる。さらに、高分子ミセルは、正常組織に比べて新生血管の増生と血管壁の著しい透過性の昂進が顕著である固形がんの効果的かつ選択的に集積し、様々な制がん剤を内包した高分子ミセルに関して抗腫瘍効果の著しい増強および副作用の軽減が認められている。制がん剤アドリアマイシンおよびタキソールを内包した高分子ミセル製剤は、現在、それぞれ第二相および第一相臨床試験において開発中である。

現在、当部門では、このような高分子ミセルに、標的細胞を認識する機能(標的指向能)や環境に応答して内包薬剤を放出する機能(環境応答能)など

の種々のスマート機能を賦与することにより、病巣を認識して機能発現する医療用ケミカルナノマシンを構築し、治療の有効性および選択性を高めることを目標としている。さらに、可視光などの外場エネルギーに応答して、治療効果を発揮する高分子ミセル型ナノマシンの開発も行っている。将来的には、診断機能と治療機能を一体化したシングルプラットフォーム型ナノマシンを構築することを目標としている。

近年、遺伝子治療やRNA干渉による疾患遺伝子のノックダウンは、従来の治療法では対処困難であった疾患の治療法として注目されているが、有効なデリバリーシステムが存在しないことが臨床応用への大きな障壁となっている。そこで当部門では、プラスミドDNAおよびsiRNAのデリバリーシステムとして機能する高分子ミセル型ナノベクターの開発を行っている。上述の外場エネルギーに応答する機能をナノベクターに統合することも可能であり、*in vivo*で狙った場所に遺伝子およびsiRNAを導入する革新的な技術として期待される。さらに当部門では、3次元造形により空間的に構造を制御した足場材料(scaffold)と分化誘導因子を発現するナノベクターを組み合わせることにより、細胞移植を必要としない再生医療のためのインプラントの開発も行っている。

出版物等

- (1) N. Nishiyama, Nanomedicine: Nanocarriers shape up for long life. *Nature Nanotechnology* 2(4): 203-204 (2007)
- (2) Y. Lee, S. Fukushima, Y. Bae, S. Hiki, T. Ishii, K. Kataoka, A Protein Nanocarrier from Charge-Conversion Polymer in Response to Endosomal pH. *J. Am. Chem. Soc.* 129 (17) 5362-5363 (2007)
- (3) I. A. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, S. Hama, H. Akita, M. Ueno, H. Kishida, M. Kudoh, Y. Mishina, K. Kataoka, M. Yamada, H. Harashima, Octaarginine-modified multifunctional envelope-type nanoparticles for gene delivery. *Gene Ther.* 14 (8) 682-689 (2007)
- (4) M. R. Kano, Y. Bae, C. Iwata, Y. Morishita, M. Yashiro, M. Oka, T. Fujii, A. Komuro, K. Kiyono, M. Kamiishi, K. Hirakawa, Y. Ouchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, K. Miyazono, Improvement of cancer-targeting therapy, using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF-beta signaling. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 (9) 3460-3465 (2007)
- (5) M. Kumagai, Y. Imai, T. Nakamura, Y. Yamasaki, M. Sekino, S. Ueno, K. Hanaoka, K. Kikuchi, T. Nagano, E. Kaneko, K. Shimokado, K. Kataoka, Iron hydroxide nanoparticles coated with poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer as novel magnetic resonance contrast agents for *in vivo* cancer imaging. *Colloids Surf., B Biointerfaces* 56 174-181 (2007)
- (6) J. -S. Park, Y. Akiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Preparation and characterization of polyion complex micelles with a novel thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) shell via the complexation of oppositely charged block ionomers. *Langmuir* 23 (1) 138-146 (2007)
- (7) Arnida, N. Nishiyama, N. Kanayama, W. -D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PEGylated gene nanocarriers based on block cationomers bearing ethylenediamine repeating units directed to remarkable enhancement of photochemical transfection. *J. Control. Release* 115 (2) 208-215 (2006)
- (8) J. -S. Park, K. Kataoka, Precise control of lower critical solution temperature of thermosensitive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) via gradient copolymerization with 2-ethyl-2-oxazoline as a hydrophilic comonomer. *Macromolecules* 39 (19)

