

ISSN 0285-6131

東京医学

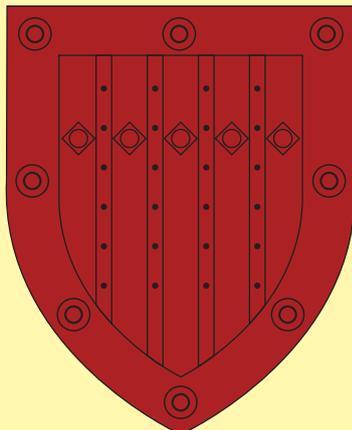
THE TOKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

October 2008

Vol. 116

東京大学大学院医学系研究科・医学部年報

平成 19 年度



共同編集 東京医学会・東京大学医師会・東京大学医学部

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

学術刊行物

東京医学

Tokyo J. Med. Sci.

はじめに

東京医学（医学部年報）2007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。平成19年4月より新たにスタートした公共健康医学専攻の活動を加え、寄付講座の記録も残すことと致しました。また、情報を電子化し、CDでの配布となります。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おこなっています。

東京大学医学部・附属病院は平成20年度に創立150周年という節目を迎えます。医学の新しい歴史をつくるために高い目標をおこなって質の高い研究、教育を実現したいと思います。

平成20（2008）年3月

東京大学医学系研究科長、医学部長 清水 孝 雄

目 次

はじめに

沿革	1
組織図	3
職員名簿	9
人事異動	21
平成 19 年度外国出張・海外研修	27
医学図書館	28
医学系研究科・医学部国際交流室	30

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	32
神経細胞生物学	36

生化学・分子生物学講座

分子生物学	39
細胞情報学	42
代謝生理化学	46

機能生物学専攻

生理学講座

統合生理学	50
細胞分子生理学	53
神経生理学	56

薬理学講座

細胞分子薬理学	59
分子神経生物学	63

病因・病理学専攻

病理学講座

人体病理学・病理診断学	66
分子病理学	71

微生物学講座

微生物学	75
感染制御学	77

免疫学講座	
免疫学	82
生体物理医学専攻	
放射線医学講座	85
医用生体工学講座	
システム生理学	91
生体機能制御学	96
脳神経医学専攻	
基礎神経医学講座	
神経病理学	100
神経生化学	104
認知・言語医学講座	
認知・言語神経科学	110
臨床神経精神医学講座	
精神医学	112
神経内科学	117
脳神経外科学	122
社会医学専攻	
社会予防医学講座	
分子予防医学	128
公衆衛生学（医療科学講座 健康医療政策学[P.345] 参照）	
法医学・医療情報経済学講座	
法医学（医療科学講座 法医学・医事法学[P.356] 参照）	
医療情報経済学（医療科学講座 医療情報システム学[P.348] 参照）	
内科学専攻	
器官病態内科学講座	
循環器内科学	132
呼吸器内科学	139
消化器内科学	144
生体防御腫瘍内科学講座	
腎臓学・内分泌病態学	151
代謝・栄養病態学	157

血液・腫瘍病態学	162
アレルギーリウマチ学	166
生体防御感染症学	169
ストレス防御・心身医学	174
病態診断医学講座	
臨床病態検査医学（検査部[P.402] 参照）	
輸血医学	177
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	180
小児医学講座	
小児科学・発達発育学	184
小児外科学	190
加齢医学講座	
老年病学／老化制御学	193
外科学専攻	
臓器病態外科学講座	
呼吸器外科学	198
心臓外科学	201
消化管外科学	206
肝胆膵外科学／人工臓器移植外科学	212
泌尿器外科学	218
腫瘍外科学	222
血管外科学	225
代謝栄養・内分泌外科学	228
感覚・運動機能医学講座	
皮膚科学	231
形成外科学	234
口腔外科学	237
整形外科学	241
眼科学	248
耳鼻咽喉科学	253
リハビリテーション医学	259
生体管理医学講座	
麻酔学	262
救急医学	265

健康科学・看護学専攻

健康科学講座

- 健康社会学 (行動社会医学講座 健康教育・社会学 [P.335] 参照)
 精神保健学 (行動社会医学講座 精神保健学 [P.332] 参照)
 生物統計学／疫学・予防保健学 (疫学保健学講座 生物統計学[P.315] 参照)
 健康学習・教育学 (行動社会医学講座 老年社会科学[P.338] 参照)
 医療倫理学／健康増進科学
 (行動社会医学講座 医療倫理学／健康増進科学[P.341]参照)

予防看護学講座

- 看護管理学／看護体系・機能学 269
 家族看護学 271
 地域看護学／行政看護学 273

臨床看護学講座

- 成人看護学／緩和ケア看護学 278
 母性看護学・助産学 283
 精神看護学 286
 老年看護学／創傷看護学 289

国際保健学専攻

国際社会医学講座

- 国際保健計画学 292
 国際地域保健学 295

国際生物医科学講座

- 人類遺伝学 298
 発達医科学 302
 人類生態学 307
 生物医化学 311

公共健康医学専攻

疫学保健学講座

- 生物統計学／疫学・予防保健学 315
 社会予防疫学 320
 臨床疫学・経済学 324
 医療コミュニケーション学 327

行動社会医学講座

- 精神保健学 332
 健康社会学／健康教育・社会学 335
 老年社会科学／健康学習・教育学 338

医療倫理学／健康増進科学	341
医療科学講座	
公衆衛生学／健康医療政策学	345
医療情報経済学／医療情報システム学	348
臨床情報工学	352
法医学・医事法学	356
寄付講座	
薬剤疫学	359
漢方生体防御機能学（ツムラ）	362
メタボローム	365
臨床疫学研究システム学	370
ユビキタス予防医学	373
22 世紀医療センター	
佐川急便「ホスピタル・ロジスティクス」	377
免疫細胞治療学（メディネット）	379
統合的分子代謝疾患科学	382
健康医科学創造	384
関節疾患総合研究	386
医療経営政策学	389
臨床運動器医学	392
臨床試験データ管理学	394
コンピュータ画像診断学／予防医学	397
附属病院	
診療科	
内科診療部門	
循環器内科（循環器内科学 [P.132] 参照）	
呼吸器内科（呼吸器内科学 [P.139] 参照）	
消化器内科（消化器内科学 [P.144] 参照）	
腎臓内科・内分泌内科（腎臓学・内分泌病態学 [P.151] 参照）	
糖尿病・代謝内科（代謝・栄養病態学 [P.157] 参照）	
血液・腫瘍内科（血液・腫瘍病態学 [P.162] 参照）	
アレルギー・リウマチ内科（アレルギーリウマチ学 [P.166] 参照）	
感染症内科（生体防御感染症学 [P.169] 参照）	
神経内科（神経内科学 [P.117] 参照）	
老年病科（老年病学 [P.193] 参照）	
心臓内科（ストレス防御・心身医学 [P.174] 参照）	
外科診療部門	
胃・食道外科（消化管外科学 [P.206] 参照）	
大腸・肛門外科（腫瘍外科学 [P.222] 参照）	

肝・胆・膵外科（肝胆膵外科学 [P.212] 参照）
 血管外科（血管外科学 [P.225] 参照）
 乳腺・内分泌外科（代謝栄養・内分泌外科学 [P.228] 参照）
 人工臓器・移植外科（人工臓器移植外科学 [P.212] 参照）
 心臓外科（心臓外科学 [P.201] 参照）
 呼吸器外科（呼吸器外科学 [P.198] 参照）
 脳神経外科（脳神経外科学 [P.122] 参照）
 麻酔科・痛みセンター（麻酔学 [P.262] 参照）
 泌尿器科・男性科（泌尿器外科学 [P.218] 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.180] 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.231] 参照）
 眼科・視覚矯正科（眼科学 [P.248] 参照）
 整形外科・脊髄外科（整形外科 [P.241] 参照）
 耳鼻咽喉・感覚音声外科（耳鼻咽喉科学 [P.253] 参照）
 リハビリテーション科（リハビリテーション部 [P.419] 参照）
 形成外科・美容外科（形成外科学 [P.234] 参照）
 顎口腔外科・歯科矯正歯科（口腔外科学 [P.237] 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.184] 参照）
 小児外科（小児外科学・小児腫瘍学 [P.190] 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.180] 参照）

精神神経科診療部門

精神神経科（精神医学 [P.112] 参照）

放射線科診療部門

放射線科（放射線医学 [P.85] 参照）

中央診療施設等

検査部	402
手術部	409
放射線部	413
薬剤部	415
救急部（救急医学 [P.265] 参照）	
輸血部（輸血医学 [P.177] 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.180] 参照）	
リハビリテーション部	419
集中治療部（救急医学 [P.265] 参照）	
病理部	422
角膜移植部	424
無菌治療部	427
光学医療診療部	430

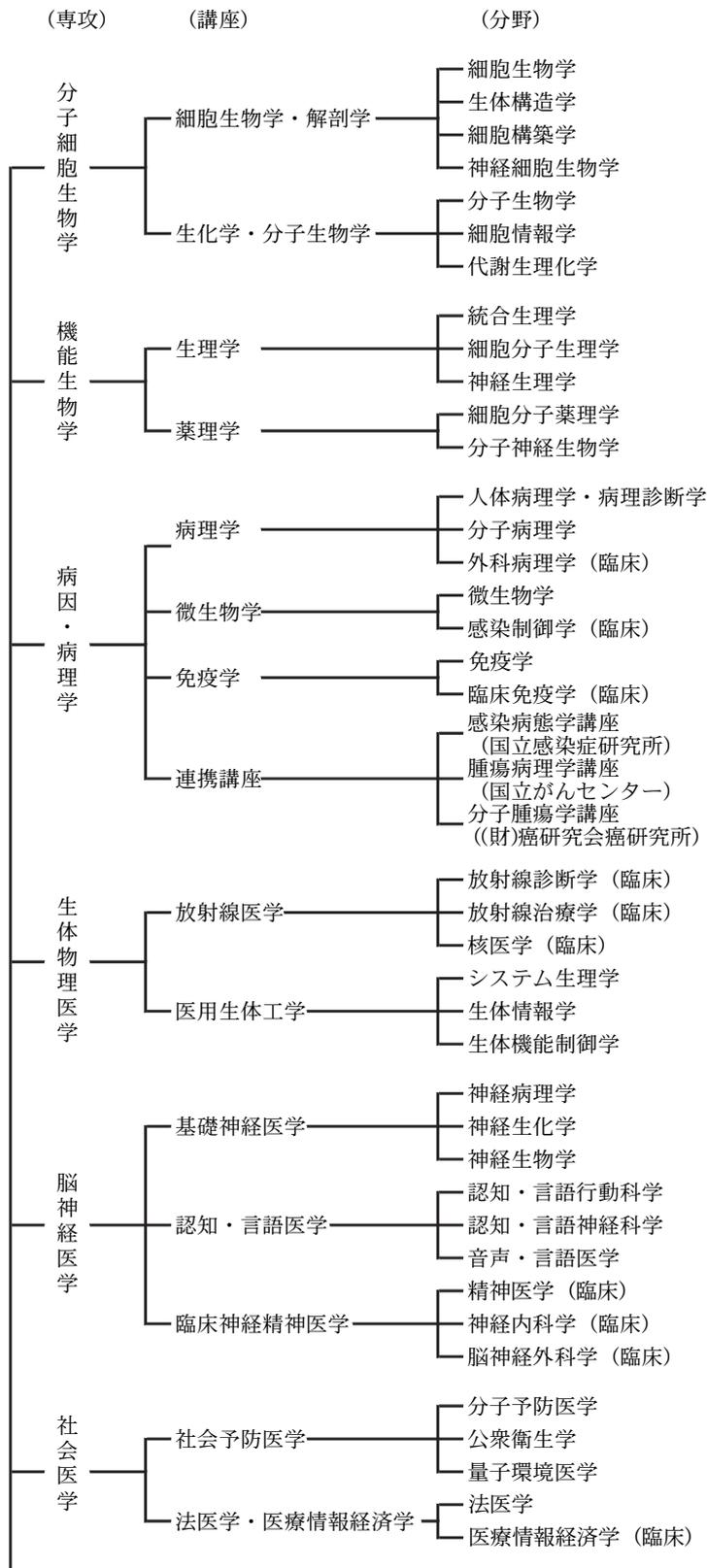
血液浄化療法部	433
臨床試験部	436
感染制御部（感染制御学[P.77]参照）	
企画情報運営部	440
大学病院医療情報ネットワーク研究センター	442
臓器移植医療部	445
検診部	450
ティッシュ・エンジニアリング部	455
企画経営部	460
「こころの発達」診療部	463
緩和ケア診療部	467
臨床ゲノム診療部	471
医工連携部	473
疾患生命工学センター	
疾患生命科学部門（Ⅰ）	482
疾患生命科学部門（Ⅱ）	488
医療材料・機器工学部門	491
臨床医工学部門	494
健康・環境医工学部門	499
研究基盤部門	
動物資源研究領域	503
放射線研究領域	505
医工情報研究領域	508
医学教育国際協力研究センター	510
東京医学会第 2422 回～2445 回集会一覧	512

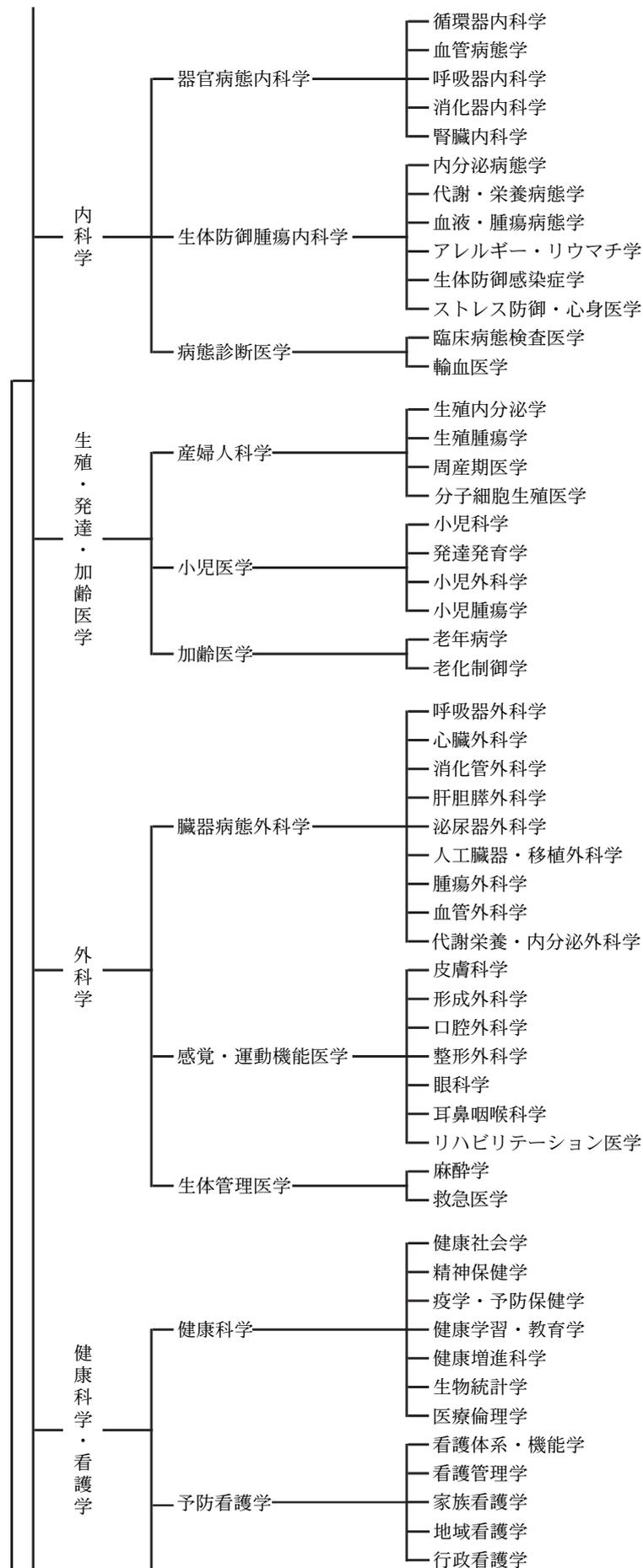
沿 革

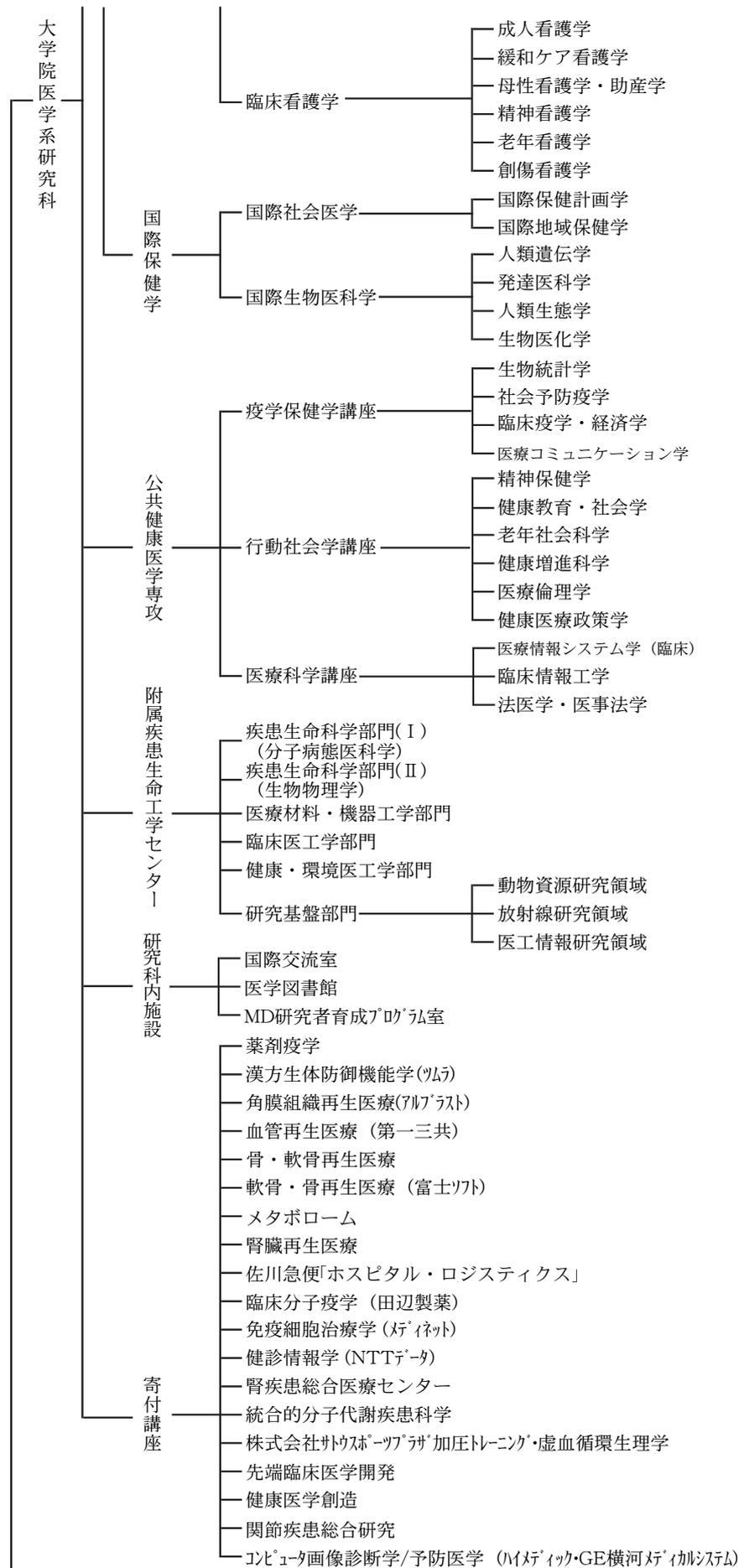
- | | | |
|--------------|-----|---|
| 安政5年 (1858) | 5月 | 江戸市中の蘭医82名の醸金により神田御玉ヶ池に種痘所が設立された。 |
| | 11月 | 種痘所は、神田相生町からの出火により類焼したが、伊東玄朴の家などで業務を継続した。 |
| 安政6年 (1859) | 9月 | 種痘所を下谷和泉通りに新築し移転した。 |
| 万延元年 (1860) | 10月 | 幕府直轄の種痘所となった。 |
| 文久元年 (1861) | 10月 | 種痘所を西洋医学所と改称し、教育・解剖・種痘に分かれ西洋医学を講習する所となった。 |
| 文久3年 (1863) | 2月 | 西洋医学所は、医学所と改称された。 |
| 明治元年 (1868) | 7月 | 医学所は、横浜にあった軍事病院を下谷藤堂邸に移し、医学所を含めて、大病院と称することになった。 |
| 明治2年 (1869) | 2月 | 大病院は、医学校兼病院と改称された。 |
| | 12月 | 医学校兼病院は、大学東校と改称された。 |
| 明治4年 (1871) | 7月 | 文部省が設置され、大学東校は、東校と改称された。 |
| 明治5年 (1872) | 8月 | 学制が布かれ、東校は、第一大学区医学校と改称された。 |
| 明治7年 (1874) | 5月 | 第一大学区医学校は、東京医学校と改称された。 |
| 明治9年 (1876) | 11月 | 東京医学校は、本郷に移転した。 |
| 明治10年 (1877) | 4月 | 東京医学校は、東京開成学校と合併し東京大学となり、東京医学校は、東京大学医学部となった。 |
| 明治19年 (1886) | 3月 | 東京大学が帝国大学となり東京大学医学部は、帝国大学医科大学となった。また、大学院が設置された。 |
| 明治30年 (1897) | 6月 | 帝国大学は、東京帝国大学となった。 |
| 大正6年 (1917) | 8月 | 文部省医師開業試験附属永楽病院が、本学に移管され東京帝国大学医科大学附属小石川分院となった。 |
| 大正8年 (1919) | 4月 | 学部制が敷かれ、医科大学は医学部となった。 |
| 昭和6年 (1931) | 2月 | 医学部1号館が竣工した。 |
| 昭和11年 (1936) | 1月 | 医学部脳研究室が、堀越久三郎氏の寄付により発足した。 |
| | 11月 | 医学部2号館(本館)が竣工した。 |
| 昭和22年 (1947) | 10月 | 東京帝国大学は、東京大学となった。 |
| 昭和25年 (1950) | 4月 | 看護養成施設が、医学部附属看護学校と改称設置された。 |
| 昭和28年 (1953) | 4月 | 衛生看護学科が、設置された。 |
| | 7月 | 東京大学に新制の大学院が設置され、生物系研究科医学専門課程博士課程が設けられた。 |
| | | 医学部脳研究室が、医学部附属脳研究施設として制度化された。 |

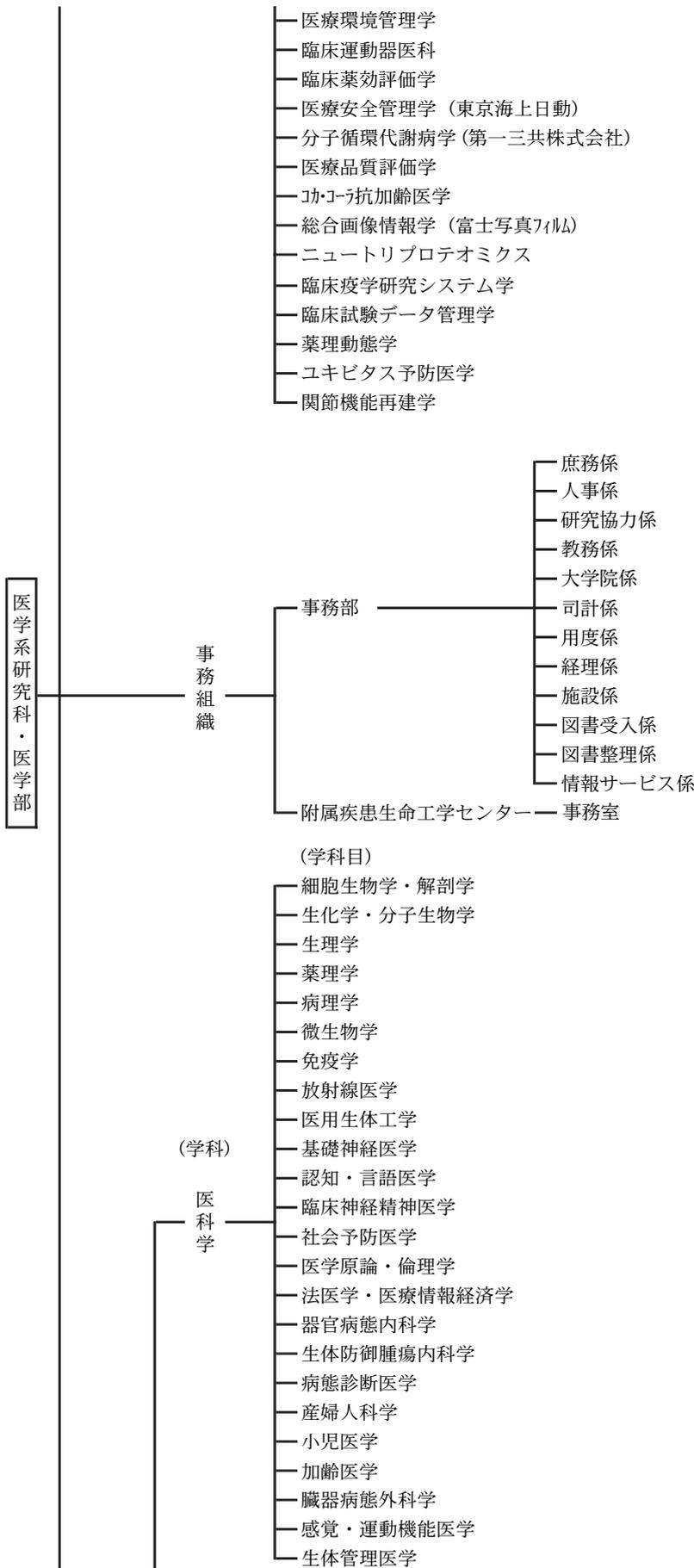
- 昭和31年(1956) 4月 医学部附属助産婦学校が、設置された。
- 昭和33年(1958) 4月 医学部薬学科が、薬学部として独立の学部となった。
5月 東京大学医学部創立百年記念式典が挙行された。
- 昭和36年(1961) 3月 医学部総合中央館(医学図書館)が、東京大学医学部創立百年記念事業の一つとして竣工した。
4月 医学部附属医用電子研究施設が、設置された。
- 昭和40年(1965) 4月 医学部附属音声・言語医学研究施設が、設置された。
衛生看護学科を改組し、保健学科が設置された。
東京大学大学院が改組され、生物系研究科医学専門課程は医学系研究科となった。
医学系研究科に保健学専門課程が、設置された。
- 昭和41年(1966) 9月 医学部3号館が竣工した。
- 昭和46年(1971) 4月 医学部附属動物実験施設が、設置された。
- 昭和48年(1973) 3月 医学部動物実験棟が竣工した。
- 昭和58年(1983) 1月 医学部3号館別棟が竣工した。
- 昭和60年(1985) 9月 医学部国際交流室が、設置された。
- 平成4年(1992) 4月 保健学科が、健康科学・看護学科となった。
医学系研究科に国際保健学専攻が設置された。
7月 医学部放射線研究施設が設置された。
- 平成7年(1995) 4月 大学院講座制への移行に伴い、第三基礎医学、社会医学、第三臨床医学、第四臨床医学の4専攻を廃止し、病因・病理学、社会医学、生殖・発達・加齢医学、外科学の4専攻に改組された。
- 平成8年(1996) 4月 大学院講座制への移行に伴い、第一臨床医学、保健学、国際保健学の3専攻を廃止し、内科学、健康科学・看護学、国際保健学の3専攻に改組された。
- 平成9年(1997) 4月 大学院講座制への移行に伴い、第一基礎医学、第二基礎医学、第二臨床医学の3専攻を廃止し、分子細胞生物学、機能生物学、生体物理医学、脳神経医学の4専攻に改組された。
この改組に伴い、脳研究施設、医用電子研究施設、音声言語医学研究施設の3施設が廃止された。
- 平成11年(1999) 4月 医学系研究科に医学科・歯学科・獣医学科以外の学部学科卒業者を対象とする医科学修士課程が設置された。
- 平成12年(2000) 4月 東京大学医学教育国際協力研究センターが設置された(学内共同教育研究施設)。
- 平成13年(2001) 4月 医学部附属病院分院が医学部附属病院に統合された。
- 平成14年(2002) 3月 医学部附属看護学校、医学部附属助産婦学校が閉校となった。
- 平成15年(2003) 4月 疾患生命工学センター設立。
- 平成19年(2007) 4月 医学系研究科に公衆衛生の専門職大学院(公共健康医学専攻)が設置された。

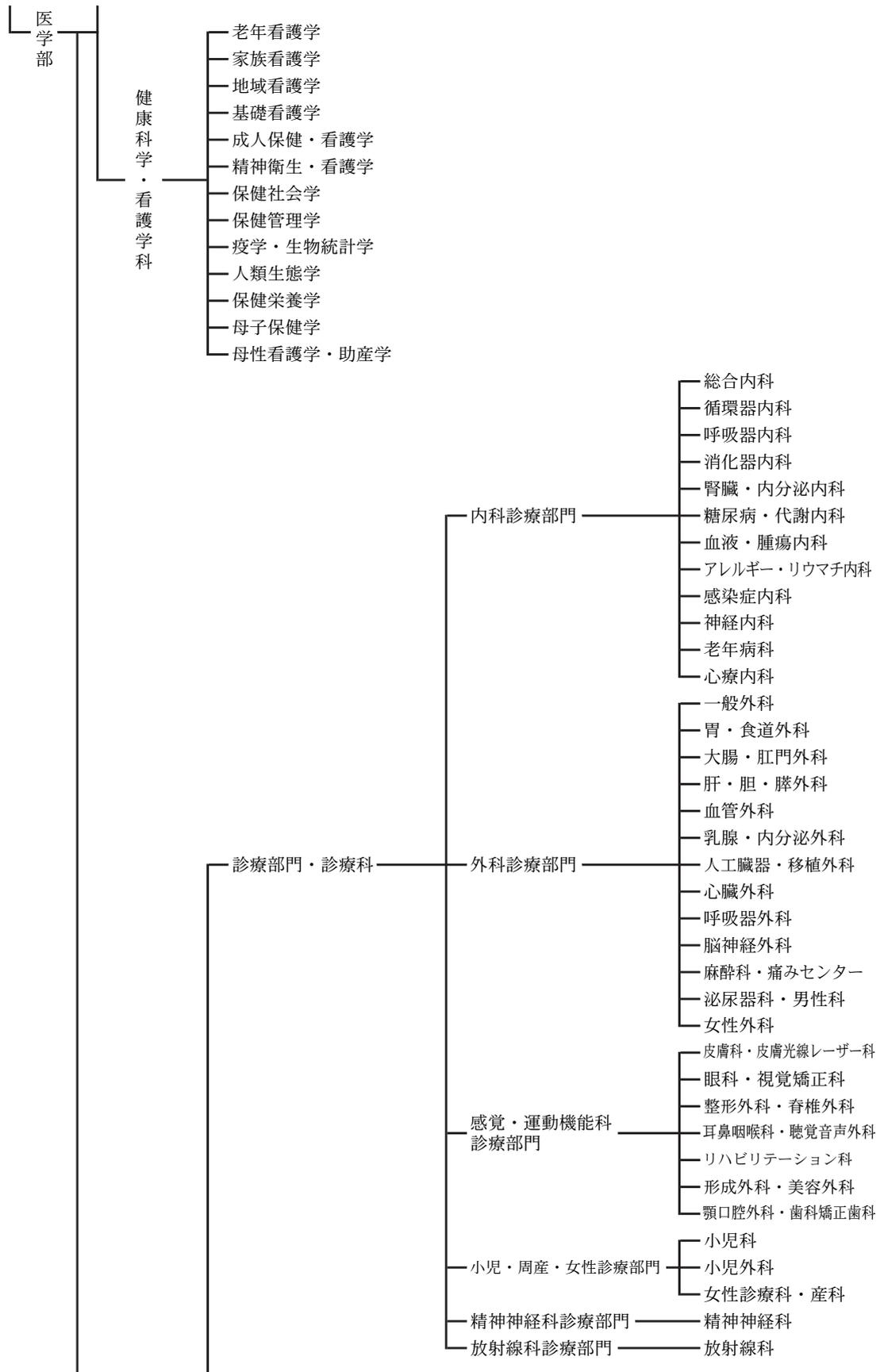
組 織

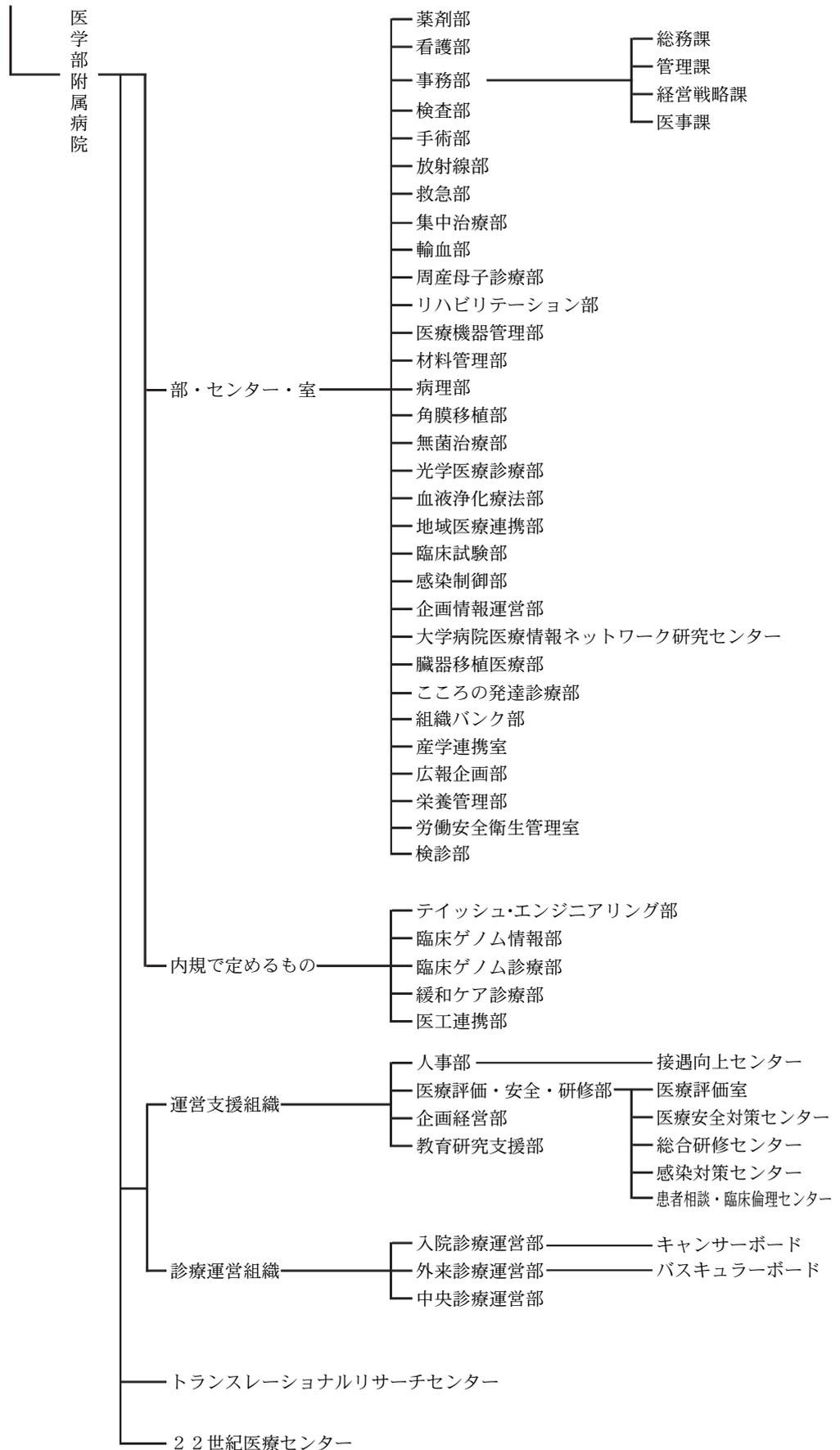












職 員 名 簿

平成20年3月16日現在

大学院医学系研究科

専攻・講座・分野	教授	准教授	講師
分子細胞生物学専攻			
細胞生物学・解剖学講座			
細胞生物学	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	岡部 繁男		根東 覚
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	中村 元直	
		石井 聡	
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	狩野 方伸		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	田村 智彦	
臨床免疫学（臨床）			
連携講座			
感染病態学講座 （国立感染症研究所）	（委嘱）渡邊 治雄		
腫瘍病理学講座 （国立がんセンター）	（委嘱）廣橋 説雄		

専攻・講座・分野	教授	准教授	講師
分子腫瘍学講座 (財)癌研究会癌研究所)	(客員)中村 卓郎		
生体物理医学専攻			
放射線医学講座			
放射線診断学 (臨床)	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 讓 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	岩 坪 威		
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			
臨床神経精神医学講座			
精神医学 (臨床)		中 安 信 夫	
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)		
医療情報経済学 (臨床)	(大江 和彦)		
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	

専攻・講座・分野	教授	准教授	講師
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 乘 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	植 木 浩二郎	塚 本 和 久
血液・腫瘍病態学	黒 川 峰 夫		今 井 陽 一
アレルギー・リウマチ学	山 本 一 彦		竹 内 二士夫
生体防御感染症学	(兼)小池 和彦	四 柳 宏	
ストレス防御・心身医学	(兼)赤林 朗	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	
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	岡 明	
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	金 森 豊	
小児腫瘍学	(兼)岩中 督		
加齢医学講座			
老年病学	大 内 尉 義	秋 下 雅 弘	
老化制御学	(兼)大内 尉義		飯 島 勝 矢
外科学専攻			
臓器病態外科学講座			
呼吸器外科学	(兼)高本 眞一	中 島 淳	
心臓外科学	高 本 眞 一	村 上 新	
消化管外科学	上 西 紀 夫	野 村 幸 世	
肝胆膵外科学	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		菅 原 寧 彦	長谷川 潔

専攻・講座・分野	教授	准教授	講師
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	
		飯野 光喜	
整形外科	中村 耕三	川口 浩	大西 五三男
		田中 栄	
眼科学	新家 眞	玉置 泰裕	
		加藤 聡	
耳鼻咽喉科学	山岨 達也	鈴木 光也	
		朝蔭 孝宏	
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
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)	(島津 明人)	
疫学・予防保健学	(大橋 靖雄)		
健康学習・教育学	(甲斐 一郎)		(高橋 都)
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)		(児玉 聡)
予防看護学講座			
看護体系・機能学	(兼)菅田 勝也		佐々木 美奈子
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	数間 恵子		
緩和ケア看護学	(兼)数間恵子		宮下 光令
母性看護学・助産学			春名 めぐみ
			村山 陵子

専攻・講座・分野	教授	准教授	講師
精神看護学	(兼)川上 憲人		宮本有紀
老年看護学	真田弘美		
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		POUDELKRISHNACHANDRA
国際生物医学講座			
人類遺伝学	徳永勝士	馬淵昭彦	
発達医科学	水口雅	田中輝幸	
人類生態学	渡邊知保	梅崎昌裕	
生物医化学	北 潔	渡邊洋一	
公共健康医学専攻			
免疫保健学講座			
生物統計学	大橋靖雄	松山裕	
社会予防疫学	佐々木敏		
臨床疫学・経済学	橋本英樹	福田敬	
医療コミュニケーション学(臨床)	木内貴弘	青木則明	
行動社会学講座			
精神保健学	川上憲人	島津明人	
健康教育・社会学		山崎喜比古	
老年社会科学	甲斐一郎		高橋都
健康増進科学		李廷秀	
医療倫理学	赤林朗		児玉聡
医療科学講座			
健康医療政策学	小林廉毅	井上和男	
医療情報システム学(臨床)	大江和彦		
臨床情報工学	小山博史		
法医学・医事法学	吉田謙一	原田一樹	
附属疾患生命工学センター			
疾患生命科学部門Ⅰ	宮崎徹		
疾患生命科学部門Ⅱ	河西春郎	松崎政紀	
医療材料・機器工学部門	牛田多加志	酒井康行	秋本崇之
臨床医工学部門	(兼)片岡一則		西山伸宏
健康・環境工学部門	遠山千春	大迫誠一郎	
研究基盤部門			
動物資源研究領域	(兼)野本明男		
放射線研究領域	宮川清	細井義夫	鈴木崇彦

専攻・講座・分野	教授	准教授	講師
医工情報研究領域 研究科内施設 国際交流室	(室長) 山岨達也		GREEN JOSEPH 丸山稔之 HOLMES CRISTOPHER
医学図書館 MD 研究者育成プログラム室	(館長) 大江和彦 (室長) 岡部繁男		

医学部附属病院

診療科・診療部等	教授	准教授	講師
内科診療部門			
総合内科	(兼)山本 一彦		山下 尋 史
循環器内科	(兼)永井 良三	(兼)平田 恭信	世古 義 規
呼吸器内科	(兼)長瀬 隆英		(兼)大石 展也
消化器内科	(兼)小俣 政男		(兼)永田 泰自
腎臓・内分泌内科	(兼)藤田 敏郎		吉田 晴 彦
糖尿病・代謝内科	(兼)門脇 孝	(兼)植木浩二郎	椎名 秀一朗
血液・腫瘍内科	(兼)黒川 峰夫		多田 稔
アレルギー・リウマチ内科	(兼)山本 一彦		(兼)藤乘 嗣泰
感染症内科	(兼)小池 和彦	(兼)四柳 宏	福本 誠 二
神経内科	(兼)辻 省次	(兼)郭 伸	関 常司
			(兼)塚本 和久
			(兼)今井 陽一
			高橋 強 志
			(兼)竹内二士夫
			三崎 義 堅
			本田 善一郎
			土肥 眞
			後藤 順
			清水 潤

診療科・診療部等	教授	准教授	講師
老年病科	(兼)大内 尉義	(兼)秋下 雅弘	(兼)飯島 勝矢 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)上西 紀夫		
胃・食道外科	(兼)上西 紀夫	(兼)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)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)國土 典宏	(兼)菅原 寧彦	(兼)長谷川 潔 別宮 好文 師田 哲郎 本村 昇 小野 稔
心臓外科	(兼)高本 眞一	(兼)村上 新	
呼吸器外科	(兼)高本 眞一	(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
麻酔科・痛みセンター	(兼)山田 芳嗣	(兼)西山 友貴	(兼)張 京浩 鈴木 聡
泌尿器科・男性科	(兼)北村 唯一	(兼)武内 巧 (兼)富田 京一	久米 春喜 西松 寛明 福原 浩 榎本 裕 百枝 幹雄
女性外科	(兼)堤 治	(兼)矢野 哲	
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 門野 岳史

診療科・診療部等	教授	准教授	講師
眼科・視覚矯正科	(兼)新家 眞	(兼)玉置 泰裕 (兼)加藤 聡	菅 谷 誠 渡 邊 孝 宏 門 野 岳 史 永 原 幸 富 所 敦 男 相 原 一 蕪 城 俊 克
整形外科・脊椎外科	(兼)中村 耕三	(兼)川口 浩 (兼)田中 栄	(兼)大西五三男 星 地 亜都司 竹 下 克 志 苅 田 達 郎
耳鼻咽喉科・聴覚音声外科	(兼)山嵜 達也	(兼)鈴木 光也 (兼)朝蔭 孝宏	伊 藤 健 中 尾 一 成 岩 崎 真 一
リハビリテーション科 形成外科・美容外科 顎口腔外科・歯科矯正歯科	(兼)芳賀 信彦 (兼)光嶋 勲 (兼)高戸 毅	(兼)須佐美隆史 (兼)飯野 光喜	吉 村 浩太郎 森 良 之 引 地 尚 子 小笠原 徹
小児・周産・女性科診療部門 小 児 科	(兼)五十嵐 隆	(兼)関根 孝司 (兼)岡 明	(兼)渡辺 博 賀 藤 均 高見澤 勝
小 児 外 科 女性診療科・産科	(兼)岩中 督 (兼)武谷 雄二	(兼)金森 豊 (兼)上妻 志郎 (兼)藤井 知行	久 具 宏 司 大須賀 穰 八 杉 利 治
精神神経科診療部門 精神神経科		(兼)中安 信夫	笠 井 清 登 柴 山 雅 俊

診療科・診療部等	教授	准教授	講師
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 増谷 佳孝 寺原 敦朗
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 小松 孝美 増本 智彦 (兼)田中 行夫
手術部	安原 洋	三村 芳和	小松 孝美
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)五十嵐 隆		
リハビリテーション部	(兼)芳賀 信彦		
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		(兼)田中 行夫
病理部	(兼)深山 正久	(兼)福嶋 敬宜	宇於崎 宏
角膜移植部		天野 史郎	
無菌治療部			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	柴垣 有吾
地域医療連携部	(兼)大内 尉義		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		美代 賢吾 小池 創一
大学病院医療情報ネットワーク研究センター	(兼)木内 貴弘	(兼)青木 則明	

診療科・診療部等	教授	准教授	講師
臓器移植医療部	(兼)国土 典宏	(兼)菅原 寧彦	
こころの発達診療部	(兼)五十嵐 隆		
組織バンク部	(兼)高本 眞一		
産学連携室	(兼)大江 和彦		
検診部			
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 (兼)門脇 孝		
緩和ケア診療部		(兼)中川 恵一	
臨床ゲノム診療部	(兼)辻 省次		(兼)後藤 順
トランスレーショナルリサーチセンター	(兼)永井 良三		
22世紀医療センター	(兼)中村 耕三		
薬 剤 部	鈴 木 洋 史	伊 藤 晃 成	
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		原 一 雄

全学センター

医学教育国際協力研究センター

部門名	教授	准教授	講師
医学教育国際協力研究部門	北 村 聖		
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	客員准教授
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(アルプラスト)講座		山 上 聡

所 属	客 員 教 授	客員准教授
血管再生医療（第一三共）講座		小 山 博 之
骨・軟骨再生医療講座	(兼) 鄭 雄一	
軟骨・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
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		石 川 晃
統合的分子代謝疾患科学講座		山 内 敏 正
株式会社外科学・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		佐 田 政 隆
健康医科学創造講座		森 田 啓 行
関節疾患総合研究講座		吉 村 典 子
医療経営政策学講座	(兼) 橋本 英樹	康 永 秀 生
コンピュータ画像診断学/予防医学(ハイテク・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		阿久根 徹
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（第一三共株式会社）講座		安 東 克 之
医療品質評価学講座		(兼) 本村 昇
コ・コラ抗加齢医学講座	井 上 聡	
統合画像情報学（富士フィルム）講座		吉 岡 直 紀
ニュートリプロテオミクス講座	(委嘱) 矢ヶ崎一三	
臨床疫学研究システム学講座	山 崎 力	小 出 大 介
臨床試験データ管理学講座		山 口 拓 洋
薬理動態学講座		樋 坂 章 博
ユビキタス予防医学講座		鈴 木 亨
関節機能再建学講座	高 取 吉 雄	茂 呂 徹

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 准 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	加 藤 尚 武		堂 園 俊 彦
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
先端融合領域イノベーション 創出拠点の形成 システム疾患生命科学による 先端医療技術開発		窪 田 直 人	

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 准 教 授	特 任 講 師
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	

運営費交付金（特別教育研究経費）

所 属	特 任 教 授	特 任 准 教 授	特 任 講 師
病院・こころの発達診療部 (こころの発達特任教員)		金 生 由 紀 子	渡 邊 慶 一 郎

受託研究費（橋渡し研究支援推進プログラム）

所 属	特 任 教 授	特 任 准 教 授	特 任 講 師
先端医療の開発支援拠点形成と実践 (先端医学の開発支援特任教員)			小 池 恒

寄附金

所 属	特 任 教 授	特 任 准 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） (疾患生命科学特任教員)			高 橋 倫 子

※平成20年3月16日現在、特任教授、特任准教授、特任講師のいずれかが在職する組織のみ記載した。

人事異動 (平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日)

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
昇任	鎮西美栄子	H19.4.1	東京大学医科学研究所 附属病院手術部准教授	東京大学医学部附属病院 精神神経科講師
採用	佐々木 敏	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 社会予防疫学教授	国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラムリーダー
採用	橋本 英樹	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学教授	東京大学大学院医学系研究科 医療経営政策学寄付講座 客員教授
採用	小山 博史	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 臨床情報工学教授	東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマ ティクス研究ユニット特任教授
採用	福田 敬	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学准教授	財団法人医療経済研究・社会 保険福祉協会 医療経済研究機構研究部長
採用	島津 明人	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 精神保健学准教授	広島大学大学院教育学研究科 助教授
昇任	水口 雅	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 発達医学教授	東京大学大学院医学系研究科 小児科学助教授
昇任	山嵜 達也	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学教授	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学助教授
昇任	李 廷秀	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 健康増進科学准教授	東京大学大学院医学系研究科 健康増進科学講師
昇任	戸邊 一之	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学准教授	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学講師
昇任	野村 幸世	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学准教授	東京大学医学部附属病院 胃・食道外科講師
昇任	宮下 光令	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 緩和ケア看護学講師	東京大学大学院医学系研究科 成人看護学助手
昇任	高橋 都	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 老年社会科学講師	東京大学大学院医学系研究科 健康学習・教育学助手
昇任	児玉 聡	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学講師	東京大学大学院医学系研究科 医療倫理学助手

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
昇任	高橋 強志	H19.4.1	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科講師	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科助手
配置換	木内 貴弘	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 医療コミュニケーション学教授	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 研究センター教授
配置換	山崎 喜比古	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 健康教育・社会学准教授	東京大学大学院医学系研究科 健康社会学助教授
配置換	青木 則明	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 医療コミュニケーション学准教授	東京大学医学部附属病院 大学病院医療情報ネットワーク 研究センター助教授
勤務換	榎本 裕	H19.4.1	東京大学医学部附属病院 泌尿器科・男性科講師	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部講師
兼務	片岡 一則	H19.4.1	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 マテリアル工学科教授
兼務	岩坪 威	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学教授（兼務）	東京大学大学院薬学系研究科 臨床薬学教室教授
委嘱	岡部 繁男	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学教授（委嘱）	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科教授
委嘱	狩野 方伸	H19.4.1	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学教授（委嘱）	大阪大学大学院医学系研究科 生体生理医学専攻細胞神経科学 教授
辞職	根本 信乃	H19.4.30		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）准教授
辞職	戸邊 一之	H19.4.30	富山大学大学院医学薬学研究部 （医学）教授	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学准教授
辞職	富田 剛司	H19.4.30	東邦大学医療センター 大橋病院教授	東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授
辞職	高岡 晃教	H19.4.30	北海道大学遺伝子制御研究所 病因研究部門教授	東京大学大学院医学系研究科 免疫学講師
辞職	宇川 義一	H19.4.30	福島県立医科大学 神経内科学教授	東京大学医学部附属病院 神経内科講師
採用	馬淵 昭彦	H19.5.1	東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学准教授	東京大学大学院医学系研究科 臨床運動器医学寄付講座 客員准教授

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
昇任	加藤 聡	H19.5.1	東京大学大学院医学系研究科 眼科学准教授	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師
昇任	蕪城 俊克	H19.5.1	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科講師	東京大学医学部附属病院 眼科・視覚矯正科助教
昇任	岩崎 真一	H19.5.1	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講師	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科助教
昇任	清水 潤	H19.5.1	東京大学医学部附属病院神経内科講師	東京大学医学部附属病院神経内科助教
採用	小松 孝美	H19.5.1	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター講師	帝京大学医学部救命センター講師
昇任	塚本 和久	H19.5.16	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学講師	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科助教
辞職	綱島 浩一	H19.5.31	順天堂大学医学部附属練馬病院 准教授	東京大学大学院医学系研究科 精神医学准教授
辞職	今村 知明	H19.5.31	奈良県立医科大学 健康政策医学講座教授	東京大学医学部附属病院 企画情報運営部准教授
辞職	小宮根真弓	H19.5.31	自治医科大学皮膚科准教授	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師
辞職	富塚 健	H19.5.31	新潟大学 医歯学系口腔生命科学系列准教授	東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科講師
採用	植木浩二郎	H19.6.1	東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学准教授	東京大学大学院医学系研究科 環境・遺伝素因相互作用に起因 する疾患研究特任准教授
昇任	野入 英世	H19.6.1	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部准教授	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部講師
昇任	柴垣 有吾	H19.6.1	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 腎臓・内分泌内科助教
採用	菅谷 誠	H19.6.1	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師	国立国際医療センター病院 第一専門外来部皮膚科医師
採用	小笠原 徹	H19.6.1	東京大学医学部附属病院 顎口腔外科・歯科矯正歯科講師	東京大学大学院医学系研究科 軟骨・骨再生医療（富士ソフト） 寄付講座教員
辞職	渡邊 孝宏	H19.6.30	国際医療福祉大学附属三田病院 皮膚科准教授	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師
辞職	多湖 正夫	H19.6.30	東邦大学医療センター 大森病院放射線科准教授	東京大学医学部附属病院 放射線科講師

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
採用	田村 智彦	H19.7.1	東京大学大学院医学系研究科 免疫学准教授	大阪市立大学 大学院医学研究科准教授
採用	鈴木 光也	H19.7.1	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学准教授	東京警察病院医師
採用	久保 正英	H19.7.1	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師	国際医療福祉大学 三田病院皮膚科講師
採用	寺原 敦朗	H19.7.1	東京大学医学部附属病院 放射線科講師	東邦大学医学部 放射線医学講座准教授
採用	小池 創一	H19.7.1	東京大学医学部附属病院 企画情報運営部講師	厚生労働省大臣官房国際課 課長補佐
委嘱	田中 輝幸	H19.7.1	東京大学大学院医学系研究科 発達医科学准教授（委嘱）	国立成育医療センター研究所 成育社会医学研究部 生態学研究室室長
昇任	ポウデル クリシュ ユナ チャンドラ	H19.7.16	東京大学大学院医学系研究科 国際地域保健学講師	東京大学大学院医学系研究科 国際地域保健学助教
昇任	新井 郷子	H19.7.16	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 疾患生命科学部門（I）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 疾患生命科学部門（I）助教
採用	岡 明	H19.8.1	東京大学大学院医学系研究科 小児科学准教授	国立成育医療センター病院 第一専門診療部神経内科医長
昇任	金森 豊	H19.8.1	東京大学大学院医学系研究科 小児外科学准教授	東京大学医学部附属病院 小児外科講師
辞職	上村 公一	H19.8.31	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 法医学・医事法学講師
辞職	関根 信夫	H19.8.31	東京厚生年金病院内科部長	東京大学医学部附属病院 医療評価・安全・研修部講師
配置換	岩坪 威	H19.9.1	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学教授	大学院薬学系研究科 臨床薬学教室教授
採用	岡部 繁男	H19.9.1	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学教授	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科教授
採用	狩野 方伸	H19.9.1	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学教授	大阪大学大学院医学系研究科 生体生理医学専攻 細胞神経科学教授
採用	秋本 崇之	H19.9.1	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 医療材料・機器工学部門講師	早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構 客員講師

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
採用	田中輝幸	H19.10.1	東京大学大学院医学系研究科 発達医科学准教授	国立成育医療センター研究所 成育社会医学研究部生態学研究室室長
昇任	原一雄	H19.10.1	東京大学医学部附属病院 医療評価・安全・研修部講師	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科助教
採用	根東覚	H19.10.16	東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講師	東京医科歯科大学 大学院歯学総合研究科講師
辞職	本倉徹	H19.10.31	鳥取大学医学部医学科准教授	東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍病態学講師
昇任	原田一樹	H19.11.1	東京大学大学院医学系研究科 医学・医事法学講師	東京大学大学院医学系研究科 法医学助教
昇任	佐々木美奈子	H19.11.1	東京大学大学院医学系研究科 看護体系・機能学講師	東京大学大学院医学系研究科 看護管理学助教
辞職	米原啓之	H19.11.30	日本大学歯学部教授	東京大学大学院医学系研究科 口腔外科学准教授
昇任	國土典宏	H19.12.1	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学教授	東京大学大学院医学系研究科 肝胆膵外科学准教授
採用	飯野光喜	H19.12.1	東京大学大学院医学系研究科 口腔外科学准教授	草加市立病院歯科口腔外科部長
辞職	高取吉雄	H19.12.31	東京大学大学院医学系研究科 関節機能再建学寄付講座客員教授	東京大学大学院医学系研究科 整形外科准教授
昇任	松崎政紀	H20.1.1	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(Ⅱ)准教授	東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 疾患生命科学部門(Ⅱ)助教
採用	今井陽一	H20.1.16	東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍病態学講師	ハーバード大学医学部 リサーチフェロー
昇任	長谷川潔	H20.1.16	東京大学大学院医学系研究科 人工臓器・移植外科学講師	東京大学医学部附属病院 人工臓器・移植外科助教
勤務換	小松孝美	H20.2.1	東京大学医学部附属病院 手術部講師	東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター講師
昇任	四柳宏	H20.2.16	東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学准教授	東京大学医学部附属病院 感染制御部助教
研修出向 復帰	中尾一成	H20.3.1	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科講師	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	田中栄	H20.3.1	東京大学大学院医学系研究科 整形外科准教授	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師

区分	氏名	日付	新職名等	旧職名等
昇任	苅田 達郎	H20.3.1	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科助教
辞職	千葉 滋	H20.3.15	筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授	東京大学医学部附属病院 無菌治療部准教授
昇任	朝蔭 孝宏	H20.3.16	東京大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学准教授	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	川原 信隆	H20.3.31	横浜市立大学 大学院医学研究科・医学部教授	東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学准教授
辞職	細井 義夫	H20.3.31	新潟大学教育研究院歯学系教授	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 研究基盤部門放射線研究領域准教授
辞職	辻本 哲宏	H20.3.31	同志社大学生命医科学部教授	東京大学大学院医学系研究科 神経生理学講師
辞職	三崎 義堅	H20.3.31	京都桂病院リウマチ科部長	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科講師
辞職	久保 正英	H20.3.31	東京厚生年金病院皮膚科部長	東京大学医学部附属病院 皮膚科・皮膚光線レーザー科講師
辞職	星地 亜都司	H20.3.31	自治医科大学整形外科准教授	東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科講師
辞職	八杉 利治	H20.3.31	都立駒込病院専門副参事	東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科講師
辞職	柴垣 有吾	H20.3.31	聖マリアンナ医科大学病院 腎臓・高血圧内科講師	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部講師
辞職	堤 治	H20.3.31	医療法人財団順和会山王病院院長	東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生殖医学教授
辞職	柴田 政廣	H20.3.31	芝浦工業大学 システム工学部生命科学研究科教授	東京大学大学院医学系研究科 システム生理学講師
任期満了	上西 紀夫	H20.3.31	公立昭和病院院長	東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学教授
任期満了	北村 唯一	H20.3.31	社会福祉法人あそか病院院長	東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学教授
任期満了	世古 義則	H20.3.31	財団法人朝日生命成人病研究所 附属丸の内病院循環器科主任研究員	東京大学医学部附属病院 循環器内科講師
任期満了	藤堂 具紀	H20.3.31	東京大学大学院医学系研究科 特任教授	東京大学医学部附属病院 脳神経外科講師

平成 19 年度外国出張・海外研修

(延べ人数)

地域	国名	教授	准教授
アジア・太平洋	アフガニスタン・イスラム共和国	1	1
	イラン	0	1
	インド	2	1
	インドネシア共和国	7	0
	オーストラリア	10	2
	カンボジア王国	5	0
	シンガポール共和国	6	1
	タイ王国	5	2
	大韓民国	18	5
	台湾	6	2
	中華人民共和国	25	5
	トルコ共和国	1	0
	ニュージーランド	4	0
	ネパール	3	0
	パキスタン・イスラム共和国	0	1
	パプアニューギニア独立国	0	3
	バングラデシュ	0	1
	フィリピン共和国	2	0
	ベトナム社会主義共和国	4	1
	マレーシア	1	0
ラオス人民民主共和国	8	6	
北米・南米	アメリカ合衆国	88	41
	アルゼンチン共和国	2	1
	カナダ	9	7
	キューバ	1	0
	ブラジル連邦共和国	5	1
	メキシコ	1	0
ヨーロッパ	英国	7	0
	イタリア共和国	6	0
	ウズベキスタン	1	0
	オーストリア共和国	2	0
	オランダ王国	2	0
	ギリシャ	2	3
	スイス連邦	7	2
	スウェーデン王国	3	3
	スペイン	2	2
	セルビア	1	0
	チェコ共和国	1	1
	ドイツ連邦共和国	5	3
	ハンガリー共和国	1	2
	フィンランド共和国	1	0
	フランス共和国	6	2
	ポルトガル共和国	0	0
	クロアチア共和国	0	1
	デンマーク王国	4	0
	ベルギー王国	2	0
	ルーマニア	2	0
ロシア連邦	1	0	
アフリカ	エジプト	2	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、本学関係者はもとより、部外者も簡単な手続きで入館することができる。館内は全面開架方式を採用しており、資料を自由に利用することができる。

本研究科・学部の教員・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、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、および柏図書館等学内の図書館・室の文献複写に関して、申し込みから閲覧までWeb上で行える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。

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大している。中でも図書館情報の電子化によるサービスの進展は著しい。

医学図書館では、この電子化された医学情報を医学研究・教育に迅速に資するため、医学情報支援機能を充実させて非来館型利用サービスを全学的に提供し、図書館に足を運ばなくても多数の情報が研究室等の端末から入手できるようにしている。

現在、Web上でサービスしている主なものには、MEDLINE、EBM Reviews、CINAHL、医中誌web等の二次情報、UpToDate 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も果たしている。

<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30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。

さらに、築後50年近くを経た建物は、平成19年度補正予算により耐震改修工事が行われ、年度末に完了。2008年7月14日にリニューアル・オープン予定である。この改修を機に内装も一新し、明るく心地よい空間の創造と、利用者サービスのさらなる向上を目指していく。

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 20 年 4 月 1 日)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	48,266	64,003	112,269	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	62,993	103,576	166,569	同 上
合計	111,259	167,579	278,838	同 上

受入冊数 (平成 19 年度)

	和 文	欧 文	計 (冊)	備 考
単行本	507	313	820	教室所蔵分も含む
雑誌 (製本)	1,101	1,862	2,963	同 上
合計	1,608	2,175	3,783	同 上

受入雑誌種類数 (平成 19 年度)

	和 文	欧 文	計 (種類数)	備 考
購入	250	613	863	教室所蔵分も含む
寄贈・交換	550	102	652	同 上
合計	800	815	1,515	同 上

利用状況 (平成 19 年度)

1. 開館日数	260 日
2. 利用者総数	39,559 人
3. 一日平均利用者数	152 人/日
4. 貸出総冊数	10,455 冊
5. 一日平均貸出冊数	40 冊/日
6. Ovid アクセス数	313,831 回/年
7. 医中誌 Web アクセス数	498,002 回/年

医学系研究科・医学部 国際交流室

教授

山嵜達也

講師

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19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19年度の留学生総数は154名(34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19年度86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19年度は6名(米国4、タイ2)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5640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19年度は約80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5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38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19年度は東大側から学生3名が研究実習に派遣された。平成14年12月より米国・ジョージア州ジョージア大学

とも学術交流協定が締結され、平成 19 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 19 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 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、東大側から学生 1 名が臨床実習に派遣された。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 19 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 19 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 19 年度は東大側から学生 2 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 2 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、Tulane 大学、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 19 年度は、合計で約 3 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 19 年度現在招聘研究者：延べ 14 人／1016 人・日数 日本人派遣研究者：延べ 21 人／117 人・日数）

3. 新規事業（若手研究者インターナショナル・トレーニング・プログラム）

日本学術振興会より、平成 19 年 10 月から総額 1 億円/5 年の新規事業として開始された。東京大学所属の助教(助手)、ポスドク、大学院学生がアメリカ合衆国の 4 大学（ジョンズホプキンス大学、ミシガン大学、ペンシルベニア大学、ワシントン大学）に医学研究を遂行することに加えて、チュートリアル教育の見学、研究室の運営の見学、TA (teaching assistant) の現況の見学を行う予定であり、平成 19 年度は 4 名の若手研究者が派遣された。

4. 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) Fukuhara S, Yamazaki S, Hayashino Y, Green J. Measuring health-related quality of life in patients with end-stage renal disease: why and how. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007 Jul;3(7):352-3.
- (2) Yamazaki S, Nitta H, Ono M, Green J, Fukuhara S. Intracerebral haemorrhage associated with hourly concentration of ambient particulate matter: case-crossover analysis. *Occup Environ Med* 2007;64:17-24.