- 6622-6630 (2006)
- (9) N. Nishiyama, Arnida, W. -D. Jang, K. Date, K. Miyata, K. Kataoka, Photochemical enhancement of transgene expression by polymeric micelles incorporating plasmid DNA and dendrimer-based photosensitizer. *J. Drug Target.* 14 (6) 413-424 (2006)
- (10) W. -D. Jang, Y. Nakagishi, N. Nishiyama, S. Kawauchi, Y. Morimoto, M. Kikuchi, K. Kataoka, Polyion complex micelles for photodynamic therapy: incorporation of dendritic photosensitizer excitable at long wavelength relevant to improved tissue-penetrating property. *J. Control. Release* 113 (1) 73-79 (2006)
- (11) W. Kim, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Development of a fitting model suitable for the isothermal titration calorimetric curve of DNA with cationic ligands. *J. Phys. Chem. B* 110 (22) 10919-10925 (2006)
- (12) Koide, A. Kishimura, K. Osada, W. -D. Jang, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Semipermeable polymer vesicle (PICsome) self-assembled in aqueous medium from a pair of oppositely charged block copolymers: physiologically stable micro-/nanocontainers of water-soluble macromolecules. *J. Am. Chem. Soc.* 128 (18) 5988-5989 (2006)
- (13) M. M. Ali, M. Oishi, F. Nagatsugi, K. Mori, Y. Nagasaki, K. Kataoka, S. Sasaki, Intracellular inducible alkylation system that exhibits antisense effects with greater potency and selectivity than the natural oligonucleotide. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (19) 3136-3140 (2006)
- (14) M. Oishi, K. Kataoka, Y. Nagasaki, pH-responsive three-layered PEGylated polyplex micelle based on a lactosylated ABC triblock copolymer as a targetable and endosome-disruptive nonviral gene vector. *Bioconjugate Chem.* 17 (3) 677-688 (2006)
- (15) Y. Kakizawa, S. Furukawa, A. Ishii, K. Kataoka, Organic-inorganic hybrid-nanocarrier of siRNA constructing through the self-assembly of calcium phosphate and PEG-based block anionomer. *J. Control. Release* 111 (3) 368-370 (2006)
- (16) N. Kanayama, S. Fukushima, N. Nishiyama, K. Itaka, W. -D. Jang, K. Miyata, Y. Yamasaki, U. -I. Chung, K. Kataoka, A PEG-based biocompatible block cationomer with high buffering capacity for the construction of polyplex micelles showing efficient gene transfer toward primary cells. *ChemMedChem* 1 (4) 439-444 (2006)

健康・環境医工学

教授

遠山千春

助教授

大迫誠一郎

助手

掛山正心

特任助手

吉岡 亘

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

沿革と組織の概要

健康・環境医工学部門は疾患生命工学センターの一部門として新たに開設された研究室で、医学部1号館にある。2005年1月1日から教授が就任後、助教授・助手をはじめスタッフと博士研究員・大学院生・卒論研修生が揃い、2006年4月からは研究室としての態勢が整った。スタッフは、長年、国立環境研究所において、環境有害因子と健康に関する研究に従事してきた。本研究室のミッションは下記の研究内容に記載する内容である。

研究内容

今日、こどもたちの健康への歪みが、学習機能障害、免疫機能異常、生殖機能異常、さらには生活習慣病として発生し、罹患率も非常に増えていることが懸念されている。これらの疾患の成り立ちを、「内的環境」因子だけから説明することは困難である。すなわち、大気・水・土壌や食品中に含まれるダイオキシン・「環境ホルモン」、重金属をはじめとする様々な「外的環境」因子への曝露が関係している可能性が高い。特に、感受性が高い時期に、様々なこれらの「外的環境」因子に

曝露することによって、その曝露が複層的に「内的環境」を乱して「負の刷り込み」とでも言うべき現象を引き起こし、出生後に高次脳機能・生殖系や免疫機能の変調を引き起こすことが、疫学的・実験的研究から報告されている。

環境中に存在する様々な物質をすべて取り上げることはできないため、現在は、ダイオキシンやPCBに主な焦点を当てている。その理由は、社会的にも健康影響が懸念されているというだけでなく、生体に対する特異的受容体が存在しており、ヒトが曝露するレベルに近い用量で、内分泌系障害、学習機能障害、免疫機能異常、生殖機能異常に影響がでることを私たち自身の手によって明らかにしてきた物質だからである。

研究の進め方としては、フォワード・トキシコロジーのアプローチにより、個体(in vivo)における影響指標(endpoint)について量・反応関係に基づき解明しつつ、ターゲット分子とその遺伝子から病態を解明するリバース・トキシコロジーのアプローチを取っている。

研究部門全体の研究テーマとしては、(1)環境有害化学物質(ダイオキシン・PCB、重金属

など)の分子・細胞レベルにおける毒性発現メカニズムの解明を中心に、さらに(2)動物種間、あるいは同一動物種の系統間における感受性の違いの分子基盤の解明、(3)個体・細胞・遺伝子レベルにおける化学物質による毒性評価技術の開発、(4)環境・食品の安全基準作りのためのリスク評価手法の開発と応用を行っている。

教 育

この30年間の間に、日本におけるライフサイエンスの科学的水準は飛躍的に進歩したが、残念ながら、環境毒性学(Environmental Toxicology)は、日本のほとんどの大学・大学院の医学・薬学・看護・保健学のカリキュラムに十分な位置づけがなされていない。本研究部門は、ライフサイエンス、臨床医学、工学を環境科学に融合させて、環境因子の健康影響とそのメカニズムの解明についての研究・教育を行っている、ユニークな、大学の研究部門である。