細胞生物学／生体構造学／細胞構築学

教授

廣川信隆

准教授

中田隆夫、金井克光、武井陽介

講師

野田泰子

助教

岡田康志、田中庸介、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の分野の多岐にわたる研究を行っており特に細胞骨格の分子細胞生物学；細胞内の物質輸送の機構及び細胞の形作りの機構の研究を行っている。

神経細胞や上皮細胞をはじめすべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらにはmRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である

微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群 (KIFs) を発見し哺乳類の全遺伝子 45 個を同定した。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解析、作動原理等すべての課題について常に世界をリードする研究を行なって来た。しかしながらまだ未知の多くの課題が存在しこれらを解く為世界に先駆けて研究を大きく発展させることを目的としている。本年度は以下の研究成果を得た。

1) モーター分子による cargo の認識・結合およびその制御機構。

私達のこれまでの研究により 1 種の細胞の中で多数の KIFs がそれぞれ異なる cargo を認識し、その目的地へと正しく輸送することが明らかとなって来た。その分子機構の解明は緒についたところである。この一連の過程を分子レベルで理解するために、KIFs と cargo の結合を仲介する scaffold 分子および、それらを修飾するシグナル分子を同定・解析することで、細胞内物質輸送システムを分子レベルの実体として理解することを目指している。

a) 記憶・学習等、脳の高次機能にとり大変重要な NMDA 型グルタミン酸受容体を主に神経樹状突起内で輸送する KIF17 をモデル系とした。我々の先の研究で KIF17 は足場蛋白 Scaffold protein mLin10 (Mint1) に結合し、mLin2(CASK)、mLin7(Velis) の足場蛋白複合体を介して NMDA

型受容体 NR2B subunit に結合し、これを輸送することを示した。今回 FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) 法を用いて KIF17 尾部 1029 Serine が CaM kinase II α によりリン酸化されると Mint1 と KIF17 の結合が切れ cargo を離脱することを示した。この事によりシナプス後部スパインの近くで KIF17 に CaM kinase II α が結合し Ca⁺⁺ の流入に伴って活性化され KIF17 の尾部をリン酸化する事により NMDA 型受容体を含む小胞を降ろし、その後 NMDA 型受容体がシナプス後部膜に組み込まれる事を強く示唆した。

b) 我々は、KIF1A と KIF1B β が Rab3A 等のシナプス小胞蛋白を含む小胞を軸索内で細胞体から末梢方向へと輸送する事を示した。KIF1A/KIF1B β による cargo の認識、結合及び制御機構について、Rab3GEP である DENN/MADD が KIF1A/KIF1B β の stalk domain に結合する事、及び DENN/MADD が GTP-Rab3 に結合する、つまり KIF1A/KIF1B β は Rab3GEP を介し GTP-Rab3 に結合しこれを軸索末端に輸送する事を示した。この成果により small G 蛋白が輸送の制御に関わっている事が示された。

2) モーター分子の作動機構の構造生物学的解析。

キネシンスーパーファミリー蛋白 (KIFs) は、ATP の加水分解で得られるエネルギーを利用して微小管上を動く生体分子モーターである。我々は、我々の発見した単頭型の KIF1A を用いてこの動作機構の解明に取り組んでいる。1 分子レベルでの運動解析から、単一 KIF1A の微小管上の運動は、(1) 微小管からの解離、(2) 微小管にそった 1 次元ブラウン運動、(3) 微小管プラス端方向への方向性のある運動、(4) 8nm おきに存在する微小管上の結合サイトへの結合、の 4 つの素過程からなる。このうち、方向性のある動きを発

生し力学的仕事をする化学力学変換過程である (3) 方向性のある運動と (4) KIF1A の微小管への再結合についてはいずれも、ATP 加水分解後の KIF1A が ADP を放出する際に起こることが判明している。今回我々は、この ADP 放出の中間状態にある KIF1A の原子構造を X 線結晶解析で解くことに成功した。5 つの異なる中間状態の結晶化に成功し、ADP 放出の過程を原子レベルで時分割的に明らかにすることができた。ADP 放出はヌクレオチド結合ポケットの構造変化を伴うのみならず、主要な微小管結合面であるスイッチ II 領域でも大きな構造変化が生じていた。この ADP 放出という化学反応に伴うヌクレオチド結合ポケットでの構造変化と、微小管への結合という力学的仕事を生み出すスイッチ II 領域の構造変化とが共役していることが、キネシンにおける化学力学変換の構造的基盤であり、それを担う構造が、ADP 結合ポケットとスイッチ II との間の水素結合 (“ラッチ” と命名) であった。この結合は、ADP 放出とスイッチ II の構造変化を抑制しており、ラッチが解放されることで両者が共役してスタートすると考えられる。更に、クライオ電子顕微鏡解析による中解像度の KIF1A-微小管複合体の構造との比較により、微小管上での化学力学変換の機構が示唆された。化学力学共役の主演である “ラッチ” 結合は、L7 ループを介した水素結合のネットワークである。この L7 ループは、同時に微小管に対するセンサーとしても機能すると予想される。 α チュブリンと β チュブリンが交互に配列した微小管上で、 β チュブリンの特定箇所にはのみ L7 は結合し、 α チュブリンの対応箇所では寧ろ L7 は反発される。このため、KIF1A が 1 次元ブラウン運動で β チュブリン上に来た時にのみ L7 は微小管側へ静電的に引き寄せられる。これがラッチを解放し、ADP 放出及びスイッチ II の構造変化が生じる。スイッチ II の構造変化により、KIF1A の微小管結合面は、

微小管表面に適合する形状へと変化し、KIF1A は微小管と堅く結合する。面白い事に、 α チュブリンでの L7 反発部位と β チュブリンの L7 結合部位は、チュブリンの 4.2nm 周期から 0.5nm ズレている。この不整合により生じるポテンシャルの非対称性が、前方への運動バイアスを生み出すと予想される。

発表論文

- (1) Nakata, T. and N. Hirokawa. Neuronal Polarity and the Kinesin Superfamily Proteins. *Science STKE* 6 Feb 2007:pe6
- (2) Hirokawa, N. and R. Takemura. Intracellular transport and kinesin superfamily proteins: structure, function and dynamics. In “Controlled Nanoscale Motion, Lecture Notes in Physics, Nobel Symposium 131,” ed by H. Linke and A. Mansson, Springer-Verlag, 711: 85-121, 2007.
- (3) Oda, T., N. Hirokawa, and m. Kikkawa. Three-dimensional structures of the flagellar dynein-microtubule complex by cryoelectron microscopy. *Journal of Cell Biology* 177 (2): 243-252, 2007
- (4) Guillaud, L., R. Wong and N. Hirokawa. Disruption of KIF17-Mint1 interaction by CamKII-dependent phosphorylation: a molecular model of kinesin-cargo release. *Nature Cell Biology* 10: 19-29, 2008.
- (5) Hirokawa, N. and Y. Noda. Intracellular transport and Kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiological Review* in press 2008
- (6) Nitta, R., Y. Okada and N. Hirokawa. Structural model for strain-dependent microtubule activation of Mg-ADP release from kinesin via microtubule-sensor. *Nature Structural and Molecular Biology* in press. 2008
- (7) Niwa, S. Y. Tanaka and N. Hirokawa. KIF1B beta/KIF1A- mediated axonal

transport of presynaptic regulator Rab3 in GTP-dependent manner via DENN/MADD.

Nature Cell Biology in press 2008

- (8) Hirokawa, N. Y. Okada and Y. Tanaka
Fluid dynamic mechanism responsible for breaking the left-right symmetry of the human body: The nodal flow. *Annual Review of Fluid Mechanics* in press 2008.

神経細胞生物学

教授

岡部繁男

講師

根東 覚

助教

西井清雅

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

沿革と組織の概要

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

神経細胞生物学部門の現在の構成員は、教授（岡部繁男）、講師1名（根東 覚）、助教1名（西井清雅）、技術専門職員1名（大塚優江）、大学院生5名（丸尾知彦、田中慎二、佐藤映美、申 庚義、林亜矢子）、学部生1名（水口泰介、東京医科歯科大学医学部所属）、研究補助員1名（渡部禮子）、秘書1名（今井祥子）である。

教 育

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

具体的には医学部学生及び理学部人類学学生

を対象に骨学（講義・実習5コマ、16時間）、肉眼解剖学（実習61コマ、193時間）、細胞生物学、組織学総論・各論（講義・実習36コマ、114時間）合計323時間を細胞生物学・生体構造学・細胞構築学部門と協力して受け持つ。大学院講義として神経細胞生物学1コマ（6時間）を当部門単独で、また細胞生物学及び解剖実習7コマ（23時間）、医学共通講義15コマ（23時間）を細胞生物学・生体構造学・細胞構築学部門と協力して担当する。

講義は、細胞生物学、組織学総論、組織学各論を教授、講師が分担しており、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魅力ある講義となるよう努力している。実習は教授、講師の内1名と助教1名の計2名が組みとなり担当している。

フリークォーターは、神経細胞の分散培養や脳組織のスライス培養法、蛍光免疫染色法、蛍光顕微鏡観察法、レーザー顕微鏡観察法など参加する学生の希望を取り入れて、実験手法を理解することから始まり、研究の面白さまで実感してもらえるよう工夫している。

学部学生教育とは別に大学院生を対象とした

教育として英語による論文紹介セミナーを行なうほかに、研究成果報告セミナーを毎週行っている。また、神経生理学講座・疾患生命工学研究センター構造生理学部門との合同セミナーを毎週実施している。

研究

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

シナプスの構造と機能を解析の理解にはシナプスの動的構造の解析が必須であり、様々なイメージング手法を活用した研究が当部門では行われている。

シナプス形成におけるグリア細胞の役割

シナプス近傍に存在してシナプスの形成・維持過程を制御する可能性のある構造として、アストログリア細胞の突起がある。過去の実験から、アストログリア細胞の放出する様々な因子がシナプスの形成や成熟を促進することが明らかになっていること、シナプス構造とアストログリアの突起の間に密接な関係が存在することも電子顕微鏡解析によって示されている。海馬のスライス培養でアストログリアの接触と、それ以降のスパ

インの安定化・成熟過程の関連を解析した。アストログリアが接触することでスパインはより安定化し、その形態も成熟することがわかった。アストログリアのシナプスに対する影響がどのような形で制御されているのか、またアストログリアの放出する液性因子がシナプス制御過程に関与しているのか、などが今後の研究課題となる。

出版物等

- (1) Nishida, H. and Okabe, S. Direct astrocytic contacts regulate local maturation of dendritic spines. *Journal of Neuroscience* 27, 331-340, 2007.
- (2) Gengyo-Ando, K., Kuroyanagi, H., Kobayashi, T., Murate, M., Fujimoto, K., Okabe, S. and Mitani, S. The Sec1/Munc18 family protein, VSP-45, is required for Rab-5-dependent endocytic trafficking in *C.elegance*. *EMBO Reports* 8, 152-157, 2007.
- (3) Okabe, S. Molecular anatomy of the postsynaptic density. *Molecular and Cellular Neuroscience* 34, 503-518, 2007.
- (4) Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Okabe, S., Saitoh, O. and Kunugi, H. IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 158, 251-255, 2008.
- (5) Takahashi, A., Hirai, S., Ohtaka-Maruyama, C., Miwa, A., Hata, Y., Okabe, S. and Okado, H. Co-localization of a novel transcriptional repressor simiRP58 with RP58. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 368, 637-642, 2008.
- (6) Nakazawa, T., Kuriu, T., Tezuka, T., Umemori, H., Okabe, S. and Yamamoto, T. Regulation of dendritic spine morphology by an NMDA receptor-associated Rho GTPase-activating protein, p250GAP. *Journal of Neurochemistry*, 105, 1384-1393, 2008.

-
- (7) Hori, H., Nagamine, M., Soshi, T., Okabe, S., Kim, Y., and Kunugi, H. Schizotypal traits in healthy women predict prefrontal activation patterns during a verbal fluency task: A near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychobiology*, 57, 61-69, 2008.

分子生物学

教授

岡山博人

准教授

神野茂樹

助教

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ベ일러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、遺伝子クローニング法の根幹をなす、完全長 cDNA の発現クローニング法を開発、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。准教授及び3名の助教と共に、COE 研究員2名、大学院博士課程学生6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

昨年度、マウスおよびラットの胎生線維芽細胞を用いて、足場消失に伴って起こる Cdc6 タンパクの分解が、主に、二つのユビキチンリガーゼによって引き起こされること、その一つが Cdh1-APC であること、他の一つは、同定中であることを報告した。今年度は、このユビキチンリガーゼが FBW7 あるいはそれに類似した F-box タンパクが関与している可能性が浮かび上がった。さらに、これとは異なるもう一つのユビキチンリガーゼが Cdc6 の分解に働いていることを示唆する知見が得られている。さらにその性質に関するいくつかの新知見が得られた。Cdc6 以外に、サイクリン A と転写因子 E2F1 を壊す。その活性に癌抑制遺伝子産物の p53 を必要とする。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、昨年に引き続き解析を進め、その細胞内伝達経路の概要がわかり始めた。Tsc1/2-Rheb-mTOR 経路が足場シグナルの一部を伝達し、同時に転写が課汗生かされたサイクリン D1/D2/D3 が Cdk4/6 を活性化し、mTOR からのシグナルがある場合に Rb を不活化する。その結果、転写因子 E2F が活性化され、Cdc6、サイクリン A、Cdh1-APC の阻害因子である emi1 の転写が誘導される。それによって、Cdh1-APC が不活化され、Cdc6 およびサイクリン A タンパクの分解が抑えられて、S 期への開始に向かう。足場の消失が起こると、mTOR の活性が低下し、

これらの転写が抑えられると共に、Cdc6 およびサイクリン A の分解が起こり、細胞は G1 期に停止する。

3. Cdc6 の新しい役割

Cdc6 は複製開始前複合体の形成を行う必須な因子である。昨年度見出した Cdc6 の新しい機能である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には、このタンパクの ATP 結合能および加水分解能に加えて、これまで知られていた Cy モチーフが必須であることが判明した。加えて、少なくとも S 期を進行している細胞の中で、DNA 損傷に伴う p53-p21 依存性チェックポイント機構の利用が Cdc6 によって決定されていることが判明した。すなわち、Cdc6 の分解が起きないような DNA 損傷を細胞が受けた場合、損傷によって誘導された p21 は Cdk2 の不活化に利用されない。この機能の発見は、これまでの常識を塗り替え、細胞周期制御機構の解明に全く新しい切り口を開く成果である。

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標は、細胞周期制御因子のみの操作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。昨年度、ラット線維芽細胞株を用いた成功に加えて、今年度は、Cdk6, サイクリン D3 および Cdc6 の高発現を行うことによりラットおよびマウス胎生線維芽細胞に足場非依存性増殖を誘導できることを見出した。さらに興味深いことに、Cdc6 タンパクの既存のリン酸化部位のセリンをリン酸化型に似たアスパラギン酸に変えた変異タンパクを発現させるとさらにメチルセルロース培地での増殖能の亢進が見られた。現在、

同様の組み合わせで、ヒト線維芽細胞でも足場非依存性増殖を誘導できるかを確認中である。

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) Kan, Q., Jinno, S., Yamamoto, H., and Okayama, H. Chemical DNA damage activates p21^{WAF1/CIP1}-dependent intra-S checkpoint. 2007, FEBS Lett. **30**, 5879-5884.

細胞情報学

教授

清水孝雄

准教授

中村元直、石井聡

助教

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、15名の大学院生(2名のPhD・MDコースの学生を含む14人の博士課程学生と1人の修士課程学生)と7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、技術職員である市原信二と共に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、2003-2007年の間で約15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と脂質代謝の研究

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。最近では、長年実態が不明であったランズ回路におけるリゾリン脂質へのアシル基

転移酵素群を多数同定することに成功し、現在、個別的に機能解析を進めている。これにより、炎症や免疫での脂質メディエーターの機能解析に加え、膜脂質の多様性や非対称性の形成機構とその生物学的意義の解明へと研究が発展している。

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准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の探索を進めている。このプロジェクトの一環として、最近我々は、低親和性 LTB₄ 受容体として認知されていた第二ロイコトリエン受容体 (BLT₂) が 12HHT (12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z,8E,10E-trienoic acid) の高親和性受容体であることを明らかにした。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) Kita Y, Ohto T, Uozumi N, Shimizu T. Biochemical properties and pathophysiological roles of cytosolic phospholipase A₂s. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 1317-22.
- (2) 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.
- (3) Shimizu T, Ohto T, Kita Y. Cytosolic phospholipase A2: Biochemical properties and physiological roles. *IUBMB Life* 2006; 58: 328-33.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) Schaefer, M. B., Ott, J., Mohr, A., Bi, M. H., Grosz, A., Weissmann, N., Ishii, S., Grimminger, F., Seeger, W., and Mayer, K. Immunomodulation by n-3- vs. n-6-rich lipid emulsions in murine acute lung injury _ role of platelet-activating factor receptor. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 544-54.
- (10) Kuniyeda, K., Okuno, T., Terawaki, K., Miyano, M., Yokomizo, T., and Shimizu, T. Identification of the intracellular region of the Leukotriene B4 receptor type-1 that specifically involves in Gi-activation. *J Biol Chem.* 2007; 282: 3998-4006.
- (11) Yanagida, K., Ishii, S., Hamano, F., Noguchi, K., and Shimizu, T. LPA4/p2y9/GPR23 mediates Rho-dependent morphological changes in a rat neuronal cell line. *J Biol Chem.* 2007; 282: 5814-24.
- (12) Shindou, H., Hishikawa, D., Nakanishi, H., Harayama, T., Ishii, S., Taguchi, R., and Shimizu, T. A single enzyme catalyzes both PAF production and membrane biogenesis of inflammatory cells: cloning and characterization of acetyl-CoA:lyso-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem.* 2007; 282: 6532-9.
- (13) Tsuda, M., Ishii, S., Masuda, T., Hasegawa, S., Nakamura, K., Nagata, K., Yamashita, T., Furue, H., Tozaki-Saito, H., Yoshimura, M., Koizumi, S., Shimizu, T., and Inoue, K. Reduced pain behaviors and ERK activation in primary sensory neurons by peripheral tissue injury in mice lacking platelet-activating factor receptor. *J. Neurochem.* 2007; 102: 1658-68.
- (14) Witzernath, M., Gutbier, B., Owen, J.S., Schmeck, B., Mitchell, T.J., Mayer, K., Thomas, M.J., Ishii, S., Rosseau, S., Suttorp, N., and Schutte H. Role of platelet-activating factor in pneumolysin-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 1756-62.
- (15) Kitaura, H., Uozumi, N., Tohmi, M., Yamazaki, M., Sakimura, K., Kudoh, M., Shimizu, T., and Shibuki, K. Roles of nitric

- oxide as a vasodilator in neurovascular coupling of mouse somatosensory cortex. *Neurosci. Res.* 2007;59: 160-71.
- (16) Taguchi, R., Nishijima, M., and Shimizu, T. Basic Analytical Systems for Lipidomics by Mass Spectrometry in Japan. *Methods Enzymol.* 2007; 432: 183-209.
- (17) Li, Y., Yamada, H., Kita, Y., Kunimi, M., Horita, S., Suzuki, M., Endo, Y., Shimizu, T., Seki, G., and Fujita, T. Roles of ERK and group IVA cytosolic PLA2 in biphasic regulation of renal proximal transport by angiotensin II. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2007; 19: 252-9.
- (18) Kimura, M., Taniguchi, M., Mikami, Y., Masuda, T., Yoshida, T., Mishina, M., and Shimizu, T. Identification and characterization of zebrafish semaphorine 6D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 363: 762-8.
- (19) Hikiji, H., Takato, T., Shimizu, T., and Ishii, S. The roles of prostanoids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog. Lipid Res.* 2008; 47: 107-26.
- (20) Hishikawa, D*, Shindou, H*. (*, equal contribution), Kobayashi, S., Nakanishi, H., Taguchi, R., and Shimizu, T. Discovery of a lysophospholipid acyltransferase family essential for membrane asymmetry and diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 2830-35.
- (21) Harayama, T*, Shindou, H*. (*, equal contribution), Ogasawara, R., Suwabe, A., and Shimizu, T. Identification of a novel non-inflammatory biosynthetic pathway of platelet-activating factor. *J Biol Chem.* 2008; 283: 11097-106.
- (22) Tsujimura, Y., Obata, K., Mukai, K., Shindou, H., Yoshida, M., Nshikado, H., Kawano, Y., Minegishi, Y., Shimizu, T., and Karasuyama, H. Basophils play a pivotal role in IgG, but not IgE-mediated systemic anaphylaxis in contrast to mast cells. *Immunity* 2008; 28: 581-9.
- (23) Okuno, T., Iizuka, Y., Okazaki, H., Yokomizo, T., Taguchi, R., and Shimizu, T. 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2. *J Exp Med.* 2008; 205: 759-66.
- (24) Jiang, W., Hall, S.R., Moos, M.P.W., Cao, R.Y., Ishii, S., Ogunyankin, K.O., Melo, L.G., and Funk, C.D. Endothelial cysteinyl leukotriene 2 receptor (CysLT2R) expression mediates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Pathol.* 2008; 172: 592-602.
- (25) Hase, M., Yokomizo, T., Shimizu, T., and Nakamura, M. Characterization of an orphan G protein-coupled receptor, GPR20, that constitutively activates Gi proteins. *J Biol Chem.* 2008; 283: 12747-55.

代謝生理化学

教授

栗原裕基

助教

栗原由紀子、西山功一

助手

内島泰信

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

沿革と組織の概要

代謝生理化学教室は昭和27年に栄養学教室として開設され、平成9年4月から大学院部局化に伴い、現在の名称となった。当教室には、上記スタッフをはじめ、客員研究員2名、ポストドクトラルフェロー1名、大学院生博士課程5名（臨床教室からの受入を含む）、研究補佐員2名、事務補佐員1名である。2008年度からは1名のPhD-MDコースの学生、1名のMD-研究者育成コースの学生を受け入れている。また、非常勤講師として広島大学医学部の浅野知一郎教授を招聘し、学部学生への講義をお願いしている。

教育

医学部医学科の教育では、医学部医学科（M0）と理学部人類学科を対象として、分子生物学教室・細胞情報学教室とともに生化学の講義・実習を担当している。講義では、主に発生・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、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。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、G_{q/11}を介した受

容体選択的シグナルと *Dlx* 遺伝子誘導を介した形態形成との関連を明らかにした。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。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を明らかにした。

(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、染色体遺伝子におけるリプログラミング (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。本年度は、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. 発生工学

学内外の共同研究により、血管作動性ペプチドの生理的役割、抗菌ペプチドの病態生理的意義、non-coding RNA の個体発生における役割などにつ

いて研究を行っている。

出版物等

- (1) Nishiyama, K., Takaji, K., Uchijima, Y., Kurihara, Y., Asano, T., Yoshimura, M., Ogawa, H. and Kurihara, H. Protein kinase A-regulated nucleocytoplasmic shuttling of Id1 during angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 17200-17209.
- (2) Tonami, K., Kurihara, Y., Aburatani, H., Uchijima, Y., Asano, T. and Kurihara, H. Calpain 6 is involved in microtubule stabilization and cytoskeletal organization. *Mol. Cell. Biol.* 2007; 27: 2548-2561.
- (3) 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. and Kurihara, H. β -Defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 292: C2141-C2149
- (4) Vieux-Rochas, M., Coen, L., Sato, T., Kurihara, Y., Gitton, Y., Barbieri, O., Le Blay, K., Merlo, G., Ekker, M., Kurihara, H., Janvier, P. and Levi, G. Molecular dynamics of retinoic acid-induced craniofacial malformations: implications for the origin of gnathostome jaws. *PLoS ONE* 2007; 2: e510.
- (5) Yamamoto, H., Nagase, T., Shindo, T., Teramoto, S., Aoki-Nagase, T., Yamaguchi, Y., Hanaoka, Y., Kurihara, H. and Ouchi, Y. Adrenomedullin insufficiency increases allergen induced airway hyperresponsiveness in mice. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 2361-2368.
- (6) Aoki-Nagase, T., Nagase, T., Oh-Hashi, Y., Kurihara, Y., Yamaguchi, Y., Yamamoto, H., Nagata, T., Kurihara, H. and Ouchi, Y. (2007). Calcitonin gene-related peptide

- mediates acid-induced lung injury in mice. *Respirology* 12, 807-813.
- (7) Harada, N., Okajima, K., Arai, M., Kurihara, H. and Nakagata, N. Administration of capsaicin and isoflavone promotes hair growth by increasing insulin-like growth factor-I production in mice and in humans with alopecia. *Growth Horm. IGF Res.* 2007; 17: 408-415.
- (8) Harada, N., Okajima, K., Kurihara, H. and Nakagata, N. Stimulation of sensory neurons by capsaicin increases tissue levels of IGF-I, thereby reducing reperfusion-induced apoptosis in mice. *Neuropharmacology* 2007; 52: 1303-1311.
- (9) Hattori, K., Nakamura, K., Hisatomi, Y., Matsumoto, S., Suzuki, M., Harvey, R. P., Kurihara, H., Hattori, S., Yamamoto, T., Michalak, M. and Endo, F. Arrhythmia induced by spatiotemporal overexpression of calreticulin in the heart. *Mol. Genet. Metab.* 2007; 91: 285-293.
- (10) Ono, H., Sakoda, H., Fujishiro, M., Anai, M., Kushiyama, A., Fukushima, Y., Katagiri, H., Ogihara, T., Oka, Y., Kamata, H., Horike, N., Uchijima, Y., Kurihara, H. and Asano, T. Carboxyl-terminal modulator protein (CTMP) induces Akt phosphorylation and activation, thereby enhancing anti-apoptotic, glycogen synthetic and glucose uptake pathways. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 293: C1576-C1585.
- (11) Seyama, Y. and Uchijima, Y. Novel function of lipids as a pheromone from the Harderian gland of golden hamster. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 83, 77-96.
- (12) Sato, T., Kawamura, Y., Asai, R., Amano, T., Uchijima, Y., Dettlaff-Swiercz, D.A., Offermanns, S., Kurihara, Y. and Kurihara, H. Recombinase-mediated cassette exchange revealed the selective use of G_q/G_{11} -dependent and β -independent endothelin-1/endothelin type-A receptor signaling in pharyngeal arch development. *Development* 2008; 135: 755-765.
- (13) Kurihara, Y., Kawamura, Y., Uchijima, Y., Amano, T., Kobayashi, H., Asano, T. and Kurihara, H. Maintenance of genomic methylation patterns during preimplantation development requires the somatic form of DNA methyltransferase 1. *Dev. Biol.* 2008; 313: 335-346.
- (14) Makita, R., Uchijima, Y., Nishiyama, K., Amano, T., Chen, Q., Takeuchi, T., Mitani, A., Nagase, T., Yatomi, Y., Aburatani, H., Nakagawa, O., Small, E. V., Cobo-Stark, P., Igarashi, P., Murakami, M., Tominaga, J., Sato, T., Asano, T., Kurihara, Y. and Kurihara, H. Multiple renal cysts, urinary concentration defects, and pulmonary emphysematous changes in mice lacking TAZ. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294: F542-F553.
- (15) Fujio, J., Kushiyama, A., Sakoda, H., Fujishiro, M., Ogihara, T., Fukushima, Y., Anai, M., Horike, N., Kamata, H., Uchijima, Y., Kurihara, H. and Asano, T. Regulation of gut-derived resistin-like molecule beta expression by nutrients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 79: 2-10.
- (16) Ohno, T., Hattori, Y., Komine, R., Ae, T., Mizuguchi, S., Arai, K., Saeki, T., Suzuki, T., Hosono, K., Hayashi, I., Oh-hashii, Y., Kurihara, Y., Kurihara, H., Amagase, K., Okabe, S., Saigenji, K., Majima, M. Roles of calcitonin gene-related peptide in maintenance of gastric mucosal integrity and in enhancement of ulcer healing and angiogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 215-225.
- (17) Koketsu, Y., Sakoda, H., Fujishiro, M., Kushiyama, A., Fukushima, Y., Ono, H., Anai, M., Kikuchi, T., Fukuda, T., Kamata,

-
- H., Horike, N., Uchijima, Y., Kurihara, H. and Asano, T. Hepatic overexpression of a dominant negative form of Raptor enhances Akt phosphorylation and restores insulin resistance in K/KAy mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294: E719-E725.
- (18) Harada, N., Okajima, K., Narimatsu, N., Kurihara, H. and Nakagata, N. Effect of topical application of raspberry ketone on dermal production of insulin-like growth factor-I in mice and on hair growth and skin elasticity in humans. *Growth Horm. IGF Res.* 2008; 18: 335-344.
- (19) Harada, N., Okajima, K., Kurihara, H. and Nakagata, N. Antithrombin prevents reperfusion-induced hepatic apoptosis by enhancing insulinlike growth factor-I production in mice. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 971-974.
- (20) Toda, M., Suzuki, T., Hosono, K., Kurihara, Y., Kurihara, H., Hayashi, I., Kitasato, H., Hoka, S. and Majima M. Roles of calcitonin gene-related peptide in facilitation of wound healing and angiogenesis. *Biomed. Pharmacother.* 2008; 62: 352-359.

統合生理学

教授

宮下保司

准教授

小西清貴

助教

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、准教授1、助教3、特任助教2、学術支援研究員4、博士研究員2、大学院生13である。そのほか、非常勤講師4が教育に当たっている。

・教育

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

講義は主に教授・准教授が担当し、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1.5コマ、動物実験が1.5コマ、である。細胞の信号伝達の基本実験は過去10年ほど継続している。心電図・血圧実験は、学生自身が施術者・被験者になる部分と動物実験を組み合わせて、臨床への橋渡しと基礎的細胞生理学的理解の統合をはかっている。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。現在も複数の学生がフリースター期間終了後も研究を続けている。フリースター経験者が臨床研修終了後に大学院生として教室に戻ることも多く、さらにフリースター経験者が 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 MD 研究者育成に、この制度が大きな役割を果たしていることは東京大学医学部の重要な特徴であると考えている。

大学院生を対象とした教育は毎週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、認知記憶システムの全貌解明へ向けた努力を続けている。

(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 1.5 Tesla 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) Botvinick M. and Watanabe T.: From numerosity to ordinal rank: a gain-field model of serial order representation in cortical working memory. *J. Neurosci.* 27, 8636-8642, 2007.
- (5) Watanabe, T., Yagishita, S. and Kikyo H. : Memory of music: roles of right hippocampus and left inferior frontal gyrus. *NeuroImage* 39, 483-491, 2008.
- (6) Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. : Right temporopolar activation associated with unique perception. *NeuroImage*, 41, 145-152, 2008.
- (7) Osada, T., Adachi, Y., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. : Toward understanding of the cortical network underlying associative memory. *Phil. Trans. Royal Society B*, 363, 2187-2199, 2008.
- (8) Konishi, S., Morimoto, H., Jimura, K., Asari, T., Chikazoe, J., Yamashita, K-I., Hirose, S. and Miyashita, Y. : Differential superior prefrontal activity on initial versus subsequent shifts in naïve subjects. *NeuroImage*, 41, 575-580, 2008.
- (9) Morimoto, H.M., Hirose, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : On verbal/nonverbal modality dependence of left and right inferior prefrontal activation during performance flanker interference task. *J. Cogn. Neurosci.* in press, 2008.
- (10) Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose, S., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. *Cereb. Cortex*, in press, 2008.

細胞分子生理学

教授

森憲作

講師

山口正洋

助教

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、旧第二生理学教室を受け継ぎ、生理学講座の一部門を担当している。大学院としては、機能生物学専攻に属し、研究室は医学部教育研究棟7階南にある。現在の構成員は、教授1、講師1、助教2、事務補佐員2、客員研究員1、大学院生11（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の神経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を進めている。

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。

また、嗅球「脳地図」内の領域別機能分化をみいだした。

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 persistent 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。特に活性化したミクログリアとニューロンの接着時に、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が大きき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 (2007)

- (1) Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsumoto H, Oka Y, Imai T, Ikawa M, Okabe M, Ikeda T, Itohara S, Kikusui T, Mori K, Sakano H. Innate versus learned odor processing in the mouse olfactory bulb. **Nature** 450: 503-508 (2007)
- (2) Mori K. Olfaction-Vertebrates: Olfactory Bulb Mapping. **New Encyclopedia of Neuroscience** (2007) Ed. By Squire, L.
- (3) Yoshida I, Mori K. Odorant category profile selectivity of olfactory cortex neurons. **J Neurosci.** 27: 9105-9114 (2007)
- (4) Furutani Y, Matsuno H, Kawasaki M, Mori K, Yoshihara Y. Interaction between telencephalin and ERM family proteins mediates dendritic filopodia formation. **J Neurosci.** 27: 8866-8876 (2007)
- (5) Hasegawa S, Yamaguchi M, Nagao H, Mishina M, 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)

-
- (6) Mitsui M, Saito M, Mori K, Yoshihara Y.
A transcriptional enhancer that directs
telencephalon-specific transgene
expression in mouse brain. **Cereb
Cortex**. 17: 522-530 (2007)

神経生理学

教授

狩野方伸

講師

辻本哲宏

助教

喜多村和郎

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

沿革と組織の概要

昭和28年に脳研究施設脳生理部門として発足し、平成9年の大学院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。平成19年9月に現在の体制になる。教室の現在の構成員は教授、准教授、助教、特任研究員（河村吉信、中山寿子）、日本学術振興会特別研究員（上阪直史）、博士課程大学院生（三國貴康、橋爪幹、川田慎也）、特別研究学生（大阪大学医科学修士課程大学院生（谷村あさみ）、技術専門職員（松山恭子）、学術支援職員（風間志保子、古関歩）の総勢13人である。現在の研究スタッフの出身は医学部4名、他学部6名となっている。

教育

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

講義内容は生理学の基本であるイオンチャンネル、シナプス伝達、シナプス可塑性、さらには神経回路の機能発達を中心に行っている。

学生実習は、医学部1号館実習室にて2つのテーマを担当している。カエルの神経筋標本を用い

た終板電位の実習と、学生自身が被験者となる筋電図の実習とで構成され、細胞レベルのシナプス伝達の原理から、生体内における信号伝達までの広い理解が得られるよう工夫されている。

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

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

研究

個々のニューロンは樹状突起、細胞体、軸索からなる複雑な構造をもち、多数のニューロンが無数のシナプスによって連絡し合って複雑なネットワークを形成している。したがって脳機能の解明には個々のニューロン機能の研究とシナプス機能の研究の両方が必要となる。シナプスでは、

常に一定の強さで情報伝達が行なわれるのではなく、種々の要因により情報の伝わりやすさ（伝達効率）が変化する。例えば、生後発達期の脳においては、初期に過剰なシナプス結合が作られ、発達につれて不要なものは除去され、必要なものが強化されて機能的シナプス結合が作られる。成熟動物の脳でも、長期増強や長期抑圧などのシナプス可塑性が知られ、これらが記憶や学習の基礎過程と広く考えられている。

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

(1) 発達脳におけるシナプスの刈り込みと機能成熟：

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

(2) 内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節：

私たちは、2001年にシナプス後部のニューロンから活動依存性にマリファナ類似物質（内因性カンナビノイド）が放出され、シナプス前終末のカンナビノイド受容体に逆行性に作用して、伝達物質放出を抑圧することを発見した。それ以来、そのメカニズムを研究してきたが、最近では、記

憶・学習などの脳機能におけるこの現象の生理的意義を研究している。

(3) 個体脳におけるシナプス伝達と情報統合：

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

出版物等（平成19年度）

- (1) Kitamura, K., Judkewitz, B., Kano, M., Denk, W. & Haussler, M.: Targeted patch-clamp recordings and single-cell electroporation of unlabeled neurons in vivo. *Nat. Methods* 5, 61-67, 2008.
- (2) Hashimoto-dani, Y., Ohno-Shosaku, T., Maejima, T., Fukami, K. & Kano, M.: Pharmacological evidence for the involvement of diacylglycerol lipase in depolarization-induced endocannabinoid release. *Neuropharmacology* 54, 58-67, 2008.
- (3) Hashimoto-dani, Y., Ohno-Shosaku, T., and Kano, M.: Ca²⁺-assisted receptor-driven endocannabinoid release: mechanisms that associate presynaptic and postsynaptic activities. *Curr Opin Neurobiol* 17, 360-365, 2007.
- (4) Hashimoto-dani, Y., Ohno-Shosaku, T., and Kano, M.: Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist* 13, 127-137, 2007.
- (5) Hashimoto-dani, Y., Ohno-Shosaku, T., and Kano, M.: Presynaptic monoacylglycerol lipase activity determines basal endocannabinoid tone and terminates retrograde endocannabinoid signaling in the hippocampus. *J Neurosci* 27, 1211-1219, 2007.

- (6) Hashimotodani, Y., Ohno-Shosaku, T., Watanabe, M., and Kano, M. : Roles of phospholipase C β and NMDA receptor in activity-dependent endocannabinoid release. *J Physiol* 584, 373-380, 2007.
- (7) Kakizawa, S., Kishimoto, Y., Hashimoto, K., Miyazaki, T., Furutani, K., Shimizu, H., Fukaya, M., Nishi, M., Sakagami, H., Ikeda, A., *et al.* : Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. *Embo J* 26, 1924-1933, 2007.
- (8) Kamikubo, Y., Tabata, T., Kakizawa, S., Kawakami, D., Watanabe, M., Ogura, A., Iino, M., and Kano, M. : Postsynaptic GABAB receptor signalling enhances LTD in mouse cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 585, 549-563, 2007.
- (9) Kina, S., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., *et al.* : Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. *Eur J Neurosci* 26, 2269-2278, 2007.
- (10) Nakao, H., Nakao, K., Kano, M., and Aiba, A. : Metabotropic glutamate receptor subtype-1 is essential for motor coordination in the adult cerebellum. *Neurosci Res* 57, 538-543, 2007.
- (11) Narushima, M., Uchigashima, M., Fukaya, M., Matsui, M., Manabe, T., Hashimoto, K., Watanabe, M., and Kano, M. : Tonic enhancement of endocannabinoid-mediated retrograde suppression of inhibition by cholinergic interneuron activity in the striatum. *J Neurosci* 27, 496-506, 2007.
- (12) Ohkawa, N., Hashimoto, K., Hino, T., Migishima, R., Yokoyama, M., Kano, M., and Inokuchi, K. : Motor discoordination of transgenic mice overexpressing a microtubule destabilizer, stathmin, specifically in Purkinje cells. *Neurosci Res* 59, 93-100, 2007.
- (13) Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Ano, M., Takeda, S., Tsubokawa, H., and Kano, M. : Endocannabinoid signalling triggered by NMDA receptor-mediated calcium entry into rat hippocampal neurons. *J Physiol* 584, 407-418, 2007.
- (14) Tabata, T., Kawakami, D., Hashimoto, K., Kassai, H., Yoshida, T., Hashimotodani, Y., Fredholm, B. B., Sekino, Y., Aiba, A., and Kano, M. : G protein-independent neuromodulatory action of adenosine on metabotropic glutamate signalling in mouse cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 581, 693-708, 2007.
- (15) Takagishi, Y., Hashimoto, K., Kayahara, T., Watanabe, M., Otsuka, H., Mizoguchi, A., Kano, M., and Murata, Y. : Diminished climbing fiber innervation of Purkinje cells in the cerebellum of myosin Va mutant mice and rats. *Dev Neurobiol* 67, 909-923, 2007.
- (16) Uchigashima, M., Narushima, M., Fukaya, M., Katona, I., Kano, M., and Watanabe, M. : Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. *J Neurosci* 27, 3663-3676, 2007.
- (17) Wada, N., Kishimoto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T., Funabiki, K., and Nakanishi, S. : Conditioned eyeblink learning is formed and stored without cerebellar granule cell transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 16690-16695, 2007.

細胞分子薬理学

教授

飯野正光

助教

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、助教3、ポストドク1、大学院博士課程9、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19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

Ca²⁺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、Ca²⁺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+} ウエーブや、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 シグナルは、代謝型グルタミン酸受容体によって活性化されるのに加えて、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 IP₃ シグナル形成を促進することが明確になった。

さらに、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。また、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。

最近、中枢神経系の主要な伝達物質であるグルタミン酸のインジケータを AMPA 型グルタミン酸受容体のグルタミン酸結合部位を用いて作成することに成功した。

3) Ca²⁺シグナルにより制御される機能の探索

Ca²⁺は多様な細胞機能を制御するが、Ca²⁺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、Ca²⁺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。

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 Ca²⁺濃度変化を詳しく解析した結果、細胞が触れ合う部位に限局した一過性の Ca²⁺シグナルを発見して、Ca²⁺雷光 (Ca²⁺ lightning) と名付けた。Ca²⁺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。

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

IP₃-Ca²⁺シグナルの機能的意義を解析した結果、シナプス入力による IP₃-Ca²⁺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、その維持に必要であることの分子機構を示しているものと考えられる。

さらに、アストロサイト (グリア細胞) における IP₃-Ca²⁺シグナルの機能的意義を解析した結果、細胞表面の分子発現を調節して神経の突起伸長を制御していることを明らかにした。

以上のようにダイナミックな Ca²⁺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。

出版物等

- (1) Kakizawa, S., Kishimoto, Y., Hashimoto, K., Miyazaki, T., Furutani, K., Shimizu, H., Fukaya, M., Nishi, M., Sakagami, H., Ikeda, A., Kondo, H., Kano, M., Watanabe, M., Iino, M. and Takeshima, H. Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. **EMBO J.** 26, 1924-1923, 2007.
- (2) Namiki, S., Sakamoto, H., Inuma, S., **Iino, M.** and Hirose, K. Optical glutamate sensor for spatiotemporal analysis of synaptic transmission. **Eur. J. Neurosci.** 25, 2249-2259, 2007.
- (3) Fujiwara, A., Kakizawa, S. and Iino, M. Induction of cerebellar long-term depression requires activation of calcineurin in Purkinje cells. **Neuropharmacology** 52, 1663-1670, 2007.
- (4) Kanemaru, K., Okubo, Y., Hirose, K. and Iino, M. Regulation of neurite growth by

- spontaneous Ca^{2+} oscillations in astrocytes. **J. Neurosci.** 27, 8957-8966, 2007.
- (5) Kina, S., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Iino, M., Kano, M., Manabe, T. and Yamamoto, T. Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. **Eur. J. Neurosci.** 26, 2269-2278, 2007.
- (6) Ikeda, A., Miyazaki, T., Kakizawa, S., Okuno, Y., Tsuchiya, S., Myomoto, A., Saito, S.Y., Yamamoto, T., Yamazaki, T., Iino, M., Tsujimoto, G., Watanabe, M. and Takeshima, H. Abnormal features in mutant cerebellar Purkinje cells lacking junctophilins. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 363, 835-839, 2007.
- (7) Kamikubo, Y., Tabata, T., Kakizawa, S., Kawakami, D., Watanabe, M., Ogura, A., Iino, M. and Kano, M. Postsynaptic GABAB receptor signalling enhances LTD in mouse cerebellar Purkinje cells. **J. Physiol.** 26, 2269-2278, 2007.
- (8) 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 glutamate receptor delta2 at parallel fiber synapses through its C-terminal domain in cerebellar Purkinje cells. **J. Neurosci.** 27, 12096-12108, 2007.
- (9) Yogo, T., Urano, Y., Mizushima, A., Sunahara, H., Inoue, T., Hirose, K., Iino, M., Kikuchi, K. and Nagano, T. Selective photoinactivation of protein function through environment-sensitive switching of singlet oxygen generation by photosensitizer. **Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.**, 105, 28-32, 2008.

分子神経生物学

教授

三品昌美

助教

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）、助教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3名（高橋幸希、角田徳子、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、抗ガン薬、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、助教が各テーマの責任者となり、教室全体で実習の指導に当たっている。

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

大学院生の教育は、教授、助教による実地の研究指導と研究室全員が参加するプログレスレポートと文献セミナー、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

本研究室は脳高次機能の一つである「記憶・学習」の分子機構と制御の解明を目的として研究を進めている。生命体の情報伝達器官である脳神経系は、ヒトにおいて最も高度に発達し、多様な神経細胞が複雑かつ整然としたネットワークを形成し、階層的に脳システムを構成している。我々は、中枢における興奮性シナプス伝達とシナプス可塑性に中心的役割を果たしているグルタミン酸受容体(GluR)の実体解明に取り組み、NMDA型グルタミン酸受容体の多様性と新規 GluR8 を見出した。続いて、NMDA 受容体 GluRε1 の欠損は海馬 LTP 誘導と文脈依存学習の閾値を上げ、小脳プルキニエ細胞特異的 GluRδ2 の欠損は小脳 LTD と運動学習の障害を引き起こすことを示した。したがって、グルタミン酸受容体が記憶・学習の鍵分子であることが明らかとなった。さらに、瞬目反射条件付け学習において、GluRδ2 の欠損は delay パラダイムで、NMDA 受容体 GluRε1

の欠損は trace パラダイムで学習障害を引き起こすことを見出し、条件刺激と無条件刺激とのタイミングに応じて小脳と海馬などの脳内システムが使い分けられていることを明らかにした。興味深いことに、NMDA 受容体 GluR2 欠損マウスではヒゲ知覚神経に対応する脳内感覚地図の形成不全が認められた。また、GluR82 欠損マウスでは平行線維シナプス数が減少し、登上線維によるプルキニエ細胞の多重支配が残ることを見出した。すなわち、発達期のシナプス形成・整備と記憶の形成には共通の分子機構が使われているとの作業仮説が生まれた。

記憶・学習の分子機構と制御機構を探るために、我々は C57BL/6 純系マウスの均一な遺伝背景における脳部位時期特異的標的遺伝子組換え法とシナプス形成過程を *in vivo* で可視化できるゼブラフィッシュの神経回路特異的遺伝子操作法を開発した。誘導型 Cre リコンビナーゼ CrePR 発現マウスと掛け合わせ、成体において小脳プルキニエ細胞特異的に GluR82 を欠損させたところ、シナプス前部と後部の不一致とシナプス結合の切断をもたらした。これらの結果は、成熟した脳のシナプス結合に GluR82 が必須であることを示しており、完成されたシナプスの構造変化の分子メカニズムを探求する端緒を開いた。また、プルキニエ細胞平行線維シナプス後部に特異的な GluR82 結合蛋白の Delphilin 欠損マウスでは、LTD 誘導の閾値が低下し、OKR 適応学習が向上した。すなわち、OKR 適応学習回路においてプルキニエ細胞平行線維シナプスの可塑性が律速であることが示された。さらに、線条体ニューロンが恐怖条件付け学習に関与することや海馬 CA3 領域の NMDA 受容体がネットワーク振動に関与することを見出している。

シナプス形成の分子機構を *in vivo* で解析できるゼブラフィッシュの神経回路特異的遺伝子操作法を開発し、嗅覚神経細胞のシナプス形成過程

において、軸索終末へのシナプス小胞の集積は A キナーゼ/CREB シグナルによって調節され、一方、軸索終末分化に伴う形態変化はカルシニューリン/NFAT シグナルによって制御されることを明らかにした。さらに精神遅滞の原因遺伝子の一つである IL1RAPL1 に対応するゼブラフィッシュ *Il1rapl1b* がシナプス小胞の集積と神経終末の形態変化に関与することを示した。

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) Kakegawa, W., Miyzaki, T., Hirai, H., Motohashi, J., Mishina, M., Watanabe, M. and Yuzaki, M. Ca²⁺ permeability of the channel pore is not essential for the δ 2 glutamate receptor channel to regulate synaptic plasticity and motor coordination. *J. Physiol.* 2007; 579, 729-735.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Mishina, M. and Sakimura, K. Conditional gene targeting on the pure C57BL/6 genetic background. *Neurosci. Res.* 2007; 58, 105-112.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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 glutamate receptor $\delta 2$ at parallel fiber synapses through its C-terminal domain in cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 2007; 27, 12096-12108.
- (10) 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.* 2007; 363, 762-768.

人体病理学・病理診断学

教授

深山正久

准教授

福嶋敬宜

講師

太田聡, 宇於崎宏 (病理部)

病院講師 (病理部)

高澤豊, 元井亨, 鹿島健司 (英国留学)

助教

坂谷貴司, 石川俊平, 日野るみ, 森川鉄平 (教室), 柴原純二,
牛久哲男 (病理部), 後藤明輝 (米国留学)
仲矢丈雄 (がんプロフェッショナル養成プラン特任助教)

技術系職員

森下保幸, 原田伸一, 佐久間慶

ホームページ <http://pathol.umin.ac.jp/>

沿革と組織の概要

人体病理学・病理診断学分野は、2003年(平成15年)に病因病理学専攻・人体病理学が、内科学専攻・診断病理学分野と統合したもので、東大医学部附属病院・病院病理部と一体となって病理診断業務、教育、研究にあたっている。幅広い病理学のフィールドをカバーしながら、「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19年度には、鹿島病院講師、後藤助教の留学に伴い、石川、日野、森川医師が助教として加わった。10月より「がんプロフェッショナル養成プラン」がスタートし、仲矢医師が特任助教として採用された。また、技術系職員の補充のため、佐久間氏が採用となった。

大学院(博士課程)については、3名が卒業し、博士号を受けた。新年度には5名の新入生を迎える予定で、平成20年度には大学院生11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)

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(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を継続的に行っている。毎週月曜日の剖検症例カンファランスとともに臨床研修医教育の場ともなっている。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、病理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/>) において一般に公開している。

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。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。さらに、今年度から実習に使用する病理組織標本を、すべてバーチャルスライドとしてホームページ上で閲覧できるようにした。

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。

系統病理学ならびに卒業試験についても、ホームページで過去の問題を公開し、卒業試験については模範解答も公開している。

博士課程にがんプロフェッショナル養成プランが設けられたことに対応して、「腫瘍病理学概論」を新設し、講義に対応した教科書の作成に取り組んだ(文光堂、2008年)。

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。

なお、6月29日第4回EBウイルス研究会を主催した。

出版物等

- (1) Abe T, Fukushima N, Brune K, Boehm C, Sato N, Matsubayashi H, Canto M, Petersen GM, Hruban RH, Goggins M. Genome-wide allelotypes of familial pancreatic adenocarcinomas and familial and sporadic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Cancer Res* 2007 Oct 15;13(20):6019-25.
- (2) Fujii K, Ishikawa S, Uchikawa H, Komura D, Shapero MH, Shen F, Hung J, Arai H, Tanaka Y, Sasaki K, Kohno Y, Yamada M, Jones KW, Aburatani H, Miyashita. High-density oligonucleotide array with sub-kilobase resolution reveals breakpoint information of submicroscopic deletions in nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Hum Genet.* 2007 Dec;122(5):459-66.
- (3) Fukushima N, Fukayama M. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: pathology and molecular genetics. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(3):238-42.
- (4) Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007 May;66(5):354-62.

- (5) Hashimoto T, Kitayama J, Hidemura A, Ishigami H, Kaizaki S, Fukushima N, Miyata T, Nagawa H. Ume (Japanese Apricot)-Induced Small Bowel Obstruction with Chronic Radiation Enteritis. *Case Rep Gastroenterol* 1:184-189, 2007.
- (6) Hibi Y, Fukushima N, Tsuchida A, Sofuni A, Itoi T, Moriyasu F, Mukai K, Aoki T. Pancreatic juice cytology and subclassification of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2007 Mar;34(2):197-204.
- (7) Inamura K, Shimoji T, Ninomiya H, Hiramatsu M, Okui M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Noda T, Fukayama M, Ishikawa Y. A metastatic signature in entire lung adenocarcinomas irrespective of morphological heterogeneity. *Hum Pathol*. 2007 May;38(5):702-9.
- (8) Ishida K, Mitoma H, Wada Y, Oka T, Shibahara J, Saito Y, Murayama S, Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Feb;78(2):190-2.
- (9) Itoi T, Sofuni A, Fukushima N, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Moriyasu F, Tsuchida A, Kasuya K. Ribonucleotide reductase subunit M2 mRNA expression in pretreatment biopsies obtained from unresectable pancreatic carcinomas. *J Gastroenterol*. 2007 May;42(5):389-94.
- (10) Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, Fukayama M, Takata T, Fujii N. Localization of D-beta-aspartic acid-containing proteins in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep;48(9):3923-7.
- (11) Kaji Y, Nagai R, Amano S, Takazawa Y, Fukayama M, Oshika T. Advanced glycation end product deposits in climatic droplet keratopathy. *Br J of Ophthalmol*. 2007 Jan;91(1):85-8.
- (12) Kako S, Kanda Y, Sato T, Goyama S, Noda N, Shoda E, Oshima K, Inoue M, Izutsu K, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Fukayama M, Kurokawa M. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation. *Am J Hematol*. 2007 May;82(5):386-90.
- (13) Kunita A, Kashima TG, Morishita Y, Fukayama M, Kato Y, Tsuruo T, Fujita N. The platelet aggregation-inducing factor aggrus/podoplanin promotes pulmonary metastasis. *Am J Pathol*. 2007 Apr;170(4):1337-47.
- (14) Maeda D, Fujii A, Yamaguchi K, Tominaga T, Fukayama M, Mori M. Sarcomatoid carcinoma with a predominant basaloid squamous carcinoma component: the first report of an unusual biphasic tumor of the ureter. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Nov;37(11):878-83.
- (15) 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*. 2007 Apr 15;22(5):728-31.
- (16) Minaguchi T, Nakagawa S, Takazawa Y, Nei T, Horie K, Fujiwara T, Osuga Y, Yasugi T, Kugu K, Yano T, Yoshikawa H, Taketani Y. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 denocarcinoma of the endometrium. *Cancer Lett*. 2007 Apr 8;248(1):112-22.

- (17) Morikawa T, Goto A, Tomita K, Tsurumaki Y, Ota S, Kitamura T, Fukayama M. Recurrent prostatic stromal sarcoma with massive high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol*. 2007 Mar;60(3):330-2.
- (18) Morikawa T, Sugiyama A, Kume H, Ota S, Kashima T, Tomita K, Kitamura T, Kodama T, Fukayama M, Aburatani H. Identification of Toll-like receptor 3 as a potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Oct 1;13(19):5703-9.
- (19) Moriyama A, Kii I, Sunabori T, Kurihara S, Takayama I, Shimazaki M, Tanabe H, Oginuma M, Fukayama M, Matsuzaki Y, Saga Y, Kudo A. GFP transgenic mice reveal active canonical Wnt signal in neonatal brain and in adult liver and spleen. *Genesis*. 2007 Feb;45(2):90-100.
- (20) Murata K, Ota S, Niki T, Goto A, Li CP, Ruriko UM, Ishikawa S, Aburatani H, Kuriyama T, Fukayama M. p63 - Key molecule in the early phase of epithelial abnormality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Mol Pathol*. 2007 Dec;83(3):367-76.
- (21) Nakajima J, Goto A, Takamoto S, Murakawa T, Fukami T, Kusakabe M. Invasive lymphangioma of the lung manifesting as a large pulmonary mass with hemoptysis: report of a case. *Surg Today*. 2007;37(5):418-22.
- (22) 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. *Surgery Today*. 2007;37(6):496-9.
- (23) Nakamura Y, Niki T, Goto A, Morikawa T, Miyazawa K, Nakajima J, Fukayama M. c-Met activation in lung adenocarcinoma tissues: an immunohistochemical analysis. *Cancer Sci*. 2007 Jul;98(7):1006-13.
- (24) Nakamura Y, Matsubara D, Goto A, Ota S, Sachiko O, Ishikawa S, Aburatani H, Miyazawa K, Fukayama M, Niki T. Constitutive activation of c-Met is correlated with c-Met overexpression and dependent on cell-matrix adhesion in lung adenocarcinoma cell lines. *Cancer Sci*. 2008 Jan;99(1):14-22.
- (25) Nakao K, Watanabe K, Fujishiro Y, Ebihara Y, Asakage T, Goto A, Kawahara N. Olfactory neuroblastoma: long-term clinical outcome at a single institute between 1979 and 2003. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007 Dec;(559):113-7.
- (26) Nohara H, Furuya K, Kawahara N, Iijima A, Yako K, Shibahara J, Kirino T. Lymphoplasmacyte-rich meningioma with atypical invasive nature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2007 Jan;47(1):32-5.
- (27) Sano A, Kage H, Sugimoto K, Kitagawa H, Aki N, Goto A, Fukayama M, Nakajima J, Takamoto S, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. A second-generation profiling system for quantitative methylation analysis of multiple gene promoters: application to lung cancer. *Oncogene*. 2007 Oct 4;26(45):6518-25
- (28) Sato N, Fukushima N, Hruban RH, Goggins M. CpG island methylation profile of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Modern Pathol*. 2008 Mar;21(3):238-44.
- (29) Shi C, Fukushima N, Abe T, Bian Y, Hua L, Wendelburg BJ, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins MG, Eshleman JR. Sensitive and quantitative detection of KRAS2 gene mutations in pancreatic duct juice differentiates patients with pancreatic cancer from chronic pancreatitis, potential for early detection. *Cancer Biol Ther*. 2007 Dec 2;7(3).

-
- (30) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug;448(7153):561-6.
- (31) Suzuki S, Kitazawa T, Ota Y, Okugawa S, Tsukada K, Nukui Y, Hatakeyama S, Yamaguchi D, Matsuse S, Ishii T, Matsubara T, Yamauchi C, Ota S, Yahagi N, Fukayama M, Koike K. Dengue hemorrhagic shock and disseminated candidiasis. *Intern Med*. 2007;46(13):1043-6.
- (32) Ushiku T, Chong JM, Uozaki H, Hino R, Chang MS, Sudo M, Rani BR, Sakuma K, Nagai H, Fukayama M. p73 gene promoter methylation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120(1):60-6.
- (33) Yamauchi C, Hasebe T, Iwasaki M, Imoto S, Wada N, Fukayama M, Ochiai A. Accurate assessment of lymph vessel tumor emboli in invasive ductal carcinoma of the breast according to tumor areas, and their prognostic significance. *Hum Pathol*. 2007 Feb;38(2):247-59.
- (34) 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 Sci*. 2007 Apr;98(4):506-11.

分子病理学

教授

宮園浩平

准教授

宮澤恵二

助教

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、准教授 1、助教 2 で、そのほか技術補佐員 4、事務補佐員 1、大学院生 19、医科学修士学生 2、ポストドクター 3、学内・学外他施設からの研究者（大学院生を含む）が 2、外国人留学生 1、非常勤講師が 3、ナノバイオインテグレーションユニット特任助教 1 名である。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学総論ではとくに腫瘍学の講義に力を入れて行っている。がん遺伝子やがん抑制遺伝子の働き、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 回の教室内のプログレスミーティングのほか、准教授、助教を中心としたグループミーティング、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・リンパ管の分化に関する研究を中心に研究を行っている。

ヘリクス・ヘリクス型タンパク質DIP1 (D-type cyclin-interacting protein 1)はサイクリンDの結合タンパク質として見つかったが、その機能はこれまで明らかとなっていなかった。我々はTGF- β シグナルにおけるDIP1の機能を明らかにした。DIP1はTGF- β による増殖抑制や細胞の運動性の亢進には拮抗したが、TGF- β による上皮—間葉細胞移行 (EMT: epithelial-mesenchymal transition)には影響を与えなかった。このDIP1の作用はTGF- β シグナルの調節分子の中でも極めて特徴的なものと言える。このためDIP1に結合するタンパク質をマススペクトロメトリーで解析したところ、Olig1を同定した。Olig1はTGF- β シグナルによって発現が上昇し、DIP1はTGF- β のシグナル分子R-SmadとOlig1の協調作用を、両者の結合を阻害することによって抑制した。Olig1の発現をsiRNAを用いて抑制すると一部のTGF- β 誘導遺伝子のみ発現が抑制された。このことからOlig1はTGF- β 標的遺伝子のうちのあるものの上昇にのみ関与し、DIP1はOlig1とR-Smadの結合阻害によって、TGF- β シグナルの一部のみを抑制することが考えられた。

TGF- β は腫瘍の増殖や転移と密接に関係している。我々はDEC1 (differentially expressed in chondrocytes, SHARP2やStra13とも呼ばれている)遺伝子がTGF- β の標的遺伝子として誘導され、乳がん細胞の生存を促進することを明らかにした。マウス乳がん細胞JygMC(A)と4T1では

TGF- β 抑制剤を投与すると血清非存在下でアポトーシスが誘導された。DNAマイクロアレイ解析でTGF- β はDEC1の発現を促進し、TGF- β 阻害剤や優勢抑制型TGF- β II型受容体の発現でDEC1の発現が抑制されることが明らかとなった。このためDEC1を強制発現させたところ乳がん細胞JygMC(A)の生存が促進され、DEC1のノックダウンでは逆にアポトーシスが誘導された。また優勢抑制型DEC1はJygMC(A)の転移を動物実験で抑制した。これらのことはTGF- β が条件によっては細胞の生存を促進し、転移を促進する可能性があることを示すものであると考えられた。

EMTは生理的、病理的なさまざまな状況で重要な働きを有し、TGF- β をはじめとした種々の生理活性物質によって誘導される。胎生期には血管内皮細胞は間葉系細胞に分化するが血管内皮—間葉細胞移行 (EndMT, endothelial-mural/mesenchymal transition)の分子メカニズムについては明らかとなっていない。我々はマウスES細胞由来の血管内皮細胞 (MESECs, mouse embryonic stem cell-derived endothelial cells)がTGF- β によって間葉細胞に分化することを明らかにした。TGF- β はMESECsのEndMTを誘導し、claudin-5などの内皮細胞マーカーの発現を低下させ、smooth muscle α -actin (SMA)、SM22 α 、calponinなどの間葉細胞マーカーの発現を上昇させた。一方TGF- β 阻害剤は逆の効果を示した。EMTに関与することが知られている転写因子のうちSnailがTGF- β によってMESECsで誘導された。Snail遺伝子をMESECsでテトラサイクリン誘導性に発現させたところ間葉細胞への分化が見られ、SnailのノックダウンによりTGF- β によるEndMTが抑制された。このことはTGF- β によるSnailの発現がEndMTに重要な役割を果たしていると考えられた。

サイクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)阻害剤は腫瘍の抑制に重要な役割を果たすと考えられているが、リンパ節転移との関連は明らかとなっていないことから、我々は COX-2 阻害剤のリンパ節転移に対する作用を検討した。COX-2 阻害剤であるエトドラクを、ヒトスキルス胃癌細胞 OCUM-2MLN を同所もしくは腹腔内移植したマウスに経口投与し、リンパ管新生やリンパ節転移を調べた。またマクロファージの細胞株やヒトリンパ管内皮細胞を用いて *in vitro* でのエトドラクの効果を調べた。この結果、腫瘍リンパ管新生はエトドラクの投与により有意の減少が見られ、リンパ節転移にも減少が見られた。免疫組織染色の結果、VEGF-C や VEGF-D の主な産生細胞はマクロファージであることが判明し、培養マクロファージでの VEGF-C の産生はエトドラクによって抑制された。またヒトリンパ管内皮細胞の増殖もエトドラクによって抑制された。以上からエトドラクなどの COX-2 阻害剤は癌のリンパ節転移の抑制に有効である可能性が示唆された。

出版物等

- (1) Shimanuki, T., Hara, T., Furuya, T., Imamura, T., and Miyazono, K. (2007) Modulation of the functional binding sites for TGF- β on the type II receptor leads to suppression of TGF- β signaling. *Oncogene* 26 (23), 3311-3320.
- (2) Ehata, S., Hanyu, A., Katsuno, Y., Fukunaga, E., Goto, K., Ishikawa, Y., Nomura, K., Ogata, E., Fujime, M., Miyazono, K., Shimizu, K., and Imamura, T. (2007) Ki26894, a novel transforming growth factor- β type I receptor kinase inhibitor, inhibits *in vitro* cell motility and invasion and *in vivo* bone metastasis of a human breast cancer cell line. *Cancer Sci.* 98 (1), 127-133.
- (3) Ogawa, K., Saito, A., Matsui, H., Suzuki, H., Ohtsuka, S., Shimosato, D., Morishita, Y., Watabe, T., Niwa, H., and Miyazono, K. (2007) Activin/Nodal signaling is involved in propagation of mouse embryonic stem cells. *J. Cell Sci.* 120 (1), 55-65.
- (4) Kano, M.R., 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., and Miyazono, K. (2007) Improvement of cancer-targeting therapy using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF- β signalling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (9), 3460-3465.
- (5) Mishima, K., Watabe, T., Imaizumi, N., Masui, S., Hirashima, M., Morisada, T., Oike, Y., Araie, M., Niwa, H., Kubo, H., Suda, T., and Miyazono, K. (2007) Prox1 induces lymphatic endothelial differentiation via integrin α 9 and other signaling cascades. *Mol. Biol. Cell* 18 (4), 1421-1429.
- (6) Kobayashi, N., Goto, K., Horiguchi, K., Nagata, M., Kawata, M., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2007) c-Ski activates MyoD in the nucleus of myoblastic cells through suppression of histone deacetylases. *Genes Cells* 12(3), 375-385.
- (7) Shirakihara, T., Saitoh, M., and Miyazono, K. (2007) Differential regulation of epithelial and mesenchymal markers by δ EF1 proteins in epithelial mesenchymal transition induced by TGF- β . *Mol. Biol. Cell* 18 (9), 3533-3544.
- (8) Goto, K., Kamiya, Y., Imamura, T., Miyazono, K., and Miyazawa, K. (2007) Selective inhibitory effects of Smad6 on bone morphogenetic protein type I receptors. *J. Biol. Chem.* 282 (28), 20603-20611.
- (9) Nagano, Y., Mavrakis, K.J., Lee, K.L., Fujii, T., Koinuma, D., Sase, H., Yuki, K., Isogaya, K., Saitoh, M., Imamura, T., Episkopou, V.,

- Miyazono, K., and Miyazawa, K. (2007) Arkadia induces degradation of SnoN and c-Ski to enhance TGF- β signaling. *J. Biol. Chem.* 282 (28), 20492-20501.
- (10) Ehata, S., Hanyu, A., Hayashi, M., Aburatani, H., Kato, Y., Fujime, M., Saitoh, M., Miyazawa, K., Imamura, T., and Miyazono, K. (2007) Transforming growth factor- β promotes survival of mammary carcinoma cells through induction of anti-apoptotic transcription factor DEC1. *Cancer Res.* 67 (20), 9694-9703.
- (11) Iwata, C., Kano, M.R., Komuro, A., Oka, M., Kiyono, K., Johansson, E., Morishita, Y., Yashiro, M., Hirakawa, K., Kaminishi, M., and Miyazono, K. (2007) Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses lymph node metastasis via reduction of lymphangiogenesis. *Cancer Res.* 67 (21), 10181-10189.
- (12) Nakajima, M., Kizawa, H., Saitoh, M., Kou, I., Miyazono, K., and Ikegawa, S. (2007) Mechanisms for asporin function and regulation in articular cartilage. *J. Biol. Chem.* 282 (44), 32185-32192.
- (13) Nakagome, K., Dohi, M., Okunishi, K., Tanaka, R., Kouro, T., Kano, M.R., Miyazono, K., Miyazaki, J., Takatsu, K., and Yamamoto, K. (2007) IL-5-induced hypereosinophilia suppresses the antigen-induced immune response via a TGF- β -dependent mechanism. *J. Immunol.* 179 (1), 284-294.
- (14) Tokuda, E., Fujita, N., Oh-hara, T., Sato, S., Kurata, A., Katayama, R., Itoh, T., Takenawa, T., Miyazono, K., and Tsuruo, T. (2007) Casein kinase 2-interacting protein-1, a novel Akt pleckstrin homology domain-interacting protein, down-regulates PI3K/Akt signaling and suppresses tumor growth *in vivo*. *Cancer Res.* 67 (20), 9666-9676.

微生物学

教授

野本明男

助教

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 19 年度の微生物学のスタッフは教授 1 名、助教 3 名、技術専門職員 1 名、特任研究員 2 名、非常勤職員 2 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術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
2. PVR (poliovirus receptor) 依存のおよび非依存の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. ポリオウイルスベクター開発と応用
7. 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
8. C 型肝炎ウイルスの病原性発現機構
9. C 型肝炎ウイルスの新規複製阻害剤の開発

出版物等

- (1) Ohka S, Igarashi H, Nagata N, Sakai M, Koike S, Nochi T, Kiyono H, and Nomoto A. Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor. *J Virol.* 81: 7902-7912, 2007.
- (2) Munakata T, Liang Y, Kim S, McGivern DR, Huibregtse J, Nomoto A, and Lemon SM. Hepatitis C virus induces E6AP-dependent degradation of the

retinoblastoma protein. *PLoS Pathog* 3: 1335-1347, 2007.

- (3) Nomoto A. Molecular aspect of poliovirus pathogenesis. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 83: 266-275, 2007.
- (4) Nishimura T, Saito M, Takano T, Nomoto A, Kohara M, and Tsukiyama-Kohara K. Comparative aspects on the role of polypyrimidine tract-binding protein in internal initiation of hepatitis C virus and poliovirus RNAs. *Comparat Immunol Microbiol Infect Dis.*, in press.
- (5) 大岡静衣 ポリオウイルス経口感染モデルマウス系の確立 臨床とウイルス 35: 137-145, 2007.

感染制御学

教授

小池和彦

講師

森屋恭爾、新谷良澄

助教

畠山修司、北沢貴利

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、助教2、技術補佐員2、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癩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・看護学科および附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・ワクチンの使用方法などの内容についても教育を行っている。卒業教育としては、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がん機構とその抑制法の開発
- 4) HIV 感染症の進展に関する研究
- 5) ウイルス感染症におけるミトコンドリア機能障害機構
- 6) B 型肝炎ウイルスによる病原性発現機構の解析
- 7) 日和見 CMV 感染症の新規診断法開発と病態解明
- 8) 細菌による血球細胞の活性化機序の解析
- 9) 病原体感染時の自然免疫応答機構の解析
- 10) 多剤耐性菌出現機構

出版物等

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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;78:72-76.
- (10) Kitazawa T, Nakayama K, Okugawa S, Koike K, Shibasaki Y, Ota Y. Biphasic regulation of levofloxacin on lipopolysaccharide-induced IL-1beta production. *Life Sci* 2007;80:1572-1577.
- (11) 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.
- (12) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007;42:329-335.
- (13) 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 beta-lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:600-602.
- (14) Tsukada K, Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tatsuno K, Koike K, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Macrophage tolerance induced by stimulation with Toll-like receptor 7/8 ligands. *Immunol Lett* 2007;111:51-56.
- (15) Misawa Y, Yoshida A, Saito R, Yoshida H, Okuzumi K, Ito N, Okada M, Moriya K, Koike K. Application of loop-mediated

- isothermal amplification technique to rapid and direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in blood cultures. *J Infect Chemother* 2007;13:134-140.
- (16) Suzuki S, Kitazawa T, Ota Y, Okugawa S, Tsukada K, Nukui Y, Hatakeyama S, Yamaguchi D, Matsuse S, Ishii T, Matsubara T, Yamauchi C, Ota S, Yahagi N, Fukayama M, Koike K. Dengue Hemorrhagic Shock and Disseminated Candidiasis. *Intern Med* 2007;46:1043-1046.
- (17) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S108-111.
- (18) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007;37:S38-S43.
- (19) 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;37:731-739.
- (20) 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;6:2841-2849. (6.9)
- (21) Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A, Tsukada K, Koike K. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. *J Infect Chemother* 2007;13:208-212.
- (22) Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Tatsuno K, Koike K, Kimura S, Kishimoto T, Shibasaki Y, Ota Y. Chlamydophilal antigens induce foam cell formation via c-Jun NH2-terminal kinase. *Microbes Infect* 2007;9:1410-1414.
- (23) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: differences in gender and hypertensive status? *Hypertens Res* 2007;30:1059-1064.
- (24) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2007;30:1035-1041.
- (25) Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *J Gastroenterol* 2007;42:857-865.
- (26) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3271-3275.
- (27) Saito R, Okugawa S, Kumita W, Sato K, Okamura N, Moriya K, Koike K. Clinical epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Proteus mirabilis* isolated from urine samples in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1204-1206.
- (28) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice: Implications for

- HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 2008;122:124-31.
- (29) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus in Japan. *Hep Res* 2008;38:310-314.
- (30) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR- α is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. *J Clin Invest* 2008;118:683-694.
- (31) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Are Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Associated With Carotid Atherosclerosis in Japanese Men? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:160-165.
- (32) Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2008;38:252-258.
- (33) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis* 2008;10:110-116.
- (34) Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular Basis for the Synergy between Alcohol and Hepatitis C Virus in Hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:S87-91.
- (35) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:858-879.
- (36) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res* 2008;31:485-92.
- (37) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI, Koike K, Yamakado M. Relationship between Albuminuria, Low eGFR, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Women. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:164-170.
- (38) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. *Hepatol Res* 2008 in press.
- (39) Matsuzaki G, Ishizaka N, Furuta K, Hongo M, Saito K, Sakurai R, Koike K, Nagai R. Comparison of vasculoprotective effects of benidipine and losartan in a rat model of metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol* 2008;587:237-42.
- (40) Koike K. Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C Viral Infection. *J Gastroenterol* 2008 in press.

免疫学

教授

谷口維紹

准教授

田村智彦

助教

柳井秀元、中里款、根岸英雄

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、准教授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1回毎に担当を決めて研究報告会を行っているが、そこでは毎回1-2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おいて解析してきた。

免疫応答の惹起において Toll-like 受容体 (TLRs) をはじめとするいわゆる自然免疫受容体の役割が注目されている。我々はこれまで、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 を介して IRF-7 を活性化することで I 型 IFN 遺伝子の発現を誘導する事を見いだした。更に、IRF-5 も MyD88 によって活性化され、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を明らかにした。

細胞質内に暴露された病原体または自己由来の DNA を認識して免疫反応を惹起する際には TLR 非依存性の経路があり、それを担う細胞質内 DNA センサーの存在は確実視されていたもののその実態が不明であった。本年度において私たちは、その細胞質内 DNA センサーの一つを同定し、さらにその活性化機構についての詳細を解析した。この、DAI (DNA-mediated activator of IRFs) と命名した分子は、細胞質内に暴露された DNA を認識して多量体を形成し、IRF-3 や NF- κ B の活性化を介して I 型 IFN ならびに炎症性サイトカインを発現誘導し免疫応答を惹起することが明らかとなった。

加えて本年度では、自然免疫シグナルの制御に重要な IRF-5 が、DNA 損傷やウイルス感染、あるいは細胞死受容体 Fas によるアポトーシスの感受性の決定にも深く関わっている事や、T 細胞の分化等に重要な役割を果たす IRF-1 が、IL-12 の受容体 β 1 鎖をコードする遺伝子の発現誘導することで Th1 分化を可能にしている事を見いだす等、IRF の多彩な役割を通じて、生体防御系の調節機構についての理解に更なる展開が見られている。

現在、細胞質内 DNA センサーについてその生体レベルでの役割を含めた更なる解析や、IRF-5 によるアポトーシス制御の分子機構についての研究等を進めているが、その他にも今まで予期しなかった IRF の機能が明らかになって来ており、興味深い課題は益々尽きる事がない。

出版物等

- (1) Yanai, H., Chen, H., Inuzuka, T., Kondo, S., Mak, T.W., 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. USA 104, 3402-3407.
- (2) 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) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354, 1045-1051.
- (3) 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, 7576-7581.
- (4) Takaoka, A., Wang, Z., Choi, M.K., Yanai, H., Negishi, H., Ban, T., Yan, L., Miyagishi, M., Kodama, T., Honda, K., Ohba, Y. and Taniguchi, T.; DAI (DLM-1/ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response. (2007) *Nature* 448, 501-506.
- (5) Kano, S., Sato, K., Morishita, Y., Vollstedt, S., Kim, S., Bishop, K., Honda, K., Kubo, M., and Taniguchi, T.; The contribution of transcription factor IRF1 to the interferon- γ -interleukin 12 signaling axis and TH-17 differentiation of CD4⁺ T cells. (2008) *Nat. Immunol.* 9, 34-41.
- (6) Couzinet, A., Tamura, K., Chen, H., Nishimura, K., Wang, Z., Morishita, Y., Takeda, K., Yagita, H., Yanai, H., Taniguchi, T., and Tamura, T.; A cell type-specific requirement for IRF5 in Fas-induced apoptosis. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105, 2556-2561.
- (7) Takaoka, A., Tamura T., and Taniguchi, T.; IRF family transcription factors and regulation of oncogenesis. (2008) *Cancer Sci.* 99, 467-478.
- (8) Mizutani, T., Tsuji, K., Ebihara, Y., Taki, S., Ohba, Y., Taniguchi, T., and Honda, K.; Homeostatic erythropoiesis by the transcription factor IRF2 through attenuation of type I interferon signaling. (2008) *Exp. Hematol.* 36, 255-264.
- (9) Tamura, T., Yanai, H., Savitsky, D., and Taniguchi, T.; The IRF Family Transcription Factors in Immunity and Oncogenesis. (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26, 535-584.
- (10) Takaoka, A., and Taniguchi, T.; Cytosolic DNA recognition for triggering innate immune responses. (2008). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 847-57.
- (11) Wang, Z., Choi, M.K., Ban, T., Yanai, H., Negishi, H., Lu, Y., Tamura, T., Takaoka, A., Nishikura, K., and Taniguchi, T.; Regulation of immune responses by DAI (DLM-1/ZBP1) and other DNA-sensing molecules. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 5477-5482.

放射線医学

教授

大友 邦

准教授

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

助教

小松秀平、稲生信一、森 壘、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、准教授3、講師4、助教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、助教1)、医科学研究所附属病院放射線科(准教授1、講師1、助教1)、緩和ケア診療部(助教1)、コンピュータ画像診断学/予防医学(ハイメディック・GE横河メディカルシステム)(客員准教授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中央診療棟1階と中央診療棟2地下1階MRI室、放射線治療学分野は中央診療棟2地下3階治療外来と入院棟A9階南、核医学分野は中央診療棟地下1階で診療と臨床研究を行っている。なお、医局、研究室及び図書室は内科研究棟と東研究棟にある。

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。大部分は中央診療棟1階放射線診断部門と中央診療棟2地下1階MRI室で施行され、一部は手術室、救急部や2、3の診療科でも行われている。2007年度の実績は延べCT 29888件、MRI 10690件、血管造影 3375件である。近年、多列検出器型CT、3.0テスラMRIや多目的血管造影装置などが相次いで導入されており、最近の放射線部における撮影件数はいずれの検査も増加傾向にある。

2) 放射線治療：ライナック3台、イリジウム小線源治療装置、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。2007

年度ライナックによる外照射は 17275 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 186 件、14 件、ガンマナイフは 165 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、腎動態、肺血流、甲状腺、唾液腺、心交感神経シンチグラフィ、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。2007 年度実績は核医学検査全体で 4410 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、2007 年度 FDG-PET 検査は 1833 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、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、2007 年度に当科で研修した初期研修医はのべ 80 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 64 列)を配列した multidetector CT の導入により、

3次元画像の臨床的有用性の評価が急務となっている。新たな3次元画像作成法の開発にも精力的に取り組み、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) Aoki S, Masutani Y, Abe O. Magnetic resonance diffusion tractography in the brain--its application and limitation. Brain Nerve 59: 467-76, 2007

- (2) Byrnes V, Shi H, Kiryu S, Rofsky NM, Afdhal NH. The clinical outcome of small (<20 mm) arterially enhancing nodules on MRI in the cirrhotic liver. *Am J Gastroenterol* 102: 1654-9, 2007
- (3) Hashimoto M, Kokudo N, Imamura H, Akahane M, Makuuchi M. Demonstration of the common hepatic artery coursing in the lesser omentum by three-dimensional computed tomography. *Surgery* 141: 121-3, 2007
- (4) Hori M, Ishigame K, Aoki S, Kumagai H, Araki T. Diffusion tensor imaging and 3D tractography of the cervical spinal cord using the ECG-gated line-scan technique. A feasibility study. *The Neuroradiology Journal* 20: 574-9, 2007
- (5) Inoue Y, Izawa K, Yoshikawa K, Yamada H, Tojo A, Ohtomo K. In vivo fluorescence imaging of the reticuloendothelial system using quantum dots in combination with bioluminescent tumour monitoring. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 2048-56, 2007
- (6) 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. *Exp Hematol* 35: 407-15, 2007
- (7) Inoue Y, Yoshikawa K, Nomura Y, Izawa K, Shimada M, Tojo A, Ohtomo K. Gadobenate dimeglumine as a contrast agent for MRI of the mouse liver. *NMR Biomed* 20: 726-32, 2007
- (8) 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. *Am J Hosp Palliat Care* 24: 1-7, 2007
- (9) Kabasawa H, Masutani Y, Aoki S, Abe O, Masumoto T, Hayashi N, Ohtomo K. 3T PROPELLER diffusion tensor fiber tractography: a feasibility study for cranial nerve fiber tracking. *Radiat Med* 25: 462-6, 2007
- (10) Kako S, Izutsu K, Ota Y, Minatani Y, Sugaya M, Momose T, Momose K, Ohtomo K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Kurokawa M. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol* 18: 1685-90, 2007
- (11) 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. *J Neurosurg* 106: 90-8, 2007
- (12) Kiryu S, Sundaram T, Kubo S, Ohtomo K, Asakura T, Gee J, Hatabu H, Takahashi M. MRI assessment of lung parenchymal motion in normal mice and transgenic mice with sickle cell disease. *J Magn Reson Imaging* 27: 49-56, 2007
- (13) Koyama M, Yagishita A, Nakata Y, Hayashi M, Bandoh M, Mizutani T. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology* 49: 905-12, 2007
- (14) Kunitatsu A, Itoh D, Nakata Y, Kunitatsu N, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Yoshida M, Minami M, Ohtomo K. Utilization of diffusion tensor tractography in combination with spatial normalization to assess involvement of the corticospinal tract in capsular/pericapsular stroke: feasibility and clinical implications. *J Magn Reson Imaging* 26: 1399-404, 2007
- (15) 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, Uchimarui 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: 53-8, 2007
- (16) Maeda E, Akahane M, Watadani T, Yoshioka N, Goto A, Sugawara Y, Makuuchi M, Ohtomo K. Isolated hepatic hemangiomas in adults: report of two cases and review of the literature. *Eur J Radiol extra* 61: 9-14, 2007
- (17) Maruyama K, Kamada K, Shin M, Itoh D, Masutani Y, Ino K, Tago M, Saito N. Optic radiation tractography integrated into simulated treatment planning for Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 107: 721-6, 2007
- (18) 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: 453-9, 2007
- (19) Mori H, Yagishita A, Takeda T, Mizutani T. Symmetric temporal abnormalities on MR imaging in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1511-6, 2007
- (20) Mori H, Aoki S, Ohtomo K. The "morning glory sign" may lead to false impression according to slice angle. *Magn Reson Med Sci* 6: 183-5, 2007
- (21) Nakagawa K, Yoda K, Masutani Y, Sasaki K, Ohtomo K. A rod matrix compensator for small-field intensity modulated radiation therapy: a preliminary phantom study. *IEEE Trans Biomed Eng* 54: 943-6, 2007
- (22) 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. *Radiat Prot Dosimetry* 123: 254-6, 2007
- (23) 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). *Jpn J Clin Oncol* 37: 38-43, 2007
- (24) Nojo T, Takao H, Makita K, Miyata R, Kohyama J. Diffusion-weighted magnetic resonance images and blood perfusion of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *J Pediatr Neurol* 5: 243-5, 2007
- (25) Ohmoto-Sekine Y, Suzuki J, Shimamoto R, Yamazaki T, Tsuji T, Nagai R, Ohtomo K. Gender-specific clinical characteristics of deep Q waves in hypertrophic cardiomyopathy. *Gen Med* 4: 274-83, 2007
- (26) Sakurai Y, Onuma Y, Nakazawa G, Ugawa Y, Momose T, Tsuji S, Mannen T. Parietal dysgraphia: characterization of abnormal writing stroke sequences, character formation and character recall. *Behav Neurol* 18: 99-114, 2007
- (27) Sato N, Yagishita A, Oba H, Miki Y, Nakata Y, Yamashita F, Nemoto K, Sugai K, Sasaki M. Hemimegalencephaly: a study of abnormalities occurring outside the involved hemisphere. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 678-82, 2007
- (28) Shimamoto R, Suzuki J, Yamazaki T, Tsuji T, Ohmoto Y, Morita T, Yamashita H, Honye J, Nagai R, Akahane M, Ohtomo K. A new method for measuring coronary artery diameters with CT spatial profile curves. *Radiography* 13: 44-50, 2007
- (29) Takahashi M, Kubo S, Kiryu S, Gee J, Hatabu H. MR microscopy of the lung in small rodents. *Eur J Radiol* 64: 367-74, 2007
- (30) Takao H, Nojo T, Ohtomo K. Evaluation of an automated system for temporal subtraction of thin-section thoracic CT. *Br J Radiol* 80: 85-9, 2007
- (31) Takao H, Doi I, Watanabe T. Superselective

- transcatheter arterial chemoembolisation of an unresectable hepatocellular carcinoma using three-dimensional rotational angiography. *Br J Radiol* 80: 85-7, 2007
- (32) Takao H, Makita K, Doi I, Watanabe T. Mycotic pulmonary artery aneurysm diagnosed 18 years after bacterial endocarditis. *Clin Imaging* 31: 131-3, 2007
- (33) Takao H, Nojo T. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: decision and cost-effectiveness analysis. *Radiology* 244: 755-66, 2007
- (34) 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: 442-7, 2007
- (35) Tsujino T, Kogure H, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Akahane M, Sano K, Makuuchi M. A huge intra-abdominal mass in a young man. *Gut* 56: 1372, 2007
- (36) Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Iwanami A, Hirayasu Y, Nakamura M, Furukawa S, Rogers MA, Tanno Y, Aoki S, Kato N, Kasai K. Reduced planum temporale volume and delusional behaviour in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257: 318-24, 2007
- (37) 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. *J Gastroenterol Hepatol* 22: 523-7, 2007
- (38) Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Koyanagi H, Tago M, Igaki H, Shiraishi K, Sasano N, Ohtomo K. Exceptionally high incidence of symptomatic grade2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors. *Radiat Oncol* 2: 21, 2007
- (39) 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. *Ann Neurol* 61: 37-46, 2007
- (40) Yamazaki T, Suzuki J, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto-Sekine Y, Ohtomo K, Nagai R. A new therapeutic strategy for hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy in humans. *Int Heart J* 48: 715-24, 2007

システム生理学

教授

安藤 讓二

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 (Microrvasc 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、アドレノメデュリンの 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)。また、cyclic strain 刺激がマウスの ES 細胞を平滑筋細胞へ分化誘導し、その効果に血小板由来内皮増殖因子受容体のリガンド非依存性の燐酸化が関わっていることを明らかにした (J Appl Physiol 2008)。

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、流れて誘発される 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)。最近開発したシリコンチューブ型流れ負荷装置による検討で内皮遺伝子の応答が shear stress と cyclic strain の同時負荷と各々の単独負荷では異なることを観察した (J Biotechnol 2008)。

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)。P2X4 遺伝子の欠損マウスを作製したところ、このマウスの内皮細胞では shear stress による Ca^{2+} 流入反応が起こらず NO 産生が抑制されていた。このため血流増加による血管拡張反応が障害され血圧が上昇していた。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)。最近、shear stress による内因性 ATP の放出反応に細胞膜カベオラ・ラフトに存在する FoF1ATP 合成酵素が関わっていることが判明した (Am J Physiol 2007)。

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) Shimizu N, Yamamoto K, Obi S, Kumagaya S, Masumura T, Shimano Y, Naruse K, Yamashita JK, Igarashi T, and Ando J. Cyclic strain induces mouse embryonic stem cell differentiation into vascular smooth muscle cells by activating PDGF receptor β . J Appl Physiol 2008; 104:766-772.
- (2) Tsuda T, Toyomitsu E, Komatsu T, Masuda T, Kunifusa E, Nasu-Tada K, Koizumi S, Yamamoto K, Ando J, and Inoue K. Fibronectin/integrin system is involved in P2X4 receptor upregulation in the spinal cord and neuropathic pain after nerve injury. Glia 2008; 56:579-585.
- (3) Toda M, Yamamoto K, Shimizu N, Obi S, Kumagaya S, Igarashi T, Kamiya A, and Ando J. Differential gene responses in endothelial cells exposed to a combination of shear stress and cyclic stretch. J Biothechnol 2008; 133:239-244.
- (4) Yamamoto K, Shimizu N, Obi S, Kumagaya S, Taketani Y, Kamiya A, and Ando J. Involvement of cell surface ATP synthase in flow-induced ATP release by vascular endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 293:H1646-H1653.
- (5) Koshiha N, Ando J, Chen X, and Hisada T. Multiphysics simulation of blood flow and LDL transport in a porohyperelastic arterial wall model. J Biomech Eng 2007; 129:374-385.
- (6) Hayashida K, Kanda K, Yaku H, Ando J, Nakayama Y. Development of an in vivo tissue-engineered, autologous heart valve (9th biovalve): Preparation of a prototype model. J Throac Cardiovasc Surg 2007; 134:152-159.
- (7) 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.
- (8) Ichioka S, Ando T, Shibata M, Sekiya N, Nakatsuka T. Oxygen consumption of keloids and hypertrophic scars. Ann Plast Surg 2007; 60: 194-197.
- (9) Shibata M, Ohura N, Sekiya N, Ichioka S, Yamakoshi T, Yamakoshi K, Kamiya A. Compact capillaroscopy for human skin using CCD video-probe. Microvascular Reviews and Communications 2007; 1: 4-7.
- (10) Nakagami G, Sanada H, Matsui N, Kitagawa A, Yokogawa H, Sekiya N, Ichioka S, Sugama J, Shibata M. Effect of vibration on skin blood flow in an in vivo microcirculatory model. BioScience Trends 2007; 1: 161-166.
- (11) Ichioka S, Sekiya N, Shibata M, Nakatsuka T. Alpha V beta 3 ($\alpha v \beta 3$) integrin inhibition reduces leukocyte-endothelium interaction in a pressure-induced reperfusion model. Wound Rep Reg 2007; 15: 572-576.
- (12) Nakatsuka H, Sokabe T, Yamamoto K, Sato Y, Hatakeyama K, Kamiya A, Ando J. Shear stress induces hepatocyte PAI-1 gene expression thorough cooperative Sp1/Ets-1 activation of transcription. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 291: G26-G34.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) 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.

生体機能制御学

准教授

阿部裕輔

講師

磯山 隆

ホームページ <http://www.bme.gr.jp/>

沿革と組織の概要

1963年、東京大学医学部内に我が国で最初の医工学研究機関として医用電子研究施設が設立された。翌1964年、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3、PD研究員1、客員研究員15、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および大学院情報理工学系研究科システム情報学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再生医療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ME機器の原理、および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いる。当教室は、先端的ME診断治療技術の研究開発に関する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おう。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、毎週木曜日午後 4 時より行われるミーティング（ゼミ）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、人工臓器（人工心臓、補助循環、人工肺、人工弁、ハイブリッド人工臓器、バイオ人工臓器、他）の研究開発をメインテーマとしている。ME 診断治療技術は、科学技術の進歩に伴い常に進歩しなければならない重要な技術であり、特に近年は、コンピュータ技術の画期的な進歩により急速に発展している分野である。

人工臓器研究の中でも人工心臓の研究は、東京大学が世界のパイオニアとして 50 年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積極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小型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。最近のモデルでは、両心完全無拍動流の完全人工心臓を実現し、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 153 日の生存を達成しているが、この生存記録は、体内埋込式完全人工心臓としては、我が国における最長生存記録となる。

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の変動する。 $1/R$ 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（完全人工心臓の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。

次世代型の人工心臓に関しては、一昨年より螺旋流ポンプという新しい血液ポンプの研究開発を行っている。この血液ポンプと波動型完全人工心臓のノウハウと技術および生体組織とのハイブリッドパーツを用いて、血栓形成や感染の心配が無く、かつ心臓移植の治療成績を超える完全人工心臓を 2016 年に実用化することを目標に研究開発を行っている。

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用ハイブリッド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ッフールドを固定した CMOS カメラを皮下に埋め込み、スカッフ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ッフ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や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。この領域は、近年、ニューロエンジニアリングとして注目を集めており、今後の発展が期待されている。

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) 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
- (2) Mitsumune N, Saito I, Mochizuki S, Abe Y, Isoyama T, Nakagawa H, Ono T, Kouno A, Sugino A, Chinzei T: Fundamental study to develop a fiber-optic gap sensor for a rotary undulation pump. *J Artif Organs*, 10:231-235, 2007
- (3) 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
- (4) Okamoto E, Nakamura M, Akasaka Y, Inoue Y, Abe Y, Chinzei T, Saito I, Isoyama T, Mochizuki S, Imachi K, Mitamura Y: Analysis of heat generation of lithium ion rechargeable batteries used in implantable battery systems for driving Undulation Pump Ventricular Assist Device. *Artif Organs*, 31:538-541, 2007
- (5) Fukayama O, Taniguchi N, Saito S, Suzuki T, Mabuchi K: Control of a Vehicle-formed BMI system for Rats by Neural Signals Recorded in the Motor Cortex. Proc of the 3rd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 394-397, 2007
- (6) Taniguchi N, Suzuki T, Mabuchi K: Biocompatibility of wire electrodes improved by MPC polymer coating. Proc of the 3rd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 122-125, 2007
- (7) Vasku J, Wotke J, Dobsak P, Baba A, Rejthar A, Kuchtickova S, Imachi K, Abe Y, Saito I, Isoyama T, Nitta S, Yambe T: Acute and chronic consequences of non-pulsatile blood flow pattern in long-term total artificial heart. *Pathophysiology*, 14:87-95, 2007

神経病理学

教授

岩坪 威

沿革と組織の概要

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

教育

当教室では、医学科3年生の病理学総論の一部を分担するとともに、修士課程の神経病理学講義、フリークォーター、大学院講義などを担当している。また兼務先の薬学系において病理学の講義・実習を行っている。

研究

1. アルツハイマー脳における β アミロイド蓄積

機構に関する研究

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

2. 家族性アルツハイマー病病因遺伝子プレセニリンに関する研究

アルツハイマー病の一部は、常染色体優性遺伝を示す家族性アルツハイマー病(FAD)として初

老期に発症する。FAD の病因遺伝子が追求された結果、9回膜貫通型蛋白をコードするプレセニリン遺伝子の点突然変異が、多くのAD家系の原因であることが明らかになった。当研究室では、FAD変異を有するプレセニリンがAPPの γ -cleavageに影響を与え、蓄積性の高いA β 42の産生を亢進させることを明らかにし、アルツハイマー病発症におけるA β 、ことにA β 42の重要性を示すとともに、プレセニリンとAPP、 γ -secretaseの関連を指摘した。 γ -cleavageの遂行に関わる機能型プレセニリンは、他の必須結合蛋白とともに高分子量の複合体を形成する。ショウジョウバエS2細胞にRNAi法を応用することにより、APH-1蛋白が γ セクレターゼ複合体の安定化因子、PEN-2蛋白が活性化因子であることを解明、in vitroにおける γ -secretaseアッセイ系を本邦ではじめて樹立し、天然物合成化学教室、創薬理論科学教室との共同研究による、新規 γ -secretase阻害剤のスクリーニングに応用している。また阻害剤をプローブとしたケミカルバイオロジー的アプローチにより γ -secretase阻害剤作用機序の解明を試みている。最近システムスキャン法や単粒子電子顕微鏡解析により、 γ -secretaseの構造活性相関の解析に注力している。

3. アルツハイマー脳アミロイド非 β 蛋白成分CLACに関する研究

老人斑アミロイドの主成分はA β であるが、他にもいくつかの蛋白性構成成分が同定されており、アミロイド線維の形成やアルツハイマー病発症への関与が考えられている。アルツハイマー脳アミロイドを抗原として作製したモノクローナル抗体を手掛かりに、老人斑アミロイドを構成する50/100 kDa蛋白を分離し、構造を解析したところ、細胞外部分に反復するコラーゲン様配列を持つ新規の一回膜貫通型蛋白の細胞外部分からなることを見出し、CLAC (collagenous

Alzheimer amyloid plaque component)ならびにCLAC precursor (CLAC-P)と命名した。CLACがアミロイド形成過程の"elongation"過程を抑制することをin vitroで実証するとともに、CLAC-Pの膜結合型コラーゲンとしての生理機能について研究を進めている。最近ではCLAC-Pトランスジェニックマウスの作出に成功し、APPトランスジェニックマウスと交配することにより、in vivoでCLACがアミロイド蓄積のコンパクト化を促進することを実証した。

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

Lewy小体はパーキンソン病、ならびにアルツハイマー病について頻度の高い変性型痴呆症であるLewy小体型痴呆症(DLB)の変性神経細胞に形成される封入体であり、これらの疾患における神経変性の鍵を握る構造と考えられている。当研究室ではDLB脳からLewy小体を単離精製する方法を世界に先駆けて確立し、精製Lewy小体を抗原としてモノクローナル抗体を作製することにより、その主要構成成分として α -synucleinを同定した。 α -synucleinは優性遺伝型家族性パーキンソン病の病因遺伝子であることが同時期に解明され、現在 α -synucleinの異常蓄積は孤発例を含むパーキンソン病、DLBの細胞変性に広く重要な役割を果たすものと認識されている。DLB脳に蓄積した α -synucleinを精製分離し、蛋白化学的に解析するという病理生化学的アプローチにより、蓄積 α -synucleinは特定のセリン残基において高度のリン酸化を受けていることを明らかにした。この発見は、アルツハイマー病におけるタウに続いて、パーキンソン病とその類縁疾患においても蛋白質過剰リン酸化が神経変性に重要な役割を果たしていることを実証するものである。また線虫などの無脊椎動物を用いた α

-synuclein 過剰発現による神経細胞変性トランスジェニック動物モデルの作出を進め、変異型 α -synuclein の発現やリン酸化による神経細胞機能障害の発症を示すとともに、遺伝学的な増悪・改善因子の探索に着手している。また新規の家族性パーキンソン病病因遺伝子 LRRK2 の機能解析にも着手し、最近 LRRK2 活性に GTP 結合が必要であることを実証、その病原性基質蛋白の同定を目標としている。

出版物等

- (1) Ito G, Okai T, Fujino G, Takeda K, Ichijo H, Katada T, Iwatsubo T: GTP binding is essential to the protein kinase activity of LRRK2, a causative gene product for familial Parkinson's disease. *Biochemistry* 46:1380-1388, 2007
- (2) Hori Y, Hashimoto T, Wakutani Y, Urakami K, Nakashima K, Condron MM, Tsubuki S, Saido TC, Teplow DB, Iwatsubo T: The Tottori (D7N) and English (H6R) familial Alzheimer's disease mutations accelerate A β fibril formation without increasing protofibril formation. *J Biol Chem* 282:4916-4923, 2007
- (3) Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM-Y, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK, for the DLB/PDD working Group: DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and Biomarkers. *Neurology* 68:812-819, 2007
- (4) Isoo N, Sato C, Miyashita H, Shinohara M, Takasugi N, Morohashi Y, Tsuji S, Tomita T, Iwatsubo T: A β 42 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
- (5) Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 66:354-362, 2007
- (6) Haleem K, Lippa CF, Wong M, Abdelhak T, Smith TW, Kowa H, Iwatsubo T: Space-occupying plaques in PS-1 C410Y Alzheimer's disease contain synaptic-terminal specific proteins. *American Journal of Alzheimer's Disease* 22:137-144, 2007
- (7) Wakamatsu M, Ishii A, Ukai Y, Sakagami J, Iwata S, Ono M, Matsumoto K, Nakamura A, Tada N, Kobayashi K, Iwatsubo T, Yoshimoto M: Accumulation of phosphorylated α -synuclein in dopaminergic neurons of transgenic mice that express human α -synuclein. *J Neurosci Res* 85:1819-1825, 2007
- (8) Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, Minegishi M, Marui W, Togo T, Katsuse O, Kosaka K, Kato M, Iwatsubo T, Arai H: Correlation in Lewy pathology between the claustrum and visual areas in brains of dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 415:219-224, 2007
- (9) Kan T, Kita Y, Morohashi Y, Tominari Y, Hosoda S, Tomita T, Natsugari H, Iwatsubo T, Fukuyama T: Convenient synthesis of photoaffinity probes and evaluation of their labeling abilities. *Org Lett* 9:2055-2058, 2007
- (10) Fuwa H, Takahashi Y, Konno Y,

- Watanabe N, Miyashita H, Sasaki M, Natsugari H, Kan T, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T: Divergent synthesis of multifunctional molecular probes to elucidate the enzyme specificity of dipeptidic γ -secretase inhibitors. *ACS Chemical Biology* 2:408-418, 2007
- (11) Kato M, Kinoshita H, Enokita M, Hori Y, Hashimoto T, Iwatsubo T, Toyooka T: Analytical method for β -amyloid fibrils using CE-laser induced fluorescence and its application to screening for inhibitors of β -amyloid protein aggregation. *Anal Chem* 79:4887-4891, 2007
- (12) Ishii A, Nonaka T, Taniguchi S, Saito T, Arai T, Mann D, Iwatsubo T, Hisanaga S-i, Goedert M, Hasegawa M: Casein kinase 2 is the major enzyme in brain that phosphorylates Ser129 of human α -synuclein: Implication for α -synucleinopathies. *FEBS letters* 581:4711-4717, 2007
- (13) Sasakawa H, Sakata E, Yamaguchi Y, Masuda M, Mori T, Kurimoto E, Iguchi R, Hisanaga S-i, Iwatsubo T, Hasegawa M, Kato K: 920 MHz ultra-high field NMR studies of antibody binding and site-specific phosphorylation of α -synuclein. *Biochem Biophys Res Comm* 363:795-799, 2007
- (14) Kaneko H, Kakita A, Kasuga K, Nozaki H, Ishikawa A, Miyashita A, Kuwano R, Ito G, Iwatsubo T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Sisodia SS, Ikeuchi T: Enhanced accumulation of phosphorylated α -synuclein and elevated A β 42/40 ratio caused by expression of the presenilin-1 Δ T440 mutant associated with familial Lewy body disease and variant Alzheimer disease. *J Neurosci* 27:13092-13, 2007

神経生化学

准教授（教室主任）

尾藤晴彦

助教

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～平成20年3月まで、21世紀COE「脳神経医学の融合的研究拠点」の事業をも担当した。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3、大学院生6（医学博士課程3、医科学修士課程3）、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へと核からシナプスへのシグナリングに関する研究、

2) 神経回路形成・シナプス形成を制御する分子機構に関する研究、

3) 神経活動依存的アクチン細胞骨格制御・調節機構に関する研究

を中心に研究活動を推進している。

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

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

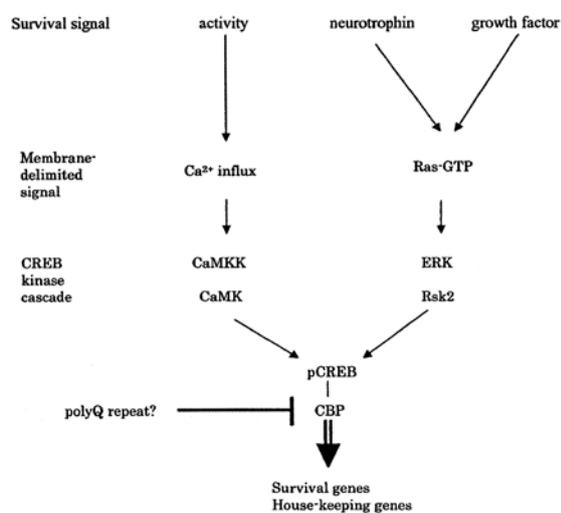


図 1 : CaMK シグナルの神経生存における役割の模式図

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 Ca²⁺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していることが近年明らかになってきている。

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

一方、われわれは、形態的に最も単純な神経細胞である小脳顆粒細胞に着目して、まず極性が生じ、2本の軸索がまず伸展し始め、その後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。

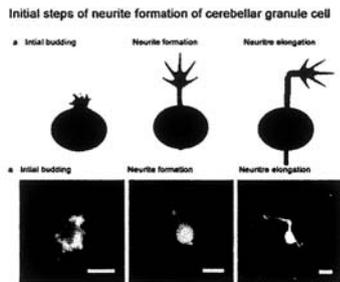


図2：小脳顆粒細胞の突起進展機構

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)。

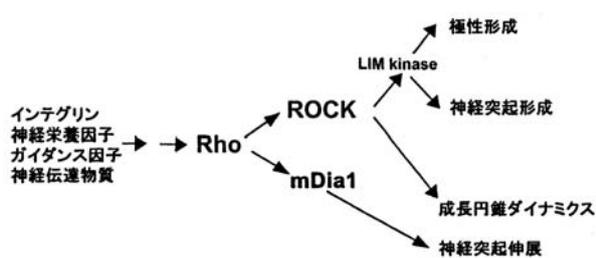


図3：ROCKとmDia1の協調による突起伸展

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)。

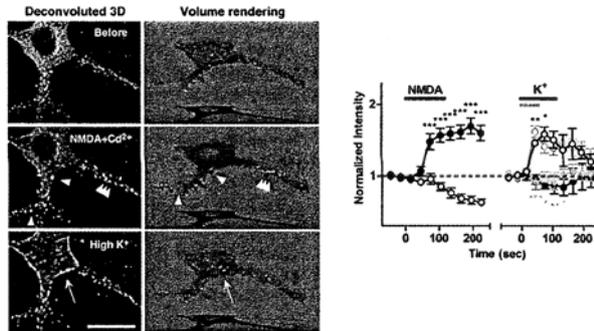


図4：NMDA 刺激依存的アクチン集積のスパインへの誘導の可視化

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空間的ダイナミクスが高次脳機能に大きく寄与している可能性を強く裏付けるものである。

我々は、現在 CaMK ファミリーの中のいくつかの分子種が、カルシウム流入の下流で神経アクチン骨格制御に関与しているという可能性を追求している。特に注目すべきは、膜挿入型の CaM キナーゼである CLICK-III/CaMKI γ である。

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

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

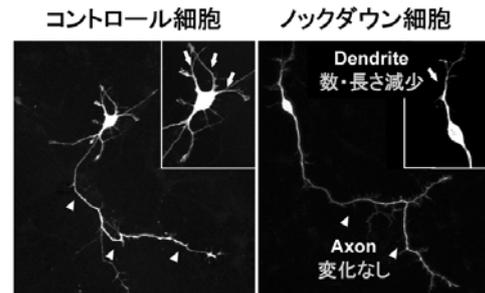
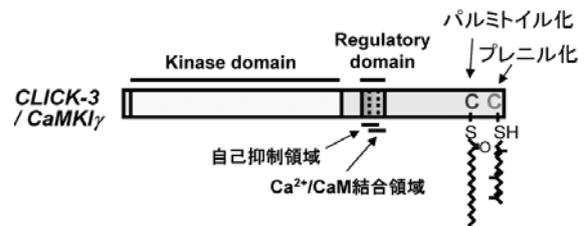


図5：CLICK-III ノックダウン細胞で観察される樹状突起形成異常

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

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

(2007年4月～2008年3月)

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) Fuse T, Ohmae S, Takemoto-Kimura S, Bito H. DCLK1. **AfCS/Nature Molecule Pages**, doi:10.1038/mp.a003011.01, 2007.
- (4) Bito H, Takemoto-Kimura S, Okuno H. Activity-dependent gene regulation: How do synapses talk to the nucleus and fine-tune neuronal outputs? in “Molecular Pain“ (M. Zhuo ed. Springer), 2007.
- (5) 尾藤晴彦、野中美応、布施俊光、藤井哉、竹本-木村さやか、奥野浩行：シナプス機能と PSD 構築を制御する分子機構。蛋白質核酸酵素 53: 418-423, 2008
- (6) 奥野浩行、藤井哉、尾藤晴彦：情報素子としてのシナプス-構造・機能ならびに新たな疾患制御標的としての意義。 p220-233, in ナノメディシン 宇理須恒雄 編、オーム社、東京 (2008).

認知・言語神経科学

准教授

坂井克之

助教

森島陽介

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、認知行動科学部門とともに、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

大学院教育として「脳科学入門」を担当している。また人文社会学研究科・文学部心理学科特殊講義冬学期「画像脳科学」を担当している。

研究

私たちの知覚、行動、感情、言語、思考、知能、社会性、そして意識はどのようにして実現されているのか。認知神経科学はこのようなとらえどころのない心理現象のメカニズムを脳という物質現象から明らかにする学問である。どのような深い思考であれ、身を焦がすような感情であれ、脳という物質の中では神経細胞がパチパチ発火しているに過ぎない、これは異論がないところである。ではこのパチパチがいかに我々のところを成立させているのか。最も身近でありながら我々の理解を阻んできたこの脳のメカニズムをより深くかつ統合的に理解するために、さまざまな形の学際的研究を進めていく必要がある。このため当教室では様々なバックグラウンドをもった人

間に参加して研究を行っている。

当研究室の方針としては特定の研究テーマに特化することはせず、ヒトの脳と認知において重要な問題であればできるだけ広い範囲の領域を研究対象にしていこうと考えている。現在、選択的注意、行動切り替え、視覚認知などをテーマとした研究を行っている。実際のところは、どのような心理現象に着目するかよりも、脳における情報処理のアルゴリズムを明らかにすることに主眼をおいている。

方法論としては主に正常人を対象として機能的MRI、脳波、経頭蓋磁気刺激など多角的な手法で脳が働くメカニズムを明らかにしようとしている。自分の知りたい現象のメカニズムを明らかにするために最も有効な方法論を用いるべきであって、方法論によってテーマが規定されるべきではないと考える。とくに脳領域間の信号/情報伝達にもとづくシステムレベルでの相互作用、ひいては脳領域間の活動の因果関係の解析、そして局所脳領域における情報表現の解析が現在の中心的なテーマとなっている。

出版物等

- (1) Rowe JB, Sakai K, Lund TE, Ramsay T, Christensen MS, Baare WFC, Paulson OB, and Passingham RE. Is the prefrontal cortex necessary for establishing cognitive sets?, *J Neurosci.* 2007;27:13303-10.
- (2) Haynes JD, Sakai K, Rees G, Gilbert S,

Frith C, Passingham RE. Reading hidden intentions in the human brain, *Curr Biol.* 2007;17: 323-8.

精神医学

准教授

中安信夫、金生由紀子（こころの発達診療部）

講師

笠井清澄、柴山雅俊、渡辺 慶一郎（こころの発達診療部）

助教

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、西田拓司、仲神龍一、西山潤

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： 2007年4月から2008年3月までのデータによると、新来患者数は計1035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43446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。2007年4月から2008年3月までに約300件施行しており、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年度の特別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) Kawakubo Y, Kamio S, Nose T, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N, Rogers MA, Kasai K. Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 152(2-3): 261-265, 2007.

- (2) Kawakubo Y, Kasai K, Okazaki S, Hosokawa M, Watanabe K, Kuwabara H, Ishijima M, Yamasue H, Iwanami A, Kato N, Maekawa H. Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. *Clinical Neurophysiology*, 118:1464-1471, 2007.
- (3) Hideyuki Inoue, Hidenori Yamasue, Mamoru Tochigi, Motomu Suga, Yoshimi, Iwayama, Osamu Abe, Haruyasu Yamada, Rogers Mark, Shigeki Aoki, Nobumasa Kato, Tadafumi Kato, Tsukasa Sasaki, Kiyoto Kasai, Takeo, Yoshikawa: Functional (GT)N Polymorphisms in the Promoter Region of N-Methyl-D-Aspartate Receptor 2A Subunit (GRIN2A) Gene Affects Hippocampal and Amygdala Volume in Humans, *Biol Psychiatry*. 61 (8 Suppl):156S, Apr 15, 2007
- (4) Minato T, Tochigi M*, Kato N, Sasaiki T: Association study between the cholecystokinin A (CCK-A) receptor gene and schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet* 17, 117-119. 2007.
- (5) Ohtani T, Sasaki T, Kadomoto I, Kato N, Yoshinaga C: Birth months and vulnerability to juvenile delinquency. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, in press.
- (6) 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.
- (7) Tochigi M, Suzuki K, Kato C, Otowa T, Hibino H, Umekage T, Kato N, Sasaki T: Association study of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase genes with smoking behavior. *Pharmacogenet Genomics*, in press.
- (8) Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, Komori A, Sasaki T, Kato N, Kato T: Methylation status of the reelin promoter region in the brain of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, in press.
- (9) Yamasaki S, Arakawa H, Tanno Y, Furukawa S: Preliminary analysis of the causal relationship between delusional ideations and stress coping skills. *Communicating Skills of Intention*, in press
- (10) Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Iwanami A, Hirayasu Y, Nakamura M, Furukawa S, Rogers MA, Tanno Y, Aoki S, Kato N, Kasai K: Reduced planum temporale volume and delusional behavior in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, in press.
- (11) Yamasue H, Abe O, Kasai K, Suga M, Iwanami A, Yamada H, Tochigi M, Ohtani T, Rogers M, Sasaki T, Aoki S, Kato T, Kato N: Human brain structural change related to acute single exposure to sarin. *Ann Neurol* 61, 37-46. 2007.
- (12) Yamase H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, Tochigi M, Rogers M, Aoki S, Kato N, Kasai K: Gender-Common and -Specific neuroanatomical basis of human anxiety-related personality traits. *Cereb Cortex*, in press.
- (13) Zhang X, Tochigi M, Ohashi J, Maeda K, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Tokunaga K, Sawa A, Sasaki T: Association study of the DISC1/TRAX locus with schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res*, in press
- (14) 大溪俊幸、加藤進昌：PTSDと忘却出来ない記憶。 *Brain Medical* 19(2):79-83, 2007.
- (15) 貝谷久宣、井上顕、横山知加、土田英人、山中学、梅景正、栃木衛：耳鼻咽喉科が知っておきたい疾患の知識 パニック障害。

JOHNS 23, 541-544, 2007.

- (16) 武井邦夫、山末英典、笠井清登：認知機能障害の病態機序・画像診断・神経生理検査からの評価. 臨床精神薬理 10 : 1161-1167, 2007.
- (17) 中安信夫：第Ⅱ部第4章 対象化の障害という視点—症候は時には穿って診るものである. 連載：体験を聴き、症候を読む（第10,11回）. 精神科治療学 22:99-103, 231-236, 2007.
- (18) 中安信夫：第Ⅱ部第5章 自己保存本能の果たす役割—症候は「自己保存の危機」によっても形作られる. 連載：体験を聴き、症候を読む（第12回）. 精神科治療学 22:347-354, 2007.
- (19) 中安信夫：第Ⅱ部第6章 逆ジャクソニズムという考え方—症候は騙されて作られる. 連載：体験を聴き、症候を読む（第13,14回）. 精神科治療学 22:467-473, 599-606, 2007.
- (20) 中安信夫：終論 方法としての精神症候学. 連載：体験を聴き、症候を読む（第15回）. 精神科治療学 22:733-738, 2007.
- (21) 中安信夫, 関由賀子, 針間博彦：初期統合失調症は近年になって出現してきた新しい病態か?. MARTA 5 (1) : 14-21, 2007.
- (22) 中安信夫：統合失調症. ドクターサロン vol.51, no.8, p.34-39, 2007.

神経内科学

教授

辻 省次

准教授

郭 伸

講師

後藤 順、清水 潤

助教

寺尾安生、山本知孝、市川弥生子、花島律子、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、研究の推進した。

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、genome-wide association study に基づく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、市川弥生子、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、石浦浩之、井原涼子)

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、日出山拓人、山下雄也、潘衛東、栗林香)

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。(寺尾安生, 花島律子, 岡部慎吾, 寺田さとみ, 弓削田晃弘, 濱田雅, 松本英之, 古林俊晃, 東原真奈, 代田悠一郎)

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 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, 久保田暁、鷺島通子, 時村直子, 益子留美子)

出版物等

- (1) Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Arai N, Furubayashi T, Inomata-Terada S, Yugeta A, Matsumoto H, Shirota Y, Ugawa Y. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 118: 2672-82, 2007.
- (2) Hara, K, Shiga, A, Nozaki, H, Mitsui, J, Takahashi, Y, Ishiguro, H, Yomono, H, Kurisaki, H, Gotom J, Ikeuchi, T, Tsuji, S, Nishizawa, M, and Onodera, O. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families. *Ann Neurol* 62: 544-544, 2007
- (3) 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
- (4) Isoo, N, Sato, C, Miyashita, H, Shinohara, M, Takasugi, N, Morohashi, Y, Tsuji, S, Tomita, T, and Iwatsubo, T. A β 42 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.* 282:12388-96, 2007
- (5) Kaneko N, Muratake T, Kuwabara H, Kurosaki, T., Takei, M., Ohtsuki, T., Arinami, T., Tsuji, S., Someya, T. Autosomal linkage analysis of a Japanese single multiplex schizophrenia pedigree reveals two candidate loci on chromosomes 4q and 3q. *Am J Med Genet Part B-Neuropsych Genet* 144B: 735-742, 2007
- (6) Martins, S, Calafell, F, Gaspar, C, Wong, VCN, Silveira, I, Nicholson, GA, Brunt, ER, Tranebjaerg, L, Stevanin, G, Hsieh, M,

- Soong, B, Loureiro, L, Du`rr, A, Tsuji, S, Watanabe, M, Jardim, LB, Giunti, P, Riess, O, Ranum, LPW, Brice, A, Rouleau, GA, Coutinho, P, Amorim, A, Sequeiros, J. Asian Origin for the Worldwide-Spread Mutational Event in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol.* 64:1502-8, 2007.
- (7) 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.* 22:728-31, 2007
- (8) Pan W, Ohashi K, Yamamoto Y, Kwak S: Power-law temporal autocorrelation of activity reflects severity of parkinsonism. *Mov Disord* 22:1308 -1313, 2007.
- (9) Sakurai Y, Onuma Y, Nakazawa G, Ugawa Y, Momose T, Tsuji S, Mannen T Parietal dysgraphia: characterization of abnormal writing stroke sequences, character formation and character recall. *Behav Neurol* 18: 99-114, 2007
- (10) Sakurai Y, Terao Y, Ichikawa Y, Ohtsu H, Momose T, Tsuji S, Mannen T Pure alexia for kana. Characterization of alexia with lesions of the inferior occipital cortex. *J. Neurol. Sci.* 268:48-59, 2007
- (11) 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.* 130:2302-9, 2007
- (12) Takahashi, T., Tada, M., Igarashi, S., Koyama, A., Date, H., Yokoseki, A., Shiga, A., Yoshida, Y., Tsuji, S., Nishizawa, M., Onodera, O. Aprataxin, causative gene product for EAOH/AOA1, repairs DNA single-strand breaks with damaged 3'-phosphate and 3'-phosphoglycolate ends. *Nucleic Acids Res* 35: 3797-809, 2007
- (13) 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* 126: 792-6, 2007
- (14) 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 Author(s): Source: *J. Neurol.* 254 : 442-447 APR 2007
- (15) Arai, N, Kishino, A, Takahashi, Y, Morita, D, Nakamura, K, Yokoyama, T, Watanabe, T, Ida, M., Goto, J, Tsuji, S. Familial cases presenting very early onset autosomal dominant Alzheimer's disease with I143T in presenilin-1 gene: Implication for genotype-phenotype correlation. *Neurogenetics* 9:65-7, 2008
- (16) Abe Y, Miyashita M, Ito N, Shirai Y, Momose Y, Ichikawa Y, Tsuji S, Kazuma K Attitude of outpatients with neuromuscular diseases in Japan to pain and use of analgesics. *J Neurol Sci* 267:22-7, 2008
- (17) Hanajima R, Okabe S, Terao Y, Furubayashi T, Arai N, Inomata-Terada S, Hamada M, Yugeta A, Ugawa Y. Difference in intracortical inhibition of the motor cortex between cortical myoclonus and focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol.* 119: 1400-7, 2008.
- (18) Iwata NK, Aoki S, Okabe S, Arai N, Terao Y, Kwak S, Abe O, Kanazawa I, Tsuji S, Ugawa Y Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and

- brainstem stimulation. *Neurology* 70:528-32, 2008
- (19) Ishiura H, Morikawa M, Hamada M, Watanabe T, Kako S, Chiba S, Motokura T, Hangaishi A, Shibahara J, Akahane M, Goto J, Kwak S, Kurokawa M, Tsuji S. Lymphomatoid granulomatosis involving central nervous system successfully treated with rituximab alone. *Arch Neurol* 65:662-665, 2008
- (20) Kwak S, Hideyama T, Yamashita T: AMPA receptor-mediated neuronal death in motor neuron diseases. In: *Amino Acid Receptor Research*, Ed: Paley BF, Warfield TE, Nova Science Publishers Inc. NY. pp 293-310, 2008
- (21) Matsumoto, H, Ohminami, S, Goto, J, Tsuji, S. Progressive supranuclear palsy with wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia syndrome. *Arch Neurol* 65: 827-829, 2008
- (22) Nishimoto Y, Yamashita T, Hideyama T, Tsuji S, Suzuki N, Kwak S: Determination of editors of mRNAs with site-selective A-to-I editing positions, *Neurosci Res* 61:201-206, 2008
- (23) Takada K, Shimizu J, Kusunoki S. Apoptosis of primary sensory neurons in GD1-induced sensory ataxic neuropathy. *Exp. Neurol.* 2008; 209: 279-283
- (24) Flanagan JR, Terao Y, Johansson RS. Gaze behavior when reaching to remembered targets. *J Neurophysiol.* 2008 [Epub ahead of print]
- (25) Furubayashi T, Ushiyama A, Terao Y, Mizuno Y, Shirasawa K, Pongpaibool P, Simba AY, Kanako Wake K, Nishikawa M, Miyawaki K, Yasuda A, Uchiyama M, Kobayashi Yamashita H, Masuda H, Hirota S, Takahashi M, Okano T, Inomata-Terada S, Sokejima S, Maruyama E, Watanabe S, Taki M, Ohkubo C, Ugawa Y. Effects of short-term exposure to a W-CDMA mobile phone base station signal: Do they differ between women with mobile phone related symptoms and those without?. *Bioelectromagnetics* 2008 (in press)
- (26) Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 2008 [Epub ahead of print]
- (27) Kwak S, Nishimoto Y, Yamashita T: Newly identified ADAR2-mediated editing positions as a useful tool for ALS research. *RNA Biology* in press
- (28) Massie A, Cnops L, Smolders I, McCullumsmith R, Kwak S, Arckens L, Michotte Y: High-affinity Na⁺/K⁺-dependent glutamate transporter EAAT4 is expressed throughout the rat fore- and midbrain. *J comp Neurol* in press.
- (29) Pan W, Soma R, Kwak S, Yamamoto Y: Improvement of motor functions by noisy vestibular stimulation in central neuro-degenerative disorders. *J Neurol* in press.
- (30) Takahashi, Y, Seki, N, Ishiura, H, Mitsui, J, Matsukawa, T, Kishino, A, Onodera, O, Aoki, M, Shimozawa, M, Murayama, S, Itoyama, Y, Suzuki, Y, Sobue, S, Nishizawa, M, Goto, J and Tsuji, S. Development of high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* (in press)
- (31) Tsuji, S, Onodera, O, Goto, J. and Nishizawa, M. Sporadic Ataxias in Japan -A population-based epidemiological study- *Cerebellum* (Epub ahead of print)

脳神経外科学

教授

齊藤延人

准教授

川原信隆

講師

藤堂具紀、川合謙介、稲生靖

助教

鎌田恭輔、飯島明、辛正廣、武笠晃丈、丸山啓介、高井敬介、
太田貴裕、甲賀智之

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、准教授1、講師3、助教8、医員5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19年度の外来患者数は延べ14,024名であった。

入院診療は、7階南病棟と4階第1第2ICU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18年674例、平成19年482

例であった。手術件数は平成 18 年 386 件、平成 19 年 404 件であり、この他にガンマナイフ治療例が各々 98 件、147 件であった。平成 19 年の手術の内訳は、脳腫瘍 133 件、脳血管障害 34 件、頭部外傷 21 件、脳脊髄奇形 5 件、水頭症 28 件、脊髄脊椎疾患 11 件、機能的疾患 41 件、血管内手術 81 件、その他 50 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立った特色である。

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 18 年度は 1 名、平成 19 年度は 1 年目 15 名・2 年目 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、後期研修医を平成 18 年度は 5 名（本学出身者 1 名、他大学出身者 4 名）、平成 19 年度は 7 名（本学出身者 3 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。

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性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) Fukuhara H, Todo T: Oncolytic herpes simplex virus type 1 and host immune responses. **Current Cancer Drug Target** 7: 149-155, 2007
- (2) Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, Hahn WC, Ligon KL, Louis DN, Brennan C, Chin L, DePinho RA, Cavenee WK: Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. **Genes Dev** 21: 2683-2710, 2007
- (3) Hashiba Y, Tosaka M, Saito N, Imai H, Shimizu T, Sasaki T: Vasorelaxing effect of the Rho-kinase inhibitor, Y-27632, in isolated canine basilar arteries. **Neurol Res** 29: 485-489, 2007
- (4) Huang PH, Mukasa A, Bonavia R, Flynn RA, Brewer ZE, Cavenee WK, Furnari FB, White FM: Quantitative analysis of EGFRvIII cellular signaling networks reveals a combinatorial therapeutic strategy for glioblastoma. **Proc Natl Acad Sci U S A** 31: 12867-12872, 2007
- (5) Iijima A, Ito D, Kunishima K, Aoki S, Saito N: Elevated volume embolization ratio with KANEKA extraSoft coil for aneurysm endovascular treatment. **Interventional Neuroradiology** 13 suppl.2: 392-393, 2007
- (6) Inoue T, Tsutsumi K, Yako K, Tanaka S: Recurrent subarachnoid hemorrhage after complete occlusion of a ruptured small-necked, small vertebral artery-posterior inferior cerebellar artery aneurysm. case illustration. **J Neurosurg** 106: 514, 2007

- (7) Ishiuchi S, Yoshida Y, Sugawara K, Aihara M, Ohtani T, Watanabe T, Saito N, Tsuzuki K, Okado H, Miwa A, Nakazato Y, Ozawa S: Ca²⁺-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via akt activation. **J Neurosci** 27:7987-8001, 2007
- (8) Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Kuriki S, Kawai K, Morita A, Todo T: Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. **Neurosurgery** 60: 296-306, 2007
- (9) 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. **J Neurosurg** 106: 90-98, 2007
- (10) Maruyama K, Kamada K, Shin M, Itoh D, Masutani Y, Ino K, Tago M, Saito N: Optic radiation tractography integrated into gamma knife surgery. **J Neurosurg** 107: 721-726, 2007
- (11) 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: 453-459, 2007
- (12) Miyagishima T, Takahashi A, Kikuchi S, Watanabe K, Hirato M, Saito N, Yoshimoto Y: Effect of Vim-thalamotomy on the area within sensorimotor cortex activated by passive hand movements: fMRI imaging study. **Stereotact Funct Neurosurg** 85: 225-234, 2007
- (13) Nakao K, Watanabe K, Fujishiro Y, Ebihara Y, Asakage T, Goto A, Kawahara N: Olfactory neuroblastoma: long-term clinical outcome at a single institute between 1979-2003. **Acta Oto-laryngologica** 127: 113-117, 2007
- (14) Nohara H, Furuya K, Kawahara N, Iijima A, Yako K, Shibahara J, Kirino T: Lymphoplasmacyte-rich meningioma with atypical invasive nature. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 47: 32-35, 2007
- (15) Okaji Y, Tsuno NH, Tanaka M, Yoneyama S, Matsubashi M, Kitayama J, Saito S, Nagura Y, Tsuchiya T, Yamada J, Tanaka J, Yoshikawa N, Nishikawa T, Shuno Y, Todo T, Saito N, Takahashi K, Nagawa H: Pilot study of anti-angiogenic vaccine using fixed whole endothelium in patients with progressive malignancy after failure of conventional therapy. **Eur J Cancer**, 2007 (Epub ahead of print)
- (16) Palfi S, Brouillet E, Jarraya B, Bloch J, Jan C, Shin M, Condé F, Li XJ, Aebischer P, Hantraye P, Déglon N: Expression of mutated huntingtin fragment in the putamen is sufficient to produce abnormal movement in non-human primates. **Mol Ther** 15:1444-1451, 2007
- (17) Sakurai K, Tanaka N, Kamada K, Takeuchi F, Takeda Y, Koyama T: Magnetoencephalographic studies of focal epileptic activity in three patients with epilepsy suggestive of Lennox-Gastaut syndrome. **Epileptic Disord** 9: 158-163, 2007
- (18) Sawamura Y, Kamada K, et al.: Role of surgery for optic pathway / hypothalamic astrocytomas in children. **Neuro-Oncology**, *in press*
- (19) Shin M, Lefaucheur JP, Penholate MF, Brugières P, Gurruchaga JM, Nguyen JP: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: postoperative CT-MRI fusion images confirm accuracy of electrode placement using

- intraoperative multi-unit recording. **Neurophysiol Clin** 37: 457-466, 2007
- (20) Shinoura N, Tabei Y, Yamada R, Saito K, Takahashi M: Continuous intrathecal treatment with methotrexate via subcutaneous port: implication for leptomeningeal dissemination of malignant tumors. **J Neurooncol**, 2007
- (21) Shinoura N, Yamada R, Suzuki Y, Kodama T, Sekiguchi K, Takahashi M, Yagi K: Functional magnetic resonance imaging is more reliable than somatosensory evoked potential or mapping for the detection of the primary motor cortex in proximity to a tumor. **Stereotact Funct Neurosurg** 85:99-105, 2007
- (22) Takahashi M, Yamada R, Tabei Y, Nakamura O, Shinoura N: Navigation-guided ommaya reservoir placement: implications for the treatment of leptomeningeal metastases. **Minim Invasive Neurosurg** 50: 340-345, 2007
- (23) Todo T: Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses. **Gene Therapy** 2007: 130-136, 2007.
- (24) Tosaka M, Sato N, Hirato J, Fujimaki H, Yamaguchi R, Kohga H, Hashimoto K, Yamada M, Mori M, Saito N, Yoshimoto Y: Assessment of hemorrhage in pituitary macroadenoma by T2*-weighted gradient-echo MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** 28: 2023-2029, 2007

分子予防医学

教授

松島綱治

准教授

石川 昌

助教

橋本真一、倉知 慎

特任助教

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) Ishida, Y., A. Kimura, T. Kondo, T. Hayashi, M. Ueno, N. Takakura, K. Matsushima, and N. Mukaida. Essential roles of the CC

- chemokine ligand 3-CC chemokine receptor 5 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis through regulation of macrophage and fibrocyte infiltration. *Am J Pathol.* 2007; 170(3): 843-54.
- (2) Ishikawa, S. and K. Matsushima. Aberrant B1 cell trafficking in a murine model for lupus. *Front Biosci.* 2007; 12: 1790-803.
- (3) Kai, Y., H. Yoneyama, J. Koyama, K. Hamada, H. Kimura, and K. Matsushima. Treatment with chondroitinase ABC alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Med Mol Morphol.* 2007; 40(3): 128-40.
- (4) Kasahara, M., K. Naruse, S. Sasaki, Y. Nakatani, W. Qu, B. Ahsan, T. Yamada, Y. Nagayasu, K. Doi, Y. Kasai, T. Jindo, D. Kobayashi, A. Shimada, A. Toyoda, Y. Kuroki, A. Fujiyama, T. Sasaki, A. Shimizu, S. Asakawa, N. Shimizu, S. Hashimoto, J. Yang, Y. Lee, K. Matsushima, S. Sugano, M. Sakaizumi, T. Narita, K. Ohishi, S. Haga, F. Ohta, H. Nomoto, K. Nogata, T. Morishita, T. Endo, I.T. Shin, H. Takeda, S. Morishita, and Y. Kohara. The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. *Nature.* 2007; 447(7145): 714-9.
- (5) Katsuta, K., H. Namiki, and K. Matsushima. Development of a modified microtiter plate with a concave portion in the center. *J Immunol Methods.* 2007; 323(2): 132-8.
- (6) Kitabatake, M., S. Inoue, F. Yasui, S. Yokochi, M. Arai, K. Morita, H. Shida, M. Kidokoro, F. Murai, M.Q. Le, K. Mizuno, K. Matsushima, and M. Kohara. SARS-CoV spike protein-expressing recombinant vaccinia virus efficiently induces neutralizing antibodies in rabbits pre-immunized with vaccinia virus. *Vaccine.* 2007; 25(4): 630-7.
- (7) Kurachi, M., K. Kakimi, S. Ueha, and K. Matsushima. Maintenance of memory CD8+ T cell diversity and proliferative potential by a primary response upon re-challenge. *Int Immunol.* 2007; 19(1): 105-15.
- (8) Nakamoto, Y., E. Mizukoshi, H. Tsuji, Y. Sakai, M. Kitahara, K. Arai, T. Yamashita, K. Yokoyama, N. Mukaida, K. Matsushima, O. Matsui, and S. Kaneko. Combined therapy of transcatheter hepatic arterial embolization with intratumoral dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma: clinical safety. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147(2): 296-305.
- (9) Nakano, A., H. Yoneyama, S. Ueha, M. Kitabatake, S. Ishikawa, I. Kawase, H. Sugiyama, and K. Matsushima. Intravenous administration of MIP-1alpha with intra-tumor injection of *P. acnes* shows potent anti-tumor effect. *Int Immunopharmacol.* 2007; 7(6): 845-57.
- (10) Nakaya, I., T. Wada, K. Furuichi, N. Sakai, K. Kitagawa, H. Yokoyama, Y. Ishida, T. Kondo, T. Sugaya, H. Kawachi, F. Shimizu, S. Narumi, M. Haino, C. Gerard, K. Matsushima, and S. Kaneko. Blockade of IP-10/CXCR3 promotes progressive renal fibrosis. *Nephron Exp Nephrol.* 2007; 107(1): e12-21.
- (11) Shimaoka, T., K. Seino, N. Kume, M. Minami, C. Nishime, M. Suematsu, T. Kita, M. Taniguchi, K. Matsushima, and S. Yonehara. Critical role for CXC chemokine ligand 16 (SR-PSOX) in Th1 response mediated by NKT cells. *J Immunol.* 2007; 179(12): 8172-9.
- (12) Ueha, S., M. Murai, H. Yoneyama, M. Kitabatake, T. Imai, T. Shimaoka, S. Yonehara, S. Ishikawa, and K. Matsushima. Intervention of MAdCAM-1 or fractalkine alleviates graft-versus-host reaction associated intestinal injury while

-
- preserving graft-versus-tumor effects. *J Leukoc Biol.* 2007; 81(1): 176-85.
- (13) Ueha, S., H. Yoneyama, S. Hontsu, M. Kurachi, M. Kitabatake, J. Abe, O. Yoshie, S. Shibayama, T. Sugiyama, and K. Matsushima. CCR7 mediates the migration of Foxp3+ regulatory T cells to the paracortical areas of peripheral lymph nodes through high endothelial venules. *J Leukoc Biol.* 2007; 82(5): 1230-8.
- (14) Vasilescu, A., Y. Terashima, M. Enomoto, S. Heath, V. Poonpiriya, H. Gatanaga, H. Do, G. Diop, T. Hirtzig, P. Auewarakul, D. Lauhakirti, T. Sura, P. Charneau, S. Marullo, A. Therwath, S. Oka, S. Kanegasaki, M. Lathrop, K. Matsushima, J.F. Zagury, and F. Matsuda. A haplotype of the human CXCR1 gene protective against rapid disease progression in HIV-1+ patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(9): 3354-9.
- (15) Wada, T., N. Sakai, K. Matsushima, and S. Kaneko. Fibrocytes: a new insight into kidney fibrosis. *Kidney Int.* 2007; 72(3): 269-73.