大学院の教育では、医科学修士課程における教育を担当している。また、平成18年度医学共通科目で「環境健康科学概論」を開講することとなった。講義は、医学のみならず、環境・人間・生態系に関心のある大学院生を主たる対象とし、一連の講義は、環境健康科学が包摂する広い専門領域分野における基礎から最新の知見をカバーするような編成とした。

講義内容は以下の通り：

- 1) 環境・人間・生態系——健康環境科学とは？
- 2) 化学物質による発癌とその分子機構
- 3) 化学物質の新たな作用メカニズム
- 4) 内分泌かく乱物質の次世代影響：環境疫学からのアプローチ
- 5) 微小な宇宙：子宮に及ぼす内分泌攪乱とは？
- 6) 環境生殖内分泌学への誘い
- 7) 脳の性分化～「環境ホルモン」は脳を女性化するか？

8) 大気と地下水に遍在する親電子性物質の生体影響と細胞応答

9) 環境因子は、脳の発達をどのように修飾するか？

10) 人間と鉛との付き合い：同位体分析から分かること

11) 毒か薬か栄養か？ 微量元素セレンの多彩な作用

12) omicsの時代のトキコロジー：—DNAマイクロアレイから尿のNMRまで—

13) 高次脳機能～化学物質による学習機能の攪乱

14) 男性生殖機能のかく乱と環境化学物質：影響と分子メカニズム

15) 発展途上国における環境と健康

学部教育においては、医学科学生への衛生学、ならびに、健康科学・看護学科の薬理・毒性学の、主として環境毒性学についての講義を担当している。

出版物等

- (1) Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood E, Morris RGM. Schemas and memory consolidation. *Science*, 316:76-82.2007
- (2) Sakata Y., Yoshioka W., Tohyama C., and Ohsako S. Internal genomic sequence of human CYP1A1 gene is involved in superinduction of dioxin-induced CYP1A1 transcription by cycloheximide. *Biochem Biophys Res Comm* 355, 687-692, 2007.
- (3) Kobayashi K, Kuroda J, Shibata N, Hasegawa T, Seko Y, Satoh M, Tohyama C, Takano H, Imura N, Sakabe K, Fujishiro H, Himeno S. Induction of metallothionein by manganese is completely dependent on interleukin-6 production. *J Pharmacol Exp Ther*. 320:721-727, 2007
- (4) Ishimura R., Kawakami T., Ohsako S., Nohara K. and Tohyama C. Suppressive

- effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on vascular remodeling that takes place in the normal labyrinth zone of rat placenta during late gestation. *Toxicol. Sci.*, 91: 265-274, 2006
- (5) Tsukahara S, Kakeyama M, Toyofuku Y. Sex differences in the level of Bcl-2 family proteins and caspase-3 activation in the sexually dimorphic nuclei of the preoptic area in postnatal rats. *J Neurobiol.* 66:1411-1419, 2006
- (6) Nakajima D, Tin-Tin-Win-Shwe, Kakeyama M, Fujimaki H, Goto S. Determination of toluene in brain of freely moving mice using solid-phase microextraction technique. *Neurotoxicology*, 27:615-618, 2006
- (7) Shwe TT, Yamamoto S, Kakeyama M, Kobayashi T, Fujimaki H. Effect of intratracheal instillation of ultrafine carbon black on proinflammatory cytokine and chemokine release and mRNA expression in lung and lymph nodes of mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 209:51-61, 2006
- (8) Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S, Ahmed S, Kakeyama M, Kobayashi T, Fujimaki H. Brain cytokine and chemokine mRNA expression in mice induced by intranasal instillation with ultrafine carbon black. *Toxicol Lett.* 163:153-160, 2006.
- (9) Nishimura N, Yonemoto J, Nishimura H, Tohyama C. Localization of cytochrome P450 1A1 in a specific region of hydronephrotic kidney of rat neonates lactationally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology.* 227:117-126, 2006.
- (10) Mitsui T, Sugiyama N, Maeda S, Tohyama C, Arita J. Perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin suppresses contextual fear conditioning-accompanied activation of cyclic AMP response element-binding protein in the hippocampal CA1 region of male rats. *Neurosci Lett.* 398: 206-210, 2006
- (11) Nohara K, Ao K, Miyamoto Y, Ito T, Suzuki T, Toyoshiba H, Tohyama C. Comparison of the 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced CYP1A1 gene expression profile in lymphocytes from mice, rats, and humans: Most potent induction in humans. *Toxicology.* 225: 204-213, 2006
- (12) Kawakami T, Ishimura R., Nohara K., Takeda K., Tohyama, C. and Ohsako, S. Differential susceptibilities of Holtzman and Sprague-Dawley rats to fetal death and placental dysfunction induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) despite the identical primary structure of the aryl hydrocarbon receptor. *Tox. Appl. Pharmacol.* 212: 224-236, 2006
- (13) Shiizaki K., Ohsako, S., Koyama, T., Nagata R., Yonemoto, J. and Tohyama, C. Lack of CYP1A1 expression is involved in unresponsiveness of the human hepatoma cell line SKHEP-1 to dioxin. *Toxicol. Lett.* 160: 22-33, 2005
- (14) Inouye K, Pan X, Imai N, Ito T, Takei T, Tohyama C, Nohara K.: cell-derived IL-5 production is a sensitive target of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) *Chemosphere* 60: 907-913, 2005
- (15) Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Fujii-Kuriyama Y, Tohyama C.: Altered thyroxine and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice. *Arch Toxicol* 79: 260-267, 2005
- (16) Ikeda M, Mitsui T, Setani K, Tamura M, Kakeyama M, Sone H, Tohyama C, Tomita T.: In utero and lactational exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats disrupts brain sexual differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 205: 98-105, 2005.