循環器内科学

教授

永井良三

准教授

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)、准教授1(平田恭信)、講師2(外来医長:世古義規、病棟医長:山下尋史)、助教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。

診療

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203人であり、2007年度の循環器内科の外来受診者は計51,820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) や第二 ICU で治療している。

病床数は約50床であり新入院患者は2007年度は1,467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1,783件施行し、そのうち582件が経皮的冠動脈インターベンションであった。冠動脈CTが351件、心血管MRIが117件であった。また不整脈部門ではペースメーカー植え込み61件、カテーテルアブレーション51件であった。植え込み型除細動器13件、除細動器付き心臓再同期療法10件と特殊なペースメーカー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。2007 年にも 2 例の心臓移植手術が行われた。当科における入院患者の平均在院日数は 12.9 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) Aihara K, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Sata M, Takamori N, Yagi S, Iwase T, Sumitomo Y, Kawano H, Yamada T, Fukuda T, Matsumoto T, Sekine K, Sato T, Nakamichi Y, Yamamoto Y, Yoshimura K, Watanabe T, Nakamura T, Oomizu A, Tsukada M, Hayashi H, Sudo T, Kato S, Matsumoto T. Strain-dependent embryonic lethality and exaggerated vascular remodeling in heparin cofactor II-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 2007;117: 1514-26.
- (2) Asada K, Hatano M, Takeda N, Higashikuni Y, Saito K, Ishizaka N, Hirata Y, Nagai R. Giant left coronary artery aneurysm in a patient with mixed connective tissue disease. *Intern Med.* 2007; 46: 1267-8.
- (3) Fujita M, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Nagai R. The JCAD Study Investigators. Comparison of cardiovascular events in patients with angiographically documented coronary narrowing with combined renin-angiotensin system inhibitor plus statin versus renin-angiotensin system inhibitor alone versus statin alone (from the Japanese Coronary Artery Disease Study).

- Am J Cardiol. 2007; 100: 1750-53.
- (4) Fukuda D, Sata M. Renin-angiotensin system: a potential modulator of endothelial progenitor cells. *Hypertens Res*. 2007; 30:1017-8.
- (5) Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J*. 2007; 48: 149-53.
- (6) Iida H, Kurano M, Takano H, Kubota N, Morita T, Meguro K, Sato Y, Abe T, Yamazaki Y, Uno K, Takenaka K, Hirose K, Nakajima T. Hemodynamic and neurohumoral responses to the restriction of femoral blood flow by KAATSU in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 100: 275-85.
- (7) Inoue T, Sata M, Hikichi Y, Sohma R, Fukuda D, Uchida T, Shimizu M, Komoda H, Node K. Mobilization of CD34-Positive bone marrow-derived cells after coronary stent implantation: impact on restenosis. *Circulation*. 2007; 115: 553-61.
- (8) Ishizaka N, Ishizaka Y, Nagai R, Toda E, Hashimoto H, Yamakado M. Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2007; 193: 373-9.
- (9) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Higher Serum Uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2007; 192: 131-7.
- (10) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertension Res* 2007; 30: 1035-41.
- (11) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: Difference in gender and hypertensive status? *Hypertens Res* 2007; 30:1059-64.
- (12) Ishizaka N, Nagai R, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Hashimoto H. Comparison of several metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in Japanese men. *Atherosclerosis*. 2007; 195: e216-7; author reply e218-9.
- (13) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, 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; 78: 72-6
- (14) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Is metabolic syndrome a risk factor for carotid atherosclerosis in normotensive and prehypertensive individuals? *J Atheroscl Thromb* 2007; 14: 72-7.
- (15) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking, white blood cell count, and metabolic syndrome as defined by the Japanese criteria. *Intern Med*. 2007; 46: 1167-72.
- (16) Ishizaka N, Matsuzaki G, Saito K, Furuta K, Mori I, Nagai R. Downregulation of klotho gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Geriatrics Gerontology International*. 2007; 7: 285-92.
- (17) 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; 3: 195-202.
- (18) Iwata H, Sata M. Potential contribution of bone marrow-derived precursors to vascular repair and lesion formation: lessons from animal models of vascular diseases. *Frontiers in Bioscience* 2007; 12: 4157-67.
- (19) Kada N, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Ishibashi N, Suzuki N, Takeda N, Munemasa Y, Sawaki D, Ishikawa T, Nagai R. Acyclic retinoid inhibits neointima formation through retinoic acid receptor beta-induced apoptosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 1535-41.
- (20) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R. The JCAD Investigators. Effects of Medication on Cardiovascular Events in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J.* 2007; 71:1835-40.
- (21) Kojima I, Tanaka T, Inagi R, Kato H, Yamashita T, Sakiyama A, Ohneda O, Takeda N, Sata M, Miyata T, Fujita T, Nangaku M. Protective role of hypoxia-inducible factor-2alpha against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1218-26.
- (22) Maemura K, Takeda N, Nagai R. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci.* 2007; 103: 134-8.
- (23) Matsumoto S, Miyagishi M, Taira K. Genome-wide screening by using small-interfering RNA expression libraries. *Methods Mol Biol.* 2007; 360: 131-42.
- (24) Meguro K, Toyama T, Adachi H, Ohshima S, Taniguchi K, Nagai R. Assessment of central chemosensitivity and cardiac sympathetic nerve activity using I-123 MIBG imaging in central sleep apnea syndrome in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 73-8.
- (25) Muto S, Senda M, Akai Y, Sato L, Suzuki T, Nagai R, Senda T, Horikoshi M. Relationship between the structure of SET/TAF-Ibeta/INHAT and its histone chaperone activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 4285-90.
- (26) 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; 3: 11-20.
- (27) Nakamura K, Sata M, Iwata H, Sakai Y, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R. A synthetic small molecule, ONO-1301, enhances endogenous growth factor expression and augments angiogenesis in the ischaemic heart. *Clin Sci (Lond)* . 2007; 112: 607-16.
- (28) Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanikawa R, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama T, Tanaka Y. Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage colony-stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 597-603.
- (29) Nishihira K, Imamura T, Hatakeyama K, Yamashita A, Shibata Y, Date H, Manabe I, Nagai R, Kitamura K, Asada, Y. Expression of interleukin-18 in coronary plaque obtained by atherectomy from patients with stable and unstable angina. *Thromb Res.* 2007; 121: 275-9.
- (30) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes.* 2007; 56: 1517-26.

- (31) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. Adipose tissue remodeling and malfunctioning in obesity revealed by in vivo molecular imaging. *Bioimages*. 2007; 15: 9-15.
- (32) Ohmoto-Sekine Y, Suzuki J, Shimamoto R, Yamazaki T, Tsuji T, Nagai R, Ohtomo K. Gender-specific clinical characteristics of deep Q waves in hypertrophic cardiomyopathy. *Gend Med*. 2007; 4: 274-83.
- (33) Ohno T, Takamoto S, Ando J, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Shigeeda T, Hirose A, Nagai R. Diabetic retinopathy and coronary implantation of sirolimus-eluting stents. *J Interv Cardiol*. 2007; 20: 122-31.
- (34) Ohno T, Takamoto S, Motomura N, Ono M, Ando J, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Nagai R, Shigeeda T, Hirose A. Coronary artery bypass grafting versus coronary implantation of sirolimus-eluting stents in patients with diabetic retinopathy. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 1474-8.
- (35) Sahara M, Sata M, Morita T, Nakamura K, Hirata Y, Nagai R. Diverse contribution of bone marrow-derived cells to vascular remodeling associated with pulmonary arterial hypertension and arterial neointimal formation. *Circulation*. 2007; 115: 509-17.
- (36) Sainz J, Sata M. CXCR4, a key modulator of vascular progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 263-5.
- (37) Saito K, Ito T, Asashima N, Ohno M, Nagai R, Fujita H, Koizumi N, Takano A, Watanabe H, Kawabata H. Case report: *Borrelia valaisiana* infection in a Japanese man associated with traveling to foreign countries. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 1124-7.
- (38) Sakurai R, Ako J, Hassan AHM, Bonneau HN, Neumann FJ, Desmet W, Holmes DRJ, Yock PG, Fitzgerald PJ, Honda Y. Neointimal progression and luminal narrowing in sirolimus-eluting stent treatment for bare metal in-stent restenosis: A quantitative intravascular ultrasound analysis. *Am Heart J*. 2007; 154: 361-5.
- (39) Sakurai R, Bonneau HN, Honda Y, Fitzgerald PJ. Intravascular Ultrasound Findings of Endeavor II and Endeavor III. *Am J Cardiol*. 2007; 100(8B): 71M-76M.
- (40) Sakurai R, Hongo Y, Yamasaki M, Honda Y, Bonneau HN, Yock PG, Cutlip D, Popma JJ, Zimetbaum P, Fajadet J, Kuntz RE, Wijns W, Fitzgerald PJ. Detailed intravascular ultrasound analysis of zotarolimus-eluting phosphoryl choline-coated cobalt-chromium alloy stent in de novo coronary lesions (Results from the ENDEAVOR II Trial). *Am J Cardiol*. 2007; 100: 818-23.
- (41) Sakurai R, Yamasaki M, Nakamura M, Hirohata A, Honda Y, Bonneau HN, Luikart H, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Valentine HA, Fearon WF. Determinants of lumen loss between years 1 and 2 after cardiac transplantation. *Transplantation*. 2007; 84: 1097-102.
- (42) Seko Y, Yagita H, Okumura K, Azuma M, Nagai R. Roles of programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligands pathway in the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. *Cardiovasc Res*. 2007; 75: 158-67.
- (43) Seko Y, Matsumoto A, Fukuda T, Imai Y, Fujimura T, Taka H, Mineki R, Murayama K, Hirata Y, Nagai R. A case of neonatal lupus erythematosus presenting delayed dilated cardiomyopathy with circulating autoantibody to annexin A6. *Int Heart J* 2007; 48: 407-15.
- (44) Shimamoto R, Suzuki J-i, Yamazaki T,

- Tsuji T, Ohmoto Y, Morita T, Yamashita H, Honye J, Nagai R, Akahane M, Ohtomo K. A new method for measuring coronary artery diameters with CT spatial profile curves. *Radiography*. 2007; 13: 44-50.
- (45) Shimamura M, Sato N, Sata M, Wakayama K, Ogihara T, Morishita R. Expression of hepatocyte growth factor and c-Met after spinal cord injury in rats. *Brain Res*. 2007; 1151: 188-94.
- (46) Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, Hayashi T, Iida H, Morishita R. Delayed post-ischemic treatment with fluvastatin improved cognitive impairment after stroke in rats. *Stroke*. 2007; 38: 3251-8.
- (47) Shirakawa I, Sata M, Saiura A, Kaneda Y, Yashiro H, Hirata Y, Makuuchi M, Nagai R. Atorvastatin attenuates transplant-associated coronary arteriosclerosis in a murine model of cardiac transplantation. *Biomed Pharmacother*. 2007; 61: 154-9.
- (48) Sugiyama A, Wada Y, Izumi A, Kobayashi M, Kohro T, Patrick CR, Hamakubo T, Kodama T. Transcriptional activation by hypoxia and low-density lipoprotein loading in cultured vascular smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb*. 2007; 14: 226-34.
- (49) Sumi M, Sata M, Toya N, Yanaga K, Ohki T, Nagai R. Transplantation of adipose stromal cells, but not mature adipocytes, augments ischemia-induced angiogenesis. *Life Sci*. 2007; 80: 559-65.
- (50) Sumi M, Sata M, Hashimoto A, Imaizumi T, Yanaga K, Ohki T, Mori T, Nagai R. OPC-28326, a selective femoral arterial vaso-dilator, augments ischemia-induced angiogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2007; 61: 209-15.
- (51) Sumi M, Sata M, Miura S, Rye KA, Toya N, Kanaoka Y, Yanaga K, Ohki T, Saku K, Nagai R. Reconstituted high-density lipoprotein stimulates differentiation of endothelial progenitor cells and enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 813-8.
- (52) Suzuki T, Nishi T, Nagino T, Sasaki K, Aizawa K, Kada N, Sawaki D, Munemasa Y, Matsumura T, Muto S, Sata M, Miyagawa K, Horikoshi M, Nagai R. Functional interaction between the transcription factor Kruppel-like factor 5 and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cardiovascular apoptosis. *J Biol Chem*. 2007; 282: 9895-901.
- (53) Suzuki T, Nagai R. Cardiovascular proteomic analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007; 855: 28-34.
- (54) Takeda N, Maemura K, Horie S, Oishi K, Imai Y, Harada T, Saito T, Shiga T, Amiya E, Manabe I, Ishida N, Nagai R. Thrombomodulin is a clock-controlled gene in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2007 Nov 9; 282: 32561-7.
- (55) Takeda N, Maemura K. Chronobiology of acute myocardial infarction. *Molecular Biology. Biological Rhythms Research*. 2007; 38: 233-45.
- (56) Takeda N, Nakajima J, Yamada N, Hiroi Y, Hirata Y, Nagai R. Rupture of bronchogenic cyst in the pericardium with high carbohydrate antigen 19-9 production. *Respiratory Medicine Extra* 2007; 3: 76-8.
- (57) Takimoto Y, Maeda S, Slingsby BT, Harada K, Nagase T, Nagawa H, Nagai R, Akabayashi A. A template for informed consent forms in medical examination and treatment: an intervention study. *Med Sci Monit*. 2007; 13: PH15-8.
- (58) Tanaka K, Sata M. Therapeutic application of bone marrow-derived progenitor cells for vascular disease: magic

- bullets having the good without the bad?
Int J Gerontol. 2007; 1: 10-21.
- (59) Tsuji T, Suzuki J-i, Shimamoto R, Yamazaki T, Ohmoto Y, Iwasawa K, Nagai R. Morbidity prevalence rate of Kawasaki disease assessed by single cross-sectional history-taking. Int Heart J. 2007; 48: 615-21.
- (60) Wakayama K, Shimamura M, Sata M, Sato N, Kawakami K, Fukuda H, Tomimatsu T, Ogihara T, Morishita R. Quantitative measurement of neurological deficit after mild (30 min) transient middle cerebral artery occlusion in rats. Brain Res. 2007; 1130: 181-7.
- (61) Yamada T, Kondo T, Numaguchi Y, Tsuzuki M, Matsubara T, Manabe I, Sata M, Nagai R, Murohara T. Angiotensin II receptor blocker inhibits neointimal hyperplasia through regulation of smooth muscle-like progenitor cells." Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27: 2363-9.
- (62) Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, Shimada K, Uchiyama S, Nagai R, Yamada N, Matsumoto M, Origasa H, Bhatt DL, Steg PG, Ikeda Y. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan -Results from domestic baseline data of the REduction of atherotherombosis for continued health (REACH) registry-. Circ J. 2007; 71: 995-1003.
- (63) Yamazaki T, Suzuki J-i, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto-Sekine Y, Ohtomo K, Nagai R. A New Therapeutic Strategy for Hypertrophic Nonobstructive Cardiomyopathy in Humans. Int Heart J. 2007; 48: 715-24.

呼吸器内科学

教授

長瀬隆英

講師

大石展也、永田泰自

助教

幸山 正、出崎真志、高見和孝、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、助教 8 名を含め約 50 名のスタッフが所属している。このうち海外、国内他施設への研究・臨床出張者を除いた約 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る。

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あり、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る。

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る。当教室では肺癌、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、間質性肺疾患など多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る。特に、呼吸器疾患の発症の分子機構の解明を進めることにより新しい診断・治療法の開発・実用化を目指している。

診療

現在の診療体制であるが、病棟フロアとしては主に新入院棟 13 階を使用している。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る。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る。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る。このように、呼吸器疾患に関する診療の充実が、当科の基盤であることは申し上げるまでもない。

現在、呼吸器病学に対する注目度は急速に増大しつつある。環境要因の悪化や人口高齢化などにより、呼吸器疾患は益々増加する傾向にある。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る。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る。また、ARDS、間質性肺炎など呼吸不全を呈する炎症性疾患は、難治性・致死性の点において極めて重要な疾患群であり、有効な治療法の開発が切実に待たれている。

* 2007年度の年間入院症例数：

1. 原発性肺癌	267
2. 間質性肺炎	52
3. 呼吸器感染症	47
4. 慢性閉塞性肺疾患	32
5. 気管支喘息	29

* チャートラウンド及び回診を毎週火曜日午後行っている。

* 呼吸器内科スタッフに、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いる。

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る。成績の評価は記述形式の試験により行う。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る。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

得を目指している。

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る。

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る。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る。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る。

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いる。

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る。呼吸器外科との協力で切除肺癌組織を用いた遺伝子解析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、精力的に行われている。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る。主な研究テーマは、以下の通りである。

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

ディーゼル排気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 *Respirology* の Associate Editor、*American Journal of Physiology* の Editorial Board Member として国際的にも活躍している。

出版物等

- (1) Ito I, Laporte JD, Fiset PO, Asai K, Yamauchi Y, Martin JG, Hamid Q. Downregulation of a disintegrin and metalloproteinase 33 by IFN-gamma in human airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:89-97.
- (2) Ohnishi T, Arnold LL, He J, Clark NM, Kawasaki S, Rennard SI, Boyer CW, Cohen SM. Inhalation of tobacco smoke induces increased proliferation of urinary bladder epithelium and endothelium in female C57BL/6 mice. *Toxicology* 2007; 20:58-65.
- (3) 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 ;210:99-110.
- (4) Sugiura H, Liu X, Duan F, Kawasaki S, Togo S, Kamio K, Wang XQ, Mao L, Ahn Y, Ertl RF, Bargar TW, Berro A, Casale TB, Rennard SI. Cultured lung fibroblasts from ovalbumin-challenged "asthmatic" mice differ functionally from normal. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:424-30.
- (5) 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;37:113-20.
- (6) 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;37:121-8
- (7) 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;120:55-65.
- (8) 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;370:25.
- (9) 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;26:6518-25.
- (10) 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 Biophys Res Commun* 2007;359:497-502.
- (11) 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;292:C2141-9.
- (12) 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* 2007;102:2361-8.
- (13) 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;12:807-13.
- (14) 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;29:34-41.
- (15) 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;3:11-20.
- (16) 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;30:90-6.
- (17) Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kimura K, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Nagai H, Kurashima A, Kajiki A, Oketani N, Hayakawa H, Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Sakurada S, Tokunaga K, Keicho N. Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:808-13.
- (18) Kage H, Kohyama T, Kitagawa H, Takai D, Kanda Y, Ohishi N, Nagase T. Non-infectious bronchiolitis as an early pulmonary complication of hematopoietic stem cell transplantation. *Internal Medicine* 2008 (in press).
- (19) Makita R, Uchijima Y, Nishiyama K, Amano T, Chen Q, Takeuchi T, Mitani A, Nagase T, Yatomi Y, Aburatani H, Nakagawa O, Small EV, Cobo-Stark P, Igarashi P, Murakami M, Tominaga J, Sato T, Asano T, Kurihara Y, Kurihara H. Multiple renal cysts, urinary concentration defects, and pulmonary emphysematous changes in mice lacking TAZ. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 (in press).
- (20) Shornick LP, Wells AG, Zhang Y, Patel AC, Huang G, Takami K, Sosa M, Shukla NA,

Agapov E, Holtzman MJ. Airway epithelial versus immune cell Stat1 function for innate defense against respiratory viral infection. *J Immunol* 2008 (in press).

- (21) Li YJ, Kawada T, Takizawa H, Azuma A, Kudoh S, Sugawara I, Yamauchi Y, Kohyama T. Airway inflammatory responses to oxidative stress induced by prolonged low-dose diesel exhaust particle exposure from birth differ between mouse BALB/c and C57BL/6 strains. *Exp Lung Res* 2008 (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

助教

金森 博（特任講師）、富谷智明（特任講師）、加藤直也（特任講師）、
浜村啓介、山地 裕、東郷剛一、赤沼真夫、藤江 肇、伊佐山浩通、
池上恒雄、伊地知秀明、五藤 忠、辻野 武、笹平直樹、建石良介、
平野賢二、藤城光弘

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 20 年 6 月現在の構成員は教授 1、講師 3、助教 17、医員 11、大学院生 30、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約 9 0 名、年間では延べ約 2,500 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、水曜日午前には教授回診、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、

2007 年度は延べ 1200 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年 900 症例を超えて、世界最多の経験を有する。最近では転移性肝臓に対するラジオ波焼灼療法施行例数の増加が顕著で、2007 年度は延べ 138 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 650 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 1,000 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 40 例）の経験も豊富で、Covered Metallic Stent の留置症例数は 550 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 治療も非常に盛んである。

消化管に対しても、消化管悪性腫瘍に対する

ESD (Endoscopic Submucosal Dissection, 内視鏡的粘膜下層剥離術) (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: 50 件, 膵・胆道癌: 180 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 16,000 件, 上部消化管内視鏡は年間 65,00 件, 大腸内視鏡検査は年間約 3,800 件行われている。これにより一年間約 140 例の胃癌と 170 例の大腸癌が発見されている。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, 大学院に入学する人が多い。

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。

臨床面では, 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制効果, 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, 進行肝癌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, 膵癌に対するジェムシタビン/TS-1 併用化学療法, 膵癌/胆道癌に対する TS-1 化学療法, E R C P 後膵炎予防の為の新規薬剤についての検証など, 臨床試験のプロトコール作成から実施まで一連の流れを作って実施して, 治療効果の検証を行っている.

おわりに

東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.

業績 (英語論文)

- (1) Arai M, Tejima K, Ikeda H, Tomiya T, Yanase M, Inoue Y, Nagashima K, Nishikawa T, Watanabe N, Omata M, Fujiwara K. Ischemic preconditioning in liver pathophysiology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22 Suppl 1:S65-7.
- (2) Enomoto S, Yahagi N, Fujishiro M, Oka M, Kakushima N, Iguchi M, Yanaoka K, Arii K, Tamai H, Shimizu Y, Omata M, Ichinose M. Novel endoscopic hemostasis technique for use during endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2007;39 Suppl 1:E156.
- (3) Fujishiro M, Goto O, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Omata M. Endoscopic submucosal dissection of stomach neoplasms after unsuccessful endoscopic resection. *Dig Liver Dis.* 2007;39:566-71.
- (4) Fujishiro M, Nomura S, Yamada K, Kaminishi M, Omata M. Intensive

follow-up may be necessary for endoscopically resected esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae, at least during the first year. *Endoscopy.* 2007;39:1111; author reply 2.

- (5) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:678-83; quiz 45.
- (6) Fujiwara K, Yokosuka O, Imazeki F, Miki M, Suzuki K, Okita K, Tanaka E, Omata M. Analysis of hepatitis A virus protein 2B in sera of hepatitis A of various severities. *J Gastroenterol.* 2007;42:560-6.
- (7) Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut.* 2007;56:1719-24.
- (8) Hoshida Y, Moriyama M, Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Shiratori Y, Seki N, Omata M. Gene expressions associated with chemosensitivity in human hepatoma cells. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:489-92.
- (9) Hosokawa K, Omata M, Maeda M. Immunoassay on a power-free microchip with laminar flow-assisted dendritic amplification. *Anal Chem.* 2007;79:6000-4.
- (10) Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res.* 2007;37:676-91.

-
- (11) Ikeda H, Kume Y, Tejima K, Tomiya T, Nishikawa T, Watanabe N, Ohtomo N, Arai M, Arai C, Omata M, Fujiwara K, Yatomi Y. Rho-kinase inhibitor prevents hepatocyte damage in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293:G911-7.
- (12) Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Yahagi N, Omata M. Technical feasibility of endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms in the elderly Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:311-4.
- (13) Kodashima S, Fujishiro M, Takubo K, Kammori M, Nomura S, Kakushima N, Muraki Y, Goto O, Ono S, Kaminishi M, Omata M. Ex vivo pilot study using computed analysis of endo-cytoscopic images to differentiate normal and malignant squamous cell epithelia in the oesophagus. *Dig Liver Dis.* 2007;39:762-6.
- (14) Koike Y, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Shuntaro O, Sato S, Akamatsu M, Tateishi R, Fujishima T, Hoshida Y, Kanda M, Ishikawa T, Shiratori Y, Omata M. Changes in hepatic functional reserve after percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma: long-term follow up for 227 consecutive patients with a single lesion. *Hepatol Int.* 2007;1:295-301.
- (15) Kondo S, Yamaji Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Ohta M, Ogura K, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial evaluating the usefulness of a transparent hood attached to the tip of the colonoscope. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:75-81.
- (16) Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Mine N, Yamashiki N, Sato S, Kato N, Kanai F, Yanase M, Yoshida H, Akamatsu M, Teratani T, Kawabe T, Omata M. Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:197-203.
- (17) Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:645-52.
- (18) Kubota K, Kuroda J, Origuchi N, Kaminishi M, Isayama H, Kawabe T, Omata M, Mafune K. Stomach-partitioning gastrojejunostomy for gastroduodenal outlet obstruction. *Arch Surg.* 2007;142:607-11; discussion 11.
- (19) Kume Y, Ikeda H, Inoue M, Tejima K, Tomiya T, Nishikawa T, Watanabe N, Ichikawa T, Kaneko M, Okubo S, Yokota H, Omata M, Fujiwara K, Yatomi Y. Hepatic stellate cell damage may lead to decreased plasma ADAMTS13 activity in rats. *FEBS Lett.* 2007;581:1631-4.
- (20) Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Yanai A, Ogura K, Yamada S, Omata M. Essential roles of high-mobility group box 1 in the development of murine colitis and colitis-associated cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;360:394-400.
- (21) Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Goto T, Yoshida H, Sato S, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Assessing liver tumor stiffness by transient elastography *Hepatol Int.* 2007;1:394-7.
- (22) Matsubara S, Arizumi T, Togawa O, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, Toda N, Tada M, Kawabe T, Omata M. Endoscopic transpapillary approach to the gallbladder for diagnosing gallbladder cancer. *Can J*

- Gastroenterol. 2007;21:809-13.
- (23) Nakai Y, Tsujino T, Kawabe T, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Omata M. Pancreatic tuberculosis with a pancreaticobiliary fistula. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1225-8.
- (24) 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). *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:38-43.
- (25) Nishi H, Tojo A, Onozato ML, Jimbo R, Nangaku M, Uozaki H, Hirano K, Isayama H, Omata M, Kaname S, Fujita T. Anti-carbonic anhydrase II antibody in autoimmune pancreatitis and tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1273-5.
- (26) Nishikawa T, Tomiya T, Ohtomo N, Inoue Y, Ikeda H, Tejima K, Watanabe N, Tanoue Y, Omata M, Fujiwara K. Stimulation by glutamine and proline of HGF production in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;363:978-82.
- (27) Ogura K, Mitsuno Y, Maeda S, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of faropenem in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2007;12:618-22.
- (28) Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Sato T, Masuzaki R, Yoshida H, Kanai F, Obi S, Yoshida H, Omata M. Obesity did not diminish the efficacy of percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2007;27:360-7.
- (29) Omata M, Wakabayashi R, Kudoh S, Kida K. Correlation between bronchodilator responsiveness and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*. 2007;56:15-22.
- (30) Omata M, Yoshida H, Toyota J, Tomita E, Nishiguchi S, Hayashi N, Iino S, Makino I, Okita K, Toda G, Tanikawa K, Kumada H. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2007;56:1747-53.
- (31) Ono Y, Hino M, Ueda Y, Kamizuru R, Omata M, Uehara T, Tanaka Y, Soma T, Kudoh S. Phase I study of paclitaxel, carboplatin and UFT in chemo-naive patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Med Oncol*. 2007;24:402-6.
- (32) Sasahira N, Tada M, Isayama H, Hirano K, Nakai Y, Yamamoto N, Tsujino T, Toda N, Komatsu Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Outcomes after clearance of pancreatic stones with or without pancreatic stenting. *J Gastroenterol*. 2007;42:63-9.
- (33) Shao RX, Kato N, Lin LJ, Muroyama R, Moriyama M, Ikenoue T, Watabe H, Otsuka M, Guleng B, Ohta M, Tanaka Y, Kondo S, Dharel N, Chang JH, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Absence of tyrosine kinase mutations in Japanese colorectal cancer patients. *Oncogene*. 2007;26:2133-5.
- (34) Shibata W, Maeda S, Hikiba Y, Yanai A, Ohmae T, Sakamoto K, Nakagawa H, Ogura K, Omata M. Cutting edge: The IkappaB kinase (IKK) inhibitor, NEMO-binding domain peptide, blocks inflammatory injury in murine colitis. *J Immunol*. 2007;179:2681-5.
- (35) Shiina S, Tateishi R, Yoshida H, Kanai F, Omata M. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. From ethanol injection to radiofrequency ablation. *Saudi Med J*. 2007;28:831-7.
- (36) Takano S, Kanai F, Jazag A, Ijichi H, Yao J, Ogawa H, Enomoto N, Omata M, Nakao A. Smad4 is essential for down-regulation of

- E-cadherin induced by TGF-beta in pancreatic cancer cell line PANC-1. *J Biochem.* 2007;141:345-51.
- (37) Tanaka Y, Imamura J, Kanai F, Ichimura T, Isobe T, Koike M, Kudo Y, Tateishi K, Ikenoue T, Ijichi H, Yamaji Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Runx3 interacts with DNA repair protein Ku70. *Exp Cell Res.* 2007;313:3251-60.
- (38) Tejima K, Arai M, Ikeda H, Tomiya T, Yanase M, Inoue Y, Nishikawa T, Watanabe N, Ohtomo N, Omata M, Fujiwara K. Induction of ischemic tolerance in rat liver via reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in Kupffer cells. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5071-8.
- (39) Tomiya T, Nishikawa T, Inoue Y, Ohtomo N, Ikeda H, Tejima K, Watanabe N, Tanoue Y, Omata M, Fujiwara K. Leucine stimulates HGF production by hepatic stellate cells through mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;358:176-80.
- (40) Tomiya T, Yamaoka M, Inoue Y, Nishikawa T, Yanase M, Ikeda H, Tejima K, Nagashima K, Watanabe N, Omata M, Fujiwara K. Effect of rapamycin on hepatocyte function and proliferation induced by growth factors. *Chemotherapy.* 2007;53:59-69.
- (41) Tsujino T, Kawabe T, Komatsu Y, Yoshida H, Isayama H, Sasaki T, Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Matsubara S, Ito Y, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Tada M, Omata M. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stone: immediate and long-term outcomes in 1000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:130-7.
- (42) Tsujino T, Kawabe T, Omata M. Antiproteases in preventing post-ERCP acute pancreatitis. *Jop.* 2007;8:509-17.
- (43) Tsujino T, Kogure H, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Akahane M, Sano K, Makuuchi M. A huge intra-abdominal mass in a young man. *Gut.* 2007;56:1372, 93.
- (44) Tsujino T, Sugawara Y, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Foreign body (suture thread) in the bile duct after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13: 1065-6.
- (45) Tsujino T, Sugita R, Yoshida H, Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M. Risk factors for acute suppurative cholangitis caused by bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:585-8.
- (46) Watanabe N, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Kume Y, Aoki J, Hama K, Okudaira S, Tanaka M, Tomiya T, Yanase M, Tejima K, Nishikawa T, Arai M, Arai H, Omata M, Fujiwara K, Yatomi Y. Both plasma lysophosphatidic acid and serum autotaxin levels are increased in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:616-23.
- (47) Watanabe N, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Kume Y, Tomiya T, Tejima K, Nishikawa T, Arai M, Yanase M, Aoki J, Arai H, Omata M, Fujiwara K, Yatomi Y. Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity. *Life Sci.* 2007;81:1009-15.
- (48) Yamaji Y, Mitsushima T, Yoshida H, Watabe H, Okamoto M, Ikuma H, Wada R, Kawabe T, Omata M. Right-side shift of metachronous colorectal adenomas after polypectomy. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1466-72.
- (49) Yamamichi N, Inada K, Ichinose M, Yamamichi-Nishina M, Mizutani T,

- Watanabe H, Shiogama K, Fujishiro M, Okazaki T, Yahagi N, Haraguchi T, Fujita S, Tsutsumi Y, Omata M, Iba H. Frequent loss of Brm expression in gastric cancer correlates with histologic features and differentiation state. *Cancer Res.* 2007;67:10727-35.
- (50) Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Yoshida H, Kondo Y, Oki T, Kawabe T, Omata M. Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:2155-60.
- (51) 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. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:523-7.
- (52) Yanai A, Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Hirata Y, Ogura K, Yoshida H, Omata M. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* sabA genotype in Japanese clinical isolates. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:2228-32.
- (53) Yoshida H, Kato T, Levi DM, Regev A, Madariaga JR, Nishida S, Martinez EJ, Schiff ER, Omata M, Tzakis AG. Lamivudine monophylaxis for liver transplant recipients with non-replicating hepatitis B virus infection. *Clin Transplant.* 2007;21:166-71.

腎臓学・内分泌病態学

教授

藤田敏郎

准教授

野入英世

客員准教授、特任准教授

菱川慶一、石川晃、後藤田貴也、安東克之

講師

福本誠二、関常司、藤乗嗣泰、柴垣有吾

特任講師

飯利太郎、高野幸路、南学正臣

助教

高橋克敏、一色政志、大庭成喜、槇田紀子、平橋淳一、堀雄一、
山田秀臣、和田健彦

客員助教、特任助教

丸茂丈史、石橋由孝、長瀬美樹、松井宏光

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、准教授 5、講師 4、特任講師 3、助教 12、医員 2、大学院生など 32 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 A 12 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、他科に入院中の腎臓・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、腎臓カンファ、内分泌カンファを経て、最終的に回診前のプレゼンテーションでチェックされる。診療手技としては、腎生検、各種内分泌負荷試験、超音波診断、血液透析の準備施行などがある。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関係をとって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、病棟で研修医の指導を行っている。各研修医には腎臓および内分泌専門の若手医局員および助教がチームを組んで、責任をもって指導をおこなっている。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・内分泌内科の入院患者だけでなく、循環器内科、消化器内科などの他内科および、外科（特に心臓外科、血管外科）を含んだ他科の透析患者・血液浄化療法施行患者を対象とした血液浄化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（マイクロパンクチャー法、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。

関連寄付講座

腎臓再生医療講座

沿革と組織の概要

2002年11月、持田製薬(株)の寄付により、ティッシュエンジニアリング部内の一講座として設立された。ティッシュ・エンジニアリング技術、あるいは再生医療の発展により、治療や創薬に寄与することを目的としている。

研究

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。

腎疾患総合医療センター

ホームページ

<http://www.trc.umin.jp>

沿革と組織の概要

2004年6月、テルモ(株)の寄付により設立された。持続的外来腹膜透析を含む、最適な腎不全医療の提供を可能とすることを目的としている。

診療

近在の医療機関との良好な連携のもと、持続的外来腹膜透析患者の診療、血液透析用の内シャントの造設、ならびに腎移植に携わっている。

研究

腹膜透析液中の中皮細胞に注目した腹膜機能の経時的変化に関する研究、シクロスポリン腎毒性モデル動物を用いたアンジオテンシンII受容体拮抗薬の腎保護作用に関する研究等に取り組んでいる。

臨床分子疫学講座

ホームページ

http://www.h.u-tokyo.ac.jp/center22/rinsyo_bunshi.html

沿革と組織の概要

2004年6月、田辺製薬(株)の寄付により、医学部附属病院のトランスレーショナルリサーチの一拠点である、22世紀医療センターの一構成部門の一つとして設立された。日本人のメタボリックシンドロームに関する臨床疫学的解析を行ない、さらに分子遺伝学的手法を用いたヒトとモデル動物のゲノム解析を通じてメタボリックシンドロームの疾患感受性遺伝子(群)を単離し、心血

管疾患の新たなリスク診断法や新規治療薬の開発に貢献することを、主な目的としている。

研究

ヒトとモデル動物の解析を通じた、メタボリックシンドロームの疾患感受性遺伝子および新規の関連因子の単離・同定、メタボリックシンドロームに関する臨床疫学的解析、心血管疾患の新たなリスク診断法を開発、心血管疾患の新規の予防・治療薬の開発、心血管疾患の既存の治療薬の新たな作用機序の探索等の研究を行っている。

分子循環代謝病学講座

ホームページ

<http://plaza.umin.ac.jp/~kid-endo/a-3-13.html>

沿革と組織の概要

2006年4月、第一三共(株)の寄付により、設立された。食塩過剰摂取や肥満などの、生活習慣の歪みによって生じる高血圧をはじめとする生活習慣病、ならびにそれによって生じる心血管病について研究を行うことを目的としている。

研究

基礎研究としては、食塩感受性高血圧、及びメタボリックシンドロームとその合併症における酸化ストレス、交感神経系、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系などの関与について研究を進めている。また臨床研究として、腎保護における交感神経抑制の重要性について、交感神経抑制作用を有するL/N型カルシウム拮抗薬を用いた検討を進めている。

出版物等

- (1) Nangaku M. The heat is on: an expanding role for HIFs in kidney transplantation. J

- Am Soc Nephrol 2007;18:13-15.
- (2) Kojima I, Tanaka T, Inagi R, Kato H, Yamashita T, Sakiyama A, Ohneda O, Takeda N, Sata M, Miyata T, Fujita T, Nangaku M. Protective role of hypoxia-inducible factor-2alpha against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1218-26.
- (3) Eto N, Wada T, Inagi R, Takano H, Shimizu A, Kato H, Kurihara H, Kawachi H, Shankland SJ, Fujita T, Nangaku M. Darbepoetin protects podocytes by preservation of the cytoskeleton and nephrin distribution. *Kidney Int* 2007;72:455-463.
- (4) Sakairi T, Hiromura K, Yamashita S, Takeuchi S, Tomioka M, Ideura H, Maeshima A, Kaneko Y, Kuroiwa T, Nangaku M, Takeuchi T, Nojima Y. Increased expression of nestin in the kidney injured by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2007;72:307-318.
- (5) Wang D, Gill PS, Chabrashvili T, Onozato ML, Raggio J, Mendonca M, Dennehy K, Li M, Modlinger P, Leiper J, Vallance P, Adler O, Leone A, Tojo A, Welch WJ, Wilcox CS. Isoform-specific regulation by N(G),N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase of rat serum asymmetric dimethylarginine and vascular endothelium-derived relaxing factor/NO. *Circ Res* 2007;101:627-635.
- (6) Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007;49:355-364.
- (7) Nagase M, Matsui H, Shibata S, Gotoda T, Fujita T. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypertensive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor: role of oxidative stress. *Hypertension* 2007;50:877-883.
- (8) Frishberg Y, Ito N, Rinat C, Yamazaki Y, Feinstein S, Urakawa I, Navon-Elkan P, Becker-Cohen R, Yamashita T, Araya K, Igarashi T, Fujita T, Fukumoto S. Hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome: a congenital disorder of o-glycosylation associated with augmented processing of fibroblast growth factor 23. *J Bone Miner Res* 2007;22:235-42.
- (9) Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism- Unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007;40:1190-1195.
- (10) Sato S, Hanada R, Kimura A, Abe T, Matsumoto T, Iwasaki M, Inose H, Ida T, Mieda M, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita T, Kato S, Kangawa K, Kojima M, Shinomiya K, Takeda S. Central control of bone remodeling by neuromedin U. *Nat Med* 2007;13:1234-1240.
- (11) Makita N, Sato J, Manaka K, Shoji Y, Oishi A, Hashimoto M, Fujita T, Iiri T. An acquired hypocalciuric hypercalcemia autoantibody induces allosteric transition among active human Ca-sensing receptor conformations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:5443-5448.
- (12) Makita N, Sato J, Rondard P, Fukamachi H, Yuasa Y, Aldred MA, Hashimoto M, Fujita T, Iiri I. Human Gs α mutant causes pseudohypoparathyroidism type Ia/neonatal diarrhea, a potential cell-specific role of the palmitoylation cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17424-17429.
- (13) Liu J, Shimosawa T, Matsui H, Meng F, Supowit SC, Dipette DJ, Ando K, Fujita T. Adrenomedullin inhibits angiotensin II-induced oxidative stress via Csk-mediated inhibition of Src activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H1714-H1721.
- (14) Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T,

- Yasuda G, Isshiki M, Takahashi T, on behalf of the Cilnidipine versus Amlodipine Randomized Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007;72:1543-1549.
- (15) Sawada N, Taketani Y, Amizuka N, Ichikawa M, Ogawa C, Nomoto K, Nashiki K, Sato T, Arai H, Isshiki M, Segawa H, Yamamoto H, Miyamoto K, Takeda E. Caveolin-1 in extracellular matrix vesicles secreted from osteoblasts. *Bone* 2007;41:52-58.
- (16) 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;18:58-65.
- (17) Imai N, Hishikawa K, Marumo T, Hirahashi J, Inowa T, Matsuzaki Y, Okano H, Kitamura T, Salant D, Fujita T. Inhibition of histone deacetylase activates side population cells in kidney and partially reverses chronic renal injury. *Stem Cells* 2007; 25:2469-2475.
- (18) Fujita M, Ando K, Nagae A, Fujita T. Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in salt sensitive hypertension. *Hypertension* 2007;50:360-367.
- (19) Kawarazaki H, Ishibashi Y, Kawarazaki W, Shimizu H, Takara Y, Kume H, Sasahira N, Kaname S, Fujita T. Successful management of catheter obstruction by endoscopic naso-pancreatic drainage tube. *Perit Dial Int* 2007;27:467.

(計 54 論文)

代謝・栄養病態学

教授

門脇 孝

准教授

植木浩二郎

講師

塚本和久

助教

大須賀淳一、大橋 健、原眞 純、迫田秀之、藤城 緑、大杉 満、
庄嶋伸浩、掘越桃子

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8、大学院生23、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（原一雄）、医療安全対策センター特任講師1（原田賢治）、統合的分子代謝疾患科学寄附講座客員准教授1（山内敏正）、客員助教1（脇裕典）、システム疾患生命科学による先端医療技術開発特任准教授1（窪田直人）、疾患生命工学センター疾患生命科学部門2特任講師1（高橋倫子）、COE特任助教1（矢作直也）、臨床知識基盤プロジェクト特任助教1（脇嘉代）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。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180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3名、担当医3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2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611人であった。診療方針としては、患者の全身に眼を向け、病態生理を総合的に深く理解し、最新の治療の進歩を取り入れた、患者さんにベストの医療をめざしている。具体的には、月曜日から金曜日まで連日開催されている入院糖尿病教室による患者教育、食事療法や運動療法の指導、自己血糖測定指導、服薬・インスリン自己注射の指導、低血糖に対する対処法などきめ細かな患者指導を行っている。同時に、糖尿病性昏睡をはじめとする急性の代謝失調に対して迅速な対応を行っている。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。クリニカルクラークシップ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付き、

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

研 究

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

1) 2型糖尿病やメタボリックシンドロームの発症の分子機構や遺伝素因の解明

各臓器でのインスリンやアディポカインの情報伝達経路とその生理的役割、さらにはインスリン分泌機構の解明、および2型糖尿病や肥満によるそれらの異常の分子メカニズムを発生工学的手法を用いてモデル動物を作製し解析している。特にアディポネクチンなど脂肪細胞から分泌されるアディポカインの病態生理学的役割、あるいは我々が同定したアディポネクチン受容体AdipoRを介する作用機構の解明、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関与する遺伝子、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・排泄に関わる遺伝子、植物ステロールおよびアポタンパク M の機能解明を進めている。

出版物等

- (1) Asano T, Fujishiro M, Kushiyama A, Nakatsu Y, Yoneda M, Kamata H, Sakoda H. Role of phosphatidylinositol 3-kinase activation on insulin action and its alteration in diabetic conditions. *Biol Pharm Bull* 30:1610-1616, 2007
- (2) Ebinuma H, Miida T, Yamauchi T, Hada Y, Hara K, Kadowaki T. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 53: 1541-1544, 2007
- (3) Hada Y, Yamauchi T, Waki H, Tsuchida A, Hara K, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Kadowaki T. Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 356: 487-493, 2007
- (4) Hadsell DL, Olea W, Lawrence N, George J, Torres D, Kadowaki T, Lee AV. Decreased lactation capacity and altered milk composition in insulin receptor substrate null mice is associated with decreased maternal body mass and reduced insulin-dependent phosphorylation of mammary Akt. *J Endocrinol* 194: 327-336, 2007
- (5) Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J* 48: 149-153, 2007
- (6) Hashimoto H, Arai T, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Suzuki R, Yamauchi T, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Tobe K, Kadowaki T, Tamaoki N, Kosaka K. Phenotypes of IRS-2 deficient mice produced by reproductive technology are stable. *Exp Anim* 56: 149-154, 2007
- (7) Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P, Kadowaki T. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50:747-751, 2007
- (8) Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, Froguel P, Kadowaki T. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50:2461-2466, 2007
- (9) Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, Kadowaki T, Maki T, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci* 98: 1120-1127, 2007
- (10) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K. Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. *Fatty Acids and Lipotoxicity in Obesity and Diabetes*. (Novartis Foundation Symposium 286) , John Wiley & Sons, Ltd, pp164-182, 2007
- (11) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino

- Y, Akanuma Y on behalf of the PRACTICALStudy Group. Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: Postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 229-235, 2007
- (12) Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Tobe T, Kadowaki T, Azuma Y, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE* 2:e1058, 2007
- (13) Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueda Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6: 55-68, 2007
- (14) Kume S, Uzu T, Araki S, Sugimoto T, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Sakaguchi M, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T, Haneda M, Kashiwagi A, Koya D. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet: lessons from insulin-sensitive PPAR γ -deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 18: 2715-2723, 2007
- (15) Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, Levine B, Sadoshima J. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res* 100: 914-922, 2007
- (16) Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Kato T, Atsumi A, Yamamoto T, Inoue N, Ishikawa M, Okada S, Ishigaki N, Iwasaki H, Iwasaki Y, Karasawa T, Kumadaki S, Matsui T, Sekiya M, Ohashi K, Hastay AH, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Yatoh S, Sone H, Toyoshima H, Osuga JI, Yamada N. Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elov16, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 13:1193-1202, 2007
- (17) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels. *Diabetes* 56: 1517-1526, 2007
- (18) Ochi M, Osawa H, Hirota Y, Hara K, Tabara Y, Tokuyama Y, Shimizu I, Kanatsuka A, Fujii Y, Ohashi J, Miki T, Nakamura N, Kadowaki T, Itakura M, Kasuga M, Makino H. The frequency of the G/G genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 appears to be increased in younger onset type 2 diabetes. *Diabetes* 56: 2834-2838, 2007
- (19) Ono H, Sakoda H, Fujishiro M, Anai M, Kushiyama A, Fukushima Y, Katagiri H, Ogihara T, Oka Y, Kamata H, Horike N, Uchijima Y, Kurihara H, Asano T. Carboxy-terminal modulator protein induces Akt phosphorylation and activation, thereby enhancing antiapoptotic, glycogen synthetic, and glucose uptake pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 293: C1576-1585, 2007
- (20) Sadagurski M, Nofech-Mozes S, Weingarten G, White MF, Kadowaki T, Wertheimer E. Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) plays a unique role in normal epidermal physiology. *J Cell Physiol* 213: 519-527, 2007

- (21) Saheki T, Iijima M, Li MX, Kobayashi K, Horiuchi M, Ushikai M, Okamura F, Meng XJ, Inoue I, Tajima A, Moriyama M, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Tsui LC, Tsuji M, Okano A, Kobayashi T. Citrin/mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase double-knockout mice recapitulate features of human citrin deficiency. *J Biol Chem.* 282: 25041-25052, 2007
- (22) Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Nakagawa Y, Takahashi H, Okazaki H, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Ishibashi S, Nagai R, Yamazaki T, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H. SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. *J Lipid Res* 48: 1581-1591, 2007
- (23) Shibayama T, Kobayashi K, Takano A, Kadowaki T, Kazuma K. Effectiveness of lifestyle counseling by certified expert nurse of Japan for non-insulin-treated diabetic outpatients: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 265-268, 2007
- (24) Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. *Transl Res* 149:196-204, 2007
- (25) Takagi H, Matsui Y, Hirotsu S, Sakoda H, Asano T, Sadoshima J. AMPK mediates autophagy during myocardial ischemia in vivo. *Autophagy* 3: 405-407. 2007
- (26) Takeuchi Y, Yahagi N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimizu R, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Yamamoto M, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H. In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression. *Biochem Biophys Res Commun* 363: 329-335, 2007
- (27) Taniguchi CM, Aleman JO, Ueki K, Luo J, Asano T, Kaneto H, Stephanopoulos G, Cantley LC, Kahn CR. The p85{alpha} Regulatory Subunit of Phosphoinositide 3-Kinase Potentiates c-Jun N-Terminal Kinase-Mediated Insulin Resistance. *Mol Cell Biol* 27: 2830-2840, 2007
- (28) Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N, Matsui J, Suzuki R, Komeda K, Hara A, Toyoda Y, Miwa I, Aizawa S, Tsutsumi S, Tsubamoto Y, Hashimoto S, Eto K, Nakamura A, Noda M, Tobe K, Aburatani H, Nagai R, Kadowaki T. Requirement of glucokinase and Irs2 for compensatory beta-cell hyperplasia in response to high-fat-diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 117: 246-257, 2007
- (29) Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 13: 332-339, 2007
- (30) Zhou Y, Cras-Meneur C, Ohsugi M, Stormo GD, Permutt MA. A global approach to identify differentially expressed genes in cDNA (two-color) microarray experiments. *Bioinformatics.* 23:2073-2079, 2007

血液・腫瘍病態学

教授

黒川峰夫

講師

今井陽一、高橋強志

特任講師（病院）

半下石明

助教

浅井隆司、渡辺卓郎、市川幹、山本豪、南谷泰仁

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、医学部教育と血液・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基礎的・臨床的研究を行っています。血液・腫瘍内科に所属する教室員が全員で協力して、これらの広範な活動に取り組んでいます。血液・腫瘍内科のスタッフの数は、教授1、講師2、特任講師1、助教5、医員・大学院生約20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。血液疾患の救急患者も積極的に受け入れています。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。さらに特徴的症例を詳細に検討し、疾患に関する知識を深めるクリニカルカンファランスを月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。外来診療でも個々の症例について上級医を交えた検討を行っています。平成16年に開設された外来化学療法室を活用するとともに、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、出血性疾患など、多岐にわたる血液疾患の診療を行っています。とくに造血器悪性腫瘍の診療は大きな柱の1つです。血液領域の診断では、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。当院では最新の知見に基づき、様々な遺伝子の変異解析を導入し、診断・治療法の選択に役立

ています。また、治療後の経過観察において微量な腫瘍細胞を早期に発見するために、PCR を駆使した遺伝子診断を積極的に取り入れています。

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臍帯血移植を含むさまざまな同種造血幹細胞移植を積極的に施行し、血液疾患の完全治癒をめざしています。

教 育

学部学生を対象に系統講義、臨床統合講義、血液診断学実習と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、助教によるマン・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
- ・難治性白血病における難治化の分子メカニズム
- ・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) Shinohara A, Asai T, Izutsu K, Ota Y, Takeuchi K, Hangaishi A, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, and Kurokawa M. Durable remission after the administration of rituximab for EBV-negative diffuse large B-cell lymphoma arising after autologous peripheral blood stem cell transplantation for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 48: 418-420, 2007.
- (2) Nitta E, Izutsu K, Sato T, Ohta Y, Takeuchi K, Kamijo A, Oshima K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, and Kurokawa M. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment for CD20-positive B-cell lymphoma: a single institution study. *Annals of Oncology* 18: 364-349, 2007.
- (3) Kako S, Kanda Y, Sato T, Goyama S, Noda N, Shoda E, Ohsiman K, Inoue M, Izutsu K, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Fukuyama M, and Kurokawa M. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology* 82: 386-390, 2007.
- (4) Izumi R, Fujimoto M, Yazawa N, Nakashima H, Asashima N, Watanabe R,

- Kurokawa M, Hashimoto T, and Tamaki K. Bullous pemphigoid positive for anti-BP180 and anti-laminin 5 antibodies in a patient with graft-vs-host disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56: 94-97, 2007.
- (5) Matsumoto A, Haraguchi K, Takahashi T, Azuma T, Kanda Y, Tomita K, Kurokawa M, Ogawa S, Takahashi K, Chiba S, and Kitamura T. Immunotherapy against metastatic renal cell carcinoma with mature dendritic cells. *International Journal of Urology* 14: 277-283, 2007.
- (6) Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hangaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, and Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. *Leukemia* 21: 992-997, 2007.
- (7) Kako S, Izutsu K, Arai T, Yokoyama Y, Oshima K, Sato H, Asai T, Watanabe T, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. Regression of the tumor after withdrawal of cyclosporine in relapsed extranodal natural killer/T cell lymphoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 82: 937-939, 2007.
- (8) Kako S, Izutsu K, Arai T, Yokoyama Y, Oshima K, Sato H, Asai T, Watanabe T, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Annals of Oncology* 18: 1685-1690, 2007.
- (9) Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, Nishimoto N, Arai S, Nagai S, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60: 350-355, 2007.
- (10) Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, Yoshida Y, Teramura M, Motoji T, Takatoku M, Kurokawa M, Mitani K, Uchiyama T, and Omine M. A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55-CD59- blood cells predicts platelet response. *International Journal of Hematology* 86: 150-157, 2007.
- (11) Yamamoto G, Nannya Y, Kato M, Sanada M, Kawamata N, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Gilliland G, Koeffler HP, and Ogawa S. Highly sensitive method for genome-wide detection of allelic composition in non-paired, primary tumor specimens using SNP genotyping microarrays. *American Journal of Human Genetics* 81: 114-126, 2007.
- (12) Arai S, Asai T, Uozaki H, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. Splenic peliosis occurred in a patient with aplastic anemia during danazol therapy. *International Journal of Hematology* 86: 329-332, 2007.
- (13) Nagai S, Ichikawa M, Takahashi T, Sato H, Yokota H, Morikawa M, Oshima K, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Yatomi Y, and Kurokawa M. The origin of neoplastic mast cells in systemic mastocytosis with AML1/ETO positive acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology* 35: 1747-1752, 2007.
- (14) Saito A, Chiba S, Ogawa S, Kanda Y, Hirai H and Kurokawa M. Long-term sustained mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation in a patient with severe aplastic anemia.

Internal Medicine 46: 1923-1926, 2007.

- (15) Kawazu M, Yamamoto G, Yoshimi M, Yamamoto K, Asai T, Ichikawa M, Seo S, Nakagawa M, Chiba S, Kurokawa M, and Ogawa S. Expression profiling of immature thymocytes revealed a novel homeobox gene that regulates double-negative thymocyte development. *The Journal of Immunology* 179: 5335-5345, 2007.

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

助教

沢田哲治、山口正雄、田中良一、神田浩子、川畑仁人、藤尾圭志

特任講師

萩野昇、久保かなえ

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5名、特任助教2名、技官1名、医員5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1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。

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、チャータラウンド、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。

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) 制御性 T 細胞の研究
- 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

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。

出版物等

- (1) Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K. Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 7:359-367, 2007.
- (2) 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 FcεRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: role of low-level stimulation. *Int Arch Allergy Immunol.* 143:56-59, 2007.
- (3) Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 17:191-197, 2007.
- (4) Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci.* 1108:323-339, 2007.
- (5) Takizawa Y, Kanda H, Sato K, Kawahata K, Yamaguchi A, Uozaki H, Shimizu J, Tsuji S, Misaki Yoshikata, Yamamoto K. Polymyositis associated with focal

- mesangial proliferative glomerulonephritis with depositions of immune complexes. *Clin Rheumatol.* 26: 792-796, 2007. 260.
- Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci.* 1108:323-339, 2007.
- (6) Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 17:191-197, 2007.
- (7) Yamamoto K, Okamoto A, Fujio K. Antigen-specific immunotherapy for autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 7:359-367, 2007.
- (8) 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.* 179:5504-5513, 2007.
- (9) Fujio K, Okamura T, Okamoto A, Yamamoto K. T cell receptor gene therapy for autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 10:222-232, 2007.
- (10) Yamamoto K, Yamada R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. *N.Engl.J.Med.* 357:1250-1251, 2007.
- (11) 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
- (12) Shoda H, Fujio K, Yamamoto K. Rheumatoid Arthritis and Interleukin-32. *Cell Mol Life Sci.* 30:398-403, 2007.
- (13) Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. Interleukin-17B and interleukin-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol.* 179:7128-36, 2007.

生体防御感染症学

教授

小池和彦

准教授

四柳 宏

助教

糸山 智

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、准教授1、助教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、新谷良澄)、助教2(畠山修司、北沢貴利)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8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中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、准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、受持症例を通じた助手、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) 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, 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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;78:72-76.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007;42:329-335.
- (13) 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 beta-lactamase in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:600-602.
- (14) Tsukada K, Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tatsuno K, Koike K, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Macrophage tolerance induced by stimulation with Toll-like receptor 7/8 ligands. *Immunol Lett* 2007;111:51-56.
- (15) Misawa Y, Yoshida A, Saito R, Yoshida H, Okuzumi K, Ito N, Okada M, Moriya K, Koike K. Application of loop-mediated

- isothermal amplification technique to rapid and direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in blood cultures. *J Infect Chemother* 2007;13:134-140.
- (16) Suzuki S, Kitazawa T, Ota Y, Okugawa S, Tsukada K, Nukui Y, Hatakeyama S, Yamaguchi D, Matsuse S, Ishii T, Matsubara T, Yamauchi C, Ota S, Yahagi N, Fukayama M, Koike K. Dengue Hemorrhagic Shock and Disseminated Candidiasis. *Intern Med* 2007;46:1043-1046.
- (17) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S108-111.
- (18) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007;37:S38-S43.
- (19) 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;37:731-739.
- (20) 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;6:2841-2849. (6.9)
- (21) Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A, Tsukada K, Koike K. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. *J Infect Chemother* 2007;13:208-212.
- (22) Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Tatsuno K, Koike K, Kimura S, Kishimoto T, Shibasaki Y, Ota Y. Chlamydophilal antigens induce foam cell formation via c-Jun NH2-terminal kinase. *Microbes Infect* 2007;9:1410-1414.
- (23) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: differences in gender and hypertensive status? *Hypertens Res* 2007;30:1059-1064.
- (24) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2007;30:1035-1041.
- (25) Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *J Gastroenterol* 2007;42:857-865.
- (26) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3271-3275.
- (27) Saito R, Okugawa S, Kumita W, Sato K, Okamura N, Moriya K, Koike K. Clinical epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Proteus mirabilis* isolated from urine samples in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1204-1206.
- (28) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice:

- Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 2008;122:124-31.
- (29) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus in Japan. *Hep Res* 2008;38:310-314.
- (30) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR- α is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. *J Clin Invest* 2008;118:683-694.
- (31) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Are Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Associated With Carotid Atherosclerosis in Japanese Men? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:160-165.
- (32) Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2008;38:252-258.
- (33) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis* 2008;10:110-116.
- (34) Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular Basis for the Synergy between Alcohol and Hepatitis C Virus in Hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:S87-91.
- (35) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:858-879.
- (36) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res* 2008;31:485-92.
- (37) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI, Koike K, Yamakado M. Relationship between Albuminuria, Low eGFR, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Women. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:164-170.
- (38) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. *Hepatol Res* 2008 in press.
- (39) Matsuzaki G, Ishizaka N, Furuta K, Hongo M, Saito K, Sakurai R, Koike K, Nagai R. Comparison of vasculoprotective effects of benidipine and losartan in a rat model of metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol* 2008;587:237-42.
- (40) Koike K. Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C Viral Infection. *J Gastroenterol* 2008 in press.

ストレス防御・心身医学

教授

赤林 朗

准教授

熊野宏昭

特任講師（病院）

吉内一浩

助教

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19年度末現在のメンバーは、教授1、准教授1、非常勤講師5、特任講師（病院）1、助教1、医員2、大学院生7、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、全ての診療活動を本郷で行うようになり、平成14年3月末の分院からの引越し終了によって、医局、研究室なども病院地区に移転となった。平成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19年度の外来初診患者は320名、延べ数は5369名、入院患者は延べ69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の内科学講義、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と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 を中心と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) Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, Yamamoto Y, Kumano H, Kuboki T, Natelson BH. A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 2007, 92:963-968
- (2) Kikuchi H, Yoshiuchi K, Ohashi K, Yamamoto Y, Akabayashi A. Tension-type headache and physical activity: an actigraphic study. *Cephalalgia* 2007, 27:1236-1243
- (3) Nakamura T, Kiyono K, Yoshiuchi K, Nakahara R, Struzik ZR, Yamamoto Y. Universal scaling law in human behavioral organization. *Phys Rev Lett* 2007, 99:138103-1-4
- (4) Viernes N, Zaidan ZA, Dorvlo ASS, Kayano M, Yoshiuchi K, Kumano H, Kuboki T, Al-Adawi S. Tendency toward deliberate food restriction, fear of fatness and somatic

- attribution in cross-cultural samples. *Eat Behav* 2007, 8:407-417
- (5) Hojo S, Ishikawa S, Kumano H, Miyata M, Sakabe K. Clinical characteristics of physician-diagnosed patients with multiple chemical sensitivity in Japan. *Int J Hyg Environ Health* (in press)
- (6) 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
- (7) Akabayashi A, Slingsby BT. Informed consent revisited: Japan and the U.S. *Am J Bioeth* 2006, 6:9-14.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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
- (12) 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 Nakanajo Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006, 14:621-4.
- (13) 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
- (14) 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.
- (15) Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Kuboki T. Bulimia nervosa and abnormal cardiac repolarization. *J Psychosom Res*. 2006, 60:105-7.
- (16) Yoshida NM, Kumano H, Kuboki T: Does the Aging Males' Symptoms scale assess major depressive disorder?: a pilot study. *Maturitas*. 2006, 53:171-5

輸血医学

教授

高橋孝喜 (輸血医学)

助教

津野寛和 (輸血医学、外科免疫学)、田中 実 (輸血医学、脳神経外科学)
合山 進 (輸血医学、血液学)

沿革と組織の概要

1949年(昭和24年)に院内措置として発足した輸血部は、1966年(昭和41年)に予算措置がなされ、正式に認可された。1984年(昭和59年)に遠山博先生が初代教授に就任され、その後、1997年(平成9年)に、東京大学医学部の大学院大学発足に際して、内科学専攻輸血医学講座となった。遠山博元教授の「輸血医学」出版(現在は第3版)に引き続き、大河内一雄先生による輸血後肝炎の原因としてのB型肝炎ウイルス(HBs抗原)の発見、十字猛夫元教授による移植片対宿主病(Graft-versus Host Disease, GVHD)の発症機序の解明、また柴田洋一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。

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(検体保管・

関連検査)も行っている。また、これまでも自己血輸血を積極的に実施してきたが、2006年1月より全国に先駆けて自己血外来を設置し、自己血輸血の普及に努めている。自己血外来では、患者の診察を行い、採血スケジュールを決定し、同意書を作成して採血を実施している。採血した自己血の管理・供給も従来通り適切に行っている。また、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・保存も関連診療科と連携しながら積極的に行っている。

I. 輸血用血液(血液製剤)の管理供給

II. 輸血関連検査

- 1)血液型検査、交差適合試験、不規則抗体同定検査；
- 2)赤血球抗体、白血球抗体(HLA抗体、顆粒球抗体)及び血小板抗体；
- 3)感染症検査(A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、エイズウイルス、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・管理・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、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。骨髄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、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. 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) Kanhai HH, Porcelijn L, Engelfriet CP, Reesink HW, Panzer S, Ulm B, Goldman M, Bonacossa I, Richard L, David M, Taaning E, Hedegaard M, Kaplan C, Kiefel V, Meyer O, Salama A, Morelati F, Greppi N, Marconi M, Tassis B, Tsuno NH,

- Takahashi K, Oepkes D, Porcelijn L, Kanhai H, Osnes LT, Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Zupanska B, Muñiz-Diaz E, Nogués N, Parra J, Urbaniak SJ, Cameron A. Management of alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 2007; 93(4):370-85.
- (2) Yamada J, Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Asakage M, Okaji Y, Takahashi K, Nagawa H. Plaunotol induces apoptosis of gastric cancer cells. *Planta Med.* 2007;73(10):1068-73.
- (3) Aiba-Kojima E, Tsuno NH, Inoue K, Matsumoto D, Shigeura T, Sato T, Suga H, Kato H, Nagase T, Gonda K, Koshima I, Takahashi K, Yoshimura K. Characterization of wound drainage fluids as a source of soluble factors associated with wound healing: comparison with platelet-rich plasma and potential use in cell culture. *Wound Repair Regen.* 2007;15(4):511-20.
- (4) Aoki S, Yatomi Y, Shimosawa T, Yamashita H, Kitayama J, Tsuno NH, Takahashi K, Ozaki Y. The suppressive effect of sphingosine 1-phosphate on monocyte-endothelium adhesion may be mediated by the rearrangement of the endothelial integrins $\alpha(5)\beta(1)$ and $\alpha(v)\beta(3)$. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1292-301.
- (5) Yoneyama S, Okaji Y, Tsuno NH, Kawai K, Yamashita H, Tsuchiya T, Yamada J, Sunami E, Osada T, Kitayama J, Takahashi K, Nagawa H. A study of dendritic and endothelial cell interactions in colon cancer in a cell line and small mammal model. *Eur J Surg Oncol.* 2007.
- (6) Hasebe T, Yohena S, Kamijo A, Okazaki Y, Hotta A, Takahashi K, Suzuki T. Fluorine doping into diamond-like carbon coatings inhibits protein adsorption and platelet activation. *J Biomed Mater Res A.* 2007 15;83(4):1192-9.
- (7) Nitta E, Izutsu K, Sato T, Ota Y, Takeuchi K, Kamijo A, Takahashi K, Oshima K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Kurokawa M. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann Oncol.* 2007;18(2):364-9.
- (8) Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, Yamamoto K. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol.* 2007;179(10):7128-36.

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）、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、助手18名、医員8名、大学院生28名、留学生4名、出張者約72名である（平成20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20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は主として都内の連携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的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年目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・異常にお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、習慣流産外来、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。年間外来患者数は、女性診療科・産科が延べ 35000 名超（うち新来患者 2500 名超）、女性外科が延べ約 8500 名（うち新来患者約 400 名）である。診療は、久具外来医長・百枝外来医長・竹内外来医長以下専門医 15 名、医員/専門研修医 18 名及び 6 名の助産師・看護師が当たっている。

(2) 入院診療

現在、実病床数は 74 床で、このうち 43 床を主として婦人科疾患患者（女性外科）、31 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 18 年が 611 件で平成 19 年は 779 件、体外受精・胚移植数は平成 18 年が 130 件で平成 19 年度は 184 件であった。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（386 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。

手術日は月・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行われ、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) Hirota Y, Osuga Y, Nose E, Koga K, Yoshino O, Hirata T, Yano T, Tsutsumi O, Sakuma S, Muramatsu T, Taketani Y. The presence of midkine and its possible implication in human ovarian follicles. *Am J Reprod Immunol* 58(4): 367-73, 2007.
- (2) Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Koga K, Tajima T, Yano T, Taketani Y. Metformin suppresses interleukin (IL)-1beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3213-8, 2007.
- (3) Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Takemura Y, Koga K, Yoshino O, Tajima T, Hasegawa A, Yano T, Taketani Y. Expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol* 74(1-2): 53-60, 2007.
- (4) Hiroi H, Fujiwara T, Nakazawa M, Osuga Y, Momoeda M, Kugu K, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. High incidence of tubal dysfunction is determined by laparoscopy in cases with positive Chlamydia trachomatis antibody despite negative finding in prior hysterosalpingography. *Reprod Med & Biol* 6(1): 39-43, 2007.
- (5) Takemura Y, Osuga Y, Koga K, Tajima T, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Selective increase in high molecular weight adiponectin concentration in serum of women with preeclampsia. *J Reprod Immunol* 73(1): 60-5, 2007.
- (6) Takeuchi T, Tsutsumi O, Taketani Y. Impaired growth hormone secretion after glucose loading in non-obese women with polycystic ovary syndrome, possibly related to androgen but not insulin and free fatty acids. *Gynecol Endocrinol* 23: 468-73, 2007.
- (7) Momoeda M, Fukuta S, Iwamori Y, Taketani Y, Iwamori M. Prolactin-dependent expression of GD1 alpha ganglioside, as a component of milk fat globule, in the murine mammary glands. *J Biochem* 142(4): 525-31, 2007.

II 生殖腫瘍学

- (1) Minaguchi T, Nakagawa S, Takazawa Y, Nei T, Horie K, Fujiwara T, Osuga Y, Yasugi T, Kugu K, Yano T, Yoshikawa H, Taketani Y. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Lett* 248(1): 112-22, 2007.
- (2) Tsuruga T, Nakagawa S, Watanabe M, Takizawa S, Matsumoto Y, Nagasaka K, Sone K, Hiraike H, Miyamoto Y, Hiraike O, Minaguchi T, Oda K, Yasugi T, Yano T, Taketani Y. Loss of Hugl-1 expression associates with lymph node metastasis in endometrial cancer. *Oncol Res* 16(431-5), 2007.

-
- (3) 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* 104(1): 32-5, 2007.
- (4) Sato K, Takeuchi T, Kukimoto I, Mori S, Yasugi T, Yano T, Taketani Y, Kanda T. Human papillomavirus type 16 P670 promoter is negatively regulated by CCAAT displacement protein. *Virus Genes* 35: 473-81, 2007.

III 周産期医学

- (1) Nagamatsu T, Fujii T, Matsumoto J, Kanai T, Hyodo H, Yamashita T, Kozuma S, Taketani Y. Theoretical basis for herbal medicines, Tokishakuyaku-San and Sairei-To, in the treatment of recurrent abortion: enhancing the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in decidual stromal cells. *Am J Reprod Immunol* 57(4): 287-93, 2007.
- (2) Yamaguchi SI, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y. Tissue elastography imaging of the uterine cervix during pregnancy. *J Med Ultrasonics* 34(4): 209-10, 2007.

小児科学・発達発育学

教授

五十嵐隆

准教授

岡 明、関根孝司

講師

渡辺 博、高見沢勝、井田孔明、滝田順子（無菌治療部）

助教

石黒秋生、磯田貴義、小野 博、香取竜生、狩野博嗣、五石圭司、康 勝好、小太刀康夫、佐藤敦志、高橋 寛、豊田彰史、西村 力、松岡貴子、三牧正和、三浦健一郎、本村あい、

（2008年3月末現在）

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

沿革と組織の概要

東京大学医学部小児科学教室は本年度で設立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、准教授2、講師4、助教16、後期（専門）研修医13、大学院生11、リサーチフェロー1、外国人研究者1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20年には13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2008年7月より増床され小児用病床は100床となる予定であり、制度的には小児総合医療施設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 (レベル2NICU)が16床（2008年7月より）、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 700 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 時から全入院患者について経過や治療方針について討議する（チャートラウンド）。終了後、教授、准教授、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。

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各臨床班に配属となり 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。M3 学生のクラークシップでは、毎年 10 名以上が 1 か月単位で病棟に配属され、2 週間の病棟実習では経験できない夜間の救急外来の見学なども含めて広く体験できるようになっている。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。

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 300 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いった。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。これらの変異領域の中から神経芽腫の発症に関与する標的遺伝子として ALK を同定した。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。神経グループは、後天性脳障害の最大の原因である急性脳症の病態の研究や、周産期脳障害の中でも最も頻度の高い脳室周囲白質軟化症

の病理学的研究や、モデル動物を使った病態の解析を行っている。

出版物等

2007

- (1) Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Hayashi Y: Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression. *Gene Chromosome Cancer* 46: 348-358, 2007
- (2) Hiraiwa R, Maegaki Y, Oka A, Ohno K: Behavioral and psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome; a population study in Japan. *Brain Dev* 29:535-542, 2007
- (3) Inatomi J, Yokoyama Y, Sekine T, Igarashi T: A case of cerebral salt wasting syndrome associated with aseptic meningitis in 8-year-old boy. *Pediatr Nephrol* 23: 695-662 2007
- (4) Ishiguro A, Inagaki M, Kaga M: Stereotypic circling behavior in mice with vestibular dysfunction: asymmetrical effects of intrastriatal microinjection of a dopamine agonist. *Int J Neurosci* 117:1049-1064, 2007
- (5) Khamrin P, Peerakome S, Tonusin S, Malasao R, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H, Maneekarn N: Changing pattern of rotavirus G genotype distribution in Chiang Mai, Thailand from 2002 to 2004: decline of G9 and reemergence of G1 and G2. *J Med Virol* 79: 1775-1782, 2007
- (6) Khamrin P, Maneekarn N, Peerakome S, Tonusin S, Malasao R, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H: Genetic diversity of noroviruses and sapoviruses in children hospitalized with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *J Med Virol* 79: 1921-1926, 2007

-
- (7) Kitanaka S, Sato U, Igarashi T: Regulation of human insulin, IGF-I, and multidrug resistance protein 2 promoter activity by hepatocyte nuclear factor (HNF)-1beta and HNF-1alpha and the abnormality of HNF-1beta mutants. *J Endocrinol* 192: 141-147, 2007
- (8) Komuro H, Saihara R, Shinya M, Takita J, Kaneko S, Kaneko M, Hayashi Y: Identification of side population cells (stem-like cell population) in pediatric solid tumor cell lines. *J Pediatr Surg* 42: 2040-2045, 2007
- (9) Kunishima S, Yoshinari M, Nishio H, Ida K, Miura T, Matsushita T, Hamaguchi M, Saito H: Haematological characteristics of MYH9 disorders due to MYH9 R702 mutations. *Eur J Haematol* 78: 220-226, 2007
- (10) Nagasawa T, Kimura I, Abe U, Oka A: HHV-6 encephalopathy with clusters of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 33: 98-104, 2007
- (11) Nanba Y, Matsui K, Aida N, Sato Y, Toyoshima K, Kawataki M, Hoshino R, Ohyama M, Itani Y, Goto A, Saito Y, Oka A: Detection of T1 hyperintensity in region of the corona radiata connecting with posterior limb of the internal capsule on magnetic resonance imaging at near term is sensitive in predicting gross motor problems in premature infants *Pediatrics* 120: e10-19, 2007
- (12) Nguyen TA, Khamrin P, Takanashi S, Le Hoang P, Pham le D, Hoang KT, Satou K, Masuoka Y, Okitsu S, Ushijima H: Evaluation of immunochromatography tests for detection of rotavirus and norovirus among Vietnamese children with acute gastroenteritis and the emergence of a novel norovirus GII.4 variant. *J Trop Pediatr* 53: 264-269, 2007
- (13) Nozu K, Inagaki T, Fu Jun Xue, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M: Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet* 45: 182-186, 2007
- (14) Okame M, Shiota T, Hansman G, Takagi M, Yagyu F, Takanashi S, Phan TG, Shimizu Y, Kohno H, Okitsu S, Ushijima H: Anti-norovirus polyclonal antibody and its potential for development of an antigen-ELISA. *J Med Virol* 79: 1180-1186, 2007
- (15) Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S: Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 36: 170-174, 2007
- (16) Phan TG, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Yamamoto A, Sugita K, Takanashi S, Okitsu S, Ushijima H: Genetic heterogeneity, evolution, and recombination in noroviruses. *J Med Virol* 79: 1388-1400, 2007
- (17) Phan TG, Khamrin P, Quang TD, Dey SK, Takanashi S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H: Emergence of intragenotype recombinant sapovirus in Japan. *Infect Genet Evol* 7: 542-546, 2007
- (18) Phan TG, Khamrin P, Quang TD, Dey SK, Takanashi S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H: Detection and genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan. *J Virol* 81:4645-4653, 2007
- (19) Phan TG, Trinh QD, Khamrin P, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Sugita K, Nishimura T, Yamamoto A, Takanashi S, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H: Emergence of new variant rotavirus G3 among infants

- and children with acute gastroenteritis in Japan during 2003-2004. *Clin Lab* 53: 41-48, 2007
- (20) Saitoh M, Sakakihara Y, Mizuguchi M, Ito H, M, Takashima S, Iwamori M, Kamoshita, S, Igarashi T: Increase of ceramide monohexoside and dipalmitoyl glycerophospholipids in the brain of Zellweger syndrome. *Neurosci Lett* 417: 165-170, 2007
- (21) Saitoh M, Horikawa M, Iwamori Y, Sakakihara Y, Mizuguchi M, Igarashi T, Fujiki Y, Iwamori M: Alterations in the molecular species of plasmalogen phospholipids and glycolipids due to peroxisomal dysfunction in Chinese hamster ovary-mutant Z65 cells by FABMS method. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 852: 367-373, 2007
- (22) Sekine T, Nozu K, Iyengar R, Fu XJ, Matsuo M, Tanaka R, Iijima K, Matsui E, Harita Y, Inatomi J, Igarashi T: OCRL1 mutations in patients with Dent phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 22: 975-980, 2007
- (23) Shiota T, Okame M, Takanashi S, Khamrin P, Takagi M, Satou K, Masuoka Y, Yagyu F, Shimizu Y, Kohno H, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H: Characterization of broad reactive monoclonal antibody against norovirus genogroup I and II: Recognition of a novel conformational epitope. *J Virol* 81: 12298-12306, 2007
- (24) Shimada A, Taketani T, Kikuchi A, Hanada R, Arakawa H, Kimura H, Chen Y, Hayashi Y: AML1 mutation and FLT3-internal tandem duplication in leukemia transformed from myelodysplastic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 29: 666-667, 2007
- (25) Suzuki SO, Canoll P, Mizuguchi M, Mikami A, Mawatari S, McKenney RJ, Iwaki T, Goldman JE, Vallee RB: Expression of LIS1, cytoplasmic dynein, dynactin, NudE, NudEL, and NudC in human primary neuroectodermal tumors. *Acta Neuropathol* 113: 591-599, 2007
- (26) Takahashi K, Saitoh M, Hoshino H, Mimaki M, Yokoyama Y, Takamizawa M, Mizuguchi M, Lin Z-M, Yang Y, Igarashi T: A case of primary erythremia, wintry hypothermia and encephalopathy. *Neuropediatrics* 38: 157-159, 2007
- (27) Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E: Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 21: 2258-2263, 2007
- (28) Tsuchida S, Kavanagh BP: Ventilator-induced lung injury distribution: The key to understanding injury mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 95-96, 2007
- (29) Yamamoto G, Nannya Y, Kato M, Sanada M, Levine RL, Kawamata, N, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Gilliland DG, Koeffler HP, Ogawa S: Highly sensitive method for genomewide detection of allelic composition in nonpaired, primary tumor specimens by use of affymetrix single-nucleotide-polymorphism genotyping microarrays. *Am J Hum Genet* 81: 114-126, 2007
- (30) Yamamoto K, Shimizu N, Obi S, Kumagaya S, Taketani Y, Kamiya A, Ando J: Involvement of cell surface ATP synthase in flow-induced ATP release by vascular

endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H1646-1653, 2007

和文 2007

- (1) Ozeki N, Mizuguchi M: Japanese mothers living in New York with young children: Transcultural and child rearing stress factors and mental health. *日本女性心身医学会雑誌* 12: 506-508, 2007
- (2) 加藤元博, 菊地陽, 大島宏一, 山本将平, 望月慎史, 新井心, 花田良二: 広汎な骨髄壊死を初発症状として発症した小児急性リンパ性白血病. *臨床血液* 48: 140-143, 2007
- (3) 小林慈典, 富樫武弘, 水口雅, 宮崎千明, 市山高志, 河島尚志, 木村宏, 奥村彰久, 栗原まな, 黒木春郎, 塩見正司, 布井博幸, 細矢光亮, 鍵本聖一, 森島恒雄, 横田俊平: インフルエンザ脳症特殊治療の全国調査. *日本小児科学会雑誌* 111: 659-665, 2007.
- (4) 平田陽一郎: 毒素性ショック症候群に限局的な心筋障害を合併した 1 例. *日小誌* 111: 1313-1317, 2007
- (5) 水野葉子, 井田孔明, 古屋彩夏, 康勝好, 滝田順子, 五十嵐隆: パルボウイルス B19 感染により無形成発作、血球貪食症候群を呈した遺伝性球状赤血球の 1 例. *小児科臨床* 60: 1865-1869, 2007

小児外科学

教授

岩中 督

准教授

金森 豊

助教

杉山正彦、古村 眞、小高哲郎、田中裕次郎

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を行っている。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

岩中教授赴任後、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。さらに、ロボット技術を利用して、胆道閉鎖症に対する葛西手術を可能とする、小児専用の腹腔鏡併用ロボティクス・サージェリーシステムを開発プロジェクトが開始された。

腸管免疫研究グループは、プロバイオティクス・シンバイオティ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。

岩中教授は、再生医療の研究も積極的に行っている。ティッシュエンジニアリング部に小児再生医療研究室を設立し、気管狭窄症の治療を臨床応用するために、動物実験のみならず、ヒト再生軟骨の研究を行っている。また、さらに、当院産婦人科から供給される羊水細胞による幹細胞の分化実験が行われている。

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。

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。

出版物等

- (1) Iwanaka T, Kawashima H, Uchida H. The laparoscopic approach of neuroblastoma. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2007; 16: 259-265.
- (2) Kanamori, Y. Hashizume, K. Sugiyama, M. Tomonaga, T. Takayasu, H. Ishimaru, T. Terawaki, K. Suzuki, K. Goishi, K. Takamizawa, M. Long-term survival of a baby with body stalk anomaly: report of a case. *Surg Today*. 2007; 37: 30-33.
- (3) Nakanishi H, Ozaki T, Nakamura Y, Hashizume K, Iwanaka T, Nakagawara A. Purification of human primary neuroblastomas by magnetic beads and their in vitro culture. *Oncology Reports*. 2007; 17: 1315-1320.
- (4) Yamagishi, J. Ishimaru, Y. Takayasu, H. Otani, Y. Tahara, K. Hatanaka, M. Hamajima, A. Hasumi, A. Ikeda, H. Visceral coverage with absorbable mesh followed by split-thickness skin graft in the treatment of ruptured giant omphalocele. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23: 199-201
- (5) Takayasu H, Nakazawa N, Montedonico S, Paradisi F, Puri P. Impaired alveolar epithelial cell differentiation in the hypoplastic lung in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23:405-410.
- (6) Takayasu H, Nakazawa N, Montedonico S, Puri P. Reduced expression of aquaporin 5 water channel in nitrofen-induced hypoplastic lung with congenital diaphragmatic hernia rat model. *Pediatr Surg*. 2007; 42:415-419.
- (7) Takayasu, H. Nakazawa, N. Montedonico, S. Puri, P. Reduced expression of aquaporin 5 water channel in nitrofen-induced hypoplastic lung with congenital diaphragmatic hernia rat model. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 415-419
- (8) Takayasu H, Nakazawa N, Montedonico S, Puri P. Down-regulation of Wnt signal pathway in nitrofen-induced hypoplastic lung. *J Pediatr Surg*. 2007; 42:426-430.
- (9) Nakazawa N, Takayasu H, Montedonico S, Puri P. Altered regulation of retinoic acid synthesis in nitrofen-induced hypoplastic lung. *Pediatr Surg Int*. 2007; 23:391-396.
- (10) Nakazawa, N. Montedonico, S. Takayasu, H. Paradisi, F. Puri, P. Disturbance of retinol transportation causes nitrofen-induced hypoplastic lung." *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 345-349.
- (11) Komura M, Kanamori Y, Sugiyama M, Tomonaga T, Suzuki K, Hashizume K, Goishi K. A female infant who had both complete VACTERL association and MURCS association: report of a case. *Surg Today*. 2007; 37:878-880.
- (12) Kitano Y. Prenatal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 2007 May; 16:101-108.
- (13) Yokoyama S, Morioka D, Fukuda A, Honna T, Kuroda T, Nakagawa S, Shimizu N, Nakagawa A, Kasahara M. Successful living-donor liver transplantation in a 3-year-old boy with fulminant hepatic failure and aplastic anemia. *Transplantation*. 2007 Sep 15; 84:668-9.

老年病学／老化制御学

教授

大内尉義

准教授

秋下雅弘

講師

寺本信嗣、江頭正人、飯島勝矢

助教

小川純人、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、准教授 1、講師 3、助教 3、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。認知症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 19 年度の新来患者数は 390 名、外来患者総数は 17,985 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。最近は、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 —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) 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.* 30: 1029-34, 2007
- (2) Aoki-Nagase T, Nagase T, Oh-Hashi 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* 12: 807-13, 2007

- (3) 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, Egashira T, Hattori H, Kita T. Polymorphisms of apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb.* 14; 167-71, 2007
- (4) Asai A, Sahani N, Kaneki M, Ouchi Y, Martyn JA, Yasuhara SE. Primary role of functional ischemia, quantitative evidence for the two-hit mechanism, and phosphodiesterase-5 inhibitor therapy in mouse muscular dystrophy. *PLoS ONE* 2; e806, 2007
- (5) 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; 2325-30, 2007
- (6) Ghisletti S, Huang W, Ogawa S, Pascual G, Lin M, Willson TM, Rosenfeld MG, and Glass CK. Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPAR α . *Mol Cell* 25; 57-70, 2007
- (7) 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 β signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104; 3460-5, 2007
- (8) Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K, Goseki-Sone M, Fukushi-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 (Arg325Glu) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone* 40; 451-6, 2007
- (9) Kumagai J, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Blumberg B, Inoue S. Cytochrome P450 2B6 is a growth-inhibitory and prognostic factor for prostate cancer. *Prostate* 67; 1029-37, 2007
- (10) Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 43; 571-9, 2007
- (11) Pascual G, Sullivan AL, Ogawa S, Gamliel A, Perissi V, Rosenfeld MG, Glass CK. Anti-inflammatory and antidiabetic roles of PPAR γ . *Novartis Found. Symp.* 286; 183-96, 2007
- (12) 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
- (13) 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* 26; 4453-63, 2007
- (14) Umeda-Kameyama Y, Tsuda M, Ohkura C, Matsuo T, Namba Y, Ohuchi Y, Aigaki T. Thioredoxin suppresses Pael-R-induced neurotoxicity and extends longevity in

- drosophila. *J Biol Chem.* 282; 11180-7, 2007
- (15) Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in the WISP1 gene with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab.* 25; 253-8, 2007
- (16) 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; 25-9, 2007
- (17) Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in the steroid and xenobiotic receptor (SXR) gene (IVS1-579A/G) with bone mineral density. *Geriatric Gerontol Int.* 7; 104-9, 2007
- (18) Usui T, Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in Wnt10b gene with bone mineral density. *Geriatric Gerontol Int.* 7; 48-53, 2007
- (19) 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; 281-9, 2007
- (20) 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.* 292; C2141-9, 2007
- (21) 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; 2361-8, 2007
- (22) 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
- (23) 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; 764-9, 2007
- (24) Ishii M, Teramoto S, Yakabe M, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ouchi Y. Small intestinal intussusceptions caused by percutaneous endoscopic jejunostomy tube. *J Am Geriatr Soc.* 55; 2093-4, 2007
- (25) Teramoto S, Ishii M. Aging, the aging lung, and senile emphysema are different. *Am J Respir Crit Care Med.* 175; 197-8, 2007
- (26) 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; 216-7, 2007
- (27) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 55; 1891-2, 2007
- (28) 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; 218-9, 2007
- (29) Ishii M, Teramoto S, Yakabe M, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ouchi Y. Small intestinal intussusceptions caused by percutaneous endoscopic jejunostomy tube placement. *J Am Geriatr Soc.* 55; 2093-4, 2007
- (30) Kinoshita H, Hirano H, Hosoya A, Ninomiya T, Ozawa H, Sawabe M, Ouchi Y, Yamaguchi M, Hosoi T. Case of bone Paget's disease with cheek pain, hearing loss and tremor whose histological findings showed peculiar calcified structures. *Geriatr Gerontol Int.* 7; 189-94, 2007
- (31) 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

呼吸器外科学

教授

高本眞一

准教授

中島 淳

助教

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。昨年は医学部附属病院において約250例の手術治療を施行した。

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、研修医修了後をめぐり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細胞による肺癌および転移性肺腫瘍に対する免疫療法の臨床的研究

出版物等

- (1) 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
- (2) 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. *Surgery Today* 37: 418-422, 2007
- (3) 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. *Surgery Today* 37: 496-499, 2007
- (4) 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
- (5) Babu AN, Murakawa T, Thurman JM, Miller EJ, Henson PM, Zamora MR, Voelkel NF, Nicolls MR. Microvascular destruction identifies murine allografts that cannot be rescued from airway fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation* 117:3774-3785, 2007
- (6) Sano A, Kage H, Sugimoto K, Kitagawa H, Aki N, Goto A, Fukayama M, Nakajima J, Takamoto S, Nagase T, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. A second-generation profiling system for quantitative methylation analysis of multiple gene promoters: application to lung cancer. *Oncogene*. 26: 6518-25, 2007
- (7) Nakamura Y, Niki T, Goto A, Morikawa T, Miyazawa K, Nakajima J, Fukayama M. c-Met activation in lung adenocarcinoma tissues: an immunohistochemical analysis. *Cancer Science* 98:1006-13, 2007
- (8) Nagayama K, Kohno T, Sato M, Arai Y, Minna JD, Yokota J. Homozygous deletion scanning of the lung cancer genome at a 100-kb resolution. *Genes Chromosomes Cancer* 46:1000-1010, 2007
- (9) Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Sugiura M, Takamoto S. Is finger palpation at operation indispensable for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer? *The Annals of Thoracic Surgery*. 84:1680-1684, 2007

心臓外科学

教授

高本眞一

准教授

村上 新

講師

本村 昇、師田哲郎、小野 稔

助教

竹内 功、遠藤宗幹、山本哲史、末松義弘、河田光弘、縄田 寛

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、准教授1、講師3、助教6、医員2、大学院生7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、3~4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。

2007年を含め最近数年間にわたり、心臓大血管手術数年間約350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状動脈バイパス、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、慢性肺動脈血栓塞栓症に対する血栓内膜摘除術、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。心臓移植実施施設として2008年3月までに心臓移植4例（国内第3位）を成功裏に施行した。これと平行して、重症心不全の治療に欠かせない人工心臓治療を2008年3月までに約40例に行い、国内トップの優れた遠

隔成績を挙げている。

教育

学部教育としてはM2の春に心臓外科学系統講義を行っている。内容は、心臓血管外科学総論および各論（虚血性心疾患、弁膜疾患、先天性心疾患、大血管）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単位の实習およびクルズスがあり、心臓解剖・疾患・手術などにおける重要ポイントをわかりやすく解説している。M3の最後に行われるクリニカルクラークシップでは参加型実習を徹底して、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を担当しており、基本的な外科手技・術後管理に加えて、成人心疾患、胸部大動脈疾患、先天性心疾患各グループで疾患の基本から、手術手技、呼吸・循環管理にいたるまで学ぶことができるプログラムを組んでいる。

専門研修を目指す場合は、まず卒後3,4年目に東京大学医学部附属病院外科系研修プログラム参加関連病院で一般外科を中心に豊富な幅広い経験を蓄積して、5年目に外科専門医の資格を取得する。その後、心臓外科専門プログラムを専攻

し、卒後 10 年を目途に心臓血管外科専門医を取得できるようにトレーニングを行っている。

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) 心移植後急性および慢性拒絶反応の制御に関する研究、8) 重症心不全の外科治療への再生医療の応用、9) 糖尿病網膜症と虚血性心疾患の関連に関する疫学的研究などがある。

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 mode. *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 deendo- thelialized 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

准教授

野村幸世 M.D., Ph.D.

特任講師

山口浩和 M.D. 清水伸幸 M.D., Ph.D.

助教

畑尾史彦 M.D., Ph.D.、和田郁雄 M.D., Ph.D.

森 和彦 M.D., Ph.D.、野崎浩二 M.D., Ph.D.

西田正人 M.D., Ph.D.、坂口大介 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、准教授1名、特任講師2名、助教6名、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、大変役立つやりがいのある実習として評価が高い。

卒後初期研修については、主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、基本的な外科の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 の胃発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。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こなっている。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。2006年度は胃癌が130例、食道癌が30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
- ⑤Trefol 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・予後予測

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) Seto Y, Chin K, Gomi K, Kozuka T, Fukuda T, Yamada K, Matsubara T, Tokunaga M, Kato Y, Yahune A, Yamaguchi T. Treatment of thoracic esophageal carcinoma invading

- adjacent structures. *Cancer Science* 99:937-942,2007
- (2) Seto Y, Yamada K, Fukuda T, Hosoi N, Takebayashi R, Chin K, Kozuka T, Gomi K, Yamaguchi T. Esophageal bypass using a gastric tube and a cardiostomy for malignant esophagorespiratory fistula. *Am J Surg* 193:792-793,2007
- (3) Cao L, Mizoshita T, Tsukamoto T, Takenaka Y, Toyoda T, Cao X, Nozaki K, Tatematsu M. Development of carcinoid tumors of the glandular stomach and effects of eradication in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 98 : 478-483, 2007
- (4) Iwata C, Kano MR, Komuro A, Oka M, Kiyono K, Johansson E, Morishita Y, Yashiro M, Hirakawa K, Kaminishi M, Miyazono K. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses lymph node metastasis via reduction of Lymphangiogenesis. *Cancer Res* 67 : 10181-10189, 2007
- (5) Kaneki M, Shimizu N, Yamada D, Chang K. Nitrosative stress and pathogenesis of insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 9 : 319-329, 2007
- (6) Kodashima S, Fujishiro M, Takubo K, kamimori M, Nomura S, Kakushima N, Muraki Y, Goto O, Ono S, Kaminishi M, Omata M. Ex vivo pilot study using computed analysis of endo-cytoscopic images to differentiate normal and malignant squamous cell epithelia in the oesophagus. *Dig Liv Dis* 39 : 762-766, 2007
- (7) Kubota K, Katayama A, Takeshita Y, Nozaki K, Ueda T, Imamura K, Hiki N, Nomura S, Kaminishi M, Mafune K. Effect of imatinib mesylate in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor with a c-kit mutation in exon 11. *Dig Dis Sci* 52:1725-1729, 2007
- (8) Kubota K, Kuroda J, Origuchi N, Kaminishi M, Isayama H, Kawabe T, Omata M, Mafune K. Stomach-partitioning gastrojejunostomy for gastroduodenal outlet obstruction. *Arch Surg* 142 : 607-611, 2007
- (9) Kuwabara K, Nishishita T, Morishita M, Oyaizu N, Yamashita S, Kanematsu T, Obara T, Mimura T, Inoue Y, Kaminishi M, Kaga K, Amino N, Kitaoka M, Ito K, Miyauchi A, Noguchi S, Uchimarui K, Akagawa E, Watanabe N, Takahashi T, Sato K, Inazawa T, Nakaoka T, Yamashita N. Results of a phase I clinical study using dendritic cell vaccinations for thyroid cancer. *Thyroid* 17 : 53-58, 2007
- (10) Leys CM, Nomura S, Goldenring JR. Expression and prognostic significance of prothymosin- α and ERp57 in human gastric cancer. *Surgery* 141 : 41-50, 2007
- (11) Mori K, Suzuki T, Uozaki H, Nakanishi H, Ueda T, Matsuno Y, Kodera Y, Sakamoto H, Yamamoto N, Kaminishi M. Detection of minimal gastric cancer cells in peritoneal washings by focused microarray analysis with multiple markers: clinical implications. *Ann Surg Oncol* 14 : 1694-702, 2007
- (12) Kaminishi M. Introductory Remarks. *Dig Surg* 24 : 87, 2007
- (13) Nomura S, Kaminishi M. Surgical treatment of early gastric cancer in Japan. *Dig Surg* 24 : 96-100, 2007
- (14) Takenaka Y, Tsukamoto T, Mizoshita T, Ogasawara N, Hirano N, Otsuka T, Ban H, Nakamura T, Yamamura Y, Kaminishi M, Tatematsu M. Gastric and intestinal phenotypic correlation between exocrine and endocrine components in human stomach tumors. *Histol Histopathol* 22 : 278-284, 2007
- (15) Yoshizawa N, Yamaguchi H, Yamada K,

- Nozaki K, Kaminishi M, Mafune K, Nomura S. Early esophageal cancer in patients with a history of gastrectomy for gastric cancer. *Esophagus* 4:99-102, 2007
- (16) Yoshizawa N, Takenaka Y, Yamaguchi H, Tetsuya T, Tanaka H, Tatematsu M, Nomura S, Goldenring JR, Kaminishi M. Emergence of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Lab Invest* 87: 1265-1276, 2007
- (17) Kaminishi. *Digestive Surgery* 24, Surgical Treatment for Digestive Cancer in Japan. Karger Basel, 2007
- (18) 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
- (19) 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
- (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) Yamashita H, Najagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraiishi 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
- (22) 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
- (23) 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
- (24) 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
- (25) 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
- (26) 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
- (27) 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
- (28) Mizoshita T, Tsukamoto T, Takenaka 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
- (29) Kaminishi M. How is it possible to prevent gastric mucosal injury and remnant cancer after distal gastrectomy. *J Gastroenterol* 40: 661-663 2005
- (30) Hiki N, Kaminishi M. Pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer surgery-open and laparoscopic approaches. *Langenbecks Arch Surg* 390: 442-447, 2005.
- (31) Kaminishi M. Diversity of gastric carcinogenesis. *Oncology* 69 (suppl 1): 1-8, 2005.
- (32) 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.
- (33) 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.

肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学

教授

國土典宏

准教授

菅原寧彦

講師

別宮好文、今村 宏、長谷川 潔

助教

皆川正己、成瀬勝俊、唐子 堯、田村純人、青木 琢、金子順一、
脊山泰治、松井郁一、有田淳一、竹村信行、増田晃一

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

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 - 金曜日は夕方 5 時からまた土曜日は朝 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 (2007)

- (1) Yuan P, Tang W, Kokudo N, Hasegawa K, Xiang C, Li QM, Luo H, Wen J, Liang BH, Aoki T, Zhang KM, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Demographic and clinical characteristics of resectable hepatocellular carcinoma in China and Japan. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2343-7.
- (2) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K,

- Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3271-5.
- (3) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Impact of live donor age (≥ 50) on liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3189-93.
- (4) Zhang K, Kokudo N, Hasegawa K, Arita J, Tang W, Aoki T, Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Makuuchi M. Detection of new tumors by intraoperative ultrasonography during repeated hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2007 Dec;142(12):1170-5; discussion 1176.
- (5) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Akamatsu N, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Makuuchi M. Biliary complications in right lateral sector graft live donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2008 Apr;21(4):332-9. Epub 2007 Dec 5.
- (6) Shindoh J, Kokudo N, Miura Y, Satoh S, Matsukura A, Imamura H, Makuuchi M. In situ hepatic vein graft: a simple new technique for hepatic venous reconstruction. *Hepatogastroenterology.* 2007 Sep;54(78):1748-51.
- (7) Hashimoto M, Miki K, Beck Y, Kokudo N, Makuuchi M, Tanaka H. Femoral neck fracture as a complication of lipase-secreting pancreatic acinar cell carcinoma. *Surgery.* 2007 Nov;142(5):779-80.
- (8) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis.* 2007;25(4):310-2.
- (9) Nagase T, Koshima I, Maekawa T, Kaneko J, Sugawara Y, Makuuchi M, Koyanagi H, Nakagami G, Sanada H. Ultrasonographic evaluation of an unusual peri-anal induration: a possible case of deep tissue injury. *J Wound Care.* 2007 Sep;16(8):365-7. Review.
- (10) Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Kokudo N, Seki M, Oya M, Ueno M, Kuroyanagi H, Fujimoto Y, Natori T, Yamaguchi T, Muto T. Outcome after hepatic resection of solitary liver metastasis from colorectal cancer in the caudate lobe. *World J Surg.* 2007 Dec;31(12):2378-83.
- (11) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Makuuchi M. Preemptive treatment of fungal infection based on plasma (1 \rightarrow 3)beta-D-glucan levels after liver transplantation. *Infection.* 2007 Oct;35(5):346-51. Epub 2007 Sep 20.
- (12) Makuuchi M, Sugawara Y. Current status of liver transplantation for hepatocellular carcinoma from living donors. *Hepatol Res.* 2007 Sep;37 Suppl 2:S277-8.
- (13) Ishizawa T, Hasegawa K, Ikeda M, Aoki T, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Transhepatic approach for a small paracaval tumor in repeat resection. *Dig Surg.* 2007;24(6):409-12. Epub 2007 Sep 13.
- (14) Takemura N, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: review and university of Tokyo experience. *Dig Dis Sci.* 2007 Oct;52(10):2472-7. Epub 2007 Mar 16. Review.
- (15) Hashimoto M, Beck Y, Mise Y, Kokudo N, Makuuchi M. Celiac axis compression during the expiratory phase as a cause of hepatic ischemia during pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2007 Sep;142(3):429-30.
- (16) Hashimoto T, Kokudo N, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Sugawara Y,

- Makuuchi M. Reappraisal of duct-to-duct biliary reconstruction in hepatic resection for liver tumors. *Am J Surg.* 2007 Sep;194(3):283-7.
- (17) Kaneko J, Sugawara Y, Yanhong Q, Makuuchi M. Education and Imaging. Hepatobiliary and pancreatic: extended directional power Doppler ultrasonography in liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;22(8):1345.
- (18) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Surgical management of hepatocellular carcinoma. Liver resection and liver transplantation. *Saudi Med J.* 2007 Aug;28(8):1171-9. Review.
- (19) Sugawara Y, Tamura S. Reconstructing the drainage vein of the right paramedian sector in right liver grafts. *Liver Transpl.* 2007 Aug;13(8):1075-7.
- (20) Kyoden Y, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Akamatsu N, Makuuchi M. Hepatofugal portal flow after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jun;54(76):1164-6.
- (21) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis.* 2008 Apr;10(2):110-6. Epub 2007 Jul 1.
- (22) Tsujino T, Sugawara Y, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Foreign body (suture thread) in the bile duct after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007 Jul;13(7):1065-6.
- (23) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Matsui Y, Makuuchi M. Blood eosinophilia after living donor liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1540-3.
- (24) Kokudo N, Sasaki Y, Nakayama T, Makuuchi M. Dissemination of evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma among Japanese hepatologists, liver surgeons and primary care physicians. *Gut.* 2007 Jul;56(7):1020-1.
- (25) Yamamoto J, Kosuge T, Saiura A, Sakamoto Y, Shimada K, Sano T, Takayama T, Sugawara Y, Yamaguchi T, Kokudo N, Makuuchi M. Effectiveness of hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: subgroup analysis according to Milan criteria. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Apr;37(4):287-95.
- (26) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Systematic grading of surgical complications in live liver donors. *Liver Transpl.* 2007 Jun;13(6):781-2.
- (27) Hashimoto T, Sugawara Y, Makuuchi M. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007 Jun;13(6):938-9.
- (28) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. *Clostridium difficile*-associated diarrhea after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr 14;13(14):2072-6.
- (29) Hashimoto T, Kokudo N, Orii R, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Hasegawa K, Makuuchi M. Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):686-91.
- (30) Arita J, Kokudo N, Zhang K, Makuuchi M. Three-dimensional visualization of liver segments on contrast-enhanced intraoperative sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 May;188(5):W464-6.

- (31) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Histologic eosinophilia as an aid to diagnose acute cellular rejection after living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2007 Mar-Apr;21(2):214-8.
- (32) Inagaki Y, Tang W, Guo Q, Kokudo N, Sugawara Y, Karako H, Konishi T, Nakata M, Nagawa H, Makuuchi M. Sialoglycoconjugate expression in primary colorectal cancer and metastatic lymph node tissues. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jan-Feb;54(73):53-7.
- (33) Kokudo N, Hasegawa K, Makuuchi M. Control arm for surgery alone is needed but difficult to obtain in randomized trials for adjuvant chemotherapy after liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1299-300; author reply 1300.
- (34) Guo Q, Tang W, Inagaki Y, Kokudo N, Sugawara Y, Karako H, Nakata M, Makuuchi M. Subcellular localization of KL-6 mucin in colorectal carcinoma cell lines: association with metastatic potential and cell morphology. *Oncol Rep*. 2007 May;17(5):1057-60.
- (35) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J, Kaneko J, Makuuchi M. Late mortality from thrombotic microangiopathy after liver transplantation: report of a case. *Surg Today*. 2007;37(4):345-8. Epub 2007 Mar 26.
- (36) Hashimoto M, Beck Y, Hashimoto T, Kokudo N, Makuuchi M. Preservation of thick middle hepatic vein tributary during right paramedian sectoriectomy. *Surgery*. 2007 Apr;141(4):546-7. Epub 2007 Mar 9.
- (37) Tamura S, Sugawara Y, Makuuchi M. Impact of recipient age on the long-term outcome of living donor liver transplantation for post-kasai biliary atresia. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):728.
- (38) Tang W, Guo Q, Qu X, Inagaki Y, Seyama Y, Midorikawa Y, Gai R, Kokudo N, Sugawara Y, Nakata M, Makuuchi M. KL-6 mucin is a useful immunohistochemical marker for cholangiocarcinoma. *Oncol Rep*. 2007 Apr;17(4):737-41.
- (39) Satou S, Sugawara Y, Tamura S, Kishi Y, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Three-dimensional computed tomography for planning donor hepatectomy. *Transplant Proc*. 2007 Jan-Feb;39(1):145-9.
- (40) Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Motomura N, Takamoto S, Makuuchi M. One orifice vein reconstruction in left liver plus caudate lobe grafts. *Transplantation*. 2007 Jan 27;83(2):225-7.
- (41) Arita J, Kokudo N, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Hepatic venous thrombus formation during liver transection exposing major hepatic vein. *Surgery*. 2007 Feb;141(2):283-4. Epub 2007 Jan 4.
- (42) Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation. *Liver Int*. 2007 Feb;27(1):86-94.
- (43) Ishizawa T, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Selective versus total biliary drainage for obstructive jaundice caused by a hepatobiliary malignancy. *Am J Surg*. 2007 Feb;193(2):149-54.
- (44) Tamura S, Sugawara Y, Makuuchi M. Choledochotomy in live liver donors. *Liver Transpl*. 2007 Jan;13(1):173; author reply 174.
- (45) Hashimoto M, Kokudo N, Imamura H, Akahane M, Makuuchi M. Demonstration of the common hepatic artery coursing in the lesser omentum by three-dimensional

-
- computed tomography. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):121-3. Epub 2006 Sep 25.
- (46) Hashimoto M, Miki K, Kokudo N, Beck Y, Makuuchi M. A long-term survivor of metastatic acinar cell carcinoma. *Pancreas*. 2007 Mar;34(2):271-2.
- (47) Dulundu E, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Akamatsu N, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Short hepatic vein reconstruction in biliary atresia patients with absent inferior vena cava. *Clin Transplant*. 2007 Jan-Feb;21(1):13-7.
- (48) Sakata H, Sugawara Y, Makuuchi M. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: acute Budd-Chiari syndrome treated by systemic thrombolytic therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;22(3):444.

泌尿器外科学

教授

北村唯一

准教授

武内 巧、富田京一

講師

久米春喜、西松寛明、榎本 裕、福原 浩

助教

藤村哲也、鈴木基文、松本信也、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、腎移植、腎血管外科学、内分泌外科学、老年泌尿器科学が存在する。そのため、泌尿器科医は腫瘍学、腎臓病学、内分泌学、男性学、免疫学、小児科学、解剖学、微生物学、神経学、老年学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、准教授、講師、助教、大学院生らは日々外来診療、入院診療に従事し、また学生教育、臨床研究、基礎研究にも精力的に取り組んでいる。関連病院からの非常勤講師は主に学生教育に従事している。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。2007年1月から2007年12月までの入院患者数は1,500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。2007年の手術件数は1,450例であった。2007年における主な手術症例数は、膀胱全摘術14例、根治的前立腺全摘術80例、根治的腎摘術

43 例、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) 113 例、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 21 例、腹腔鏡視下手術 62 例であった。

毎週水曜日の午前中には教授回診が行われる。その場では個々の入院患者のデータが詳細に提示され、適切な治療方針が決定される。

同じく水曜日の夕方には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。

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、セカンドオピニオン外来、女性泌尿器外来が設けられ、専門的な立場から診療が行われている。

2007 年 1 月から 2007 年 12 月までの 1 年間における、延べ外来患者数は 30,693 名であった。

教 育

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

各グループは以下のごとき 9 のテーマに沿って研究している。主題は手術技術の向上および難治性疾患の治療である。難治性疾患には進行癌、腎不全、性機能障害、間質性膀胱炎などがある。研究成果として毎年約 25 編の英語論文を発表している。

腎腫瘍
 尿路結石
 腎不全・腎移植
 前立腺疾患
 最新手術技術
 排尿障害・女性泌尿器科
 男性科学
 免疫学研究
 泌尿器科ウイルス学研究

出版物等

- (1) Zeng Y, Wu XX, Homma Y, Yoshimura N, Iwaki H, Kageyama S, Yoshiki T, Kakehi Y. Uroplakin III-delta4 messenger RNA as a promising marker to identify nonulcerative interstitial cystitis. *J Urol.* 2007; 178: 1322-7.
- (2) Yamaguchi O, Honda K, Nomiya M, Shishido K, Kakizaki H, Tanaka H, Yamanishi T, Homma Y, Takeda M, Araki I, Obara K, Nishizawa O, Igawa Y, Goto M, Yokoyama O, Seki N, Takei M, Yoshida M. Defining overactive bladder as hypersensitivity. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26: 904-7.
- (3) Yoshida M, Homma Y, Kawabe K. Silodosin, a novel selective alpha 1 α -adrenoceptor selective antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007; 16: 1955-65.
- (4) Imai N, Hishikawa K, Marumo T, Hirahashi J, Inowa T, Matsuzaki Y, Okano H, Kitamura T, Salant D, Fujita T. Inhibition of histone deacetylase activates side population cells in kidney and partially reverses chronic renal injury. *Stem Cells.* 2007; 25: 2469-75.
- (5) Yamada Y, Fujimura T, Yamaguchi T, Nishimatsu H, Hirano Y, Kawamura T, Teshima S, Takeuchi. Lymphoepithelioma-like

- carcinoma of the renal pelvis. *Int J Urol*. 2007; 14: 1093-4.
- (6) Morikawa T, Goto A, Tomita K, Tsurumaki Y, Ota S, Kitamura T, Fukayama M. Recurrent prostatic stromal sarcoma with massive high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 330-2.
- (7) Okamoto N, Aruga S, Tomita K, Takeuchi T, Kitamura T. Chronic acid ingestion promotes renal stone formation in rats treated with vitamin D3. *Int J Urol*. 2007; 14: 60-6.
- (8) Kashibuchi K, Tomita K, Schalken JA, Kume H, Takeuchi T, Kitamura T. The prognostic value of E-cadherin, alpha-, beta- and gamma-catenin in bladder cancer patients who underwent radical cystectomy. *Int J Urol*. 2007; 14: 789-94.
- (9) Morikawa T, Sugiyama A, Kume H, Ota S, Kashima T, Tomita K, Kitamura T, Kodama T, Fukayama M, Aburatani H. Identification of Toll-like receptor 3 as a potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 5703-9.
- (10) Fukuhara H, Todo T. Oncolytic herpes simplex virus type 1 and host immune responses. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007; 7:149-55.
- (11) Kumagai J, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Blumberg B, Inoue S. Cytochrome P450 2B6 is a growth-inhibitory and prognostic factor for prostate cancer. *Prostate*. 2007; 67: 1029-37.
- (12) 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*. 2007; 120: 2325-30.
- (13) Matsumoto, A., K. Haraguchi, T. Takahashi, T. Azuma, Y. Kanda, K. Tomita, M. Kur okawa, S. Ogawa, K. Takahashi, S. Chiba and T. Kitamura. 2007. Immunotherapy against metastatic renal cell carcinoma with mature dendritic cells. *Int J Urol* 14:277.
- (14) Kaneko T. Re: Is interval from an initial biopsy a significant predictor of prostate cancer at repeat biopsies? *Int J Urol* 14:177, 2007
- (15) Zhong S, Zheng HY, Suzuki M, Chen Q, Ikegaya H, Aoki N, Usuku S, Kobayashi N, Nukuzuma S, Yasuda Y, Kuniyoshi N, Yogo Y, Kitamura T: Age-related urinary excretion of BK polyomavirus by nonimmunocompromised individuals. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 193-198.
- (16) Suzuki M, Kurosaki T, Arai T, Sawabe M, Hosoi T, Kitamura T: The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is not associated with the risk of sporadic or latent prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol*. 2007; 14: 800-804.
- (17) 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*. 2007; 29: 216-7.
- (18) Kawarazaki H, Ishibashi Y, Kawarazaki W, Shimizu H, Takara Y, Kume H, Sasahira N, Kaname S, Fujita T. Successful management of catheter obstruction by endoscopic naso-pancreatic drainage tube. *Perit Dial Int*. 2007; 27:467.
- (19) Yokoyama H, Kume H, Niimi A, Tomota K, Kitamura T. Plasma cell granuloma of urethra in a young woman. *Am J Obstet*

- Gynecol. 2007;196: 9-10.
- (20) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 1891-2.
- (21) Yogo Y, Zhong S, Suzuki M, Shibuya A, Kitamura T. Occurrence of the European subgroup of subtype I BK polyomavirus in Japanese-Americans suggests transmission outside the family. *J Virol.* 2007;81:13254-8.
- (22) Nishimoto Y, Zheng HY, Zhong S, Ikegaya H, Chen Q, Sugimoto C, Kitamura T, Yogo Y. An Asian origin for subtype IV BK virus based on phylogenetic analysis. *J Mol Evol.* 2007; 65: 103-11.
- (23) Zhong S, Yogo Y, Ogawa Y, Oshiro Y, Fujimoto K, Kunitake T, Zheng HY, Shibuya A, Kitamura T. Even distribution of BK polyomavirus subtypes and subgroups in the Japanese Archipelago. *Arch Virol.* 2007; 152: 1613-21.
- (24) Zheng HY, Nishimoto Y, Chen Q, Hasegawa M, Zhong S, Ikegaya H, Ohno N, Sugimoto C, Takasaka T, Kitamura T, Yogo Y. Relationships between BK virus lineages and human populations. *Microbes Infect.* 2007; 9: 204-13.
- (25) Nakamura K, Takeuchi T, Ohkawa R, Okubo S, Yokota H, Tozuka M, Aoki J, Arai H, Ikeda H, Ohshima N, Kitamura T, Yatomi Y. Serum lysophospholipase D/autotaxin may be a new nutritional assessment marker: study on prostate cancer patients. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44: 549-56.

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

助教

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。構成員は、教授1以下、講師1、特任講師1、非常勤講師7、助教8、医員4、大学院生15、研修医6（平成19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。2007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、278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としています。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グ्रेस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) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut*. 2007 Jun;56(6):863-8.
- (2) Yamashita H, Kitayama J, Ishigami H,

- Yamada J, Miyato H, Kaisaki S, Nagawa H. Endoscopic instillation of indigo carmine dye with acetic acid enables the visualization of distinct margin of superficial gastric lesion; Usefulness in endoscopic treatment and diagnosis of gastric cancer. *Dig Liver Dis.* 2007 Apr;39(4):389-91.
- (3) Yoneyama S, Okaji Y, Tsuno NH, Kawai K, Yamashita H, Tsuchiya T, Yamada J, Sunami E, Osada T, Kitayama J, Takahashi K, Nagawa H. A study of dendritic and endothelial cell interactions in colon cancer in a cell line and small mammal model. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec;33(10):1191-8.
- (4) Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, Kadowaki T, Maki T, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci.* 2007 Jul;98(7):1120-7.
- (5) Mori K, Kitayama J, Aoki J, Kishi Y, Shida D, Yamashita H, Arai H, Nagawa H. Submucosal connective tissue-type mast cells contribute to the production of lysophosphatidic acid (LPA) in the gastrointestinal tract through the secretion of autotaxin (ATX)/lysophospholipase D (lysoPLD). *Virchows Arch.* 2007 Jul;451(1):47-56.
- (6) Kazama Y, Watanabe T, Kanazawa T, Tanaka J, Tanaka T, Nagawa H. Microsatellite instability in poorly differentiated adenocarcinomas of the colon and rectum: relationship to clinicopathological features. *J Clin Pathol.* 2007 Jun;60(6):701-4.
- (7) Kitayama J, Ishigami H, Ishikawa M, Yamashita H, Soma D, Miyato H, Nagawa H. Hyaluronic acid is a useful tool for intraoperative sentinel node detection in gastric cancer surgery. *Surgery.* 2007 Jun;141(6):815-20.
- (8) Yamada J, Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Asakage M, Okaji Y, Takahashi K, Nagawa H. Plautonol induces apoptosis of gastric cancer cells. *Planta Med.* 2007 Aug;73(10):1068-73.
- (9) Kojima T, Watanabe T, Hata K, Nagawa H. Basic fibroblast growth factor enema improves experimental colitis in rats. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jul-Aug; 54(77):1373-7.
- (10) Tanaka J, Watanabe T, Kanazawa T, Tada T, Kazama Y, Tanaka T, Nagawa H. Left-Sided microsatellite unstable colorectal cancers show less frequent methylation of hMLH1 and CpG island methylator phenotype than right-sided ones. *J Surg Oncol.* 2007 Dec 1;96(7):611-8.
- (11) Kagaya H, Kitayama J, Hidemura A, Kaisaki S, Ishigami H, Takei J, Kanazawa T, Nagawa H. Metastatic esophageal tumor from cecal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Aug;37(8):628-31.
- (12) Kiyomatsu T, Watanabe T, Muto T, Nagawa H. The 4-portal technique decreases adverse effects in preoperative radiotherapy for advanced rectal cancer: comparison between the 2-portal and the 4-portal techniques. *Am J Surg.* 2007 Oct;194(4):542-8.
- (13) Ishihara S, Kitayama J, Nagawa H. Clinical challenges and images in GI. Amoebic appendicitis. *Gastroenterology.* 2007 Nov;133(5):1412.
- (14) Soma D, Kitayama J, Yamashita H, Miyato H, Ishikawa M, Nagawa H. Leptin Augments Proliferation of Breast Cancer Cells via Transactivation of HER2. 2007 Nov 26. [Epub ahead of print]

血管外科学

教授

名川弘一

准教授

宮田哲郎

助教

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、現在もなお旧外科学講座第一の構成や内容の多くを踏襲しており、教育・研究・診療に関しては腫瘍外科と共同で行っている部分が少なくありません。構成員は、教授1以下、准教授1、助教4、医員3、大学院生7、研修医2、出張者8、海外への留学1（平成20年3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、今後もますます手術治療を要する症例は増えるものと予測されます。また、下肢静脈瘤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DSAを中心とした血管撮影検査を行い、血管超音波検査や近赤外線分光法などの無侵襲検査は2007年より活

動を開始したVascular Boardと連携して行っています。Vascular Boardは中央検査部、放射線部及び脈管疾患を扱う診療科が協力して病院に設置した脈管疾患評価組織です。2007年の血管外科の手術件数は、PTA等も含め、217でした。手術日は月、火、木曜日であり、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外来小手術を行っています。毎週、月、水、金曜日午前に術前術後カンファランスが行われています。月曜日午前に腫瘍外科と合同で主に大学院生による研究カンファランス、火曜日午後に血管疾患症例検討会が行われており、金曜日午前には英文論文抄読会が開かれています。

教育

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。隔週の土曜日午前には血管外科のリサーチカンファレンスを行っています。

本教室の主な研究テーマを下記に列挙します。

- 1) 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tent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) Akagi D, Arita H, Komiyama T, Ishii S, Shigematsu K, Nagawa H and Miyata T. Objective assessment of nerve injury after greater saphenous vein stripping. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 625-30, 2007
- (2) Y Akagi D, Oba M, Koyama H, Nishiyama N, Fukushima S, Miyata T, Nagawa H and Kataoka K. Biocompatible micellar nanovectors achieve efficient gene transfer to vascular lesions without cytotoxicity and thrombus formation. *Gene Ther* 14: 1029-38, 2007.
- (3) Itatani K, Miyata T, Komiyama T, Shigematsu K and Nagawa H. An ex-situ arterial reconstruction for the treatment of an infected suprarenal abdominal aortic aneurysm involving visceral vessels. *Ann Vasc Surg* 21: 380-3, 2007.
- (4) Yamamoto K, Miyata T and Nagawa H. Good correlation between cerebral oxygenation measured using near infrared spectroscopy and stump pressure during carotid clamping. *Int Angiol* 26: 262-5, 2007.