-
- (17) Nohara K, Pan X, Tsukumo S, Hida A, Ito T, Nagai H, Inouye K, Motohashi H, Yamamoto M, Fujii-Kuriyama Y, Tohyama C.: Constitutively active aryl hydrocarbon receptor expressed specifically in T-lineage cells causes thymus involution and suppresses the immunization-induced increase in splenocytes. *J Immunol.* 174: 2770-2777, 2005.
- (18) Nishimura N, Yonemoto J, Nishimura H, Ikushiro S, Tohyama C.: Disruption of thyroid hormone homeostasis at weaning of Holtzman rats by lactational but not in utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci.* 85: 607-614. 2005.

動物資源研究領域

教授

野本明男

助手

花木賢一、平田晴之

ホームページ http://www.cdbim.m.u-tokyo.ac.jp/research/01_06.html

沿革と組織の概要

動物資源研究領域は、前身である医学部附属動物実験施設が昭和46年4月に設置された。そして、昭和47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ている。施設は昭和48年3月に竣工し、4月よりその運営が開始された。現在の建物（動物資源研究領域棟）の各階の主な構成は以下の通りである。

B F；動物検収室、暖房汽缶室、施設中央制御室

1 F；事務室、会議室、更衣室

2 F；教員・職員室、研究室、中・小型動物飼育室、洗浄室

3 F；SPF齧歯動物飼育室

4 F；SPF齧歯動物飼育室、RI動物実験室

5 F；実験室、手術室、中型動物飼育室

6 F；中・大型動物飼育室、麻酔室

7 F；空調機械室

平成13年4月には医学系研究科附属へ移行し、平成15年4月には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て現在に至っている。職員は教員3名の他、技術職員2名、事務係長1名、教務補佐員1名、技術補佐員3名、事務補佐員4名より構成されている。さらに、動物飼育の一部、空調管理、器材洗浄を外部委託しており、派遣職員10名前後が施設内で就労している。平成19年度は大規模な施設改

修が計画されている。

2名の助教は獣医師の資格を有し、施設内の実験動物の獣医学的管理、全学の実験動物授受に際しての衛生証明書発行、医学系研究科内の動物実験計画書に対する助言を行っている。動物資源研究領域事務室は施設運営に関する事務の他、医学系研究科動物実験委員会事務局を兼務している。さらに、昨今の実験動物と動物実験に関する法制度の新設・改正に対応するため、本部と連携しながら、監督官庁との連絡、必要書類の作成を行っている。

動物実験施設で飼育中の動物種は、サル、イヌ、ブタ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス、ニワトリである。また、平成19年度の利用登録者数は670人である。施設は全学共同利用であるが、医学系研究科の研究者の利用が圧倒的に多い。

教 育

学部教育では、医進内定者（M0）に対して「実験動物資源学」の授業を担当している。遺伝子組換え生物、疾患モデル動物といった各論に当たる内容は、時間の制約と他の科目と重複することを考慮して省略し、総論として「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（人獣共通感染症）」について講義を行っている。また、医

学系研究科の動物実験従事者全員に対し、動物実験講習会を年 6 回開催している。

その他、研究支援として、動物実験施設の新規利用者のために利用説明会を月 1 回開催し、「動物資源研究領域棟利用案内」を配布している。

研 究

研究の主体は助教が担っており、それぞれ異なるテーマについて取り組んでいる。具体的には、診断技術として「核酸シグナル増幅法に基づく微量抗原検出技術の研究開発」と寄生虫感染症に対する新しい治療戦略開発を目指しての「寄生虫感染症における宿主免疫回避機構の解明」である。診断技術の概要は標的抗原認識抗体にレポーターとなる DNA を化学的に標識し、その DNA を鋳型として PCR 等で DNA 断片を増幅する。または、その DNA 自身を伸長させる。そして、新たに合成された DNA に取り込まれハプテンを直接または間接的に可視化する。現在、学外の共同研究者の協力を得て、実用化に向けての応用研究を行っている（特許申請中）。

出版物等

- (1) Fujiyuki T, Ohka S, Takeuchi H, Ono M, Nomoto A, Kubo T. Prevalence and phylogeny of Kakugo virus, a novel insect picorna-like virus that infects the honeybee (*Apis mellifera* L.), under various colony conditions. *J Virol.* 2006;80:11528-38.