-
- (5) Yamamoto K, Miyata T and Nagawa H.
The high prevalence of colorectal neoplasms in preoperative patients with abdominal aortic aneurysm or peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 397-400, 2007.
- (6) Yamamoto K, Miyata T, Onozuka A, Koyama H, Ohtsu H and Nagawa H.
Plantar flexion as an alternative to treadmill exercise for evaluating patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 325-9, 2007.

代謝栄養・内分泌外科学

教授

上西紀夫 M.D., Ph.D.

准教授

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.

助教

辻 英一 M.D.、白川一男 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。代謝栄養内分泌外科学は現在、教授1名、准教授1名、講師1名、助教2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ほぼ同様である。

教育活動

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

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

卒後初期研修については、主に乳腺、甲状腺・副甲状腺疾患の診断、治療の基礎を教育すると同時に、基本的な外科的手技についての修練を行っている。初期研修を終えた後は、学外施設にて一般外科修練を数年間積み、その後、本院の病棟担当医としてさらなる専門的課題について修練をし、外科専門医（認定医）取得後、より専門的な臨床医への道、あるいは大学院生としての課程を歩む。とくに乳癌の病理、化学療法やマンモグラフィ読影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・内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・甲状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。2007 年度における症例は、乳腺外科としては乳癌が 136 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 65 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 N S T (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 Q O L 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、さらに内外の乳癌専門家による研究会も年 2 回開催している。教室員は上下を問わず全員、高い意識をもって患者のために全力を尽くすべく努力を傾注している。

研究活動

当教室の研究の基本テーマは侵襲学、代謝栄養

学、内分泌外科学である。「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、侵襲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、国内外での研究活動を活発に行ってきた。

現在、遂行中の研究課題はエンドトキシンによる生体反応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腸管麻痺は動物実験で確認してきたが、そのメカニズムの解析と臨床応用を農学部と共同研究中である。

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、やテロメラーゼ活性を指標とした診断・治療、さらには癌組織の薬剤感受性のデータを集積

中で、個別化化学療法への応用が期待される。甲状腺疾患においては、当教室で開発したテロメラゼの mRNA に対する *in situ hybridization* による濾胞腺癌と濾胞腺腫との鑑別診断法のデータを蓄積中である。薬学部との共同研究により乳頭癌に特異的に発現する糖蛋白を同定し、腫瘍マーカーとしての発展が期待されている。以下、進行中の研究テーマを列記する。

1.代謝栄養・生体反応

- ①エンドトキシンや虚血ストレスに対する耐性のメカニズム
- ②エンドトキシン血症の評価法の開発
- ③エンドトキシン血症と血管内皮細胞障害
- ④Toll-like receptor の役割の解析
- ⑤術後腸管麻痺のメカニズム解明
- 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手術ストレスへの時の低 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 IGFR の働き
- ②乳癌に対する抗癌剤感受性試験と個別化治療
- ③炎症性乳癌の腫瘍血管構築機序
- ④PDE による Sentinel Node Navigation 手術
- ⑤乳管内皮細のメチル化と乳癌の発生
- ⑥QFISH 法による乳腺、内分泌疾患の hTERT 評価
- ⑦副甲状腺腺腫に対するラジオガイド下ナビゲーション手術

出版物等

- (1) Ogawa T, Kanauchi H, Kammori M, Mimura Y, Ota S, Kaminishi M. Diffuse large B-cell lymphoma in the thyroid gland associated with primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Oncol* 12 : 48-51, 2007
- (2) Ogawa T, Kammori M, Tsuji E, Kanauchi H, Kurabayashi R, Terada K, Mimura Y, Kaminishi M. Preoperative evaluation of thyroid pathology in patients with primary hyperparathyroidism. *Thyroid* 17 : 59-62, 2007
- (3) Ogawa T, Tsuji E, Kanauchi H, Yamada K, Mimura Y, Kaminishi M. Excision of postesophageal parathyroid adenoma in posterior mediastinum with intraoperative 99mTechnetium sestamibi scanning. *Ann Thorac Surg* 84 : 1754-1756, 2007
- (4) 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
- (5) 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* 13 : 378-381, 2006
- (6) 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
- (7) 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

皮膚科学

教授

玉置邦彦

准教授

菊池かな子

講師

佐伯秀久、門野岳史、久保正英、柿沼 譽、菅谷誠

助教

多田弥生、常深祐一郎、藤田英樹、レパブーアンドレ、蘆田龍一、
岡田麻子、山田大資、高橋美貴、梅原嘉一

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

沿革と組織の概要

1990年に開講100周年を迎えている。現在のスタッフは教授1, 准教授1, 講師5, 助教9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 Clinical Conference 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症的な講義を行ない、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。卒業教育では、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) Jinnin M, Ihn H, Mimura Y, Asano Y, Tamaki K: Involvement of the constitutive complex formation of c-Ski/SnoN with Smads in the impaired negative feedback regulation of transforming growth factor beta signaling in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 56: 1694-1705, 2007
- (2) Passeron T, Valencia JC, Bertolotto C, Hoashi T, Le Pape E, Takahashi K, Ballotti R, Hearing VJ. SOX9 is a key player in ultraviolet B-induced melanocyte differentiation and pigmentation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 13984-13989, 2007.
- (3) Asano Y, Czuwara J, Trojanowska M. Transforming growth factor- β regulates DNA binding activity of transcription factor Fli1 by p300/CREB-binding protein-associated factor-dependent acetylation. *J Biol Chem*. 2007; 282:34672-83.
- (4) Yamane K, Asano Y, Tamaki K, Ihn H. Epidermal growth factor up-regulates transforming growth factor- β receptor type II in human dermal fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;352:69-77.
- (5) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol*. 2007;156:1058-60.
- (6) Ito Y, Hamazaki TS, Ohnuma K, Tamaki K, Asashima M, Okochi H: Isolation of murine hair-inducing cells using the cell surface marker prominin-1/CD133. *J Invest Dermatol* 127:1052-60, 2007
- (7) Ohmatsu H, Sugaya M, Kadono T, Tamaki K: CXCL13 and CCL21 are expressed in ectopic lymphoid follicles in cutaneous lymphoproliferative disorders.

- J Invest Dermatol 127: 2466-2468, 2007.
- (8) Yazawa N, Fujimoto M, Tamaki K. Recent advances on pathogenesis and therapies in systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2007 ;33:107-12.
- (9) Prazma CM, Yazawa N, Fujimoto Y, Fujimoto M, Tedder TF. CD83 expression is a sensitive marker of activation required for B cell and CD4+ T cell longevity in vivo. J Immunol. 2007 ;179:4550-62.
- (10) Fujita H, Akihiko Asahina, Mayumi Komine, Kunihiko Tamaki: The direct action of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D3 on purified mouse Langerhans cells. Cell. Immunol. 245: 70-79, 2007
- (11) Ashida R, Ihn H, Mimura Y, Jinnin M, Asano Y, Kubo M, Tamaki K. Clinical features of scleroderma patients with contracture of phalanges. Clinical Rheumatol. 2007 Aug;26(8):1275-7.
- (12) Kanda N, Shimizu T, Tada Y, Watanabe S. IL-18 enhances IFN-gamma-induced production of CXCL9, CXCL10, and CXCL11 in human keratinocytes. Eur J Immunol. 37:338-350. 2007.
- (13) Sugaya M, Hartley O, Root MJ, Blauvelt A. C34, a Membrane Fusion Inhibitor, Blocks HIV Infection of Langerhans Cells and Viral Transmission to T Cells. J Invest Dermatol. 2007 Jun;127(6):1436-43.
- (14) Nakashima H, Fujimoto M, Asashima N, Watanabe R, Kuwano Y, Tada Y, Maruyama N, Okochi H, Tamaki K: Serum chemokine profile in patients with bullous pemphigoid. Br J Dermatol 156: 454-459, 2007.
- (15) Kuwano Y, Prazma CM, Yazawa N, Watanabe R, Ishiura N, Kumanogoh A, Okochi H, Tamaki K, Fujimoto M, Tedder TF: CD83 influences cell-surface MHC class II expression on B cells and other antigen-presenting cells. Int Immunol. 19: 977-92, 2007.
- (16) Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Komine M, Hamazaki TS, Tamaki K, Okochi H: The involvement of Gab1 and PI 3-kinase in beta1 integrin signaling in keratinocytes. Biochem Biophys Res Commun. 361: 224-9, 2007.
- (17) Kuwano Y, Fujimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, Ohno Y, Yano S, Yazawa N, Okochi H, Tamaki K: Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata. Br J Dermatol. 157: 466-73, 2007.
- (18) Ishiura N, Komine M, Kadono T, Kikuchi K, Tamaki K. A case of milia en plaque successfully treated with oral etretinete. Br J Dermatol 2007; 157(6): 1287-9
- (19) Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Asahina A, Tamaki K. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? J Invest Dermatol. 2007 Aug;127(8):1915-22.
- (20) Watanabe R, Fujimoto M, Ishiura N et al. CD19 expression in B cells is important for suppression of contact hypersensitivity. Am J Pathol 2007; 171: 560-70.

形成外科学

教授

光嶋 勲

講師

吉村浩太郎

助教

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、助教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ーズ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。また外国人医師の手術見学

を広く受け入れ、手術の技術や意見の交換を行っている。

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) 血管壁に存在する血管前駆細胞に関する研究
- 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
- 10) 筋肉の再生に関する研究

- 1 1) 血管柄付き神経弁移植に関する研究
- 1 2) リンパ浮腫に対するマイクロサージャリー法に関わる研究
- 1 3) 癌患者の生殖能力の維持に関わる研究

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。

2007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380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ランスが毎週水曜日夜に、臨床抄読会が水曜日朝と木曜日朝に、研究抄読会が金曜日夕刻に、研究カンファランスが月曜日、木曜日の夕刻に行われている。

出版物等

- (1) Koshima I, Narushima M, Mihara M, Nakai I, Akazawa S, Fukuda N, Watanabe Y, Nakagawa M. Island medial plantar artery perforator flap for reconstruction of plantar defects. *Ann Plast Surg.* 2007 Nov;59(5): 558-62.
- (2) Ogata F, Narushima M, Mihara M, Azuma R, Morimoto Y, Koshima I. Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling in lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2007 Aug;59(2):180-4.
- (3) Aiba-Kojima E, Tsuno NH, Inoue K, Matsumoto D, Shigeura T, Sato T, Suga H, Kato H, Nagase T, Gonda K, Koshima I, Takahashi K, Yoshimura K. Characterization of wound drainage fluids as a source of soluble factors associated with wound healing: comparison with platelet-rich plasma and potential use in cell culture. *Wound Repair Regen.* 2007 Jul-Aug;15(4):511-20.
- (4) Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, Koshima I, Morimoto Y. Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling. *Ann Plast Surg.* 2007 Jun;58(6):652-5.
- (5) Nagase T, Hisatomi T, Koshima I, Hattori N, Koyanagi H, Sanada H. Heterotopic ossification in the sacral pressure ulcer treated with basic fibroblast growth factor: coincidence or side effect? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(3):327-9.
- (6) Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Inoue K, Suga H, Kato H, Aoi N, Murase S, Gonda K, Yoshimura K. Influences of preservation at various temperatures on liposuction aspirates. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Nov;120(6):1510-7.
- (7) Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, Aiba-Kojima E, Machino C, Suga H, Watanabe-Ono A, Inoue K, Gonda K, Yoshimura K. A clinical trial of topical bleaching treatment with nanoscale tretinoin particles and hydroquinone for hyperpigmented skin lesions. *Dermatol Surg.* 2007 Aug;33(8):937-44.
- (8) Miyamoto S, Takushima A, Momosawa A, Iida T, Ozaki M, Harii K. Camouflaging a cleft lip scar with single-hair transplantation using a Choi hair transplanter. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Aug;120(2):517-20.
- (9) Okazaki M, Asato H, Takushima A,

- Sarukawa S, Okochi M, Suga H, Harii K. Reconstruction with rectus abdominis myocutaneous flap for total glossectomy with laryngectomy. *J Reconstr Microsurg.* 2007 Jul;23(5):243-9.
- (10) Suga H, Asato H, Okazaki M, Okochi M, Narushima M. Combination of costal cartilage graft and rib-latissimus dorsi flap: a new strategy for secondary reconstruction of the maxilla. *J Craniofac Surg.* 2007 May;18(3):639-42.
- (11) Suga H, Okazaki M, Sarukawa S, Takushima A, Asato H. Free jejunal transfer for patients with a history of esophagectomy and gastric pull-up. *Ann Plast Surg.* 2007 Feb;58(2):182-5.
- (12) Narushima M, Koshima I, Mihara M, Uchida G, Gonda K. Intravascular stenting(IVaS) for safe and precise supermicrosurgery. *Ann Plast Surg.* 2008 Jan;60(1):41-4
- (13) Mihara M, Nakanishi, Nakashima M, Narushima M, Gonda K, Koshima I. *J Plast Reconstr Aest Surg.* 2008;61(1):88-93. Epub 2007 Apr 5.

口腔外科学

教授

高戸 毅

准教授

須佐美隆史、飯野光喜

講師

森 良之、引地尚子、小笠原徹、大木明子

助教

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

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性疾患や“受け口”のような疾患)や、顎顔面外傷、口腔内炎症、口腔腫瘍など歯や顎に先天性または後天性異常のある方を対象としています。医師、歯科医師、言語聴覚士、歯科衛生士などがチームを組んで集学的治療を行っているのが、当科の特徴です。

また、研究分野では、多くのスタッフが臨床および基礎的研究にあたっており、特に骨、骨膜、軟骨、軟骨膜、神経、皮膚などの再生医療について重点を置いています。東京大学医学部附属病院にはティッシュ・エンジニアリング部が平成13年

10月に設立され当教室の高戸毅教授が部長を兼任しておりますが、近い将来の臨床応用を目標とし、トランスレーショナル・リサーチセンターとして機能すべく研究を行っています。口腔外科学教室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、ここで助教や大学院生が顎顔面領域における再生医療に関する基礎的研究を日々おこなっています。

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100名となっています。

実際の診療では、大きく2つの部門に分かれて

治療にあたっています。

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400人ほどで、全身麻酔による手術件数は年間300例となっています。口唇口蓋裂、顎変形症における外科的咬合改善術や骨移植、顎骨骨折の整復固定、腫瘍切除等が主な手術内容となっています。最近では、骨延長を顎顔面領域に併用して、顎顔面変形に対する咬合改善をおこなったり、カスタムメイド人工骨を移植して、顎顔面骨形態の改善を図るようなこともおこなっています。

教 育

当教室では、教授、准教授、講師および他大学のエキスパートを含めた非常勤講師がそれぞれの専門分野についてM1、M2、M4の学生に対して講義・実習を行っております。M2の学生には口腔外科総論、歯科概論、口唇口蓋裂、嚢胞、腫瘍、外傷、口腔粘膜疾患、感染症、顎顔面補綴について、M4の学生への臨床実習(BSL)では、歯および口腔顎顔面の構造、う蝕・歯周病・不正咬合などの歯科疾患、先天異常・腫瘍・嚢胞、感染症、外傷などの口腔顎顔面疾患についての症例呈示をおこなって歯科的治療、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、さらには再生医療の分野においては、骨・軟骨・血管などの再生医療に関して臨床および基礎の研究が行われています。

臨床研究

- 1) 口唇口蓋裂その他の先天異常に伴う顔面変形に対する集学的治療
- 2) 顎顔面変形、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

再生医療に関する研究

臨床部門

- 1) 骨置換型人工骨の臨床応用
- 2) ヒト軟骨細胞を用いたインプラント型人工骨
- 3) AGHM- β FGFを用いた血管新生療法

研究部門

- 1) 骨再生誘導因子を付与したインテリジェント型人工骨の開発
- 2) テトラポッド型微小人工骨ユニットの開発
- 3) 新規創傷被覆剤の開発
- 4) 自己軟骨細胞を用いた三次元培養法に関する研究

出版物等

- (1) Abe M., Westermann F., Nakagawara A., Takato T., Schwab M., Ushijima T.: Marked and independent prognostic significance of the CpG island methylator phenotype in neuroblastomas. *Cancer Lett.* 247: 253-258, 2007.
- (2) Yamagami S, Yokoo S, Mimura T, Takato T, Araie M, Amano S.: Distribution of precursors in human corneal stromal cells and endothelial cells. *Ophthalmology.* 114(3):433-9, 2007.
- (3) Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, Saijo H, Koizumi T, Mori Y, Yonehara Y, Susami T, Takato T.: Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 36(5):441-6, 2007.
- (4) 須佐美隆史、鳥山宏之、和田満美子、大久保和美、松崎雅子、仲宗根愛子、荻原祐二、森良之、米原啓之、高戸毅：日本人片側性口唇口蓋裂患者における 5-Year-Old Index を用いた咬合評価。 *日本口蓋裂学会雑誌* 32(1)：34-42, 2007.
- (5) Ohba S, Nakajima K, Komiyama Y, Kugimiya F, Igawa K, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, Chung UL: A novel osteogenic helioxanthin-derivative acts in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 357(4):854-60, 2007.
- (6) Liu, G., Kawaguchi, H., Ogasawara, T., Asawa, Y., Kishimoto, J., Takahashi, T., Chung, UI, Yamaoka, H., Asato, H., Nakamura, K., Takato, T., Hoshi, H.: Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage from cultured human chondrocytes. *J Biol Chem.* 282(28):20407-20415, 2007.
- (7) Takahashi, T., Ogasawara, T., Asawa, Y., Mori, Y., Uchinuma, E., Takato, T., Hoshi, K. Three-dimensional microenvironments retain chondrocyte phenotypes during proliferation culture. *Tissue Eng.* 13(7):1583-92, 2007.
- (8) 時岡一幸、長谷川宏美、向田雅司、大浦紀彦、高戸毅、中塚貴志：赤唇三角弁を用いた片側唇裂初回手術—Noordhoff 法の経験。 *日本形成外科学会会誌* 27(6)：424-431, 2007. (症例報告)
- (9) 藤川由美子、富岡俊也、張京浩、高戸毅、山田芳嗣：原発性胆汁性肝硬変合併患者に対する非肝臓手術の全身麻酔経験。 *臨床麻酔* 31：626-8, 2007.

- (10) Ohba S., Ikeda T., Kugimiya F., Yano F., Lichtler AC., Nakamura K., Takato T., Kawaguchi H., Chung UI.: Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* 21(8):1777-87, 2007.
- (11) Itaka K, Ohba S, Miyata K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Chung UI, Kataoka K.: Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther.* 15(9):1655-62, 2007.
- (12) Chikazu D., Mori Y., Saijo H., Hasegawa Y., Fujihara H., Suenaga H., Ko E.C, Yonehara Y., Takato T.: Intraoral Reconstruction of soft palate with the greater palatine vessels-supplying mucoperiosteal flap following the resection of the tumor. *Asian J Oral Maxillofac. Surg.* 19 (4):203-206, 2007.
- (13) Jang K, Sato K, Igawa K, Chung U, Kitamori T. Development of an osteoblast cell-based 3D continuous perfusion microfluidic system for drug screening. *Analytical Bioanalytical Chemistry* 390: 825-832, 2007.
- (14) Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Tobe T, Kadowki T, Azuma Y, Tanaka S, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE* 2007 in press.
- (15) Itaka K, Ohba S, Chung U, Kataoka K. Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther* 15: 1655-1662, 2007.
- (16) Tanaka Y, Ogasawara T, Asawa Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Mori Y, Takato T, Hoshi K. Factor contents of autologous human sera prepared by different production methods and their biological effects on chondrocytes. *Cell Biol Int* in press.
- (17) 西條英人, 高戸毅: 口腔外科領域における再生医療. (特集: 生殖医療から再生医療へ), *ホルモンと臨床* 55: 67-75, 2007.
- (18) 西條英人, 高戸毅: 口唇口蓋裂の治療. (特集: 胎児・新生児異常の治療とその予後), 金原出版株式会社, *産婦人科の実際* 56(6): 831-836, 2007.
- (19) 西條英人, 高戸毅: 口腔内悪性腫瘍. (特集: 実地医家に必要な口腔ケアの知識), 大道学館出版部, *臨床と研究* 84(7): 70-75, 2007.
- (20) 西條英人, 鄭雄一, 井川和代, 高戸毅: 顎骨再建. (特集: 新しい医療を築く組織工学) *人工臓器* 36 (1): 113-116, 2007.
- (21) 高戸毅, 西條英人: 口唇口蓋裂. *小児看護事典* 日本小児看護学会 監修・編集, 株式会社へるす出版, 243-244, 2007.
- (22) 西條英人, 高戸毅: 口腔外科領域の再生医療. *ティッシュ・エンジニアリング* 2007. 田畑泰彦, 岡野光夫 編集, 日本組織工学会 監修. 日本医学館, 220-225, 東京, 2007.
- (23) 森良之, 高戸毅: 8-2 口腔疾患. *内科学* 第9版. 杉本恒明, 矢崎義雄 総編集, 小俣政男, 水野美邦, 伊藤貞嘉, 岩本愛吉, 岡芳知, 金倉 譲, 島本和明, 菅野健太郎, 曾根三郎, 永井良三, 中尾一和, 山本一彦 編集, 朝倉書店, 795-797, 東京, 2007.
- (24) 鄭 雄一, 井川和代, 安齋正博, 佐々木伸雄, 高戸毅: 第8節 テーラーメイド人工骨の開発. 2007年版 最新インクジェット技術 ~高性能化と産業用途展開~ 【不均一の対策, 高速・高精度・高精細化, 各種応用の現状と問題点】 技術情報協会, 381-393, 2007
- (25) 西條英人, 高戸毅: チーム医療のための有病者歯科医療. (白血病・血友病); *クインテッセンス出版株式会社*, 2007.
- (26) 西條英人, 高戸毅: 皮膚疾患最新の治療. 2007-2008 「白板症」, 南江堂, 2007.

整形外科学

教授

中村耕三

准教授

川口 浩、田中 栄

講座専任講師

大西五三男

講師

竹下克志、荻田達郎、河野博隆

助教

中川 匠、三浦俊樹、伊藤英也、門野夕峰、筑田博隆、原 慶宏、
篠田裕介、小野貴司、廣瀬 旬、武田秀樹、荻原 哲、中尾祐介、森崎 裕

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た。初代教授はドイツとオーストリアに留学した田代義徳であり、「整形外科」の名称は田代教授が提案し、採用されたものである。

開講当初、主な対象疾患はポリオや脊椎カリエスなどの感染症と、内反足や先天性股関節脱臼などの先天性疾患であった。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、難病である脊柱靭帯骨化症や関節リウマチの研究、骨・関節のバイオメカニクスの研究など、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 20 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10名、客員研究員1名、学外非常勤講師12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、基礎研究、小児疾患、リウマチ性疾患、代謝性骨疾患、骨軟部腫瘍、外傷、それぞれの関節（脊椎、肩、肘、手、股関節、膝、足関節および足）における疾患が含まれている。診断学実習は、准教授と講師により四肢の疾患、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18年は転移性骨腫瘍、平成19年にはスポーツ医学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19年度は9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。土曜日の午前には、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・後に専門外来を行っている。平成19年度の外来患者は延38,153人、うち新来患者3,789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 19 年度の入院手術件数は 848 件で、その内訳は、頚椎・胸椎手術 102 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 24 件（うちコンピューターナビゲーション手術 21 件）、関節リウマチ手術 63 件、股関節手術 99 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 90 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、研究から発展した臨床応用として、新しい人工股関節の治験を開始している。一方、検査法としては、3 次元 CT および 3 次元造型モデルを用いた術前手術計画を行っている。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予測評価システムの開発、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、グリア細胞分化の分子メカニズムなどがあげられる。

また、当教室を協力講座とする 4 つの寄附講座が設置され、当教室との緊密な協力のもとに研究を推進している。22 世紀医療センターの 2 講座では、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。ティッシュエンジニアリング部の 1 講座では、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、医学系研究科の 1 講座では、関節機能の先端的な再建法を目ざし、工学系研究科と協力して、長寿命型人工関節の開発などを行っている。この他、疾患生命工学センターおよび医工連携部との共同研究として、「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」も行なっている。

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、頻りに学術的交流を行っている。

出版物等

- (1) Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, Matsumoto T, Imai K, Nakamura K. Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method. *J Biomech* 2007;40: 1745-53.

- (2) Fijita T, Orimo H, Inoue T, Kaneda K, Sakurai M, Morita R, Yamamoto K, Sugioka Y, Inoue A, Takaoka K, Yamamoto I, Hoshino Y, and Kawaguchi H: Clinical effect of bisphosphonate and vitamin D on osteoporosis: reappraisal of a multicenter double-blind clinical trial comparing etidronate and alfacalcidol. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 130-137.
- (3) Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, Taguchi T, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Wada E, Yonenobu K, Tanaka T, Hirota Y. Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire. Part 2. Verification of its reliability: The Subcommittee on Low Back Pain and Cervical Myelopathy Evaluation of the Clinical Outcome Committee of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* 2007;12:526-32.
- (4) Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, Taguchi T, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Wada E, Yonenobu K, Tanaka T, Hirota Y. JOA Back Pain Evaluation Questionnaire: initial report. *J Orthop Sci* 2007;12:443-450.
- (5) Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, Taguchi T, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Wada E, Yonenobu K, Tanaka T, Hirota Y. Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): Part 3. Determination of reliability. *J Orthop Sci* 2007;12:321-326.
- (6) Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, Taguchi T, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Wada E, Yonenobu K, Tanaka T, Hirota Y. Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): Part 2. Endorsement of the alternative item. *J Orthop Sci* 2007;12:241-248.
- (7) Fukui M, Chiba K, Kawakami M, Kikuchi S, Konno S, Miyamoto M, Seichi A, Shimamura T, Shirado O, Taguchi T, Takahashi K, Takeshita K, Tani T, Toyama Y, Wada E, Yonenobu K, Tanaka T, Hirota Y. An outcome measure for patients with cervical myelopathy: Japanese Orthopaedic Association Cervical Myelopathy Evaluation Questionnaire (JOACMEQ): Part 1. *J Orthop Sci* 2007;12:227-240.
- (8) Hikita A, Tanaka S. Ectodomain shedding of receptor activator of NF-kappaB ligand. *Adv Exp Med Biol.* 2007;602:15-21.
- (9) Hiramatsu K, Asaba Y, Takeshita S, Nimura Y, Tatsumi S, Katagiri N, Niida S, Nakajima T, Tanaka S, Ito M, Karsenty G, Ikeda K. Gamma-glutamyltransferase as a pathogenic factor of bone and joint disease. *Endocrinology* 2007, 48:2708-2715.
- (10) Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: Identification and characterization of the human SOX6 promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 383-390.
- (11) Itaka K, Ohba S, Miyata K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Chung UI, and Kataoka K: Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther* 2007; 15: 1655-1662.
- (12) Kawaguchi H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Matsushita T, Nakamura T, Mizuno K, Nakamura T, and Nakamura K: Local application of recombinant human

- fibroblast growth factor-2 on bone repair: a dose-escalation prospective trial on patients with osteotomy. *J Orthop Res* 2007; 25: 480-487.
- (13) Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Chen WS, Hay N, Tobe T, Kadowaki T, Azuma Y, Tanaka S, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE* 2007; 2: e1058.
- (14) Kimura M, Konno T, Takai M, Ishiyama N, Moro T, Ishihara K. Prevention of tissue adhesion by a spontaneously formed phospholipid polymer hydrogel. *Key Engineering Materials* 2007; 342-343: 777-780.
- (15) Konno S, Hayashino Y, Fukuhara S, Kikuchi S, Kaneda K, Seichi A, Chiba K, Satomi K, Nagata K, Kawai S. Development of a clinical diagnosis support tool to identify patients with lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* 2007; 16:1951-1957.
- (16) Kono SJ, Ohshima Y, Hoshi K, Bonewald LF, Oda H, Nakamura K, Kawaguchi H, and Tanaka S: Erk pathways negatively regulate matrix mineralization. *Bone* 2007; 40: 68-74.
- (17) Kosaki N, Takaishi H, Kamekura S, Kimura T, Okada Y, Minqi L, Amizuka N, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H, Toyama Y, and D'Armiento J: Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase-13 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 846-51.
- (18) Koyama Y, Miyashita M, Irie S, Takatori Y, Yamamoto M, Karita T, Kazuma K. A study of the reality of daily life among patients with osteoarthritis of the hip undergoing conservative treatment. *J Orthop Nurs* 2007; 11: 81-90.
- (19) Koyama Y, Miyashita M, Irie S, Takatori Y, Yamamoto M, Karita T, Kazuma K. A study of the reality of daily life among patients with osteoarthritis of the hip undergoing conservative treatment. *J Orthop Nursing* 2007; 11(2): 81-90.
- (20) Kugimiya F, Kawaguchi H, Ohba S, Kawamura N, Hirata M, Chikuda H, Azuma Y, Woodgett JR, Nakamura K, and Chung UI: GSK-3 β controls osteogenesis through regulating Runx2 activity. *PLoS ONE* 2007; 2: e837.
- (21) Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials* 2007; 28: 3121-3130.
- (22) Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K. High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials*. 2007; 28: 3121-3130.
- (23) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, and Ishihara K: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci Mater M* 2007; 18: 1809-1815.
- (24) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, Ishihara K. Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine

- on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci Mater Med.* 2007; 18: 1809-1815.
- (25) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* 2007; 82: 10-17.
- (26) Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K. Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A.* 2007; 82: 10-17.
- (27) Liu G, Kawaguchi H, Ogasawara T, Asawa Y, Kishimoto JI, Takahashi T, Chung UI, Yamaoka H, Asato H, Nakamura K, Takato T, and Hoshi K: Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage from cultured human chondrocytes. *J Biol Chem* 2007; 282: 20407-20415.
- (28) Maruyama Z, Yoshida CA, Furuichi T, Amizuka N, Ito M, Fukuyama R, Miyazaki T, Kitaura T, Nakamura K, Fujita T, Kanatani N, Moriishi T, Yamana K, Liu W, Kawaguchi H, Nakamura K, and Komori T: Runx2 determines bone maturity and turnover rate in postnatal bone development and is involved in bone loss in estrogen deficiency. *Dev Dynam* 2007; 236: 1876-1890.
- (29) Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi D, Kubo T, Takatori Y, Saito S, Fujioka M, Sudo A, Uchida A, Yamamoto S, Ozaki K, Takigawa M, Tanaka T, Nakamura Y, Jiang Q, Ikegawa S. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet.* 2007; 39: 529-533.
- (30) Miyazaki T, Yamamoto S, Tanaka S. Molecular mechanism of bone destruction in rheumatoid arthritis. *Future Rheumatology* 2007, 2:61-72.
- (31) Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H, and Nakamura K: Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci* 2007; 12: 317-320.
- (32) Nakagawa T, Hiraoka H, Fukuda A, Kuribayashi S, Nakayama S, Matsubara T, Nakamura K. Fluoroscopic-based navigation-assisted placement of the tibial tunnel in revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*, 2007;23:443.e1-443.e4
- (33) Ogata N, Kawaguchi H, Chung UI, Roth SI, and Segre GV: Continuous activation of Gαq in osteoblasts results in osteopenia through impaired osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 2007; 282: 35757-64.
- (34) Ohashi S, Ohnishi I, Kageyama T, Imai K, Nakamura K. Distraction osteogenesis promotes angiogenesis in the surrounding muscles. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Jan;454:223-9.
- (35) Ohba S, Ikeda T, Kugimiya F, Yano F, Lichtler AC, Nakamura K, Takato T, Kawaguchi H, and Chung UI: Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* 2007; 21: 1777-1787.
- (36) Ohba S, Nakajima K, Komiyama Y, Kugimiya F, Igawa K, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, and Chung UI: A novel osteogenic helioxanthin-derivative acts in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 854-860.

-
- (37) Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: S100A1 and B, transcriptional targets of SOX trio, inhibit terminal differentiation of chondrocytes. *EMBO Rep* 2007; 8: 504-509.
- (38) Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Cung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, and Muneta T: Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor / osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3358-3365.
- (39) Suematsu A, Tajiri Y, Nakashima T, Taka J, Ochi S, Oda H, Nakamura K, Tanaka S, Takayanagi H. Scientific basis for the efficacy of combined use of antirheumatic drugs against bone destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007, 17:17-23.
- (40) Tanaka S. Signaling axis in osteoclast biology and therapeutic targeting in the RANKL/RANK/OPG system. *Am J Nephrol* 2007, 27:466-478.
- (41) Wakeyama H, Akiyama T, Nakamura K, Tanaka S. Posttranslational regulation of Bim by Caspase-3 in the osteoclast. *Ann N Y Acad Sci.* 2007, 1116:271-280.
- (42) Wakeyama H, Akiyama T, Takahashi K, Amano H, Kadono Y, Nakamura M, Oshima Y, Itabe H, Nakayama KI, Nakayama K, Nakamura K, Tanaka S. Negative feedback loop in the Bim-caspase-3 axis regulating apoptosis and activity of osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2007, 22:1631-1639.
- (43) Yang CS, Lee JS, Song CH, Hur GM, Lee SJ, Tanaka S, Akira S, Paik TH, Jo EK. Protein kinase C zeta plays an essential role for *Mycobacterium tuberculosis*-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes/macrophages via Toll-like receptor 2. *Cell Microbiol.* 2007, 9:382-396.

眼科学

教授

新家 眞

准教授

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

助教

白井智彦, 柳 靖雄, 野田康雄, 重枝崇史, 林 恵子, 杉崎顕史,
三島弘一, 井上裕次, 広瀬 晶, 新 卓也, 今野伸介

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/ophl>

沿革と組織の概要

1871年(明治4年)8月、プロシアよりレオポルド・ミュルレル(外科)、テオドール・ホフマン(内科)が着任。ミュルレルが眼科学を兼任したことにより東大眼科開講となる。以来、梅錦之丞、河本重次郎、石原忍、庄司義治、中島實、萩原朗、鹿野信一、三島濟一、増田寛次郎、新家眞 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、准教授2、講師4、助教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歴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19年度の newcomers 数は3664名、再来患者数延べ75772名であった。

病床数は44床で平成19年度入院患者数は2065名、手術件数は2399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,臨床講義にあつ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) レーザースペックルによる虹彩,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) 新しいマイボグラフィを用いたマイボーム腺関連疾患の解析
- 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) Chen YN, Aihara M, Mao W, Yamada H, Matsuyama S, Araie M. Effects of Bax-inhibiting peptides in retinal ganglion cell death induced by glutamate or oxidative stress in vitro. *Brain Res* 1148:28-37, 2007.
- (2) Ebihara N, Yamagami S, Yokoo S, Amano S, Murakami A. Involvement of CCL2-CCR2 interaction in monocyte-lineage cell recruitment of normal human corneal stroma. *J Immunol* 178:3288-3292, 2007
- (3) Ebihara N, Yamagami S, Chen L, Tokura T, Iwatsu M, Ushio H, Murakami A. The expression and function of Toll-like receptor-3 and -9 in human corneal

- myofibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3069-3076, 2007
- (4) Fujisawa K, Shimizu K, Uga S, Suzuki M, Nagano K, Murakami Y, Goseki H: Changes in the crystalline lens resulting from insertion of a phakic IOL (ICL) into the porcine eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:114-122, 2007
- (5) Fukuoka S, Aihara M, Iwase A, Araie M. Intraocular pressure in an ophthalmologically normal Japanese population. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007 Nov 26 [Epub ahead of print].
- (6) Hamrah P, Yamagami S, Liu Y, Zhang Q, Vora S, Lu B, Gerard C, Dana MR. Deletion of the chemokine receptor CCR1 prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:1228-1236, 2007
- (7) Harada T, Harada C, Nakamura K, Quah H-M.A, Okumura A, Namekata K, Saeki T, Aihara M, Yoshida H, Mitani A, Tanaka K. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *Journal of Clinical Investigation* 117:1763-1770, 2007.
- (8) Hirasawa H, Yanagi Y, Tamaki Y, Inoue Y, Kadonosono K. Indocyanine green and trypan blue: intracellular uptake and extracellular binding by human retinal pigment epithelial cells. *Retina* 27:375-378, 2007
- (9) Inoue Y, Iriyama A, Ueno S, et al. Subretinal transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells delays retinal degeneration in the RCS rat model of retinal degeneration. *Exp Eye Res* 85:234-241, 2007
- (10) Inoue Y, Yanagi Y, Matsuura K, Takahashi H, Tamaki Y, Araie M. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and 2alpha in choroidal neovascular membranes associated with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 91:1720-1721, 2007
- (11) Iriyama A, Chen YN, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of anti-VEGF antibody on retinal ganglion cells in rats. *Br J Ophthalmol* 91:1230-1233, 2007
- (12) Joko T, Nanba D, Shiba F, Miyata K, Shiraiishi A, Ohashi Y, Higashiyama S: Effects of promyelocytic leukemia zinc finger protein on the proliferation of cultured human corneal endothelial cells. *Mol Vis* 27: 649-658, 2007
- (13) Kaji Y, Usui T, Ishida S, Yamashiro K, Moore TCB, Moore J, Yamamoto Y, Yamamoto H, Adamis AP. Inhibition of diabetic leukostasis and blood-retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 858-865, 2007
- (14) Kaji Y, Nagai R, Amano S, Takazawa Y, Fukayama M, Oshika T. Advanced glycation end product deposits in climatic droplet keratopathy. *Br J Ophthalmol* 91:85-88, 2007
- (15) Kawaguchi T, Mochizuki M, Miyata K, Miyata N: Phacoemulsification cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with uveitis. *J Cataract Refract Surg* 33:305-309, 2007
- (16) Mimura T, Yamagami S, Usui T, Yokoo S, Ono K, Honda N, Kaneda A, Sugisaki K, Sayegh RR, Amano S. Preoperative evaluation of cultured human corneal limbal epithelium on amniotic membrane by confocal microscopy. *Curr Eye Res* 32:407-411, 2007
- (17) Mimura T, Yamagami S, Honda N, Usui T, Yokoo S, Amano S. Necessary prone position time for human corneal endothelial precursor transplantation in a

- rabbit endothelial deficiency model. *Curr Eye Res* 32:617-623, 2007
- (18) Mimura T, Usui T, Amano S, Yamagami S, Ono K, Noma H, Funatsu H. Retinal vasculitis and vitreous hemorrhage associated with mixed connective tissue disease. Retinal vasculitis in MCTD. *Int Ophthalmol* 26:159-161, 2007
- (19) Miyai T, Yonemura T, Nejima R, Otani S, Miyata K, Amano S. Interlamellar flap edema due to steroid-induced ocular hypertension after laser in situ keratomileusis. *Jpn J Ophthalmol* 51:228-230, 2007
- (20) Miyanaga M, Kawaguchi T, Shimizu K, Miyata K, Mochizuki M: Influence of early cerebrospinal fluid-guided diagnosis and early high-dose corticosteroid therapy on ocular outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 27:183-188, 2007
- (21) Miyata K, Kato S, Nejima R, Miyai T, Honbo M, Ohtani S: Influences of optic edge design on posterior capsular pacity and anterior capsule contraction. *Acta Ophthalmol Scand*, 85:99-102, 2007
- (22) Murata H, Kato S, Fukushima H, Tsutsumi A, Numaga J, Amano S. Corneal endothelial cell density reduction: A complication of retinal photocoagulation with an indirect ophthalmoscopy contact lens. *Acta Ophthalmol Scand* 85:407-408, 2007
- (23) Murata H, Tomidokoro A, Matsuo H, Tomita G, Araie M: Frequency doubling technology perimetry in open-angle glaucoma eyes with hemifield visual field damage: comparison of high-tension and normal-tension groups. *J Glaucoma* 16:9-13, 2007
- (24) Obata R, Iriyama A, Inoue Y, Takahashi H, Tamaki Y, Yanagi Y. Triamcinolone acetonide suppresses early proangiogenic response in retinal pigment epithelial cells after photodynamic therapy in vitro. *Br J Ophthalmol* 91:100-104, 2007
- (25) Obata R, Tamaki Y, Yanagi Y, Kami J. Relationship between intensity of reflected light and temperature increase: assessment of fundus pigmentation for transpupillary thermotherapy. *Jpn J Ophthalmol* 51:462-469, 2007
- (26) Ono K, Yokoo S, Mimura T, Usui T, Miyata K, Araie M, Yamagami S, Amano S. Autologous transplantation of conjunctival epithelial cells cultured on amniotic membrane in a rabbit model. *Mol Vis* 13:1138-1143, 2007
- (27) Oshika T, Sugita G, Miyata K, Tokunaga T, Samejima T, Okamoto C, Ishii Y. Influence of tilt and decentration of scleral-sutured intraocular lens on ocular higher-order wavefront aberration. *Br J Ophthalmol* 91:185-188, 2007
- (28) Saito H, Suzuki M, Asakawa T, Kato S. Retinopathy in a multiple sclerosis patient undergoing interferon-therapy. *Mult Scler* 13:939-940, 2007
- (29) Sakata N, Tokunaga T, Miyata K, Oshika T: Changes in contrast sensitivity function and ocular higher order aberration by conventional myopic photorefractive keratectomy. *Jpn J Ophthalmol* 51:347-352, 2007
- (30) Sakata R, Yanagi Y. Expression of immature and mature retinal cell markers in retinoblastoma. *Eye* 2007 Feb 2 [Epub ahead of print]
- (31) Shimazaki J, Amano S, Uno T, Maeda N, Yokoi N, and the Japan Bullous Keratopathy Study Group. National survey on bullous keratopathy in Japan. *Cornea* 26:274-278, 2007
- (32) Shimazawa M, Inokuchi Y, Ito Y, Murata H, Aihara M, Miura M, Araie M, Hara H. Involvement of ER stress in retinal cell

- death. *Mol Vision* 13:578-587, 2007
- (33) Suzuki M, Usui T, Kinoshita N, Yamagami S, Amano S. A case of sterile corneal perforation after bone marrow transplantation. *Eye* 21:114-116, 2007
- (34) Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol* 51:265-269, 2007
- (35) Suzuki S: A case of malignant solitary fibrous tumor presenting with exophthalmos. *Jpn J Clin Oncol* 37:401, 2007
- (36) Takamoto M, Kaburaki T, Numaga J, Fujino Y, Kawashima H. Long-term infliximab treatment for Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 51:239-40, 2007.
- (37) Takezawa S, Yokoyama A, Okada M, Fujiki R, Iriyama A, Yanagi Y, Ito H, Takada I, Kishimoto M, Miyajima A, Takeyama K, Umesono K, Kitagawa H, Kato S. A cell cycle-dependent co-repressor mediates photoreceptor cell-specific nuclear receptor function. *Embo J* 26:764-774, 2007
- (38) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Watanabe T, Kobayashi Y, Kagami Y, Maeshima AM, Matsuno Y, Tobinai K: Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow up study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol* 37:337-344, 2007
- (39) Toda J, Fukushima H, Kato S: Injection of triamcinolone acetonide into the posterior sub-tenon capsule for treatment of diabetic macular edema. *Retina* 27:764-769, 2007
- (40) Toda J, Kato S, Oshika T, Sugita G: Posterior capsule opacification after combined cataract surgery and vitrectomy. *J Cataract Refract Surg*, 33:104-107, 2007
- (41) Tomidokoro A, Araie M, Iwase A; Tajimi Study Group. Corneal thickness and relating factors in a population-based study in Japan: the Tajimi study. *Am J Ophthalmol* 144:152-154, 2007
- (42) Usui T, Yamagami S, Kishimoto S, Yokoo S, Nakayama T, Amano S. Role of macrophage migration inhibitory factor in corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3545-3550, 2007
- (43) Yamagami S, Yokoo S, Mimura T, Araie M, Amano S. Distribution of precursors in human corneal stromal cells and endothelial cells. *Ophthalmology* 114:433-439, 2007
- (44) Yamagami S, Yokoo S, Amano S, Ebihara N. Characterization of bone marrow-derived cells in the substantia propria of the human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:4476-4481, 2007
- (45) Yanagi Y, Iriyama A, Jang WD, Kadonosono K. Evaluation of the safety of xenon/bandpass light in vitrectomy using the A2E-laden RPE model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:677-81, 2007
- (46) Yoneya H, Kato S, Sugita G, Oshika T: Spontaneous regression of Elschnig pearl posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 33:913-914, 2007
- (47) Yu ZK, Chen YN, Aihara M, Mao W, Uchida S, Araie M: Effects of beta-adrenergic receptor antagonists on oxidative stress in purified rat retinal ganglion cells. *Mol Vis* 13:833-839, 2007

耳鼻咽喉科学（付・感覚運動神経科学）

教授

山嵜達也

准教授

鈴木光也、朝蔭孝宏

講師

伊藤健、中尾一成、岩崎真一

助教

近藤健二、狩野章太郎、二藤隆春、坂本幸士、蛭原康宏、渡辺健太、
萩沢美帆、千原康裕、鈴木佳吾、樫尾明憲

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, 准教授 2, 講師 3, 助教 10, 医員 3, 研修医 8, 大学院生 8 である。外来は新外来棟 3 階, 病室は新病棟 10 階北ウイング, 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 階北ウイングにあり, 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であり, 診療に当たっては特にヒューマンなコミュニケーションを重視している。人工内耳手術は成人よりも小児が多くなり, すでに 150 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、M4の臨床統合講義では人工内耳，頭蓋底外科，音声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・准教授によるカンファランスなど，いきいきとした内容で行われている。他にM1-M2の特別実習であるフリークォーター，研究室配属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3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1年目に1.5ヶ月，2年目に3ヶ月～8ヶ月研修医が来る。平成19年度は1年目11名，2年目2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，医科学研究所粘膜炎症免疫学分野にも協力を願って，形態学・生理学・分子生物学などの各種の基礎的研究を行っている。関連領域との共同研究を重視している。さらに，各専門コース・専門外来においては，臨床から着想を得た基礎的研究を行っている。以下に主な研究テーマを挙げる。

- 1) 中耳・内耳の形態と病理
- 2) 難聴のモデル動物の作成と治療・予防法の開発
- 3) 内耳有毛細胞の再生誘導
- 4) 内耳内遺伝子導入法，タンパク導入法の開発
- 5) 先天性難聴児・人工内耳施行児の聴覚言語発達
- 6) 聴覚皮質障害と言語音および音楽認知のMEGによる研究
- 7) Binaural hearing による音源定位と音像定位能力を用いた研究
- 8) 脳磁図，聴覚誘発電位による聴皮質の研究
- 9) 前庭誘発筋原電位の起源の解明と応用
- 10) 内耳奇形症例における平衡の発達
- 11) 単離前庭感覚細胞のパッチクランプによる研究
- 12) 顔面神経麻痺の電気生理学的予後研究
- 13) 嗅上皮の発生と発達
- 14) 嗅覚障害の発症機序と治療
- 15) 鼻アレルギーモデル動物作成と評価システムの構築
- 16) 内視鏡的副鼻腔手術の研究および嗅覚障害の診断・治療
- 17) NALT と粘膜免疫機構の解明
- 18) IgA 腎症に対する扁桃摘出の効果
- 19) 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
- 20) 音声障害の解析と治療法の開発
- 21) 頭頸部悪性腫瘍に対する頭蓋底外科手術の改良と開発
- 21) 細胞接着因子と頭頸部癌発癌の関与
- 22) アルコール摂取と咽頭癌の発癌の間接

出版物等

- (1) Asakage T, et al. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and drinking, smoking, and diet in Japanese

- men with oral and pharyngeal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 28:865-74, 2007
- (2) Asakage T, et al. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):118-122, 2007
- (3) Chihara Y, et al. Neurological complications after acoustic neurinoma radiosurgery: revised risk factors based on long-term follow-up. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):65-70, 2007
- (4) Chihara Y, et al. Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: Another clinical test for vestibular function. *Clin Neurophysiol* 118:2745-2751, 2007
- (5) Ebihara Y, et al. Carcinoid tumor of the larynx: clinical analysis of 33 cases in Japan. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):145-150, 2007
- (6) Egami N, et al. Vocal cord abductor paralysis in multiple system atrophy: a case report. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):164-167, 2007
- (7) Fujimoto C, et al. Large Jugular Bulb Diverticulum invading the IAC: Imaging and Functional Study of a Case. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116:631-6, 2007
- (8) Fujimoto C, et al. Successful cochlear implantation in a patient with bilateral progressive sensorineural hearing loss after traumatic subarachnoid hemorrhage and brain contusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116:897-901, 2007
- (9) Fujishiro Y, et al. A new aspect of tri-modal therapy with superselective intra-arterial chemotherapy in maxillary sinus carcinoma. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):151-156, 2007
- (10) Ishimoto S. et al. Hearing levels in patients with microtia: correlation with temporal bone malformation. *Laryngoscope* 117:461-5, 2007
- (11) Ito K, et al. Isolated Cochlear Nerve Hypoplasia with various IAM deformities in Children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116:520-4, 2007
- (12) Ito K, et al. Successful cochlear implantation in patient with bilateral thalamic infarction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:192-3, 2007
- (13) Ito K, et al. Effect of head position on vestibular evoked myogenic potentials with toneburst stimuli. *Acta Otolaryngol* 127: 57-61, 2007.
- (14) Iwasaki S, et al. Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology* 68:1227-1229, 2007
- (15) Iwasaki S, et al. Migraine-associated vertigo: clinical characteristics of Japanese patients and effect of lomerizine, a calcium channel antagonist. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):45-49, 2007
- (16) Kaga K, et al. Changes in auditory behaviors of multiply handicapped children with deafness after hearing aid fitting. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):9-12, 2007
- (17) Kaga K, Asakage T. Medical education by bedside learning - helping medical students to interact with patients who have head and neck cancer. *Acta Otoraryngol* 127:408-10, 2007
- (18) Kuan C-C, et al. Tuberculous meningitis-induced unilateral sensorineural hearing loss: a temporal bone study. *Acta Otolaryngol* 127:553-557, 2007
- (19) Shinjo Y, et al. Assessment of vestibular function of infants and children with congenital and acquired deafness using the ice-water caloric test, rotational chair test and vestibular-evoked myogenic potential recording. *Acta Oto-Laryngol*. 126:736-747, 2007
- (20) Asenov D.R, et al. Changes in the

- audiograms of a nasopharyngeal cancer patient during the course of treatment: a temporal bone histopathological study. *Acta Otolaryngol* 127:1105-1110, 2007
- (21) Takahashi H, et al. Multiple neural origins of early auditory evoked potential in rats. *Neuroscience* 148:845-856, 2007
- (22) Takahashi H, et al. Intra-oral pressure based voicing control of electrolaryngeal speech with intra-oral vibrator. *Journal of Voice* 15, 2007
- (23) Kashio A, et al. A protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-xL derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity in vivo. *J Neurosci Res.* 15 :1403-12, 2007
- (24) Kikuchi S et al. Neuro-otological findings in patients with very small (border zone) cerebellar infarcts. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):56-60, 2007
- (25) Kikuta S, et al. Factors associated with the presence of drug-resistant bacteria and recurrent acute otitis media in children- a study in a private clinic. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):5-8, 2007.
- (26) Kimura M, et al. Tonsillar cyst of the false vocal cord. *Auris Nasus Larynx* 34:111-113, 2007.
- (27) Kondo K, et al. Reconstruction of the intratemporal facial nerve using interposition nerve graft: time course of recovery in facial movement and electrophysiological findings. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):85-90, 2007
- (28) LePrell CG, et al. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hearing Research* 226:22-43, 2007
- (29) Miyajima C, et al. Otosclerosis associated with Ehlers-Danlos syndrome: report of a case. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):157-159, 2007
- (30) Mizuochi T, et al. Latency variation of auditory N1m responses to vocal and nonvocal sounds. *Neuroreport* 18:1945-1949, 2007
- (31) Mochiki M, et al. Prognostic factors of hypopharyngeal cancer: a univariate and multivariate study of 142 cases. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):136-144, 2007
- (32) Monobe H, et al. Peritonsillar abscess with parapharyngeal and retropharyngeal involvement: incidence and intraoral approach. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):91-94, 2007
- (33) Murofushi T, et al. Tone burst-galvanic ratio of vestibular evoked myogenic potential amplitudes: a new parameter of vestibular evoked myogenic potential?. *Clin Neurophysiol* 118:1685-1690, 2007
- (34) Nakao K, et al. Olfactory neuroblastoma: long-term clinical outcome in a single institute between 1979 and 2003. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):113-117, 2007
- (35) Nakaya M, et al. Prolonged allergen challenge in murine nasal allergic rhinitis: nasal airway remodeling and adaptation of nasal airway responsiveness. *Laryngoscope* 117:881-885, 2007
- (36) Nito T, et al. Parathyroid adenoma causing spontaneous cervical hematoma: a case report. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):160-163, 2007
- (37) Okada K, Ito K, Yamasoba T, Ishii M, Iwasaki S, Kaga K. Benign mass lesions deep inside the temporal bone: imaging diagnosis for proper management. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):71-77, 2007
- (38) Otake R, et al. The effect of eye position on the orientation of sound lateralization. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):34-37, 2007
- (39) Ozeki H, et al. Development and regeneration of hair cells. *Acta Otolaryngol*

- 127 (Suppl 559):38-44, 2007
- (40) Sakamoto T, et al. Methimazole- induced cell death in rat olfactory receptor neurons occurs via apoptosis triggered through mitochondrial cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *J Neurosci Res* 85:548-557, 2007.
- (41) Sano M, et al. Influence of Chronic Middle Ear Diseases on Gustatory Function: An Electrogustometric Study. *Otol Neurotol*. 28:44-47, 2007
- (42) Sano M, et al. Early myelination patterns in the brainstem auditory nuclei and pathway: MRI evaluation study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 71:1105-1115, 2007
- (43) Sasaki T, et al. Results of hearing tests after total middle ear reconstruction. *Acta Otolaryngol*. 127:474-9, 2007
- (44) Someya S, et al. Genes encoding mitochondrial respiratory chain components are profoundly down-regulated with aging in the cochlea of DBA/2J mice. *Brain Res* 1182:26-33, 2007
- (45) Someya S, et al. Caloric restriction suppresses apoptotic cell death in the mammalian cochlea and leads to prevention of presbycusis. *Neurobiol Aging* 28:1613-1622, 2007
- (46) Suzukawa K, et al. Surgical treatment of medial meatal fibrosis. Report of four cases. *Auris Nasus Larynx* 34:365-368, 2007.
- (47) Suzuki M, et al. Vestibulo-ocular reflex (VOR) preserved in bilateral severe vestibular malformations with internal auditory canal stenosis. *Acta Otolaryngol* 127:1226-1230, 2007
- (48) Suzuki M, et al. Clinicopathological factors related to cervical lymph node metastasis in a patient with carcinoma of the oral floor. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):129-135, 2007
- (49) Takegoshi H, et al. Aplasia and displacement of the horizontal portion of the petrous carotid artery in mandibulofacial dysostosis. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):50-55, 2007
- (50) Toma-Hirano M, et al. Type I interferon regulates pDC maturation and Ly49Q expression. *Eur J Immunol*. 37:2707-2014, 2007
- (51) Tsunoda A, et al. Head torsion technique for detailed observation of larynx and hypopharynx. *J Laryngol Otol*. 121:489-90, 2007
- (52) Tsunoda K, et al. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications. *Acta Otolaryngol* 127:88-92, 2007
- (53) Ushio M, et al. Subjective visual horizontal in patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 127:836-838, 2007
- (54) Ushio M, et al. Long-lasting deviation of the subjective visual horizontal after complete unilateral vestibular deafferentation by subtotal resection of the temporal bone. *Otol Neurotol* 28: 369-371, 2007
- (55) Ushio M, et al. Prediction of the prognosis of bell's palsy using multivariate analyses. *Otology & Neurotology* 29:69-72, 2007
- (56) Watanabe K, et al. Musashi-1 expression in postnatal mouse olfactory epithelium. *Neuroreport* 18:641-644, 2007
- (57) Watanabe K, et al. Age-related change in the axonal diameter of the olfactory nerve in mouse lamina propria. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):108-112, 2007
- (58) Yamasoba T, et al. Role of mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA mutations in age-related hearing loss.

Hear Res 226:185-193, 2007

- (59) Yamasoba T, et al. Isolated hearing loss associated with T7511C mutation in mitochondrial DNA. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):13-18, 2007
- (60) Yasui T, Yamasoba T. Acute sensorineural hearing loss associated with aortitis syndrome. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):29-33, 2007
- (61) Yoshimoto S, et al. Treatment results for 84 patients with base of tongue cancer. *Acta Otolaryngol* 127 (Suppl 559):123-128, 2007

リハビリテーション医学

教授

芳賀信彦

ホームページ <http://todaireh.umin.ne.jp>

沿革と組織の概要

リハビリテーション医学分野が外科学専攻の中に設置されたのは2001年4月である。東大病院では、全国の大学病院に先駆けて中央診療施設の1部門としてリハビリテーション部が1963年に開設された。しかし、文部科学省が認める名称は理学療法部であった。理学療法の歴史は古く、東京大学でも整形外科や物療内科において、約100年前から手がけられてきた。後者は1926年に設置され、かつての英文名称は物理療法そのもの(Department of Physical Therapy)であり、主として、関節リウマチなどの骨関節疾患あるいは運動器疾患が対象であった。しかし、リハビリテーション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、教育と研究についても同様である。

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科、運動

器リハビリテーション料、呼吸器リハビリテーション料の施設基準認可を受け、更に2007年11月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。

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、2007 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) 振動刺激が体に及ぼす影響に関する研究
- 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) Imahashi K, Kawagoe M, Eto F, Haga N: Clinical status and dependency of the elderly requiring long-term care in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 229-238.
- (2) Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S: A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet* 2007; 121: 625-629.
- (3) Nakajima M, Haga N, Takikawa K, Manabe N, Nishimura G, Ikegawa S: The ACVR1 617G>A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Hum Genet* 2007; 52: 473-475.
- (4) Nishimura A, Sakai H, Ikegawa S, Kitoh H, Haga N, Ishikiriyama S, Nagai T, Takada F, Ohta T, Tanaka F, Kamasaki H, Saito H, Mizuguchi T, Matsumoto N: FBN2, FBN1, TGFBR1, and TGFBR2 analyses in congenital contractural arachnodactyly. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 694-698.
- (5) Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Iwanami A, Hirayasu Y, Nakamura M, Furukawa S, Rogers MA, Tanno Y, Aoki S, Kato N, Kasai K: Reduced planum temporale volume and delusional behaviour in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 318-324

麻酔学

教授

山田芳嗣

准教授

西山友貴

講師

折井 亮、張 京浩、小松孝美、鈴木 聡

助教

関山裕詩、小川 真、伊藤伸子、齋藤勇一郎、内田寛治、金 信秀、北村享之、富岡俊也、中村 誠、佐藤可奈子、蜷川 純、河村 岳、大野長良、岸田謙一、森 芳映、住谷昌彦、浅原美保、辻原寛子、鈴木愛枝

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2008年6月20日現在の構成員は教授山田芳嗣、准教授西山友貴、講師折井亮、張京浩、小松孝美、鈴木聡、特任講師（病院）関山裕詩、小川真、助教伊藤伸子、齋藤勇一郎他15名、医員佐野恵理香他3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。

2007年度4月から2008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つものと思われる。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举してみる。

- 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プ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 Aconiti 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 neurotropin 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

助教

石井 健、小松郷子、橘田要一、中島 勸、鈴木恒夫、軍神正隆、
山口大介、中村謙介、今井 靖、森田敏宏

医員

松原全宏

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、M

4 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が

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19年の救急外来受診患者数は、総数約17,000件、うち救急車約6,000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。また最新の工

ビデンスに立脚した治療を重視している。平成19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(ICU・CCU)16床に増床し、術後管理・重傷急性期離脱後管理を中心とした第2ICU24床と救急外来からの夜間入院患者管理を中心とした救急病棟10床が新設された。

(3) 病床管理

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

(4) 危機管理

危機管理は大きく院内と院外に分けられる。院内危機管理としては、院内で急変が起きた時に発令されるコードブルーへの対応を始めとして、24時間365日院内で起きる患者状態変化に対応している。院外危機管理としては、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)の依頼を受け、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Eラーニングやシミュレーショントリアージ実技訓練、入院棟・外来棟防災訓練、救急外来外部傷病者受け入れ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ための、酸素および吸引設備をあらかじめ設置してある。

教 育

M2への系統講義では、救急医療の最前線の様子、外傷初療、災害医療などの救急分野に関わる

最新の知見を講義し紹介する。さらに院内の災害訓練に参加する事により、より実践的な経験を積む。臨床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、救急部スタッフと一体となり救急外来や救急病床での実際の診療への参加および第 1ICU や第 2ICU 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終了証を授与している。

M4 では臨床統合講義において、重症救急患者の診断と治療「ショック、意識障害、外傷、中毒、感染症、熱傷、体温異常、痙攣など」についてケーススタディーを提示し活発な議論を展開し、また脳死、災害医療などの最近のトピックにも言及する。また臨床実習においては、全員が ACLS を習得した上で丸 1 日の救急車同乗実習でプレホスピタルの現場を経験し救急医療の最前線を体験させている。また、東大病院救急集中治療部のみならず、都立墨東病院救命救急センター、公立昭和病院救急部、さいたま赤十字病院救命救急センターなどの救急医療の現場でスタッフと共に 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て、全ての研修医が救急部門の研修を受けることが義務付けられた。厚生労働省の研修指針に則り、救急外来における一次から三次まで包括した総合診療的救急医療を学習・実践している。また心肺停止症例に対し、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初期臨床研修医の指導的立場にたてる教育を行なっている。

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っている。また本院に勤務する全ての職種を対象に災害時の医療対応に関する E ラーニングを実施し、また病棟看護師、初期臨床研修医、各科の指導医希望者を対象にセミナーおよびトリアージの実技訓練を開催している。

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シ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に行なっている。

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 膜による色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) Toru Sasaki, Sayaka Toriumi, Takahiro Asakage, Kimitaka Kaga, Daisuke Yamaguchi, Naoki Yahagi. The Toothbrush: A Rare but Potentially Life Threatening Cause of Penetrating Pediatrics 2006(118), 1284-1286
- (3) 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.
- (4) Hale SI, Kloner RA, Katada S, Obayashi T, Ishii T, Nakajima S, Yahagi N. Myocardial ischemia and infarction. In Tisherman SA and Sterz F, editors. *Therapeutic Hypothermia*. New York: Springer; 2005. pp191-209.

看護管理学/看護体系・機能学

教授

菅田勝也

講師

佐々木美奈子

助教

小林秀行、大西麻未

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

沿革と組織の概要

当教室の平成 19 年度における構成員は、教授 1、講師 1、助教 2、学部非常勤講師 6、大学院非常勤講師 3、大学院博士課程 4、大学院修士課程 8 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。

(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、病棟の組織風土に関する文献を輪読し、病棟看護単位のチームとしてのコンピテンシーについて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、組織診断についてのテキストを輪読し、病院の経営環境変化が病棟看護師に与える影響、および、変化への適応について、講義、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) 佐藤鈴子, 菅田勝也, 阿南みと子: 人工呼吸器を装着した配偶者の在宅介護を行う中高年女性の睡眠パターン. *日本在宅ケア学会誌* 10(2): 43-50, 2007.
- (2) 小澤未緒: NICUとGCUの光環境が早産児に及ぼす影響に関する文献的考察. *日本新生児看護学会誌* 13(3): 6-17, 2007.
- (3) Kobayashi, H., Takemura, Y. & Kanda, K. Patients' perception of nursing service in Japan: differences amongst degrees of dependence on daily living care. 7th Conference on Advances in Health Care Science Research, p30, 2007.
- (4) 佐々木美奈子: 米国における患者暴力の実態と対応. *医療安全* 4(4): 020-023, 2007.
- (5) 菅田勝也: 看護サービスの質改善に活かすベンチマーキング: 看護サービスの質とその評価. *EBNURSING* 7(1):102-108, 2007.