放射線研究領域

教授

宮川 清

助教授

細井義夫

講師

鈴木崇彦

助手

松本義久、榎本 敦、桂 真理、細谷紀子

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

沿革と組織の概要

本教室は疾患生命工学センターの研究基盤部門に属して、医学系研究科の放射線研究領域における研究基盤を構築することを主たる業務とする。沿革は、2003年の疾患生命工学センターの発足に伴い、かつての放射線基礎医学講座と放射線研究施設の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。

研究基盤として重要な業務に医学系研究科における放射性同位元素研究施設の管理がある。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つの事業所とも本教室より選任されている。昨年度はわが国における放射線障害防止法が大きく改訂されたが、管理体制および施設の使用状況について本年度は大きな変化はない。

教員については、2005年に現教授が着任し、その後2006年度に1名の助手が他大学に転出し新たに2名の助手が採用された。

本教室は疾患生命工学センターの中では研究部門でなく研究基盤部門に属するために、医学系研究科における役割としては研究基盤の業務が

重要となるが、それに加えて放射線による人体影響の教育研究を教室の最も重要な役割としている。沿革の経緯より、まだ活動が広く分散している傾向があるが、新体制においては放射線の人体影響における分野で先導的役割を果たすべく組織の構築を行なっている。

教 育

医学科C2における放射線基礎医学の講義を担当している。これは医学専門科目の教育では生化学とともに最も早期に行なうものであり、放射線の物理・化学から始まり生物学の基礎的な部分の理解を目的とする。その後、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アイソトープ総合センターにおいて2日にわたって行なっている。

医学科の教育はこれまでC2で終了していたが、昨年度から新たにM2においても放射線基礎医学の講義が追加された。これ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。このような医療被ばくに加えて、この講義では緊急被ばく医療に対する対応についても教育を行なっている。これはまれな事象ではあっても事故や災害などで大規模な被ばくがおきた場合を想定して医療に携わる人間が誰でも知っておく事で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り、放射線影響の領域からは注目されている。

健康科学・看護学科の3年では放射線保健学の講義と実習を担当している。講義では放射線防護に重点を置きながら広く放射線の人体影響に関する知識の習得を目的としている。実習では放射線の簡単測定を行なっている。

大学院では学部教育と比べて放射線によるDNA損傷応答に関する分子生物学に重点を置いた教育を行なっている。

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2つの事業所において頻繁に行なっている。

研 究

疾患生命工学センター発足以来、低線量放射線の生物影響、DNA二重鎖切断に対する非同源的断端結合(non homologous end joining: NHEJ)、DNA損傷に応答する細胞死、放射線治療における増感作用など幅広く放射線生物学の研究が行なわれてきた。2005年、新しい体制になってからはDNA二重鎖切断に対する修復機構の中でも相同組換え修復を中心として研究を展開している。

相同組換え修復の早期において大腸菌ではRecA、出芽酵母ではRecAのホモログであるRad51が中心的役割を担う。歴史的経緯からこの

ような生物における研究が活発に行なわれてきたが、ヒトのような高等動物ではDNA二重鎖切断修復における役割は重要視されていなかった。しかし、その後の研究によってもう一つの重要な修復機構であるNHEJと比べても遜色なく高等動物でも二重鎖切断修復に重要であることが確立されている。これら二つの大きな相違点は、まずNHEJはどの細胞周期でもはたらくのに対して相同組換えは修復の鋳型として姉妹染色分体を用いるためにDNA複製期から細胞分裂期に限定されることである。もう一つは、NHEJでは断端が結合するだけであるので、遺伝子の異常が生じる可能性があるのに対して、相同組換えは切断されていない染色体を鋳型として修復するために正確な修復が期待できることがある。

本研究室では相同組換え修復の中で、Rad51と構造的に類似しているRad51 paralogと呼ばれる蛋白質群の機能解析を行なっている。体細胞においてはこのグループに属する因子が5つ存在する(Rad51B、Rad51C、Rad51D、XRCC2、XRCC3)。これらは構造的には類似しているにもかかわらず、各々が独自の機能を有していると考えられているが、その詳細は不明である。そこでヒト体細胞株においてこれらの遺伝子の発現をノックアウトあるいはRNA干渉によって低下することによって解析を行なってきた。

Rad51Bは子宮筋腫を筆頭とする種々の良性腫瘍において染色体転座によって機能異常をきたしている。この遺伝子の機能低下ヒト細胞は、Rad51に依存した相同組換え修復の機能低下をきたしている。それに加えて中心体の断片化と染色体の数的な異常である異数体増加が観察された。これらの異常は遺伝子の機能が半分に低下した状態でも観察されることより、Rad51Bの量に依存した中心体と染色体の安定化機構が存在することが明らかとなった。

相同組換え修復の中期から後期にかけての

分子機構はまだ多くの点が不明であるが、Mus81-Eme1 複合体が組換えの中間体を解消する機能を有することが報告されている。その後の研究で、この複合体はむしろ停止した複製フォークの解消に重要であることが明らかとなった。そこで、この複合体の機能解析をヒト細胞において行なった。ところが予想に反して、これらの変異細胞は複製阻害剤よりも DNA クロスリンク剤に対して高い感受性を呈した。変異細胞の増殖速度は低下していたが、S 期および G2 期において ATM 依存性に Chk1 あるいは Chk2 のリン酸化によるチェックポイント経路が活性化されていることが明らかとなった。その結果として細胞周期の進行において中心的役割を果たす Cdk1 および Cdk2 の活性が低下していた。一方、染色体解析によりこれらの変異細胞では倍加の頻度が亢進していることが明らかとなった。Cdk2 の機能低下と倍加の相関が想定されたために、低下した Cdk2 活性を外来性の強制発現によって元に戻したところ、倍加も低下した。これらの結果より、DNA 損傷に応答する情報伝達系の活性化は染色体倍加の原因となる可能性が示唆された。

このように相同組換え修復の異常は染色体の数的異常と密接に関連する。ヒトの疾患においては乳がんにおいて相同組換え修復の異常が存在することが確立しているが、その他のがんの病態にも関与することが想定される。さらには非がん病変への関与も考えられる。このように本研究は疾患の病態研究に寄与するが、一方ではがん治療における基盤的研究としても重要である。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教室の研究を今後も展開していきたい。

出版物等

- (1) Sarai N, Kagawa W, Kinebuchi T, Kagawa A, Tanaka K, Miyagawa K, Ikawa S, Shibata T, Kurumizaka H, Yokoyama S. Stimulation of Dmc1-mediated DNA strand exchange by the human Rad54B protein. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:4429-4437.
- (2) Hosoi Y, Kapp LN, Murnane JP, Matsumoto Y, Enomoto A, Ono T, Miyagawa K. Suppression of anchorage-independent growth by expression of the ataxia-telangiectasia group D complementing gene, ATDC. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;348:728-734.
- (3) Tonotsuka N, Hosoi Y, Miyazaki S, Miyata G, Sugawara K, Mori T, Ouchi N, Satomi S, Matsumoto Y, Nakagawa K, Miyagawa K, Ono T. Heterogeneous expression of DNA-dependent protein kinase in esophageal cancer and normal epithelium. *Int J Mol Med.* 2006;18:441-447.
- (4) Date O, Katsura M, Ishida M, Yoshihara T, Kinomura A, Sueda T, Miyagawa K. Haploinsufficiency of RAD51B causes centrosome fragmentation and aneuploidy in human cells. *Cancer Res.* 2006;66:6018-6024.
- (5) Hiyama T, Katsura M, Yoshihara T, Ishida M, Kinomura A, Tonda T, Asahara T, Miyagawa K. Haploinsufficiency of the Mus81-Eme1 endonuclease activates the intra-S-phase and G2/M checkpoints and promotes rereplication in human cells. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:880-892.
- (6) Adachi N, So S, Iizumi S, Nomura Y, Murai K, Yamakawa C, Miyagawa K, Koyama H. The human pre-B cell line

-
- Nalm-6 is highly proficient in gene targeting by homologous recombination. *DNA Cell Biol.* 2006;25:19-24.
- (7) Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo I, Ban N, Yamakawa S, Nakagawa S, Chiba S. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:583-587.
- (8) Li Z, Hosoi Y, Cai K, Tanno Y, Matsumoto Y, Enomoto A, Morita A, Nakagawa K, Miyagawa K. Src tyrosine kinase inhibitor PP2 suppresses ERK1/2 activation and epidermal growth factor receptor transactivation by X-irradiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341:363-368.
- (9) Someya M, Sakata K, Matsumoto Y, Yamamoto H, Monobe M, Ikeda H, Aono K, Hosoi Y, Suzuki N, Hareyama M. The association of DNA-dependent protein kinase activity with chromosomal instability and risk of cancer. *Carcinogenesis.* 2006;27: 117-122.
- (10) Morita A, Zhu J, Suzuki N, Enomoto A, Matsumoto Y, Tomita M, Suzuki T, Ohtomo K, Hosoi Y. Sodium orthovanadate suppresses DNA damage-induced caspase activation and apoptosis by inactivating p53. *Cell Death Differ.* 2006;13:499-511.