家族看護学

准教授

上別府圭子

講師

山崎あけみ

助教

村山志保、杉下佳文

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19年度の構成員は、准教授1、講師1、非常勤講師5、助教2、技術官1、大学院博士課程6、修士課程6、客員研究員9、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。これに加えて助産学実習の一部も担当している。また、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) 小児がん経験者の PTSD/晩期合併症に関する研究
- 2) 産後のメンタルヘルスと育児支援に関する研究
- 3) 精神疾患をもつ人のセルフケアと育児に関する研究
- 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) 子どもを亡くした家族の喪の過程に関する研究
- 7) 小児がんの子どもの症状マネジメントに関する研究
- 8) 慢性疾患をもつ子どもの家族・きょうだいの研究

中でも「周産期のメンタルヘルスと育児支援のシステム構築に関する研究」では、平成19年度の（財）こども未来財団児童関連サービス調査研究等事業（受託研究）として、全国的な地域の母子精神保健に関する実態調査と先進的な取り組み例の把握を行なった。

また、「小児がん経験者の晩期合併症の実態」

に関する研究は、平成16～18年度文部科学省科学研究費補助金による研究から引き続き、厚生労働省がん助成金研究班として、全国の小児がん研究者や患者・家族支援団体と協力しながら研究を進めている。

さらに、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に開催し、近隣の看護系大学や医療機関、教職員との連携をもとに家族看護の実践に関する理解を深め、家族看護学の臨床・研究の質の向上および家族看護学の確立をめざしている。

出版物等

- (1) Kamibeppu K, Nishigaki K, Yamashita H, Suzumiya H, Yoshida K. Factors associated with skills of health visitors in maternal-infant mental health in Japan. *BioScience Trends*. 2007; 1(3): 149-155.
- (2) Yamazaki A. Family Synchronizers: Predictors of sleep-wake rhythm for Japanese first-time mothers. *Sleep and Biological Rhythms*. 2007; 5: 217-224.
- (3) Chen X, Origasa H, Ichida F, Kamibeppu K, Varni JW. Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) Short Form 15 Generic Core Scales in Japan. *Quality of Life Research*. 2007; 16: 1239-1249.
- (4) Nonaka J, Kamibeppu K. Grieving process in siblings of children who died of cancer. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007; 49(4): 558-559.
- (5) Wakimizu R, Ozeki S, Kamibeppu K. Psychological distress and related factors during hospitalization among young patients undergoing minor surgery in a Japanese suburban hospital. *Japanese Journal of Research in Family Nursing*. 2007; 12(3): 112-124.
- (6) Kamibeppu K. Childhood cancer and PTSD. *The Japanese Journal of Child Nursing*. 2006; 29(12):1637-1641. (in Japanese)
- (7) 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)
- (8) Kamibeppu K, Yamashita H, Kurihara K, Suzumiya H, Ei T, Yoshida, K. Training community health professionals to improve interventional skills in the field of maternal and mental health: an evaluation. *The Journal of Child Health*. 2007; 66(2): 299-306. (in Japanese)
- (9) 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)
- (10) 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)
- (11) Shimodaira K, Kamibeppu K, Sugishita C. The effects of nurses' emotions for terminally ill patients and their families. *Journal of Japan Academy of Nursing Science*. 2007; 27(3): 57-65. (in Japanese)
- (12) Nishigaki K. Special Feature: History and current status of qualitative research. *Gairai Shounika*. 2007; 10(3): 270-276. (in Japanese)
- (13) Chen J. Child rearing circumstances in China and Japan experienced by a young foreign scientist from China. *Hoken no Kagaku*. 2007; 49(12): 826-830. (in Japanese)

地域看護学/行政看護学

教授

村嶋幸代

講師

永田智子

助教

田口敦子、有本梓、臺有桂

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、行政看護学分野も兼ねている。当分野の平成19年度の構成員は、教授1名、講師1名、助教3名、大学院生20名(うち修士15名、博士5名)である。他に研究生1名、客員研究員17名、非常勤講師6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、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) 在宅看護論(4年、2単位)

在宅療養者を取りまく社会状況や保健医療福祉のしくみの理解を踏まえて、在宅療養者の生活や健康上の問題に対する個別的・家族的アプローチの方法、ケアプランの組み方、ケアの提供方法、ケア・システムなどに関する講義を行う。

3) 保健指導論(4年、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。

4) 地域看護学実習(4年、2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。

5) 在宅看護学実習(4年、1単位)

地域で生活しながら療養する人々とその家族を理解し、在宅での看護の基礎を学ぶ。また在宅で提供する看護を理解し、基礎的技術を身に付け他職種と協働する中での看護の役割を理解する。

具体的には、訪問看護ステーションと病院の退院支援部門で実習を行う。

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)

公共政策・地域福祉の専門家からの講義を通じ、国や自治体の政策形成、自治体の政策立案や制度の運用・評価方法、保健師の施策化への関わり方を理解する。

5) 地域看護学演習Ⅰ、Ⅱ、同実習Ⅰ、Ⅱ

特に、「保健師コース」では、「継続的家庭訪問実習」「地域診断・活動実習」「地域看護管理実習」を行っている。

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・進捗状況の検討を行っている。また、毎月第3金曜日の夕刻には、教室研究会を行い、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個別にあっている。

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、行政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

「特別養護老人ホーム入所者への訪問看護提供効果に関する研究」、「訪問看護事業の報酬体系・提供体制のあり方に関する調査研究事業」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、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を行っている。具体的には、心臓疾患術後患者会員のセルフケア能力とソーシャルサポートに関する研究、入院中の結核患者の感じていることや病気への受け止めに関する研究も行っている。

出版物等

(1) Murayama H, Taguchi A, Murashima S.

Differences in Psychosocial Factors among Novice, Experienced, and Veteran Health Promotion Volunteers in Japan. *Public Health Nursing*, 25(3), 253-260, 2008

(2) Arimoto A, Murashima S. Child-rearing Anxiety and Its Correlates among Japanese Mothers Screened at 18-month Infant Health Checkups. *Public Health Nursing*, 24(2), 101-110, 2007

(3) Saeki K, Izumi H, Uza M, Murashima S. Factors Associated With the Professional Competencies of Public Health Nurses Employed by Local Government Agencies in Japan: *Public Health Nursing*, 24(5), 449-457, 2007

(4) 村山洋史, 田口敦子, 村嶋幸代, 柳修平. 健康推進員組織と行政との関係性への認識からみた健康推進員の活動と意識. *日本地域看護学会誌*, 10(1), 113-121, 2007

(5) 山本文子, 村山洋史, 田口敦子, 小林小百合, 村嶋幸代. 行政保健師と民間保健師の活動の特徴と意義—行政機関退職後、NPO で活動する保健師へのインタビュー調査を通して— *日本地域看護学会誌*, 10(2), 79-84, 2008

(6) 吉岡京子, 村嶋幸代. 日本の市町村保健師による事業化プロセスの経験とその関連要因. *日本公衆衛生雑誌*, 54(4), 217-225, 2007

(7) 村山洋史, 田口敦子, 村嶋幸代, 柳修平. 健康推進員の活動意識—経験年数別での比較—. *日本公衆衛生雑誌*, 54(9), 633-643, 2007

(8) 長弘佳恵, 小林小百合, 村嶋幸代. 不安定就労・生活者にとっての Directly Observed Treatment, Short-course (DOTS) 受療の意味. *日本公衆衛生雑誌*, 54(12), 857-866, 2007

(9) 永田智子, 村嶋幸代. 高齢患者が退院前・退院後に有する不安・困り事とその関連要因. *病院管理*, 44(4), 323-335, 2007

(10) 葛西好美, 樋口キエ子, 臺有桂. 在宅看護論における効果的な教授方法の検討—学内演習に焦点をあてて—. *日本看護学会論文集, 看護総合* 38, 490-492, 2007

- (11) 安齋ひとみ, 酒井昌子, 加藤典子, 有本梓, 尾崎章子, 麻原きよみ, 大森純子, 鈴木良美. CBPR とは何か? CBPR の成果(アウトカム)と課題. 地域保健, 38(4), 76-82, 2007
- (12) 村嶋幸代. 修士課程のトレーニングで, 保健師としての能力はどのように伸びるか. 保健の科学, 49(4), 259-264, 2007
- (13) 村嶋幸代. 新しい保健師教育の留意点. 保健の科学, 49(9), 601-608, 2007
- (14) 村嶋幸代. 第 81 回日本結核病学会総会公開シンポジウム Let's DOTS—“治したい”看護の思いを DOTS に込めて—(追加発言1). 結核, 82(1), 46-47, 2007
- (15) 渡井いずみ, 京谷美奈子. 米国の産業看護活動と日本の産業保健・看護の過去・現在・未来 (3) 産業・環境看護の実践的基礎. 労働の科学, 63(3), 56-59, 2008
- (16) 大久保和子, 原口孝子, 鈴木樹美, 戸村ひかり, 永田智子, 村嶋幸代. 統合失調症を持つ重度重症筋無力症患者への退院支援. ナーシングトゥデイ, 22(10), 44-47, 2007
- (17) 島村珠枝. ロサンゼルスでの結核看護—人と人の出会いが結核を治す—. 保健師・看護師の結核展望, 45(2), 72-85, 2007
- (18) 村嶋幸代, 田上豊, 岡本玲子, 田口敦子, 近藤由生子, 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—夜間・早朝訪問看護必要者の発見と提供方法の標準化—」. 平成 18 年度総括研究報告書, 2007
- (19) 村嶋幸代, 田上豊, 岡本玲子, 田口敦子, 近藤由生子, 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—夜間・早朝訪問看護必要者の発見と提供方法の標準化—」平成 16-18 年度総合研究報告書, 2007
- (20) 村嶋幸代, 田上豊, 岡本玲子, 田口敦子, 近藤由生子, 永田智子. 厚生労働科学研究 研究費補助金 長寿科学総合研究推進事業(国際共同研究事業). 訪問看護の必要性を判定するアセスメントシートの共同開発. 平成 18 年度研究報告書, 2007
- (21) 村嶋幸代, 中川俊男, 小川忍, 上野桂子, 野川とも江, 田代祐基, 山本春江, 上原ます子, 波多野浩道, 中川泉, 春山早苗, 川崎道子, 井上弘子, 雨宮きよ子, 北村久美子, 近藤由生子, 永田智子, 田口敦子, 田上豊. 平成 18 年度厚生労働省老人保健健康増進等事業 訪問看護ステーションに係わる介護保険サービスにおける看護提供体制のあり方に関する研究: 訪問看護サービスの需要と供給に関する研究報告書. 全国訪問看護事業協会, 2007
- (22) 松下正明, 天本宏, 上野桂子, 宇都宮宏子, 織田正道, 神津仁, 迫田朋子, 佐藤美穂子, 鷺見よしみ, 取手涼子, 古橋美智子, 武藤正樹, 村上紀美子, 村嶋幸代, 秋山正子, 大谷明子, 角田直枝, 長江弘子, 永田智子, 丸山恵理, 戸村ひかり, 鈴木樹美. 平成 18 年度老人保健健康増進等事業による研究報告書. 退院準備から在宅ケアを結ぶ支援(リエゾンシステム)のあり方に関する研究報告書. 医療経済研究機構, 2007
- (23) 村嶋幸代, 鷺見尚己, 河正子, 永田智子, 田口敦子, 宮下光令, 清水房枝, 鈴木樹美, 辻由紀, 戸村ひかり, 安井明子. 病院看護の予防機能発揮による効果的・効率的医療の提供に関する研究「C.. 退院支援」(研究代表者: 数間恵子). 平成 16 年度~平成 18 年度科学研究費補助金基盤(A)研究成果報告書, 2007
- (24) 永田智子, 鷺見尚己. 利用者の視点に基づく医療連携・退院支援のアウトカム指標の開発—ケアの場の移行に伴って発生する患者・家族の療養生活上のニーズに焦点をあてて—. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金医療安全・医療技術評価総合研究事業報告書, 2007
- (25) 渡井いずみ, 錦戸典子, 村嶋幸代. 両親の就業が養育態度に及ぼす影響について—低学年児童に焦点をあてて—2006 年度 財団法人明治安田こころの健康財団 研究助成論文集, 42, 190-199, 2007
- (26) 錦戸典子, 村嶋幸代, 麻原きよみ, 安齋由貴子, 都筑千景, 永田智子, 田口敦子, 福田英子, 松

坂由香里, 本木千春, 蔭山正子, 前田 (吉岡)
京子, 有本梓, 渡井いずみ, 蔦木美穂, 三橋祐
子, 山口拓洋. 保健師活動におけるグループ支
援およびコミュニティ支援プロセスの標準化.
平成 15 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
基盤研究 (B) 研究成果報告書, 2007

成人看護学/緩和ケア看護学

教授

数間恵子

講師

宮下光令

助教

伊藤直美(—平成19年11月), 田中真琴, 西垣昌和(平成19年11月—)

特任助教

伊藤直美(平成19年11月—)

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、40数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。また、特に緩和ケア・幹細胞移植看護についての専門性を高める教育を行う専門看護師教育コース（がん看護）を平成20年度より新設する。

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きた。

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)：糖尿病患者の急増に対する予防方策として 2 型糖尿病患者の子を対象とした非対面式介入による発症予防プログラムを作

成しその効果を評価した。その結果、子を対象に予防的介入を行うことの効果の高さが示された。今後、さらに規模を拡大し、健診施設等における予防活動に応用していく。その他、糖尿病患者の療養行動に関する QOL をアセスメントするツールとして、食事関連 QOL・運動関連 QOL(併せて療養行動関連 QOL)尺度の作成に着手している。

・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、およびセルフケア行動が疾患アウトカム(再入院)に及ぼす影響の検討を行った。現在、セルフケア行動向上を目的とした疾病管理プログラムの開発に着手している。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。さらに、先天性心疾患を持った成人患者における成人医療への移行に関する研究も行っている。

・肝胆膵疾患：膵臓癌患者、肝臓癌患者の QOL 向上に資するべく、各疾患の疾患特異的 QOL 尺度として全世界で使用されている EORTC-QLQ 尺度モジュールの日本語版の作成に着手している。尺度完成後は、各々の疾患患者の QOL に影響する要因の探索を行う予定である。

・神経筋疾患：疼痛は、神経筋疾患患者において高率にみられるが、これまで研究の対象となることは少なくその実態は明らかでなかった。我々の研究により痛みとそのコントロールの実態が明らかとなった。

・HIV/AIDS：HIV/AIDS に関するセルフケア行動について、その構造とセルフケア実行に関する障害を明らかにし、セルフケア支援に有用なツールを作成する過程にある。

2)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。

ドナーコーディネーターが移植において重要な役割を持つことはいうまでもないが、血縁者間造血幹細胞移植においては統一されたドナーコーディネーターの指針が存在しない。現在、我々は血縁者間造血幹細胞移植ドナーコーディネーターの指針の作成と、その導入による効果の検討を行っている。

3) 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、以下の調査を全国規模で行い、看護活動推進に関する啓発活動、政策への提言を行っている。

HIV/AIDS に関して、患者の服薬アドヒアランスを高める看護支援について、外来における療養相談体制の整備の重要性を示した。また、今後の急増が懸念される糖尿病に関して、糖尿病を専門とする看護師の配置が医療安全体制や一般看護師の糖尿病看護能力に与える影響について、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する調査を行っている。

4) 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。

5) 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。

6) 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。さらに望ましい死の実現を評価する尺度を開発し、その実現の実態とバリアを明らかにし、介入の方策を検討している。一般集団への啓発も重要な課題と考えている。

7) 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。また、地域緩和ケアシステムを構築するプロジェクトにも積極的に参加

している。

出版物等

- (1) Miyashita M, Nakai Y, Sasahara T, Koyama Y, Shimizu Y, Tsukamoto N, Kawa M. Nursing autonomy plays an important role in nurses' attitudes toward caring for dying patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2007;24(3):202-10.
- (2) Miyashita M, Sanjo M, Morita T, Hirai K, Kizawa Y, Shima Y, Shimoyama N, Tsuneto S, Hiraga K, Sato K, Uchitomi Y. Barriers to providing palliative care and priorities for future actions to advance palliative care in Japan: a nationwide expert opinion survey. *J Palliat Med*. 2007;10(2):390-9.
- (3) Miyashita M, Nishida S, Koyama Y, Kimura R, Sasahara T, Shirai Y, Kawa M, Society of Palliative Care for a, University H. The current status of palliative care teams in Japanese university hospitals: a nationwide questionnaire survey. *Support Care Cancer*. 2007;15(7):801-6.
- (4) Miyashita M, Morita T, Shima Y, Kimura R, Takahashi M, Adachi I. Physician and nurse attitudes toward artificial hydration for terminally ill cancer patients in Japan: results of 2 nationwide surveys. *Am J Hosp Palliat Care*. 2007;24(5):383-9.
- (5) Miyashita M, Sanjo M, Morita T, Hirai K, Uchitomi Y. Good death in cancer care: a nationwide quantitative study. *Ann Oncol*. 2007;18(6):1090-7.
- (6) Tanaka M, Iwao Y, Sasaki S, Okamoto S, Ogata H, Hibi T, Kazuma K. Moderate dietary temperance effectively prevents relapse of Crohn disease: a prospective study of patients in remission. *Gastroenterol Nurs*. 2007;30(3):202-10.
- (7) Tanaka M, Shibayama T, Sato E, Sasaki S, Kazuma K. Dietary intake and body composition of Japanese ulcerative colitis patients in remission. *Gastroenterol Nurs*. 2007;30(5):357-62.
- (8) Nishigaki M, Kobayashi K, Hitomi T, Yokomura T, Yokoyama M, Seki N, Kazuma K. Perception of offspring risk for type 2 diabetes among patients with type 2 diabetes and their adult offspring. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3033-4.
- (9) Nishigaki M, Shimada M, Ikeda K, Kazuma K, Ogane M, Takeda K, Yamada Y, Fukuyama Y, Ito S, Kishigami F, Kimura S. Process and contents of telephone consultations between registered nurses and clients with HIV/AIDS in Japan. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2007;18(6):85-96.
- (10) Nishigaki M, Kazuma K, Oya M, Ueno M, Arai M, Yamaguchi T, Muto T. The influence of life stage on psychosocial adjustment in colorectal cancer patients. *J Psychosoc Oncol*. 2007;25(4):71-87.
- (11) Sanjo M, Miyashita M, Morita T, Hirai K, Kawa M, Akechi T, Uchitomi Y. Preferences regarding end-of-life cancer care and associations with good-death concepts: a population-based survey in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(9):1539-47.
- (12) Sano T, Maeyama E, Kawa M, Shirai Y, Miyashita M, Kazuma K, Okabe T. Family caregiver's experiences in caring for a patient with terminal cancer at home in Japan. *Palliat Support Care*. 2007; 5(4): 389-95.
- (13) Ota K, Ota A, Kitae S. Analysis of the sleeping habits of young children in relation to environmental factors and their psychological state. *Sleep Biol Rhythms*. 2007;5(4):284-7.
- (14) Koyama Y, Miyashita M, Irie S, Takatori Y, Yamamoto M, Karita T, Kazuma K. A study of the reality of daily life among patients with osteoarthritis of the hip undergoing

- conservative treatment. *J Orthop Nurs.* 2007;11(2):81-90.
- (15) Shibayama T, Kobayashi K, Takano A, Kadowaki T, Kazuma K. Effectiveness of lifestyle counseling by certified expert nurse of Japan for non-insulin-treated diabetic outpatients: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(2):265-8.
- (16) Hirabayashi Y, Miyashita M, Kawa M, Kazuma K, Yamashita K, Okamoto N. Factors relating to terminally ill cancer patients' willingness to continue living at home during the early phase of home care after discharge from clinical cancer centers in Japan. *Palliat Support Care.* 2007;5(1):19-30.
- (17) Marugame T, Katanoda K, Matsuda T, Hirabayashi Y, Kamo K, Ajiki W, Sobue T. The Japan Cancer Surveillance Report: Incidence of Childhood, Bone, Penis and Testis Cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(4):319-23.
- (18) Kinoshita S. Respecting the wishes of patients in intensive care units. *Nurs Ethics.* 2007;14(5):651-64.
- (19) 宮下光令, 白井由紀, 三條真紀子, 羽佐田知美, 佐藤一樹, 三澤知代. 2004年の都道府県別在宅死亡割合と医療・社会的指標の関連. 厚生指標. 2007;54(11):44-9.
- (20) 佐藤一樹, 宮下光令, 森田達也, 鈴木雅夫. 一般集団における終末期在宅療養の実現可能性の認識とその関連要因. *Palliative Care Research.* 2007; 2(1): 101-11.
- (21) 宮下光令, 佐藤一樹, 森田達也, 濱島ちさと, 祖父江友孝. 緩和ケアの Quality indicator. *Palliative Care Research.* 2007;2(2):231-8.
- (22) 柴山大賀. 糖尿病自己管理教育のこれまでの evidence と今後の課題. *日本慢性看護学会誌.* 2007;1(1):10-19.

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

助教

渡辺悦子

ホームページ <http://park.itc.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 19 年度の構成員は、教授 1 名、講師 2 名、助教 1 名、非常勤講師 7 名、大学院生 7 名（修士課程 4 名、博士課程 3 名）、研究生 2 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)産後女性のヘルスケアに関する研究

産後にみられるうつ病などに対する予防的な援助の 1 つとして、産後女性を対象とした運動プログラムを実施し、ランダム化比較試験により、メンタルヘルスへの効果を検証しています。

2)妊婦の睡眠時姿勢と睡眠問題についての研究

妊娠中、睡眠姿勢が変化することは様々な睡眠問題に影響を及ぼす可能性があり、姿勢と睡眠の質や呼吸・循環器系の状態との関連について研究しています。

3)妊婦・産後女性の姿勢変化とローカル筋群との関連

妊婦・産後女性におけるローカル筋群の状態と姿勢の変化との関連を検討し、周産期の身体的なセルフケアプログラムを開発することを目的としています。

4)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。

5) 妊娠中の身体活動に関する研究

妊婦の身体活動を評価するために、米国で開発された妊婦身体活動質問紙の日本語版およびベトナム語版を作成し、信頼性・妥当性の検証を行っています。

6) 妊婦の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、身体活動量の調査により、妊娠中のより適切な体重管理や生活習慣について検討しています。

7) 妊娠・産褥期における母体の栄養・体重管理に関する研究

妊娠期のヘルスケアを見直すため、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。

妊娠前の Body Mass Index 別の妊娠中の体重増加量と周産期アウトカムリスク因子との関連を検討するために、ベトナムにおける地域ベース調査を行っています。

8) 妊娠末期、分娩期、産褥期の唾液中プロスタグランディンに関する研究

妊娠末期、分娩期、産褥期の唾液中プロスタグランディンの分娩進行による変化について検討しています。

出版物等

- (1) Watanabe E, Lee JS, Kawakubo K, Marui E. Correlation between change in body weight and lifestyle behavior before and after childbirth. *The Japanese Journal of*

Health and Human Ecology. 2008; 74(1): 3-12. (in Japanese)

- (2) Ota E, Haruna M, Yanai H, Suzuki M, Anh DD, Matsuzaki M, Tho LH, Ariyoshi K, Yeo SA, Murashima S. Reliability and validity of the Vietnamese version of the pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ). *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. In press.
- (3) Matsuzaki M, Haruna M, Ota E, Sasaki S, Nagai Y, Murashima S. Dietary folate intake, use of folate supplements, lifestyle factors, and serum folate levels among pregnant women in Tokyo, Japan. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. In press.
- (4) Haruna M, Watanabe E, Ota E. Healthcare for pregnant women. In: Kabeyama K, Taketani Y, editors. *Josangakukouza 6*, Tokyo: Igakushoin; 2007. p. 200-72. (in Japanese)
- (5) Murayama R, Matuzaki M. Intrapartum care (care of a woman in labour). In: Kabeyama K, Taketani Y, editors. *Josangakukouza 7*, Tokyo: Igakushoin; 2007. p.152-83. (in Japanese)
- (6) Matsuzaki M, Tanizaki T, Haruna M, Hasumi Y, Sekine K, Murashima S. Ubiquinol and Ubiquinone levels in Umbilical cord blood of healthy newborn and venous blood of their mothers. 5th Congress of the International Coenzyme Q10 Association; 2007 Nov 9-12; Kobe, Japan; 2007. p.106-7.
- (7) Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Tanizaki T, Sekine K, Murashima S. Increased serum Coenzyme Q10 during pregnancy correlates to birthweight. 5th Congress of the International Coenzyme Q10 Association; 2007 Nov 9-12; Kobe, Japan; 2007. p.108-9.
- (8) Ota E, Haruna M, Matsuzaki M, Honda Y,

-
- Nagai Y, Murashima S. Risk factors of healthy pregnant women associated with occurrence of low birth weight infants in Japan, 11th East Asian Forum on Nursing Science Annual Conference in Taiwan; 2008 Feb 27-29; Kaohung, Taiwan; 2008. p. a-30.
- (9) Matsuzaki M, Shimizu M, Yajima Y, Sakata K, Iketa M, Hirade M, Haruna M. Midwives' activities and women's voice at one maternity house in Japan. 28th Congress of the International Confederation of Midwives; 2008 Jun 1-5; Glasgow, Scotland; 2008. p.72.

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4）、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精神保健看護のトピックについて検討する精神看護学特論Ⅰおよび研究方法について学ぶ精神看護学特論Ⅱが開講されている。また、精神看護学分野と

精神保健学分野共通の教室セミナーとして、毎週水曜日夕方に、教室所属の大学院生と研究生、教員らが参加して研究発表と討議を行っている。また、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、精神健康に困難を有する人にとってのリハビリに関する研究、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) Furukawa TA, Kawakami N, Saitoh M, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Naganuma Y, Hata Y, Kobayashi M, Miyake Y. The performance of the Japanese version of the K6 and K10 in the World Mental Health Survey Japan. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* (in press).
- (2) 井上彰臣, 川上憲人, 廣 尚典, 宮本俊明, 堤 明純. 新指針に基づいた事業場におけるメンタルヘルス対策の状況, および改正労働安全衛生法に基づいた長時間労働者への医師面接の実施状況—事業場規模別による比較検討—. *産業ストレス研究* 15(2) (印刷中).
- (3) Fukutome A, Watashi K, Kawakami N and Ishikawa H: Mathematical modeling of severe acute respiratory syndrome nosocomial transmission in Japan: The dynamics of incident cases and prevalent cases. *Microbiol Immunol* 2007; 51(9): 823-832.
- (4) Nakanishi M, Setoya Y, Kodaka M, Makino H, Nishimura A, Yamauchi K, Mimura M, Sato H, Arata H, Yukumi H, Amagasa T, Ueno H, Miyamoto Y, Sugie T, Anzai N. Symptom dimensions and needs of care among patients with schizophrenia in hospital and the community. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Oct; 61(5): 495-501.
- (5) Funakoshi A, Miyamoto Y, Kayama M. Managerial support of community mental health nurses. *J Adv Nurs*. 2007 May; 58(3):227-35.
- (6) 田高悦子, 川越博美, 宮本有紀, 緒方泰子, 門田直美. 認知症ケア専門特化型訪問看護ステーションにおけるサービスの質の評価基準の開発. *老年看護学*. 2007 March; 11(2):64-73.
- (7) Kessler, R.C., Angermeyer, M., Anthony, J.C., de Graff, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., de Girolamo, G., Gluzman, S., Guereje, O., Haro, J.M., Kawakami, N., Karam, A., Levinson, D., Medina Mora, M.E., Oakley Browne, M.A., Posada-Villa, J., Stein, D.J., Tsang, C.H.A., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., Heeringa, S., Pennell, B-E., Berglund, P.A., Gruber, M., Petukhova, M., Chatterji, S., Ustun, T.B. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 2007;6:168-176.
- (8) 吉川徹, 川上憲人, 小木和孝, 堤明純, 島津美由紀, 長見まき子, 島津明人: 職場環境改善のためのメンタルヘルスアクションチェックリストの開発, *産業衛生学雑誌*, 2007; 49,

- 127-142.
- (9) Hiro H, Kawakami N, Tanaka K, Nakamura K: Japan Work Stress and Health Cohort Study Group. Association between job stressors and heavy drinking: age differences in male Japanese workers. *Ind Health*. 2007; 45(3): 415-25.
- (10) Umehara K, Ohya Y, Kawakami N, Tsutsumi A, Fujimura M. Association of Work-Related Factors with Psychosocial Job Stressors and Psychosomatic Symptoms among Japanese Pediatricians. *Journal of Occupational Health*. 2007; (49): 467-481.
- (11) Geshi M, Hirokawa K, Taniguchi T, Fujii Y, Kawakami N. Effects of Alcohol-related Health Education on the Knowledge of Alcohol and Drinking Behavior among Japanese Junior College Students: A Randomized Controlled trial. *Acta Med Okayama* (in press).
- (12) Tsutsumi A, Iwata N, Wakita T, Kumagai R, Noguchi H, Kawakami N. Improving the Measurement Accuracy of the Effort-Reward Imbalance Scales. *International Journal of Behavioral Medicine* (in press).
- (13) Choi BK, Kawakami N, Chang SJ, Koh SB, Bjorner J, Punnett L, Karasek R. A Cross-National Study on the Multidimensional Characteristics of the Five-Item Psychological Demands Scale of the Job Content Questionnaire. *International Journal of Behavioral Medicine* (in press).
- (14) Taniguchi T, Hirokawa K, Tsuchiya M, Kawakami N. The immediate effects of 10-minute relaxation training on salivary immunoglobulin A (s-IgA) and mood state for Japanese female medical co-workers. *Acta Med Okayama*. 2007; 61(3): 139-45.
- (15) Ormel J, Von Korff M, Burger H, Scott K, Demyttenaere K, Huang YQ, Posada-Villa J, Pierre Lepine J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Kawakami N, Karam E, Medina-Mora ME, Gureje O, Williams D, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J, Kessler R. Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007; 29(4): 325-34.
- (16) Nishiuchi K, Tsutsumi A, Takao S, Mineyama S, Kawakami N. Effects of an education program for stress reduction on supervisor knowledge, attitudes, and behavior in the workplace: a randomized controlled trial. *J Occup Health*. 2007; 49(3): 190-8.
- (17) Mineyama S, Tsutsumi A, Takao S, Nishiuchi K, Kawakami N. Supervisors' attitudes and skills for active listening with regard to working conditions and psychological stress reactions among subordinate workers. *J Occup Health*. 2007; 49(2): 81-87.
- (18) Tsutsumi A, Kayaba K, Ojima T, Ishikawa S, Kawakami N, Jichi Medical School Cohort Study Group. Low control at work and the risk of suicide in Japanese men: a prospective cohort study. *Psychother Psychosom*. 2007; 76(3): 177-85.
- (19) Yorifuji T, Tsuda T, Kawakami N. Age standardized cancer mortality ratios in areas heavily exposed to methylmercury. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007; 80: 679-688.
- (20) Tsutsumi A, Umehara K, Ono H, Kawakami N. Types of psychosocial job demands and adverse events due to dental mismanagement: a cross sectional study. *BMC Oral Health*. 2007; 7:3.

老年看護学／創傷看護学

教授

真田弘美

助教

北川敦子、松井典子、大場美穂

特任助教

木下 愛

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

沿革と組織の概要

平成 15 年 6 月に老年看護学分野、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・研究活動を行っている。平成 19 年度構成員は、教授 1、助教 3、特任助教 1、学部非常勤講師 2、大学院非常勤講師 3、大学院生 16 (修士 13、博士後期 3)、研究生 2 である。教室の基本方針は、「エビデンスに基づいた老年看護学／創傷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、「老年看護学の基本に必要なとなる高齢者の身体的、心理的、社会的特徴を理解する」である。平成 19 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高齢者ケアと介護保険制度、⑤老年期における特徴的な病態、⑥高齢者における終末期と倫理的問題である。

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 19

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加齢に伴う生理学的変化、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、⑦加齢と循環器疾患、⑧加齢と骨粗鬆症、⑨高齢者の摂食・嚥下障害である。

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で展開している。

2) 「老年看護学実習」(4 年次, 3 単位)

実習目標は、「高齢者に特有の病態の一つである認知症に焦点をあて、老年看護における対象者を理解するとともに基本的看護実践能力を習得し、さらに今後の課題を考察する」である。平成 19 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 19 年度の実績は、以下の通りである(1 題)。
「安楽な臥位姿勢の評価に関する研究」

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、『Geriatric Palliative Care. Morrison RS: Oxford University Press, 2003』の抄読を通して高齢者における終末期医療について議論した。

「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19年度の主な内容は、①重度障害高齢者における在宅ケア、②自然災害時の「災害弱者」への支援、③高齢者のフィジカルアセスメント、④高齢期の転居と健康、⑤訪問看護ステーションの現状と今後の課題、⑥これからの認知症対策、⑦若年認知症者と家族への看護である。

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、最新のリンパ浮腫研究を学ぶことを目標とし、Dr. Moffatt CJ らの『Lymphoedema Framework. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International Consensus. London: MEP Ltd, 2006』や関連論文を用いて、基礎から臨床に至るリンパ浮腫の概要と最新の知見を学んだ。

「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19年度の主な内容は、①創傷治癒と褥瘡の最近の治療、②リンパ浮腫治療の実践と社会的現状、③約10年間、約1000名の褥瘡の保存的ケアから学んだ自然の力、④超音波の基礎と体表超音波検査の臨床応用、⑤皮膚保護剤粘着力測定法の開発および皮膚保護剤の粘着力が皮膚に与える影響に関する考察、⑥創傷治癒と細菌の関係、である。

5) 修士論文

平成19年度の実績は、以下の通りである(5題)。

‘Histological examination of pressure-induced ischemic wound healing in diabetic rats’

‘特定機能病院における褥瘡予防対策評価の質指標の検討’

‘Continuous monitoring of interface pressure distribution in intensive care patients for pressure ulcer prevention’

‘A study of absorbent pads and skin lesions in Japanese elderly incontinence patients at a long-term medical facility’

‘糖尿病患者における胼胝の横断的観察研究’

6) 博士論文

平成19年度の実績は以下の通りである(1題)。

‘皮膚・排泄ケア認定看護師が病院において褥瘡管理体制を組織化するためのコンピテンシーモデルの構築’

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ている。具体的には、高齢者の褥瘡、失禁、低栄養、疼痛(痛み)、嚥下障害、骨粗鬆症、転倒、うつ、認知症等の老年症候群といわれる症状/状態について予測、予防、診断、治療する技術や機器の開発を研究テーマとしている。これらの研究は、多くの場合、産学連携の共同研究により展開している。具体的なテーマは以下の通りである。

動物実験・組織学的研究

- ・褥瘡の感染管理に関する研究
- ・終末期患者の褥瘡の組織学的研究
- ・振動と血流増加に関する研究
- ・糖尿病と創傷治癒との関係

・ Deep Tissue Injury の Marker 探索

看護工学研究

- ・ 振動による血行促進効果の検討
- ・ 振動がリンパ還流に与える影響の検討
- ・ 体圧センサー内蔵マットレスの開発
- ・ 高齢者用車椅子開発のための座圧分布の実態調査
- ・ 内圧自動制御車椅子クッションの開発
- ・ デジタル画像解析による高齢者皮膚の定量的評価

臨床研究

- ・ 褥瘡予防用皮膚保護材の効果検証
- ・ 高齢者用オムツの開発と臨床評価
- ・ オムツ使用高齢者の皮膚の脆弱性に関する研究
- ・ 糖尿病性足病変の実態調査
- ・ WOC 認定看護師のキャリア発達過程の明確化
- ・ 脊髄損傷者の褥瘡再発要因の探索
- ・ 褥瘡をアウトカムとした病院の質評価
- ・ 病院看護の予防機能発揮による効果的・効率的医療の提供に関する研究
- ・ 褥瘡保有高齢者の創部栄養指標の開発
- ・ 都市部自立高齢者の栄養状態とその関連要因に関する研究
- ・ 肥満者の皮膚障害予防に関する介入研究

出版物等

- (1) Nakagami G, Sanada H, Matsui N, Kitagawa A, Yokogawa H, Sekiya N, Ichioka S, Sugama J, Shibata M. Effect of vibration on skin blood flow in an in vivo microcirculatory model. *BioScience Trends*. 2007; 1: 161-166.
- (2) Hohashi N, Nakagami G. Results of removal of oral bacteria among infants

brushing their own teeth: using α -hemolytic *Streptococcus* count on the tooth surface as the indicator. *Jpn J Health Hum Ecol*. 2007; 73: 183-192.

- (3) Suriadi, Sanada H, Sugama J, Kitagawa A, Thigpen B, Kinoshita S, Murayama S. Risk factors in the development of pressure ulcers in an intensive care unit in Pontianak, Indonesia. *Int Wound J*. 2007; 4:208-215.
- (4) Nagase T, Koshima I., Maekawa T, Kaneko J, Sugawara Y, Makuuchi M, Koyanagi H, Nakagami G, Sanada H. Ultrasonographic evaluation of an unusual peri-anal induration: a possible case of deep tissue injury. *J Wound Care*. 2007; 16: 365- 367.
- (5) Nakagami G, Sanada H, Konya C, Kitagawa A, Tadaka E, Matsuyama Y. Evaluation of a new pressure ulcer preventive dressing containing ceramide 2 with low frictional outer layer. *J Adv Nurs*. 2007; 59: 520-529.
- (6) Sugama J, Matsui Y, Sanada H, Konya C, Okuwa M, Kitagawa A. A study of the efficiency convenience of an advanced portable Wound Measurement System (VISITRAKTM), *J Clin Nurs*. 2007; 16: 1267-1269..
- (7) Tanaka A, Tanaka S, Miyamoto K, Yi SQ, Nakatani T. Gross anatomical study of the sympathetic cardiac nerves in the house musk shrew (*Suncus murinus*). *Anat Rec (Hoboken)*. 2007; 290: 468-476.
- (8) Nagase T, Hisatomi T, Koshima I, Hattori N, Koyanagi H, Sanada H. Heterotopic ossification in the sacral pressure ulcer treated with basic fibroblast growth factor: coincidence or side effect? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60: 327-329.

国際保健計画学

准教授

黒岩宙司

助教

アリ・モアザム、白山芳久

ホームページ <http://www.sih.m.u-tokyo.ac.jp/japanese/index.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。2007年4月現在の構成員は、准教授 [黒岩宙司]、助教 [モアザム・アリ]、[白山芳久]、非常勤講師7名、博士課程院生が6名、修士課程院生が10名、研究生が2名、客員研究員が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し、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との共同研究、(2) 東大基金によるラオス医科大学公衆衛生大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 Trends の運営、(4) 中国山東大学・公衆衛生教室との共同研究、(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、TICO、JCV(世界の子どものワクチン)などの NGO・NPO との研究とプロジェクト

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）

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）

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)、グリーンレポリューション (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）

現在進行形の研究費

- 1) 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）
- 2) メコン河流域の環境に配慮した公衆衛生活動の実現に向けた海外拠点（東京大学基金による海外学術交流拠点設置・運営経費助成事業）
- 3) 乳幼児の死亡原因の解明とその削減対策に対する研究（厚生労働省国際保健医療協力研究委託費）
- 4) 地震後のパキスタンにおける精神疾患に対するアセスメント —メンタルヘルスサービスの再構築から見た宗教と社会システム（トヨタ財団）

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) Kuroiwa C (2007). Alternatives must be sought to help the poor. Point of view, Opinion: In The Asahi International Herald Tribune. September 19: 29.
- (2) Kuroiwa C (2007). Dams causing algae-induced ill health and poverty? Stories from the Mekong. BioScience Trends; 1(3): 119-120.

- (3) Nozue M, Miyoshi M, Okumura J, Sanchez H, Andreu J, Kuroiwa C (2007). Prevalence and determinants of obesity and dietary habits among adults in rural area, Chile. *BioScience Trends*; 1(3): 140-8.
- (4) Kuroiwa C (2007). Risk of radiation exposure from genbaku and genpatsu: The 1945 atomic bombings and the 2007 Kashiwazaki nuclear power plant leak. *BioScience Trends*; 1(2): 69-71.
- (5) Kakimoto K, Sasaki Y, Kuroiwa C, Vong S, Kanal K (2007). Predicting factors for the experience of HIV testing among women who have given birth in Cambodia. *BioScience Trends*; 1(2):97-101.
- (6) Masuno K, Kuroiwa C (2007). Measles outbreak in Japan: Why now? *BioScience Trends*; 1(1):13.
- (7) Maekawa M, Douangmala S, Taskahashi K, Kuroiwa C (2007). Factors affecting routine immunization among children 12-59 months in Lao PDR after regional polio eradication. *BioScience Trends*; 1(1): 43-51..
- (8) Gai RY, GU XJ, Kuroiwa C, Tang W (2007). GMP implementation in China: A double-edged sword for the pharmaceutical industry. *Drug Discoveries & Therapeutics*;1(1): 12-13.
- (9) Ali M, Kuroiwa C (2007). 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*; 57(9): 443-446.
- (10) Ozaki, Ali M, Kuroiwa C (2007). Economic burden of diseases and cost benefit analysis of emergency medical service (EMS) system in Rumania. *Journal of Japan Evaluation Society*; 7(1): 117-129.
- (11) Phathamavong O, Ali M, Kuroiwa C (2007). Parasitic Infestation and Nutritional Status among Schoolchildren in Vientiane, Lao PDR. *Journal of Paediatrics and Child Health*; 43: 689-694..
- (12) Gai R, Huang Y, Xu L, Tang W, Kuroiwa C (2007). Strengthening national public health system on bio-terrorism alert and response. *Journal of Pathogen Biology*; 2: 401-3.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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).
- (18) 黒岩宙司 (2007). 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.

国際地域保健学

教授

神馬征峰

講師

クリシュナ・ポウデル

助教

安岡潤子、崎坂香屋子

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

沿革と組織の概要

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

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

国際保健学が投げかける問いは、「国と国の間、また国のなかで、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。2008年度の構成員は、教授1名、講師1名、助教2名、非常勤講師8名、博士課程18名、修士課程24名、研究生5名、客員研究員17名である。

国際協力

主に JICA のプロジェクト支援としてラオス、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。

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) 健康と人権、5) プロジェクト・マネジメント、6) リプロダ

クティブ・ヘルス等である。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の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）、ブラジルがあげられる。今後アフリカでも研究を開始する予定である。

出版物等

2008

- (1) Sakisaka K, Jimba M. International nutrition training for local action. *Lancet*. 2008; 24; 371:1752
- (2) Poudel-Tandukar K, Poudel KC, Yasuoka J, Eto T, Jimba M. Domestic violence against women in Nepal. *Lancet*. 2008; 371:1664.
- (3) Nonaka D, Kobayashi J, Jimba M, Vilaysouk B, Tsukamoto K, Kano S, Phommasack B, Singhasivanon P, Waikagul J, Tateno S, Takeuchi T. Malaria education from school to community in Oudomxay province, Lao PDR. *Parasitol Int*. 2008; 57:76-82.

2007

- (1) 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.

- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Acharya S, Yoshino E, Jimba M, Wakai S. Empowering women through a community development approach in Nepal. *Community Dev J*. 2007; 42:34-46.
- (5) 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.
- (6) Kanamori S, Jimba M. Compensation for avian influenza cleanup. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 341-2.
- (7) Nomura Y, Poudel KC, Jimba M. Hard-to-reach populations in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007; 38:325-7.
- (8) 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.
- (9) Singh S, Sharma SP, Mills E, Poudel KC, Jimba M. Conflict induced internal displacement in Nepal. *Med Confl Surviv*. 2007; 23:103-10.
- (10) Poudel KC, Poudel-Tandukar K, Yasuoka J,

- Jimba M. HIV superinfection: another reason to avoid serosorting practice. *Lancet* 2007; 370:23.
- (11) 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.* 2007; 13:258-63.
- (12) Zaman K, Takeuchi H; Md Yunus, El Arifeen S, Chowdhury HR, Baqui AH, Wakai S, Iwata T. Asthma in rural Bangladeshi children. *Indian J Pediatr.* 2007; 74:539-43.
- (13) Aikawa R, Jimba M, Nguen KC, Binns CW. Prenatal iron supplementation in rural Vietnam. *Eur J Clin Nutr.* (In press)
- (14) Poudel KC, Nakahara S, Poudel-Tandukar K, Jimba M. Perceptions towards preventive behaviours against HIV transmission among people living with HIV/AIDS in Kathmandu, Nepal. *Public Health* 2007; 121: 958-61.
- (15) Joshi AB, Banjara MR, Bhatta LR, Rikimaru T, Jimba M. Insufficient level of iodine content in household powder salt in Nepal. *Nepal Med Coll J.*2007; 9:75-8.
- (16) Yasuoka J, Poudel K, Jimba M. Towards sustainable malaria control. *Lancet* 2007; 370: 1684
- (17) Yasuoka J, Levins Impact of deforestation and agricultural development on anopheline ecology and malaria epidemiology. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Mar;76(3):450-60.
- (18) Yasuoka J, Levin Ecology of vector mosquitoes in Sri Lanka--suggestions for future mosquito control in rice ecosystems. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007 Jul;38(4):646-57.
- (19) Maekawa M, Douangmala S, Sakisaka K, Takahashi K, Phathamavong O, Xeuatvongsa A, Kuroiwa C. Factors affecting routine immunization coverage among children aged 12-59 months in Lao PDR after regional polio eradication in Western Pacific Region. *BioScience Trends.* 2007 Jul;1(1):43-51
- (20) 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.

人類遺伝学

教授

徳永勝士

准教授

馬淵昭彦（2007年5月1日着任）

助教

大橋 順、宮寺浩子

特任助教

西田奈央

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19年度の構成員は、教授（徳永勝士）、准教授（馬淵昭彦）、助教（大橋 順、宮寺浩子）、特任助教（西田奈央）、大学院生11、研究員・研究生2、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2名研究のため受け入れている。

教育

大学院生の教育としては、人類遺伝学において重要な英文論文抄読会あるいは英文教科書の輪読を英語で行う（人類遺伝学特論Ⅰ、Ⅱ）。

学部学生の教育としては、医学科M0の学生への人類遺伝学の講義のほか、M4の学生への社会医学コースの一部を分担する。健康科学・看護学科では、人類遺伝学Ⅰ（必修）において、人類遺伝学全般を概括する基礎的講義を行い、人類遺伝学Ⅱ（選択）において、より深く、先端的内容を含んだ、各論的講義を行っている。

研究

1) 睡眠リズム障害感受性遺伝因子の探索

睡眠リズム障害は、患者の社会生活活動に大きな支障をきたすばかりでなく、一般社会においても産業事故や交通事故の原因と成りえる無視できない疾患である。睡眠リズム障害の発症メカニズムは複雑で、環境因子と遺伝因子が互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ゲノム全域からの発症関連遺伝子の単離・同定を目指している。これらの遺伝因子から得られる情報は、複雑な睡眠リズム障害の発症メカニズムの解明に貢献するばかりでなく、これらの疾患の早期予防、新たな治療法の開発にも貢献できると考えられる。

2) 骨関節疾患を対象とした感受性遺伝子探索研究

骨や関節に障害をもたらす疾患、とりわけ変形性膝関節症や変形性股関節症、変形性脊椎症などは、高齢者の生活の質を低下させ、健康寿命を短縮させている重大な疾患である。その患者数は、変形性膝関節症だけでも国内で1,000万人を超え

ると推測され、高齢社会にある我が国にとってきわめて重要な問題となっている。しかしながら、根本的な治療法がないだけでなく、その発症・進行のメカニズムは不明なままである。当教室は、東大医学部整形外科と協力し、本疾患の遺伝的背景を解明するため、国内の地域集団を対象とした大規模ゲノム疫学研究を行い、変形性関節症を始めとした骨関節疾患感受性遺伝子の同定を試みている。

3) 各種複合疾患の遺伝要因の探索

単一塩基多型 (SNP) を解析するための独自のマルチプレックス解析技術を開発するとともに、先端的な大規模ゲノムワイド多型解析システムを確立した。これを用いて、糖尿病、高血圧などの生活習慣病、パニック障害などの精神疾患といった各種の複合疾患 (多因子疾患) に関する多施設共同研究グループに参加し、大規模ゲノム多型解析を担当している。さらに、得られた大規模ゲノム多型解析結果を、公開・共有するためのデータベースの構築も行っている。

4) アジア・オセアニア集団におけるゲノム多様性解析

国内外の他施設と共同し、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。

5) タンパク質相互作用解析法の構築

疾患感受性遺伝子多型 (非同義置換) によるタ

ンパク質機能の変化を明らかにする目的で、タンパク質相互作用解析を行っている。主な研究対象はシグナル伝達系タンパク質であり、QCM (水晶発振子マイクロバランス) を用いた相互作用解析系の構築を行っている。QCMは、電極表面に付着した物質の質量に応じて水晶発振子の共鳴周波数が変動することを利用して物質の質量変化を測定する方法である。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。

出版物等

- (1) Nakajima F, Tokunaga K, and Nakatsuji N: Human leukocyte antigen 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, 2007.
- (2) Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, and Kinoshita S: Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in Japanese. *Am. J. Ophthalmol.* 143(2): 367-368, 2007.
- (3) Ogata S, Shi L, Matsushita M, Yu L, Huang XQ, Shi L, Sun H, Oahashi J, Muramatsu M, Tokunaga K, and Chu JY: Polymorphisms of HLA genes in Maonan people in China. *Tissue Antigens* 69(2): 154-160, 2007.
- (4) Hitomi Y, Tsuchiya N, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Tokunaga K, and Sato S: Association of CD22 gene polymorphism with susceptibility to limited cutaneous systemic sclerosis.

- Tissue Antigens 69(3): 242-249, 2007.
- (5) 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 between the TNXB locus and schizophrenia in a Japanese population. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144(3): 305-309, 2007.
- (6) Hananantachai H, Patarapotikul J, Ohashi J, Naka I, Looareesuwan S, and Tokunaga K: Significant association between TNF- α (TNF) promoter allele (-1031C, -863C, and -857C) and cerebral malaria in Thailand. *Tissue Antigens* 69(3): 277-280, 2007.
- (7) Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Morimoto S, Matsuta K, Hashimoto H, Takasaki Y, and Tokunaga K: Role of APRIL (TNFSF13) polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Rheumatology* 46(5): 776-782, 2007.
- (8) Nishida N, Tanabe T, Takasu M, Suyama A, and Tokunaga K: Further development of multiplex SNP typing method, DigiTag2 assay. *Anal. Biochem.* 364: 78-85, 2007.
- (9) Naka I, Ohashi J, Patarapotikul J, Hananantachai H, Wilaiatana P, Looareesuwan S, and Tokunaga K: The genotype of GYPA and GYPB carrying the MNSs antigens are not associated with cerebral malaria. *J. Hum. Genet.* 52(5): 476-479, 2007.
- (10) Kimura R, Fujimoto A, Tokunaga K, and Ohashi J: A practical genome scan for population-specific strong selective sweeps that have reached fixation. *PLoS ONE.* 2(3): e286, 2007.
- (11) Mai HN, Hijikata M, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kimura K, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Nagai H, Kurashima A, Kajiki A, Oketani N, Hayakawa H, Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Sakurada S, Tokunaga K, and Keicho N: Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 of the CFTR gene. *Int. J. Tubers. Lung Dis.* 11(7): 808-813, 2007.
- (12) Takasu M, Hayashi R, Maruya E, Ota M, Imura M, Kougo K, Kobayashi C, Saji H, Ishikawa Y, Asai T, and Tokunaga K: Deletion of entire HLA-A gene accompanied by an insertion of a retrotransposon. *Tissue Antigens* 70(2): 144-150, 2007.
- (13) Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Tokunaga K, Tsuchiya N, Kamatani N, and Kotake S: Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin. Exp. Rheumatol.* 25(2): 219-224, 2007.
- (14) Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi D, Kubo T, Takatori Y, Saito S, Fujioka M, Sudo A, Uchida A, Yamamoto S, Ozaki K, Takigawa M, Tanaka T, Nakamura Y, Jiang Q, Ikegawa S. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet.* 39(4): 529-533, 2007.
- (15) Arai H, Otagiri T, Sasaki A, Hashimoto T, Umetsu K, Tokunaga K, and Hayasaka K: De novo polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: Unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J. Hum. Genet.* 52(11): 921-925, 2007.
- (16) Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K,

- Yamauchi T, Furusawa T, Nakazawa M, Ataka Y, Patarapotikul J, Nuchnoi P, Tokunaga K, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, and Ohtsuka R: FTO polymorphisms in Oceanic populations. *J. Hum. Genet.* 52(12): 1031-1035, 2007.
- (17) Hoa B.K., Hang N.T.L., Kashiwase K, Ohashi J, Lien L.T., Horie J, Shojima J, Hijikata M, Satake M, Tokunaga K, Sasazuki N, and Keicho K: HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens* 71: 127-134, 2007.
- (18) Shi Li, Ogata S, Yu JK, Ohashi J, Yu L, Shi L, Sun H, Lin K, Huang XQ, Matsushita M, Horai S, Muramatsu M, Chu JY, and Tokunaga K: Distribution of HLA alleles and haplotypes in Jinuo and Wa populations in Southwest China. *Hum. Immunol.* 69(1): 58-65, 2007
- (19) Nakano K, Sakai N, Yamazaki Y, Watanabe H, Yanada N, Sezaki K, Sugami T, Tokunaga K, Takato T, and Uchinuma E: Novel mutations of the HOXD13 gene in hand and foot malformations. *Int. Surg.* 92(5): 287-295, 2007.
- (20) Doi K, Noiri E, Maeda R, Nakao A, Kobayashi S, Tokunaga K, and Fujita T: Functional polymorphism of the myeloperoxidase gene in hypertensive nephrosclerosis dialysis patients. *Hypertens. Res.* 30(12): 1193-1198, 2007

著 書

- (21) 徳永勝士、大橋順ほか：「Clinical Genome Science 臨床ゲノム科学入門」永井良三（監）徳永勝士、山崎 力、大木秀一（編）、杏林図書、2007.
- (22) 徳永勝士、大橋順ほか：「人類遺伝学ノート」（徳永勝士編著）南山堂、2007.

発達医科学

教授

水口 雅

准教授

田中輝幸

助教

織田正昭、齋藤真木子

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

沿革と組織の概要

本講座は母子保健学講座として1966年に設立された。わが国で最初に発足した母子保健学の教室であった。大学院化に伴い発達医科学と改称した。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年に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、内分泌・代謝・栄養など、調査系では発達、環境、精神保健などに関する研究を行ってきた。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、研究補助員1、非常勤講師11、客員研究員12、大学院生16（うち外国人留学生8名）、研究生2名である。

学部学生（保健学科・医学科）、大学院生（国際保健学専攻）を対象とした講義のほか、教室内部での研究報告会議や抄読会、小児科（とくに神経グループ）や精神科（こころの発達臨床教育センター）との会合を開いている。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も催している。

海外からの留学生をアジア諸国（中華人民共和国、台湾、タイ、ベトナム、ラオス、バングラデシュなど）から多数受入れ、国際的な視点に立った研究を進めている。世界の母子の健康を向上させ、健やかな子どもの発達を促進するため、発達医科学（とりわけ発達神経科学）の研究を進めるとともに、国内外で科学研究・保健行政に指導的役割を果たす人材を養成する。

教育

医学部健康科学・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) Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Hayashi Y. Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007; 46(4): 348-358.
- (2) Dey SK, Phan TG, Nguyen TA, Nishio O, Salim AFM, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Prevalence of sapovirus infection among infants and children with acute gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh during 2004-2005. *J Med Virol*. 2007; 79(5): 633-638.
- (3) Dey SK, Nguyen TA, Phan TG, Nishio O, Salim AFM, Rahman M, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Molecular and epidemiological trend of norovirus associated gastroenteritis in Dhaka City, Bangladesh. *J Clin Virol*. 2007; 40(3):218-223.
- (4) Kawata K, Ushijima H. Environmental lead exposure-Perspectives on global and mother and child health-. *J Int Health*. 2007; 22: 47-52.
- (5) Khamrin P, Nguyen TA, Phan TG, Satou K, Masuoka Y, Okitsu S, Maneekarn N, Nishio O, Ushijima H. Evaluation of the immunochromatography test and commercial enzyme-linked immunosorbent assay kit for rapid detection of norovirus antigen in stool samples. *J Virol Methods*. 2008; 147(2): 360-363.
- (6) Khamrin P, Maneekarn N, Peerakome S,

- To-nusin S, Malasao R, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Genetic diversity of noroviruses and sapoviruses in children hospitalized with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *J Med Virol.* 2007; 79(12): 1921-1926.
- (7) Khamrin P, Peerakome S, Tonusin S, Malasao R, Okitsu S, Ushijima H, Maneekarn N. Changing pattern of rotavirus G genotype distribution in Chiang Mai, Thailand from 2002 to 2004: decline of G9 and reemergence of G1 and G2. *J Med Virol.* 2007; 79(11): 1775-1782.
- (8) Khamrin P, Maneekarn N, Peerakome S, Tonusin S, Phan TG, Okitsu S, Ushijima H. Molecular characterization of rare G3P[9] rotavirus strains isolated from children hospitalized with acute gastroenteritis. *J Med Virol.* 2007; 79(6): 843-851.
- (9) Khamrin P, Maneekarn N, Peerakome S, Chan-it W, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Novel porcine rotavirus of the genotype P[27] shares new phylogenetic lineage with G2 porcine rotavirus strain. *Virology.* 2007; 361(2): 243-252.
- (10) Kominami M, Kawata K, Ali M, Meena H, Ushijima H. Factors determining prenatal HIV testing for prevention of mother to child transmission in Dar Es Salaam, Tanzania. *Pediatr Int.* 2007; 49(2): 286-292.
- (11) Li Y, Hotta M, Shi A, Li Z, Yin J, Guo G, Kawata K, Ushijima H. Malnutrition improvement for infants under 18 months old of Dai minority in Luxi, China. *Pediatr Int.* 2007; 49(2): 273-279.
- (12) Mizuguchi M. Abnormal giant cells in the cerebral lesions of tuberous sclerosis complex. *Congenit Anom (Kyoto).* 2007; 47(1): 2-8.
- (13) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand.* 2007; 115(4): 45-56.
- (14) Mizuguchi M, Itoh M, Ozawa H, Morikawa Y. A 2-year-old boy with hypoactivity of neonatal onset and profound developmental delay. *Neuropathology.* 2007; 27(2): 145-149.
- (15) Nguyen TA, Yagyu F, Okame M, Phan TG, Trinh QD, Yan H, Hoang KT, Cao AT, Hoang PL, Okitsu S, Ushijima H. Diversity of viruses associated with acute gastroenteritis in children hospitalized with diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Med Virol.* 2007; 79(5): 582-590.
- (16) Nguyen TA, Khamrin P, Takanashi S, Hoang PL, Pham LD, Hoang KT, Satou K, Masuoka Y, Okitsu S, Ushijima H. Evaluation of immunochromatography tests for detection of rotavirus and norovirus among Vietnamese children with acute gastroenteritis and the emergence of a novel GII.4 norovirus variant. *J Trop Pediatr.* 2007; 53(4): 264-269.
- (17) Nguyen TA, Khamrin P, Trinh QD, Phan TG, Hoang PL, Pham LD, Hoang KT, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Sequence analysis of Vietnamese P[6] rotavirus strains suggests evidence of interspecies transmission. *J Med Virol.* 2007; 79(12): 1959-1965.
- (18) Okame M, Shiota T, Hansman G, Takagi M, Yagyu F, Takanashi S, Phan TG, Shimizu Y, Kohno H, Okitsu S, Ushijima H. Anti-norovirus polyclonal antibody and its potential for development of an antigen-ELISA. *J Med Virol.* 2007; 79(8): 1180-1186.
- (19) Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S. Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol.* 2007; 36(3):

- 170-174.
- (20) Ozeki N, Mizuguchi M. Japanese mothers living in New York with young children: Transcultural and child rearing stress factors and mental health. *J Jpn Soc Psychosomat Obstetr Gynecol.* 2007; 12(3): 506-508.
- (21) Pham NT, Khamrin P, Nguyen TA, Dey SK, Phan TG, Okitsu S, Ushijima H. Isolation and molecular characterization of Aichi viruses from fecal specimens collected in Japan, Bangladesh, Thailand and Vietnam. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(7): 2287-2288.
- (22) Phan TG, S Okitsu, Maneekarn N, Ushijima H. Evidence of recombination in VP7 genes of rotaviruses. *J Virol.* 2007; 81 (18): 10188-10194.
- (23) Phan TG, Khamrin P, Quang TD, Dey SK, Takanashi S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Detection and genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan. *J Virol.* 2007; 81 (9): 4645-4653.
- (24) Phan TG, Trinh QD, Khamrin P, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Sugita K, Nishimura T, Yamamoto A, Takanashi S, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Emergence of new variant G3 rotavirus among infants and children with acute gastroenteritis in Japan during 2003-2004. *Clin Lab.* 2007; 53 (1-2): 41-48.
- (25) Phan TG, Trinh QD, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Emergence of rare sapovirus genotype among infants and children with acute gastroenteritis in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26 (1): 21-27.
- (26) Phan TG, Khamrin P, Trinh DQ, Dey SK, Yagyu F, Okitsu S, Nishio O, Ushijima H. Genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan in 2004-2005. *Infect Genet Evol.* 2007; 7 (2): 247-253.
- (27) Phan TG, Khamrin P, Quang TD, Dey SK, Takanashi S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Emergence of intragenotype recombinant sapovirus in Japan. *Infect Genet Evol.* 2007; 7 (4): 542-546.
- (28) Phan TG, Khamrin P, Akiyama M, Yagyu F, Okitsu S, Maneekarn N, Nishio O, Ushijima H. Detection and genetic characterization of norovirus in oysters from China and Japan. *Clin Lab.* 2007; 53 (7-8): 405-412.
- (29) Phan TG, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Nishimura S, Yamamoto A, Sugita K, Takanashi S, Okitsu S, Ushijima H. Genetic heterogeneity, evolution and recombination in noroviruses. *J Med Virol.* 2007; 79 (9): 1388-1400.
- (30) Phan TG, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H, Duan ZJ. Possible misidentification of G3P[6] rotavirus as a novel strain detected in humans for the first time. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(6): 2098.
- (31) Phan TG, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Genetic heterogeneity, evolution and recombination in emerging G9 rotaviruses. *Infect Genet Evol.* 2007; 7(5): 656-663.
- (32) Phengxay M, Ali M, Yagyu F, Phengxay S, Kuroiwa C, Ushijima H. Risk factors for protein-energy malnutrition of children under 5 years: A study from Luangprabang province, Lao PDR; *Child health in Asia and Africa; Pediat Int.* 2007; 49(2): 260-265.
- (33) Saito M, Horikawa M, Iwamori Y, Sakakihara Y, Mizuguchi M, Igarashi T, Fujiki Y, Iwamori M. Alterations in the molecular species of plasmalogen phospholipids and glycolipids due to peroxisomal dysfunction in Chinese hamster ovary-mutant Z65 cells by FAB/MS method. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 852(1-2): 367-373.