医工情報研究領域

助手

波多野賢二

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

組織の概要

本領域は、疾患生命工学センター研究基盤部門の一つとして、2003年度に発足した。医学系研究科の研究科ネットワークの維持管理、研究用サーバーの運用を医学系研究科情報化推進室と共に担当するとともに、情報ネットワーク技術による医学研究支援を目的とした実務と研究を行っている。

研 究

- ・医学用語とコードの標準化

医学情報の基礎単位である医学用語と、医学用語の分類コード体系の標準化に取り組んでいる。最も基本的な医学用語である病名用語（診断名・疾患名）を中心に、用語集編纂の実作業に携わるとともに、情報の電子化をふまえた医学用語の標準化の手法に関して研究を行っている。

また、ターミノロジー・オントロジーとして欧米などで盛んに研究されている用語概念の体系化手法を適用することによる日本語医学用語・医学概念の体系化の試行、自然言語解析の手法を応用した自由入力用語の自動分類システムの構築など、医学用語の体系化に関わる研究を進めている。

- ・医学情報の分散処理システム

標準的な医学用語情報を効率的に配布し普及を促進する手段として、ネットワークを利用した分散処理システムに着目し、インターネット上で医学用語処理を分散実行するメソッドを提供す

るサーバーシステムを構築し有効性の実証実験を行っている。

- ・臨床研究における個人情報の匿名化

ヒトゲノム研究における個人情報のプライバシーと匿名化手法について、実務を通じて実効的かつ効率的な手法を研究している。

主な研究テーマ：

- 情報ネットワーク技術を利用した医学研究・教育支援
- 医学用語とコードの標準化
- 医学ターミノロジーとオントロジーの構築による医学知識の体系化
- ネットワーク技術を用いた医学用語情報の分散処理
- 医学研究におけるプライバシーと個人情報の匿名化
- 医学文献の電子化とインデクシングの手法

出版物等

- (1) Hatano K., Ohe K. Information Retrieval System for Japanese Standard Disease-Code Master Using XML Web Service. J. American Medical Informatics Association. Symposium Suppl. 597, 2003.

医学教育国際協力研究センター

センター長・教授

加我君孝

教授

北村 聖

助教授

武田裕子

講師

大西弘高

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

沿革と組織の概要

東京大学医学教育国際協力研究センター (International Research Center for Medical Education: IRCME) は 2000 年 (平成 12 年) に発足した。東京大学に約 20 箇所あるセンターの一つであり、大学直轄の部局であるが、医学部および附属病院とは協力関係にある。そのため、事務は医学部事務が担当している。文部科学省大臣官房国際課国際協力政策室が設立に関与し、現在も支援を得ている。当センターは文部科学省が国際教育協力及びその研究を推進するための基盤センターの位置づけであり、同様のセンターとして広島大学、筑波大学には教育、名古屋大学には農学と法学、豊橋技術科学大学には工学の各国際協力研究センターが設置されている。したがって、本センターは国際教育協力及びその研究が大きな看板であるが、同時に医学部ならびに附属病院とも密接な連携を保ちながら東京大学の医学教育を発展させている。また、設置時より外国人客員教授を常時一人招くことが可能となり、この積極的な活躍が当センターを大いに刺激し、まさに“国際”の名にふさわしい活動が可能となっている。

近年の傾向として、JICA アフガニスタン医学教育プロジェクトを中心に、発展途上国への医学教育領域における国際教育協力活動が増えつつある。また、医学教育、国際協力に関連した各種シンポジウム、セミナー等も活発に実施している。将来的には、医師に限らず、全国の医学部の国際貢献に関心のある医学生たちとの繋がりをより密にして、今後の人材養成に貢献すべくネットワーク化し、より活発にコミュニケーションをとれるようにしたいと考えている。

各部門の活動

1) 医学教育国際協力研究部門

医学教育・医療者教育のあり方を幅広く研究する部門である。医学・医療者教育における国際協力のニーズ把握に努め、実践的な研究活動の成果や集積した情報を活用してこの領域の発展に寄与することを目指している。国際協力マインドを芽生えさせる卒前・卒後教育カリキュラムの開発など、国際協力に興味・関心をもつ医療人育成も当部門の大切な活動のひとつとなっている。一方、学内の卒前医学教育のプランニング・評価研究を

行うと同時に、PBL・チュートリアル、OSCEなどの実習の指導に参加している。フリークォーター、基礎配属の実習担当施設としても窓を開き学生を受け入れている。以上の活動を医学教育研究としてとらえ、国内外での発表活動を行っている。

2) 医学教育国際協力事業企画調整・情報部門
医学教育国際協力事業企画調整・情報部門は、医学教育分野（医・歯・薬・看護・公衆衛生・リハビリテーションなど）において、文部科学省の進める国際教育協力の推進を担当している。国内における医学教育関連の国際協力プロジェクトにおいてリーダーシップを発揮し、「顔の見える」、「心の通い合う」国際協力を目指す。具体的活動内容を以下に示す。

1. 政府開発援助、各種研究費等による医学教育分野の国際協力プロジェクトを、発展途上国を中心に展開する。現在はアフガニスタンに関するプロジェクトを主に実施している。

2. 国内外の医学教育分野における国際協力に関して情報収集、人的交流に努め、国内の各種関連プロジェクトをサポートする。現在、医学分野では日本医学教育学会国際関係委員会、国立保健医療科学院、国立国際医療センター、看護分野では聖路加看護大学を中心に国際協力に向けた関係を築いている。以上の活動を国際協力研究としてもとらえ、研究発表活動を行っている。

3) 外国人客員教授部門

医学教育および国際協力の実践・研究に造詣の深い海外の専門家を、客員教授として招聘している。客員教授は、本センターの活動計画の策定や教育活動への助言・指導ならびに共同研究を行う。センター主催の講演会やセミナーなどを通して、学生・研修医に知的刺激を与えるとともに、医学教育および国際協力に関する最新の知見を外部に広く発信する。学術発表活動として、2005年11

月から2006年4月まで客員教授として滞在されていたCosgrove教授の連続講演を「21世紀米国医学教育の最前線」として翻訳出版する（2007年3月発行済）。欧米の医学教育はより社会的ニーズに直接対応し、従来軽視されがちであった医師のあり方、教員の教育能力といった分野にも広がっていることが示されており、わが国の今後の医学教育改革の指針として利用されることが期待される。

出版物等

- (1) 北村聖, 高木康. 特集 医学教育—変革の時代—卒後臨床研修, マッチングシステム昭和医学会雑誌 66, 75-80, 2006
- (2) 北村聖. 卒前学部教育の現状と課題—医師国家試験の現状と課題. 日医雑誌 135, 570-575, 2006
- (3) 北村聖. 医学系大学院が当面する課題と将来. 医学教育別冊—医学教育白書 2006年版('02~'06). 9-13, 2006
- (4) 北村聖. 血液疾患の漢方薬 RCT. 漢方と最新治療 15, 195-200, 2006
- (5) 武田裕子, 内山富士雄, 藤原靖士, 大西弘高, 白浜雅司, 松村真司. 診療所教育を行う医師にとつてのインセンティブ—地域医療実習に学生を派遣する大学に何が求められているか. 医学教育 37, 163-169, 2006
- (6) 溝岡雅文, 大濱紘三, 武田裕子. 「地域医療・医療研修」は期待されているのか (第1報)—プログラム責任者へのアンケート調査から. 広島医学 59, 689-692, 2006
- (7) 笹良剛史, 武田裕子, 稲福徹也, 国仲時子, 石卿岡美穂, 近藤毅, 須加原一博, 棚原陽子, 東恩納貴子, 山川宗一郎, 佐伯俊成. がん診療に関わるコミュニケーションの地域ワークショップ「真実を伝える」ことに対する医療者の悩みと教育の課題. 沖縄医学会雑誌 45, 17-20, 2006
- (8) 武田裕子. 呼吸器系—酸素を取り入れて二酸化炭素を排出するしくみ. ジーサプリー編集委員会編. 林正健二編集. イメージでできる解剖

- 生理学. pp70-79, メディカ出版, 2006.
- (9) 武田裕子. 研修医と研修指導医のためのリスク・マネジメント. 畑尾正彦編, 臨床研修指導医のためのポケットマニュアル, pp77-93, 羊土社, 2006
- (10) 武田裕子. 卒前医学教育—良医の土台づくりをめざす医学教育改革が進行中. 町淳二・宮城征四郎編著. 日米比較に学ぶ「国民主役」医療への道. pp50-57, 日本医療企画, 2006
- (11) 武田裕子. 患者が“微熱”を自己申告する場合, 検査の必要はあるのか? 治療 88, 558-560, 2006
- (12) 武田裕子, 高齢者の市中肺炎. *medicina* 43, 269-271, 2006
- (13) 大西弘高, 黒岩かをる (編著). 医療コミュニケーション実践マニュアル. ぜんにち出版. 2006
- (14) 大西弘高. 診断推論能力の評価ツール. *JIM* 16, 78-82, 2006
- (15) 大西弘高. 診断推論能力を伸ばすカリキュラム. *JIM* 16, 170-173, 2006
- (16) 大西弘高. 診断推論研究の展望. *JIM* 16, 240-243, 2006
- (17) 大西弘高. 変革中の日本の医療界に海外協力の資格はあるか. 国際開発ジャーナル 596, 27, 2006
- (18) 大西弘高. 医学教育研究の現状と今後への展望. 医学教育別冊—医学教育白書 2006 年版('02~ '06). 114-117, 2006
- (19) 大西弘高. 世界の医学教育と国際協力. 医学教育別冊—医学教育白書 2006 年版('02~ '06). 149-151, 2006
- (20) 大西弘高. PBL について: 実践, 理論, 運営. 作業療法教育研究 6, 2-9, 2006