-
- (34) Saitoh M, Sakakihara Y, Mizuguchi M, Ito, M, Takashima S, Iwamori M, Kamoshita, S, Igarashi T. Increase of ceramide monohexoside and dipalmitoyl glycerophospholipids in the brain of Zellweger syn-drome. *Neurosci Lett.* 2007; 417(2): 165-170. 1611-1616.
- (35) Shiota T, Okame M, Takanashi S, Khamrin P, Takagi M, Satou K, Masuoka Y, Yagyu F, Shimizu Y, Kohno H, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Characterization of a broadly reactive monoclonal antibody against norovirus genogroups I and II: recognition of a novel conformational epitope. *J Virol.* 2007; 81(22): 12298-12306.
- (36) Takahashi K, Saitoh M, Hoshino H, Mimaki M, Yokoyama Y, Takamizawa M, Mizuguchi M, Lin Z-M, Yang Y, Igarashi T. A case of primary erythralgia, wintry hypothermia and encephalopathy. *Neuropediatrics.* 2007; 38(3): 157-159.
- (37) Tanaka T, Gleeson JG. Subcortical laminar (band) heterotopia. *Handbook of Clinical Neurology (3rd series) 87, Malformations of the Nervous System.* Elsevier; 2007, pp. 191-204.
- (38) Trinh QD, Nguyen TA, Phan TG, Khamrin P, Yan H, Hoang PL, Maneekarn N, Li Y, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. 2007. Sequence analysis of the VP7 gene of human rotavirus G1 isolated in Japan, China, Thailand, and Vietnam in the context of changing distribution of rotavirus G-types. *J Med Virol.* 79(7): 1009-1016.
- (39) Trinh QD, Pham NT, Nguyen TA, Phan TG, Khamrin P, Yan H, Hoang PL, Maneekarn N, Li Y, Kozlov V, Kozlov A, Okitsu S, Ushijima H. 2007. Amino acid substitutions in the VP7 protein of human rotavirus G3 isolated in China, Russia, Thailand, and Vietnam during 2001-2004. *J Med Virol.* 2007; 79(10):

人類生態学

教授

渡邊知保

准教授

梅崎昌裕

助教

清水 華、福山 祥子、蔣 宏偉（特任）

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

沿革と組織の概要

2007年度は、教授渡辺、准教授梅崎、助教清水、福山、蔣（特任）の体制で教室運営をおこなった。2008年3月末現在、教員以外に秘書2名、大学院博士課程2名（内、外国人2）、修士課程8名（同3）、客員研究員2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。なお、渡辺は東京大学地球持続戦略研究イニシアティブ（TIGS）を兼任している。

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」（以上必修）、「環境工学・人間工学」（選択）を実施した。学部教育では、人類全体・地球規模における生存・健康をめぐる諸問題について、日本・アジア太平洋地域の諸集団に焦点をおきつつ解説した。

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、前年度より継続で、アジア・オセアニア地域を対象として、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19年に実施された、あるいは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。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における重金属への曝露が、出生後に及ぼす影響に着目して研究を行っている。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)、ならびにエストロゲン様作用を有するいわゆる内分泌かく乱物質に焦点をあて、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てきた。本年度は、微量のメチル水銀あるいはカドミウム曝露による発達神経毒性発現について、特に甲状腺ホルモン代謝に着目した成果をまとめ報告した。また、培養神経細胞を用いてエストロゲン様物質の作用を調べ、これが量の単調な関数にならない現象を報告した。

2. 生業転換ともなう化学物質の使用とその生体影響評価：

東南アジア・南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の放出・蓄積という側面をとめない、農村部に居住する住民の健康・生存に影響することが懸念されている。そこでアジア地域の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)の計約30村落を対象に、生業転換を引きおこす要因(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を分析することにより、これらの地域において進行する生業転換と化学環境転換との関連を明らかにすることを目的とした。本年度はいわばデータ蓄積期間であり、対象6カ国すべてにおいて最低1回調査を実施した。生体試料の分析においては、国内の諸機関と共同して、約500種類の環境化学物質の探索的定量分析、農薬の代謝物解析、元素の同位体分析による食生態解析、重金属・微量栄養素の定量を行っている。これまでの解析で、アジアの途上国農村部にも、農薬・医薬品以外に環境化学物質がすでに浸透し始めている様子が明らかになり、また、集落によって曝露の状況に差があること、農村と都市との差が、単純な予想とは合致しないことなど、着実にデータが蓄積されている。インドネシアについては農薬使用の実態を調査し、曝露軽減へ向けての提言をまとめ報告した。

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、これにともなう住民の生業・社会の仕組み・生態系機能は大きな外力を受けている。その結果、住民の生活・栄養あるいは健康状態、疾病構造などは大きく変容しつつある。開発と住民の生存との関連について、政策生態学の視点にたち、中国ならびにパプアニューギニア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などの空間情報科学技術ならびに空間統計学の応用を試みた。

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ける飲料水（地下水）の砒素汚染の問題について、小児における健康影響実態をまとめ、栄養状態による毒性修飾に着目した解析を行って報告した。また、同じ水系の上流にあたるネパール低地で調査を実施、国外の共同研究者の協力を得て、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。

出版物等

- (1) Andoh, S.Y., Umezaki, M., Nakamura, K., Kizuki, M., and Takano, T. (2007) Association of household demographic variables with child mortality in Cote d'Ivoire. *Journal of biosocial Science*, 39: 257-265.
- (2) Ishitobi H, Mori K, Yoshida K, Watanabe C (2007) Effects of perinatal exposure to low-dose cadmium on thyroid hormone-related and sex hormone receptor gene expressions in brain of offspring *Neurotoxicology* 28, 790-7
- (3) Maharjan M, Watanabe C, Ahmad SA, Umezaki M, Ohtsuka R. (2007) Mutual interaction between nutritional status and chronic arsenic toxicity due to groundwater contamination in an area of Terai, lowland Nepal. *J Epidemiol Community Health*. 61(5):389-94.
- (4) Mean-Heang, N.G.Y., Nakamura, K., Ohnishi, M., Kizuki, M., Suyama, S., Seino, K., Inose, T., Umezaki, M., Watanabe, M., and Takano, T. (2007) Improved Perinatal Health through Qualified Antenatal Care in Urban Phnom Penh, Cambodia. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 12: 193-201.
- (5) Mori K, Yoshida K, Nakagawa Y, Hoshi-kawa S, Ozaki H, Ito S, and Watanabe C. (2007) Methylmercury inhibition of type II 5' -deiodinase activity resulting in a decrease in growth hormone production in GH3 cells *Toxicology* 237, 203-9.
- (6) Sekiyama M., Tanaka M., Gunawan B., Abdoellah O., Watanabe C. (2007) Pesticide usage and its association with health symptoms among farmers in rural villages in west Java, Indonesia. *Environmental Sciences* 14, suppl. 23-33.
- (7) Umezaki M, Sengebau-Kinzio MJ, Nakamura K, Ridep E, Watanabe M, Takano T (2007) Household risk factors associated with dengue-like illness, Republic of Palau, 2000-2001. *BioScience Trends*, 1: 33-37.
- (8) Watanabe C, Matsui T, Inaoka T, Kadono T, Mi-yazaki K, Bae MJ, Ono T, Ohtsuka R, A.T.M. Bo-kul (2007) Dermatological and Nutritional/growth Effects among Children Living in Arsenic-contaminated Communities in Rural Bangladesh. *Journal of environmental science and health, part a vol. A42*, 1835-41.
- (9) Yamauchi, T., Midorikawa, T., Hagihara, J., Sasaki, K. (2007) Quality of life, nutritional status, physical activity, and their interrelationships of elderly living on an underpopulated island in Japan. *Geriatrics and Gerontology International*, 7: 26-33.
- (10) Yokosuka M, Ohtani-Kaneko R, Yamashita K, Muraoka D, Kuroda Y, Watanabe C. (2007) Estrogen and environmental estrogenic chemicals exert developmental effects on rat hypothalamic neurons and glia. *Toxicol In Vitro*. 22,1-9.

-
- (11) Zhou H, Watanabe C, Ohtsuka R. (2007) Impacts of dietary intake and helminth infection on diversity in growth among schoolchildren in rural south China: a four-year longitudinal study. *Am J Hum Biol.* 19(1):96-106.
- (12) Yoshida M, Watanabe C, Kishimoto M, Yasutake A, M. S, Sawada M (2007) Behavioral changes in metallothionein-null mice after the cessation of long-term, low-level exposure to mercury vapor. *Toxicol Lett* 161:210-218.
- (13) Fukuyama S, Umezaki M., Watanabe C Levels and Sources of energy and nutrient intake among Tongan adults. The 39th Conference of the Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH), November 23-25, 2007, Sakato.
- (14) Ichimaru, N., Yamauchi, T., Weng, C.C., Kim, S.N., Jaw, S.P., Kim, S.W., Ishii, M Obesity and physical fitness among urban school children in Korea and Taiwan. The 4th Asia-Oceania Conference on Obesity. 2007, Seoul (Korea).
- (15) Parajuli R, M Umezaki, M Sekiyama, C Watanabe. Socio-economic status, dietary intake, helminthiasis, and their relation with nutritional status of Mushar in lowland Terai, Nepal. The 39th Conference of the Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH), November 23-25, 2007, Sakato.
- (16) Sekiyama M, Roosita K, Ohtsuka R, Watanabe C Snack consumption among children in rural Indonesia under nutrition transition. The 39th Conference of the Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health (APACPH), November 23-25, 2007, Sakato.
- (17) Umezaki M. Impact of Population Pressure on Food Production in Papua New Guinea Highlands. The 21th Pacific Science Congress, 12-18 June, 2007, Okinawa.
- (18) Watanabe C, Islam R, Inaoka T, Yoshinaga J, Tagami K Arsenic exposure and nutritional status in communities in Bangladesh, June 27, 2007 Second meeting of IAEA-Coordinated Research Project, Wien, Austria.
- (19) Watanabe C. Evaluation and alleviation of environmental burden due to economic development in Asian rural areas International Conference on Emerging Issues on Research and Development April 4-6, 2007, Kathmandu, Nepal

生物医化学

教授

北 潔

准教授

渡邊洋一

助教

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20年8月現在の構成員は教授（北 潔）、准教授（渡邊洋一）、助教（坂元君年、吉成茂夫）、特任講師（茂木立志）、特任助教（稲岡健ダニエル、城戸康年）、ポスドク2名（網野比佐子、末松卓真）秘書（長井 由美子）と大学院生（博士課程11名、修士課程5名）、卒業研究生2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) 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. (2007) *Mitochondrion* 7, 125-132
- (2) Independent evolution of pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* in Melanesia. Mita, T., Tanabe, K., Takahashi, N., Tsukahara, T., Eto, H., Dysoley, L., Oh-mae, H., Kita, K., Krudsood, S., Looareesu-wan, S., Kaneko, A., Bjokman, A., and Ko-bayakawa, T. (2007) *Antimicrob. Agents. Chemother.* 51, 1071-1077
- (3) Parasitology in Japan: Advances in drug discovery and biochemical studies. Kita, K., Shiomi K., and Ōmura, S. (2007) *Trends in Parasitol.* 23, 223-229
- (4) Relationship between reactive oxygen species and heme metabolism during the differentiation of Neuro2a cells. Shinjyo N.,

- and Kita K. (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358, 130-135
- (5) Decursin and decursinol angelate selectively inhibits NADH-fumarate reductase of *Ascaris suum*. Shiomi K., Hatano H., Morimoto H., Ui H., Sakamoto K., Kita K., Tomoda H., Lee E. W., Heo T. W., Kawagishi H., and Omura S. (2007) *Planta Medica* 73, 1478-1481
- (6) Anaerobic NADH-Fumarate Reductase System Is Predominant in the Respiratory Chain of *Echinococcus multilocularis*, Providing a Novel Target for the Chemotherapy of Alveolar Echinococcosis. Matsumoto J., Sakamoto K., Shinjyo N., Kido Y., Yamamoto N., Yagi K., Miyoshi H., Nonaka N., Katakura K., Kita K. and Oku Y. (2008) *Antimicrob. Agents. Chemother.* 52, 164-170
- (7) Change of subunit composition of mitochondrial complex II (Succinate-ubiquinone reductase/Quinol-fumarate reductase) in *Ascaris suum* during the migration in the experimental host. Iwata F., Shinjyo N., Amino H., Sakamoto K., Islam M. K., Tsuji N. and Kita K. (2008) *Parasitol. Int.* 57, 54-61
- (8) Mutation underlying resistance of *Plasmodium berghei* to atovaquone in the quinone binding domain 2 (Qo₂) of the cytochrome b gene. Siregar J. E., Syafruddin D., Matsuoka H, Kita K., and Marzuki S. (2008) *Parasitol. Int.* 57, 229-232
- (9) Coinfection with nonlethal murine malaria parasites suppresses pathogenesis caused by *Plasmodium berghei* NK65. Niikura M., Kamiya S., Kita K. and Kobayashi F. (2008) *J. Immunol.* in press
- (10) A cryptic algal group unveiled: a plastid biosynthesis pathway in the oyster parasite *Perkinsus marinus*. Matsuzaki M., Kuroiwa H., Kuroiwa T., Kita K. and Nozaki H. (2008) *Mol. Biol. Evolution* in press
- (11) Malaria parasites reproduce with the same manner as flowering plants. Hirai M., Arai M., Mori T., Kawai S., Kita K., Kuroiwa T. and Matsuoka H. (2008) *Current Biol.* in press
- (12) Gramicidin S identified as a potent inhibitor for cytochrome *bd*-type quinol oxidases. Mogi T., Ui T., Shiomi K., Ōmura S. and Kita K. (2008) *FEBS Lett.* in press
- (13) Structures of *Trypanosoma cruzi* dihydro-orotate dehydrogenase complexed with substrates and products: Atomic resolution insights into mechanisms of dihydroorotate oxidation and fumarate reduction. Inaoka, D. K., Sakamoto, K., Shimizu, H., Shiba, T., Kurisu, G., Nara, T., Aoki, T., Kita, K. and Harada, S. (2008) *Biochemistry* in press

生物統計学／疫学・予防保健学

教授

大橋靖雄

准教授

松山 裕

助教

竹内文乃

特任助教

飯室 聡、原田亜希子

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

沿革と組織の概要

平成20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（竹内文乃）、特任助教2（飯室聡、原田亜希子）、大学院生21、事務補佐2、研究生7、客員研究員5、非常勤講師10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）、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てきた。また、平成19年度からは医学系研究科公共健康医学専攻で医学データの統計解析、医学統計学演習、医学研究のデザインの3講義を担当している。

疫学・生物統計学（必修）では、健康科学の基本のひとつである健康・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）では快眠をサポートするサプリメントや整腸薬、肩こり軽減機器などの二重盲検試験、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実施、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事が目標である。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、線形代数・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。また、公共健康医学専攻では、医学研究に役立つ実践的な講義を開講している。医学データの統計解析（必修）で統計的推測の基礎とともに、医学研究で日常的に用いられる統計解析手法について実例を中心に講義し、医学統計学演習（選択）では、前述の講義で扱った主要な統計解析手法について、実例を用いて統計パッケージ SAS での演習を行っている。また、医学研究のデザイン（選択）では、講義と事例研究に基づいて主要雑誌に掲載されるレベルの研究デザインについて理解するための基礎知識習得を目指している。

他に、医学系研究科全体に対する共通講義として医学統計学入門を担当している。また、平成14年度に解説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19年度は卒業論文・修士論文・博士論文をそれぞれ2人、7人、3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を大別すると(1)臨床試験の方法論、(2)動脈硬化を主な対象疾患とした（前向きメタアナリシスによる）大規模疫学研究のコーディネーションとデータ解析、(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)ゲノム統計学及び 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・臨床試験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やがん戦略研究（乳癌検診の大規模ランダム化試験）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・研究協力を他教室及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移行しつつある。生物統計学の分野は、わが国では欧米（特にアメリカ、イギリス）に比べて極端な人材不足であり、また生物統計学の重要性が研究者に浸透するにつれ、これらに対するコンサルテーションの負担は大学の一講座では耐えられない状況になっている。そこで平成19年度に開設された寄附講座、臨床試験データ管理学と共同でこれらを行い、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 が支援を行う形をとっている。

出版物等

- (1) Morita S. Nakata B. Tsuji A. Mitachi Y. Shirasaka T. Saji S. Ohashi Y. Sakamoto J. Hirakawa K. A phase I study of combination therapy of the oral fluorinated pyrimidine compound S-1 with low-dose cisplatin twice-a-week administration (JFMC27-9902 Step2) in patients with advanced gastric cancer using a continual reassessment method. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007; 37(12):924-9.
- (2) Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, and Kudo M. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatology Research* 2007; 37(9):676-691.
- (3) Saito K. Sone H. Kawai K. Tanaka S. Kodama S. Shu M. Suzuki E. Kondo K. Yamamoto S. Shimano H. Ohashi Y. Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2007. 30(5):1286-8.
- (4) Funatogawa I. Funatogawa T. Ohashi Y. An autoregressive linear mixed effects model for the analysis of longitudinal data which show profiles approaching asymptotes. *Statistics in Medicine* 2007. 26(9):2113-30
- (5) Kurita M. Shimozuma K. Morita S. Fujiki Y. Ishizawa K. Eguchi H. Saito Y. Ushirozawa N. Wasada I. Ohashi Y. Eguchi K. Clinical validity of the Japanese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Scale. *Supportive Care in Cancer* 2007. 15(1):1-6.
- (6) Usuki K. Urabe A. Ikeda Y. Ohashi Y. Mizoguchi H. Takaku F. Japan IL-11 Study Group. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled late-phase II/III study of recombinant human interleukin 11 in acute myelogenous leukemia. *International Journal of Hematology* 2007. 85(1):59-69.
- (7) Saeki T. Nomizu T. Toi M. Ito Y. Noguchi S. Kobayashi T. Asaga T. Minami H. Yamamoto N. Aogi K. Ikeda T. Ohashi Y. Sato W. Tsuruo T. Dofequidar fumarate (MS-209) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil for patients with advanced or recurrent breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007. 25(4):411-7.
- (8) Ohe Y. Ohashi Y. Kubota K. Tamura T. Nakagawa K. Negoro S. Nishiwaki Y. Saijo N. Ariyoshi Y. Fukuoka M. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of Oncology* 2007. 18(2):317-23.
- (9) Sakamoto J. Hamada C. Yoshida S. Kodaira S. Yasutomi M. Kato T. Oba K. Nakazato H. Saji S. Ohashi Y. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *British Journal of Cancer* 2007. 96(8):1170-7.
- (10) Kodama S. Tanaka S. Saito K. Shu M. Sone Y. Onitake F. Suzuki E. Shimano H. Yamamoto S. Kondo K. Ohashi Y. Yamada N. Sone H. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2007. 167(10):999-1008.
- (11) Yamashita K. Ougolkov AV. Nakazato H.

- Ito K, Ohashi Y, Kitakata H, Yasumoto K, Omote K, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Adjuvant immunochemotherapy with protein-bound polysaccharide K for colon cancer in relation to oncogenic beta-catenin activation. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007; 50(8):1169-81.
- (12) Minagawa, M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, and Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: Development and validation. *Archives of Surgery* 2007; 142(3):269-276.
- (13) Shimizu F, Matsuyama Y, Tominaga T, Ohashi Y, and Fujime M. Inadequacy of prostate-specific antigen doubling time estimates calculated using an ultrasensitive assay of prostate-specific antigen for biochemical failure after radical prostatectomy. *Urologia Internationalis* 2007; 79: 356-360.
- (14) Shimizu F, Tanaka S, Matsuyama Y, Tominaga T, Ohashi Y, and Fujime M. Efficiency of ultrasensitive prostate-specific antigen assay in diagnosing biochemical failure after radical prostatectomy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007; 37: 446-451.
- (15) Sone H, Yoshimura Y, Tanaka S, Iimuro S, Ohashi Y, Ito H, Seino H, Ishibashi S, Akanuma Y, Yamada N. Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes. Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007. 77 Suppl 1:S23-9.
- (16) Yoshida M, Matsuyama Y, and Ohashi Y for the MEGA Study Group. Estimation of treatment effect adjusting for dependent censoring using the IPCW method: an application to a large primary prevention study for coronary events (MEGA study). *Clinical Trials* 2007; 4: 318-328.
- (17) Tanaka S, Matsuyama Y, Shiraki M, Ohashi Y. Estimating the effect of time-varying treatments: Incidence of fractures among postmenopausal Japanese women. *Epidemiology* 2007; 18: 529-536.
- (18) Ishii M, Ohashi Y. Influence of an educational videotape on attitudes toward participating in cohort studies--results of a randomized controlled trial. *Nippon Koshu Eisei Zasshi - Japanese Journal of Public Health* 2007. 54(7):419-26.
- (19) Saito AM, Kami M, Mori S, Kanda Y, Suzuki R, Mineishi S, Takami A, Taniguchi S, Takemoto Y, Hara M, Yamaguchi M, Hino M, Yoshida T, Kim SW, Hori A, Ohashi Y, Takaue Y. Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. *American Journal of Hematology* 2007. 82(10):873-80.
- (20) Nakagami G, Sanada H, Konya C, Kitagawa A, Tadaka E, and Matsuyama Y. Evaluation of a new pressure ulcer preventive dressing containing ceramide 2 with low frictional outer layer. *Journal of Advanced Nursing* 2007; 59(5): 520-529.
- (21) Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine* 2007. 357(18):1810-20.
- (22) Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, and Makuuchi M. Staging of

-
- hepatocellular carcinoma: Assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Annals of Surgery* 2007; 245(6):909-922.
- (23) Shimizu F. Igarashi A. Fukuda T. Kawachi Y. Minowada S. Ohashi Y. Fujime M. Decision analyses in consideration of treatment strategies for patients with biochemical failure after curative therapy on clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007. 37(10):763-74.
- (24) Nakajima T. Kinoshita T. Nashimoto A. Sairenji M. Yamaguchi T. Sakamoto J. Fujiya T. Inada T. Sasako M. Ohashi Y. on behalf of the National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer Group. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *British Journal of Surgery* 2007. 94(12):1468-76.
- (25) Miyabara Y. Onoe Y. Harada A. Kuroda T. Sasaki S. Ohta H. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese women. [Journal Article] *Journal of Bone & Mineral Metabolism* 2007. 25(6):414-8.

社会予防疫学

教授

佐々木敏

助教

村上健太郎

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

沿革と組織の概要

社会予防疫学教室は、医学系研究科に公共健康医学専攻（公衆衛生大学院）が開設された2007年4月に新設された研究室です。

健康状態や疾患発生を集団内で計量的に把握し、疾患発生リスクに関係する因子と疾患発生との関係を統計的に分析する学問が疫学であり、飲酒・喫煙、栄養や身体活動など古典的な因子に加え、最近では遺伝子やその発現をコントロールする因子や社会経済要因を対象とする疫学研究も盛んになっています。薬物など治療の評価を行うためにも、疾患発生状況などを把握するためにも疫学のデータが必要ですが、さらに、疫学は、予防保健分野における研究方法論を提供するとともに、予防保健を実践する実学として、健康科学の中心分野と考えられています。しかしながら、わが国ではその教育体制も研究体制も十分ではありませんでした。

社会予防疫学は、人間社会で起こっているさまざまな現象（個人の生活習慣も含む）と疾病との関連について疫学的手法を用いて明らかにするとともに、それを疾病予防・疾病コントロールに用いるための具体的な方策を探る学問です。

社会予防疫学教室では、その中でも、個人ならびに集団の健康を支える上で欠かせない「栄養」の問題を中心的な研究課題として取り上げ、それ

を疫学的手法で研究する、「栄養疫学研究」を主に行っており、この分野ではわが国の中心的な役割を果たしています。

現在の組織は教授1、助教1となっています。

教育

公共健康医学専攻（公衆衛生大学院）において、次の2つの講義を受け持っています。

- ・疫学研究と実践
- ・予防保健の実践と評価

ともに、公衆衛生・保健分野の実務に深くかかわる内容であり、疫学の理論に立脚した保健活動、保健業務を行える能力を授けることを目的としています。

また、学部教育においては、健康科学・看護学科における疫学教育や、医学科における公衆衛生教育の一部も担当しています。

研究

「栄養疫学研究」の中でも、調査方法論の確立とその利用に関する基礎的な研究を中心的なテーマにしています。また、これらの研究で得られた成果を用いて、栄養と健康ならびに疾患との関連を検討するための各種疫学研究も広く行って

います。研究分野の性格上、共同研究が多いのが特徴であり、研究数のみならず、関連する疾患の種類が多いのも特徴のひとつです。

また、栄養と健康ならびに疾患との関連を検討した国内外の疫学研究の成果（論文）の収集にも力を入れており、当教室が有する情報は、栄養改善を通じた健康管理や疾病管理に広く活用されています。

出版物等

- (1) Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M, the Freshmen in Dietetic Courses Study II Group. Food intake and functional constipation: a cross-sectional study of 3,835 Japanese women aged 18-20 years. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; 53: 30-6.
- (2) Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M, the Freshmen in Dietetic Courses Study II Group. Association between dietary fiber, water and magnesium intake and functional constipation among young Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 616-22.
- (3) Tanaka M, Iwao Y, Sasaki S, Okamoto S, Ogata H, Hibi T, Kazuma K. Moderate dietary temperance effectively prevents relapse of Crohn's disease: Prospective study of patients in remission. *Gastroenterol Nurs* 2007; 30: 202-10.
- (4) Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M, the Freshmen in Dietetic Courses Study II Group. Dietary fiber intake, dietary glycemic index and load, and body mass index: a cross-sectional study of 3931 Japanese women aged 18-20 years. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 986-95.
- (5) Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M. Monetary costs of dietary energy reported by young Japanese women: association with food and nutrient intake and body mass index. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1430-9.
- (6) Miyamoto S, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Oda H, Ishiko O, Hirota Y; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fat and fish intake and asthma in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 103-9.
- (7) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Kohri T, Muramatsu K, Furuki M. Hardness (difficulty of chewing) of the habitual diet in relation to body mass index and waist circumference in free-living Japanese women aged 18-22 y. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 206-13.
- (8) Okubo H, Sasaki S, Murakami K, Kim MK, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M, the Freshmen in Dietetic Courses Study II Group. Dietary patterns associated with functional constipation among Japanese women aged 18 to 20 years: a cross-sectional study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; 53: 232-8.
- (9) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, Goda T, Oka J, Baba K, Ohki K, Watanabe R, Sugiyama Y. Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition* 2007; 23: 461-8.
- (10) Kanno Y, Sasaki S, Suzuki H. Nutritional assessment by a new method for patients with renal disease. *Contrib Nephrol* 2007; 155: 29-39.
- (11) Yoneyama S, Miura K, Sasaki S, Yoshita K,

- Morikawa Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Nakagawa H. Dietary intake of fatty acids and serum C-reactive protein in Japanese. *J Epidemiol* 2007; 17(3): 86-92.
- (12) Yoshida M, Takashima Y, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasaki S, Tsugane S; for the JPHC Study Group. Prospective study showing that dietary vitamin C reduced the risk of age-related cataracts in a middle-aged Japanese population. *Eur J Nutr* 2007; 46: 118-24.
- (13) Okubo H, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Ishikawa-Takata K, Okazaki K, Tabata I. Validation of self-reported energy intake by a self-administered diet history questionnaire using the doubly labeled water method in 140 Japanese adults *Eur J Clin Nutr* 2007; : (in press).
- (14) Miyake Y, Ohya Y, Tanaka K, Yokoyama T, Sasaki S, Fukushima W, Ohfuji S, Saito K, Kiyohara C, Hirota Y; for the Osaka Maternal and Child Health Study Group. Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(5): 425-32.
- (15) Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Cross-sectional study of allergic disorders associated with breastfeeding in Japan: The Ryukyus Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(5): 433-40.
- (16) Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H; the Osaka Maternal and Child Health Study Group. Fish and fat intake and prevalence of allergic rhinitis in Japanese females: the osaka maternal and child health study. *J Am Coll Nutr* 2007; 26(3): 279-87.
- (17) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, the Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Dietary energy density is associated with body mass index and waist circumference, but not with other metabolic risk factors, in free-living young Japanese women. *Nutrition* 2007; 23: 798-806.
- (18) Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, Yokoyama T, Miyake Y, Sakamoto N, Inaba Y, Nagai M. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007; 8: 300-4.
- (19) Otsuka R, Tamakoshi K, Yatsuya H, Wada K, Matsushita K, Ouyang P, Hotta Y, Takefuji S, Mitsuhashi H, Sugiura K, Sasaki S, Kral JG, Toyoshima H. Eating fast leads to insulin resistance: Findings in middle-aged Japanese men and women. *Prev Med* 2007; 46: 154-9.
- (20) Miyabara Y, Onoe Y, Harada A, Kuroda T, Sasaki S, Ohta H. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 414-8.
- (21) Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, Uwano M, Yamaguchi N, Uenishi K, Ishida H, Sasaki S, Okano T. Vitamin k content of foods and dietary vitamin k intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; 53(6): 464-70.
- (22) Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H. Relationship between Intake of Vegetables, Fruit, and Grains and the Prevalence of Tooth Loss in Japanese Women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; 53: 522-8.
- (23) Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. Prevalence of asthma and wheeze in relation to passive smoking in Japanese children. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 1004-10.
- (24) Watanabe S, Morita A, Aiba N, Miyachi M,

Sasaki S, Morioka M, Noda M,
Takebayashi T, Kimira M, for SCOP. Study
Design of the Saku Control Obesity
Program (SCOP) *Anti-Aging Med* 2007;
4(2): 70-3.

臨床疫学・経済学

教授

橋本英樹

准教授

福田 敬

ホームページ 開設準備中

沿革と組織の概要

臨床疫学・経済学分野は2007年4月に開設された公共健康医学専攻の一分野としてスタートした若い分野である。近年、医療政策・社会保障制度・医療技術の適正な評価や改革が求められるなか、確固たる科学的アプローチに依拠した保健医療技術・政策の評価を行うべく、手法論開発と実証的研究を推進し、またそれを支える人材育成に寄与することをミッションとして掲げている。また本分野は社会医学専攻との協力分野として博士課程の教育にも参画している。

本分野は上記の社会的任務を果たすために、疫学と経済学という背景の異なる2つの数量的分析手法と関連の社会科学的理論を裏付けとし、境界領域的な応用学問分野として、実証データに基づいた研究と実践・教育を志向している。

教 育

公共健康医学専攻公共健康医学修士課程では、臨床疫学講義、同演習、保健医療経済学講義および同演習を担当している。

臨床疫学講義では、初等～中等レベルの疫学の体系として、研究デザインやバイアス・エラー、統計的検定などについて復習したのち、応用例を題材としたディスカッションを通じてその知識を実践知に転換することを促している。具体的に

は健診の効果評価、新規薬剤の費用対効果分析、手術など治療技術のアウトカム評価などを用いている。後期に行われる同演習では、学生は自らの研究課題を選択し、それにそって実際の研究プロトコールを作成し、それを発表、相互に評価・講評することを段階的に体験する。この過程で前期までに身につけた疫学・統計学などの知識を、具体的な立案・計画の実践につなげるだけでなく、必要な資源の調達など計画の実践に必要なマネジメントについても学ぶ。保健医療経済学講義では、初歩的なミクロ経済学の理論・枠組みについて触れたのち、現在の保健医療制度について鳥瞰し、制度や医療技術を評価するために必要な理論や分析手法について系統的な知識を身につける。夏季に実施される同演習では、費用対効果分析や意思決定分析など、学生自らが分析技術の習得のためにコンピュータ実習など含めた事例研究を行う。

2007年度ならびに2008年度については、本分野は博士課程学生を受け入れていない。2009年度より社会医学専攻の博士課程について学生を受け入れる予定である。

研 究

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

臨床治験や臨床研究について、そのデザイン・データ収集のプロトコール作成・分析・論文作成・査読者とのコミュニケーションなどについて、主に循環器領域を中心にいくつかの研究をサポートしている。また臨床のアウトカム評価として、従来の客観的・医学的指標に加え、患者の視点を取り入れた患者由来アウトカム指標（いわゆる Quality of Life; QOL など含む）については、整形外科領域での開発導入が盛んとなっているが、海外で開発され、国際標準とされている指標について翻訳・妥当性評価などを複数の尺度について行ってきた。また本分野では、大学病院 22 世紀医療センター医療経営政策学寄附講座との共同で、日本独自の患者分類システム（Patient Classification System）として知られる Diagnosis Procedure Combination (DPC) の開発・精緻化についても、中核的役割を果たしている。DPC の標準様式を用いて収集された詳細かつ世界的に見てもユニークなプロセスデータによって、わが国の急性期病院における診療の内容について実証的な分析が可能となりつつある。また既存のデータ（たとえば患者調査）や、新規に集められた経営データ（財務諸表情報など）と DPC データを組み合わせた、新たな分析を展開しつつある。本分野では、社会経済的格差による健康格差の実態把握やそのメカニズムの解明など、いわゆる社会疫学的研究についても、重要な研究テーマとして位置づけている。これまでも国民生活基礎調査などの 2 次データを用いた解析を実施してきたが、現在、経済産業研究所や本学経済学部との共同研究として、高齢者を対象とした大規模パネル調査を実施し、所得・資本・学歴・就労などの社会経済的要因と、医療・介護サービスへのアクセス、生活習慣、社会的支援など社会関係が健康に及ぼす影響について包括的かつ多面的な検討を進めている。

医療技術の経済性評価としては、日本で導入が

予定されている新規の抗がん剤などに関して診療モデルを作成し費用対効果の分析を行っている。医療の効率的な提供が課題となる中、新規技術に関して経済性を評価することは重要である。また、平成 18 年度から保険診療となっている医療機関外来における禁煙治療について制度導入後の治療成績をもとに費用対効果の検証を行っている。さらに、がんや腎疾患等の領域で、臨床試験や疫学調査研究にあわせたコストデータの収集などのプロスペクティブな調査に参画している。医療経済評価結果を政策で用いる際には、どの程度まで公的に負担するべきかが課題となる。人々が考える社会的な費用負担に関する支払い意思額の調査を実施し、公的な負担での閾値の検討なども行っている。

出版物等

- (1) [Hashimoto H](#), Sase T, Arai Y, Maruyama T, Isobe K, Shouno Y. Validation of a Japanese version of the Scoliosis Research Society-22 Patient Questionnaire among idiopathic scoliosis patients in Japan. *Spine*. 2007 Feb 15;32(4):E141-6.
- (2) Fushimi K, [Hashimoto H](#), Imanaka Y, Kuwabara K, Horiguchi H, Ishikawa KB, Matsuda S. Functional mapping of hospitals by diagnosis-dominant case-mix analysis. *BMC Health Serv Res*. 2007 Apr 10;7:50.
- (3) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, [Hashimoto H](#), Nagai R, Yamakado M. Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2007 May;192(1):131-7.
- (4) Ishizaka N, Ishizaka Y, Nagai R, Toda E, [Hashimoto H](#), Yamakado M. Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2007 Aug;193(2):373-9.

-
- (5) Ishizaka N, Nagai R, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Hashimoto H. Comparison of several metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in Japanese men. *Atherosclerosis*. 2007 Dec;195(2):e216-7.
- (6) Shimizu F, Igarashi A, Fukuda T, Kawachi Y, Minowada S, Ohashi Y, Fujime M. Decision analyses in consideration of treatment strategies for patients with biochemical failure after curative therapy on clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2007; 37(10): 763-74.
- (7) Shiroya T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clinical Therapeutics* 2007; 29(10): 2256-2267.

医療コミュニケーション学

教授

木内貴弘

准教授

青木則明

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

沿革と組織の概要

平成 19 年 4 月 1 日に公共健康医学専攻（専門職修士課程）の発足とともに、附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN センター)の大学院講座化が行われ、医療コミュニケーション学分野が誕生した。医療コミュニケーション学分野は、教授、准教授各 1 名から成り立っており、両者とも UMIN センターを兼任している。

医療コミュニケーション学は、海外、特に米国では、数多くの専門の研究室が存在して活発な研究活動が行われており、Health Communication と呼ばれることが多い。日本でも、近年その重要性についての認識が少しずつ高まっているが、医療コミュニケーション専門とする講座・分野は、九州大学にあるのみであり、本分野が全国で 2 つ目である。

教育

医療コミュニケーション分野は、専門職大学院（公共健康医学専攻）に所属し、研究者の養成のみならず、医療・公衆衛生分野における実務家養成を目的としている。このため、研究、教育についても、UMIN センターにおける実務経験も生かした教育活動を行っている。

大学院教育修士教育については、公共健康医学専攻（専門職大学院修士課程）において、医療コ

ミュニケーション学講義、医療コミュニケーション学実習を行っている。その概要は下記となっている。

[医療コミュニケーション学講義題名]

総論 1：医療コミュニケーション学概論(1)

総論 2：医療コミュニケーション学概論(2)

総論 3：ソーシャルマーケティング

総論 4：マスメディアによるコミュニケーション(1)－新聞

総論 5：マスメディアによるコミュニケーション(2)－テレビ放送

総論 6：インターネットによるコミュニケーション

総論 7：エデュテインメント・シリアスゲームによる双方向性コミュニケーション

各論 1：医療専門家相互のサイエンスコミュニケーション

各論 2：医療機関内におけるコミュニケーション

各論 3：医療専門家と医療消費者間のコミュニケーション

各論 4：災害時・非常時におけるコミュニケーション

各論 5：医療機関の広報活動

各論 6：医療従事者・患者コミュニケーション－医療機関の立場から

各論 7：医療従事者・患者コミュニケーション－患者の立場から

各論 8：医療消費者相互の健康情報コミュニケーション

[医療コミュニケーション学実習題名]

1. インターネットコミュニケーション実習 (1)

- インターネットサイトの調査・分析・評価
- 2. インターネットコミュニケーション実習 (2)
- インターネットサイトの構築
- 3. マス・コミュニケーション実習
- 記者会見実習・新聞記事の評価・分析
- 4. 行動科学・コミュニケーション体験実習 (1)
- MBTIに基づく効果的なコミュニケーション術 (1)
- 5. 行動科学・コミュニケーション体験実習
- MBTIに基づく効果的なコミュニケーション術 (2)
- 6. 映像メディア実習
- 映像メディアの撮影と編集

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。

研究

医療コミュニケーション学分野では、従来における大学病院医療情報ネットワーク研究センターにおける情報システムの構築・運用を主体とした研究を継続しつつ、医療・公衆衛生関連分野におけるコミュニケーション一般に関する研究にまで、その研究対象範囲を広げようとしている。大学病院医療情報ネットワーク研究センターから継続している研究は、下記を特徴としている。

1) 情報ネットワーク・コミュニケーションの研究

医学・医療情報関係の研究部門の中で、インターネット等の情報ネットワーク・コミュニケーションを専門に研究する全国唯一の部門となっている点が特徴である。

2) 医療でなく、医学を主たる対象としているこ

と

日本の医学分野における情報学の研究部門が、病院情報システムを中心とした「医療」関係の情報システム（病院情報システム、電子カルテ、遠隔医療、レセプト電算化等）の研究を主として行っているのに対して、「医学」関係の情報システム（医学文献データベース、医学研究データ収集、医学教育用情報システム等）の研究を主体としていることに大きな特徴がある。

新たな医療コミュニケーション学の研究及び従来から継続して行っている情報システムの構築・運用に関連した研究の具体的な内容は、下記である。

(1) ヘルスコミュニケーションに関する研究

様々な臨床研究の成果は、実際に臨床あるいは社会の中で活用されることで初めてアウトカムの改善に結びつくため、近年、医療と社会のコミュニケーションという視点が重要視されている。この点を踏まえ、我々は、臨床と社会のニーズを集め、研究成果を医療従事者あるいは一般国民、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た。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*, Birkhäuser 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, Demsar J, Zupan B. Reply to "Brier Score Revisited. *J Trauma* 2007; in press.
- (6) Aoki N, Sakai M, Nakayama T, Fukuhara S, Ohta S, Kikuchi N, Oishi M, Kiuchi T, Nozaki K, Hashimoto N. Web-based Decision Support / Risk Communication Tool for Healthcare Consumers with Unruptured Intracranial Aneurysms, *MedInfo* 2007, in press.
- (7) Aoki N, Demsar J, Zupan B, Mozina M, Pretto EA, Oda J, Tanaka H, Sugimoto K, Yoshioka T, Fukui T. Predictive model for estimating risk of crush syndrome: a data mining approach. *J Trauma* 2007; 62: 940-5.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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
- (12) 吉田謙一、木内貴弘。ビクトリア州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 1209, 54-59, 2006
- (13) 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
- (14) 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 一米国視察報告より。月刊薬事 48(11):1769-1778, 2006
- (15) 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
- (16) 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
- (17) 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.

-
- (18) 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.
 - (19) 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.
 - (20) 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. -カナダ・エドモントンと宮城県の比較から-. 緩和ケア 16: 488-291; 2006.

精神保健学

教授

川上憲人

准教授

島津明人（2006年10月～兼担）

助教

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(2007.1-12 月)

- (1) Kessler, R.C., Angermeyer, M., Anthony, J.C., de Graff, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., de Girolamo, G., Gluzman, S., Gureje, O., Haro, J.M., Kawakami, N., Karam, A., Levinson, D., Medina Mora, M.E., Oakley Browne, M.A., Posada-Villa, J., Stein, D.J., Tsang, C.H.A., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., Heeringa, S., Pennell, B.E., Berglund, P.A., Gruber, M., Petukhova, M., Chatterji, S., Ustun, T.B. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 2007; 6: 168-176.
- (2) Shimazu A, Schaufeli WB. Does distraction facilitate problem-focused coping with job stress? A one year longitudinal study. *J Behav Med*, 2007; 30, 423-434.
- (3) Yamagishi M, Kobayashi T, Kobayashi T, Nagami M, Shimazu A, Kageyama T: Effect of web-based assertion training for stress management of Japanese nurses. *J Nursing Management*, 2007; 15, 603-607.
- (4) Hiro H, Kawakami N, Tanaka K, Nakamura K: Japan Work Stress and Health Cohort Study Group. Association between job stressors and heavy drinking: age differences in male Japanese workers. *Ind Health*. 2007; 45: 415-25.
- (5) Umehara K, Ohya Y, Kawakami N, Tsutsumi A, Fujimura M. Association of Work-Related Factors with Psychosocial Job Stressors and Psychosomatic Symptoms among Japanese Pediatricians. *J Occup Health*. 2007; 49: 467-481.
- (6) Niekawa N, Sakuraba Y, Uto H, Kumazawa Y, Matsuda O. The relationship between financial competence and cognitive function in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007; 61: 455-461.
- (7) Taniguchi T, Hirokawa K, Tsuchiya M, Kawakami N. The immediate effects of 10-minute relaxation training on salivary immunoglobulin A (s-IgA) and mood state for Japanese female medical co-workers. *Acta Med Okayama*. 2007; 61: 139-45.
- (8) Ormel J, Von Korff M, Burger H, Scott K, Demyttenaere K, Huang YQ, Posada-Villa J, Pierre Lepine J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Kawakami N, Karam E, Medina-Mora ME, Gureje O, Williams D, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J,

- Kessler R. Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007; 29: 325-34.
- (9) Nishiuchi K, Tsutsumi A, Takao S, Mineyama S, Kawakami N. Effects of an education program for stress reduction on supervisor knowledge, attitudes, and behavior in the workplace: a randomized controlled trial. *J Occup Health*. 2007; 49: 190-8.
- (10) Mineyama S, Tsutsumi A, Takao S, Nishiuchi K, Kawakami N. Supervisors' attitudes and skills for active listening with regard to working conditions and psychological stress reactions among subordinate workers. *J Occup Health*. 2007; 49: 81-87.
- (11) Tsutsumi A, Kayaba K, Ojima T, Ishikawa S, Kawakami N, Jichi Medical School Cohort Study Group. Low control at work and the risk of suicide in Japanese men: a prospective cohort study. *Psychother Psychosom*. 2007; 76(3): 177-85.
- (12) Tsutsumi A, Umehara K, Ono H, Kawakami N. Types of psychosocial job demands and adverse events due to dental mismanagement: a cross sectional study. *BMC Oral Health*. 2007; 7:3.

健康社会学／健康教育・社会学

准教授

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

健康社会学教室（専門分野）は、1997（平成9）年度の大学院部局化によって、健康科学・看護学専攻における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4月より、修士課程に限ってではあるが、公共健康医学専攻に組み込まれ、その分野名も健康教育学を取り込み、健康教育・社会学となった。

2007（平成19）年10月1日現在、教室主任として准教授1人、大学院生は修士課程15人、博士後期課程19人、計34人（うち外国人2人、看護師有資格者18人）、研究生3人から成る。スタッフ1人で担当するという事態を余儀なくされて8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・看護学専攻では、山崎准教授が夏学期には「健康社会学特論Ⅰ：健康社会学のアプローチと理論および方法」、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方法論」を、公共健康医学専攻での「健康社会学：概念と測定」と合同で、かつ朝倉隆司・石川ひろの両非常勤講師の助けも得て開講した。公共健康医学専攻ではこの他に、夏学期には、山崎准教授と中山和弘非常勤講師とで「行動社会医学演習：人間社会研究のための多変量解析法入門」を担当し、

冬学期には「健康教育学」の講義を分担した。

当教室内では、毎週、大学院生を主とする教室メンバーの研究論文を発表し討議する場として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）と呼んで毎週行ってきた。当教室では、2007年度のこの1年間に、計4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2名が合格し博士号を授与された。山崎准教授が教室を担当するようになった1996年度以降2007年度末までの12年間で修士号取得者は58名、博士号取得者は15名となった。

学部生の教育に関しては、山崎准教授が「健康社会学」「社会調査実習」「人間・社会関係論」「社会福祉・社会保障論」の科目を責任教員として担当し、一部の科目は田村誠・坂野純子・高木安雄非常勤講師らの助けも得て行われた。その他、「健康教育学」「保健行動調査実習」を分担し、「原書講読」「卒業論文」、また、2007年度に限ってではあるが「保健と教育：健康・病気と保健・医療の問題を社会的に考える」という科目を引き受けた。社会調査実習や卒業論文などには、少なからぬ大学院生がティーチングアシスタントとして参加した。当教室は、この1年間に、計2人の卒業論文の指導を受け持った。

研究

健康社会学/健康教育・社会学教室と各メンバー

が進めている研究は、対象やテーマの点で多様多彩であるが、概括すれば、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、学習・成長、発達、変動などに関する社会学や心理学、教育学、行動科学の理論・概念と方法を応用した研究ということができる。

2007(平成19)年度、当教室で進められた研究には、以下のようなものがある。

「A.アントノフスキーの健康生成論 salutogenesis と健康保持能力概念 SOC(Sense of Coherence)に関する研究」では、健康生成論とSOC及びその類似概念ホープ(希望)などに関する理論の紹介・普及と尺度開発を行うとともに、SOCやホープ等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や日中間比較研究を行ってきた。

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。2007年度には、2001～03年度に行った遺族調査の結果を、著書『薬害HIV感染被害者遺族の人生—当事者参加型リサーチから—』にまとめて出版した。また、2004～05年度に全国の薬害HIV感染生存患者とその家族を対象として実施した面接調査と質問紙調査の結果の横断的研究と、1998年と2005年に実施した質問紙調査に両年とも回答してきた生存患者に対する縦断的研究を行い、その結果を学会等において発表してきた。

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

准教授)は、文部科学省から2006年度より3年に亘る研究助成を受けて、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を「健康への力」とも呼んで、その両面の実態を明らかにするとともに、概念化・理論化を試みてきた。同様の研究は、院生や研究生のそれぞれが代表となって民間の財団から得た研究助成にも助けられて、難病患者、乳がん患者、小児がん患者とその家族、口唇口蓋裂患者、車イス利用高齢者、家族介護者などを対象としても行われた。この他、学外の研究者とも研究チームを組んで、「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」の一環でもある日本での調査と分析を行ってきた。

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。2007年度には、厚生労働科学研究費の助成を受けた「学習処方箋」を用いた病院図書室機能の活性化と協働の医療推進に関する研究」(代表:郡司「医療の質に関する研究会」副理事長)の分担・協力研究者として、山崎准教授と健康社会学/健康教育・社会学教室メンバーは、患者中心医療や協働の医療、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を行ってきた。

また、山崎准教授ら教室メンバーは、2006年度以来、厚生労働科学研究プロジェクト「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業」の分担・協力研究者として参加し、「慢性疾患セルフマネジメントプログラムCDSMP」のプロセス評価とアウトカム評価研究を行ってきた。CDSMPは、従来の行動変容を主たる目標として専門家が個別の疾患患者に提供する患者教育プログラムとは

異なり、スタンフォード大学で開発され今では世界 20 カ国以上に普及し約 5 万人の慢性疾患患者が受講し、その有効性も各国で次々と検証されている、訓練された患者をリーダーとして、慢性疾患患者において病とともに生きていく自己効力感の向上と術(すべ)と力の形成がめざされている、患者成長相互支援プログラムとも言うべき新しいタイプのプログラムである。2007 年度には、2006 年度に日本慢性疾患セルフマネジメント協会が開始した CDSMP の日本で最初のプロセス評価研究とプログラム受講前後比較デザインによるアウトカム評価研究をまとめ、日本での CDSMP の有効性を検証するとともに、患者成長相互支援メカニズムに関する理論仮説を提示した。

産業保健分野の研究としては、産業労働者に過労やディストレス、ワーク・ファミリー・インバランスをもたらしやすい労働職場の環境条件改善を重視するという観点と、労働負担のきつい職場でありながら元気に働き続けられそうに思える職場が持つ環境条件や職場風土を探るという観点から、産業労働者の疲労・ストレス研究を継続的に行ってきた。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、執筆に取り組んできた。

出版物等

- (1) Fujimura K, Yoshida T, Yamamoto T, Yamazaki Y. Prevalence of domestic violence against women and its risk factors in Gunma, Japan. *The Japanese Journal Health and Human Ecology*. 2007; 73(6): 225-241.
- (2) Kawai K, Yamazaki Y, Nakayama K. Development and formative evaluation of a Web-based stress management program to promote Psychological Well-being. *The*

Japanese Journal of Health and Human Ecology, 2007; 73(4): 137-152.

- (3) Togari T, Yamazaki Y, Nakayama K, Shimizu J. Development of a short version of the Sense of Coherence Scale (SOC3-UTHS) for population survey. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2007; 61: 921-922.
- (4) Tsuno Y S, Yamazaki Y. A comparative study of Sense of Coherence (SOC) and related psychosocial factors among urban versus rural residents in Japan. *Person-ality and Individual Differences*. 2007; 43: 449-461.
- (5) Hirano Y, Yamazaki Y, et al. The Herth Hope Index (HHI) and related factors in the Japanese general urban population. *The Japanese Journal of Health and Human Ecology*. 2007; 73(1): 31-42.
- (6) 磯野富美子, 鈴木みゆき, 山崎喜比古. 保育所に勤務する保育士の職場環境と腰痛および頸肩腕症状との関連, *小児保健研究*, 2007; 66(6): 789-796.
- (7) 山崎喜比古, 朝倉隆司 編. *生き方としての健康科学*. 第 4 版, 有信堂, 2007.
- (8) 山崎喜比古. *日頃努めておきたいこと, 研究テーマの選び方*, 福田吉治・山縣然太郎監修. *保健医療福祉の研究ナビ*. 金原出版. 東京. 2007. 8-14.
- (9) 山崎喜比古, 米倉佑貴, 湯川慶子, Abbott KF, et al. 慢性疾患自己管理プログラム (CDSMP) の導入とアウトカム評価～慢性疾患患者 33 名の 3 ヶ月後追跡経過報告, *厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)分担研究報告書*. 2007.

老年社会科学／健康学習・教育学

教授

甲斐一郎

講師

高橋 都

助教

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みえるが、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20年3月末現在、教授1、講師1、助教1、客員研究員24、大学院生14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) Houde SC, Gautam R, Kai I. Long-term care insurance in Japan: implications for U.S. long-term care policy. *J Gerontol Nurs.* 2007 Jan;33(1):7-13.
- (2) Miyata H, Aita K, Shiraishi H, Kai I. Understanding treatment attitudes toward dementia: differences among community residents and health care professionals. *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 2007 Apr;54(4):254-61.

- (3) Chalise HN, Saito T, Takahashi M, Kai I. Relationship specialization amongst sources and receivers of social support and its correlations with loneliness and subjective well-being: a cross sectional study of Nepalese older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007 May-Jun;44(3):299-314.
- (4) Akabayashi A, Slingsby BT, Nagao N, Kai I, Sato H. An eight-year follow-up national study of medical school and general hospital ethics committees in Japan. *BMC Med Ethics.* 2007 Jun 29;8:8(8pages).
- (5) Chalise HN, Saito T, Kai I. Correlates of loneliness among older Newar adults in Nepal. *Nippon Koshu Eisei Zasshi.* 2007 Jul;54(7):427-33.
- (6) Ohta M, Kai I. The cross-validity of the filial obligation scale. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007 Jul-Aug;45(1):1-8.
- (7) Varona R, Saito T, Takahashi M, Kai I. Caregiving in the Philippines: a quantitative survey on adult-child caregivers' perceptions of burden, stressors, and social support. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007 Jul-Aug;45(1):27-41.
- (8) Aita K, Takahashi M, Miyata H, Kai I, Finucane TE. Physicians' attitudes about artificial feeding in older patients with severe cognitive impairment in Japan: a qualitative study. *BMC Geriatr.* 2007 Aug 17;7:22(9pages).
- (9) Saito T, Lee H, Kai I. Health and motivation of elderly relocating to a suburban area in Japan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007 Sep-Oct;45(2):217-32.
- (10) Gautam R, Saito T, Kai I. Leisure and religious activity participation and mental health: gender analysis of older adults in Nepal. *BMC Public Health.* 2007 Oct 22;7(147):299(11pages).
- (11) Aragaki M, Saito T, Takahashi M, Kai I. Hospital volunteer's role and accident-prevention systems: a nationwide survey of Japanese hospitals. *Health Serv Manage Res.* 2007 Nov;20(4):220-6.
- (12) Kono A, Kai I, Sakato C, Rubenstein LZ. Frequency of going outdoors predicts long-range functional change among ambulatory frail elders living at home. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007 Nov-Dec;45(3):233-42.
- (13) Chalise HN, Saito T, Kai I. Self-rated health: a study of older adults from a developing country - Nepal. *BioScience Trends.* 2007;1(2):102-7.
- (14) 渡邊知映, 高橋都, 甲斐一郎. 化学療法に伴う性腺機能障害への血液内科医の意識と情報提供の実態調査. *癌と化学療法.* 2007 6月;34(6):891-6.
- (15) 高橋都. 女性がん患者のセクシュアリティ. *メディチーナ.* 2007 12月;44(13):2304-7.
- (16) 高橋都, 会田薫子, 編. はじめての質的研究法: 事例から学ぶ. 東京: 東京図書; 2007.
- (17) 高橋都. 「あなた病む人、わたし治す人」? 医療者がもつ当事者感覚について. In: 宮内洋, 今尾真弓, editors. あなたは当事者ではない: <当事者>をめぐる質的心理学研究. 京都: 北大路書房; 2007. p.64-77.
- (18) 高橋都. セクシュアリティへの支援. In: がん看護の実践 8「乳がん看護」. 東京: メヂカルフレンド社; 2007. p.177-9.
- (19) アメリカがん協会, 編. がん患者の〈幸せな性〉: あなたとパートナーのために. 新装版. 高橋都, 針間克己, 訳. 東京: 春秋社; 2007.

医療倫理学／健康増進科学

教授

赤林 朗

准教授

李 廷秀

講師

児玉 聡

助教

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理学教室である。

旧保健管理理学教室は、1967年に設立され、1974年に田中恒男博士が最初の主任教授として着任した。田中教授は日本の地域健康管理システムの開発に大きく貢献し、地域健康管理に関する保健管理システムとデータ管理システムの理論に関する多数の論文を発表するとともに、健康科学・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、保健管理理学教室は健康増進科学分野と旧保健経済学分野の二つの分野に分離された。両分野は大学院医学系研究科に設立された。1996年から健康増進科学分野は川久保清博士が助教として担当し、1998年に保健経済学分野

の教授として小林康毅博士が着任した。小林教授は主に日本の医療政策に関する研究を行った。

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

2002年からは、現在の主任教授である赤林朗博士が小林教授の後任として着任し、保健経済学分野は医療倫理学分野となった。健康増進科学分野は、川久保清助教授の転任に伴い、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19年度の構成員は、教授1、准教授1、講師1、助教1、技術専門職員1、事務補佐員3人である。その他、客員研究員9人、学部非常勤講師5人、大学院非常勤講師6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0人）、修士課程2人（外国人0人）、健康増進科学分野の博士課程1人（外国人0人）、修士課程2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19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。

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3人、博士論文を指導したのは1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 BT, Nagao N, Kai I, Sato H. An eight-year follow-up national study of medical school and general hospital ethics committees in Japan. *BMC Medical Ethics* 2007; 8:8.
- (2) Amano Y, Sugiyama M, Lee JS, Kawakubo K, Mori K, Tang AC, Akabayashi A. Glycemic index-based nutrition education improves blood glucose control in Japanese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2007; 30(7):1874-1876.
- (3) Fujita T, Hayashi K, Kataoka K, Matsumura Y, Lee JS, Takagi H, Suzuki S, Mizunuma H, Aso T. Prevalence of disease and Statistical power of the Japanese Nurses'Health Study. *Industrial Health* 2007; 45:687-694.
- (4) Kawakubo K, Lee JS, Mori K. Relative contribution of walking steps to weight reduction in overweight women. *Movement & Health* 2007; paper CD No.20:1-5.
- (5) Kondo K, Lee JS, Kawakubo K, Mori K, Kataoka Y, Asami Y, Akabayashi A, Umezaki M, Yamauchi T, Takagi H, Shimomitsu T, Inoue S, Sunagawa H. Relationship between physical activity and neighborhood environment in two different rural areas in Japan. *Movement & Health* 2007; paper CD No.21:1-6.
- (6) Lee JS, Kawakubo K, Mori K, Akabayashi A. Effective cutoff values of waist circumference detecting the clustering of cardiovascular risk factors of metabolic syndrome in Japanese men and women. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007; 4(4):340-345.
- (7) Lee JS, Kawakubo K, Kondo K, Akabayashi A, Kataoka Y, Asami Y, Mori K, Umezaki M, Yamauchi T, Takagi H, Shimomitsu T, Inoue S, Sunagawa H. Neighborhood environment and leisure-time physical activity in residents of the Tokyo Metropolitan area. *Movement & Health* 2007; paper CD No.25:1-6.
- (8) Matsui K, Lie RK, Kita Y. Two Methods of Obtaining Informed Consent in a Genetic Epidemiological Study: Effects on Understanding. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 2007; 2(3):39-48.
- (9) Matsui K, Lie RK. Privacy shakes Japan's statistics on health & welfare. *Eubios Journal of Asian and International*

- Bioethics 2007; 17(2):41-49.
- (10) Matsushima T, Akabayashi A, Slingsby BT, Nishitateno K. Evaluation of program to celebrate seasonal events in Japanese hospice patients. *Palliative and Supportive Care* 2007; 5(3):251-254.
- (11) Nakade M, Lee JS, Kawakubo K, Amano Y, Mori K, Akabayashi A. Correlation between food intake change patterns and body weight loss in middle-aged women in Japan. *Obesity Research and Clinical Practice* 2007; 1(2):79-89.
- (12) Nakade M, Lee JS, Kondo K, Kawakubo K, Mori K, Akabayashi A. The effect of walking steps on body weight loss. *Movement & Health* 2007; paper CD No.32:1-6.
- (13) Slingsby BT, Plotnikoff GA, Mizuno T, Akabayashi A. Physician strategies for addressing patient adherence to prescribed psychotropic medications in Japan: a qualitative study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 32(3):241-245.
- (14) Takimoto Y, Maeda S, Slingsby BT, Harada K, Nagase T, Nagawa H, Nagai R, Akabayashi A. A template for informed consent forms in medical examination and treatment: an intervention study. *Medical Science Monitor* 2007; 13(8):PH15-8.
- (15) The J-MICC Study Group (Kenji Matsui is one of the contributing authors). The Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study (J-MICC Study) to Detect Gene-environment Interactions for Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2007; 8:317-23.
- (16) 伊吹 友秀, 児玉 聡. エンハンスメント概念の分析とその含意. *生命倫理* 2007; 17(1):47-55.
- (17) 児玉 聡. デッド・ドナー・ルールの倫理的検討. *生命倫理* 17(1):183-189.
- (18) 近藤 香奈恵, 李 廷秀, 川久保 清, 中出 麻紀子, 森 克美, 赤林 朗. メタボリックシンドロームの食事の多様性とバランスの実態 - その評価方法に関する研究 -. *肥満研究* 2007; 13(2):143-153.
- (19) 額賀 淑郎, 金一 裕之, 赤林 朗. 日本における生命倫理政策の歴史的展開 - 生命倫理委員会の合意形成 -. *生命倫理* 2007; 17(1):65-73.
- (20) 伊吹 友秀. ニューロエシックスと生命倫理. *実践哲学研究* 2007; 30:95-116.
- (21) 児玉 聡, 前田 正一, 金川 里佳. 厚労省『終末期医療に関するガイドライン (たたき台)』に対する提言 (論壇). *医療事故・紛争対応研究会誌* 2007; 1:6-8.

公衆衛生学／健康医療政策学

教授

小林廉毅

准教授

井上和男

講師

佐藤 元

助教

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。1995 (平成 7) 年には大学院重点化により、社会医学専攻公衆衛生学分野 (医学博士課程) となった。2007 (平成 19) 年には、東京大学における公衆衛生大学院 (専門職修士課程) 設置に伴って公共健康医学専攻健康医療政策学分野となり、元の社会医学専攻公衆衛生学分野も兼担し、現在に至っている。

教 育

1) 医学部医学科ほか：医学科における公衆衛生学の教育は M2 (第 4 学年)、M3 (第 5 学年)、M4 (第 6 学年) を対象に行われる。M2 冬学期の公衆衛生学系統講義では、当該分野の体系的理解と基礎的方法論の習得を目的とした講義を計 18 コマ行った。内容は、公衆衛生学総論、健康管理論、疫学、医療経済学、地域保健・へき地医療、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、医学科の研究室配属、フリークォータ

一、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。

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

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

研究

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

1) 健康政策・医療政策に関する研究：予防・医療全般における様々な問題を制度・政策論的及び医療経済学的な視点から分析している。具体的には、(1)医療保険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それに伴う医療の効率性、公平性の実証分析、(2)レセプト情報を活用した保健事業の評価や医療の質の評価、(3)わが国の医療従事者の将来需給や医師の地理的・診療科別分布に関する研究、(4)健康政策に関わる理念と時代的背景の分析、(5)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である。これらの研究を通じて、根拠に基づく健康医療政策形成のあり方を検討している。

2) 産業保健、労働者の健康管理に関する研究：具体的には、(1)職域健康管理に関連した疫学研究、(2)職業性ストレスの健康影響に関する研究、(3)予防サービスの医療経済評価などである。

3) その他、(1)中国における予防接種政策の研究、(2)アフガニスタンの母子保健対策などの研究を行っている。

出版物等

- (1) Inoue K, Matsumoto M, Sawada T: Evaluation of a medical school for rural doctors. *Journal of Rural Health* 23: 183-187, 2007.
- (2) Inoue K, Matsumoto M, Shono T, Toyokawa S, Moriki A: Increased intima media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 16: 14-20, 2007.
- (3) Inoue K, Matsumoto M, Kobayashi Y: The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predict type 2 diabetes in Japanese workers. *Diabetes Research and Clinical Practice* 77: 451-458, 2007.
- (4) Matsumoto M, Inoue K, Moriki A: Associations of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid atherosclerotic lesions with silent cerebral lesions. *Hypertension Research* 30: 767-773, 2007.
- (5) Matsumoto M, Inoue K: Predictors of institutionalization in elderly people living at home: the impact of incontinence and commode use in rural Japan. *Journal of Cross-cultural Gerontology* 22: 421-432, 2007.
- (6) Takayashiki A, Inoue K, Okayama M, Nakamura Y, Matsumoto M, Otaki J,

- Kajii E: Primary care education for undergraduates in Japan: Is it enough to increase student interest in and career preference for primary care? *Education for Primary Care* 19: 156-164, 2007.
- (7) Waza K, Inoue K, Matsumura S: Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: A pilot study. *The Japanese Society of Internal Medicine* 46: 1975-1978, 2007.
- (8) Maeno T, Inoue K, Yamada K, Sato H: Indicators of a major depressive episode in primary care patients with a chief complaint of headache. *Headache* 47(9): 1303-1310, 2007.
- (9) You X, Kobayashi Y, Yang J, Zhu X, Liang X: Qualitative study of knowledge and behaviours related to tetanus toxoid immunization among women of childbearing age in rural China. *Public Health* 121: 227-230, 2007.
- (10) Sugiyama T, Xie D, Graham-Maar RC, Inoue K, Kobayashi Y, Stettler N: Dietary and lifestyle factors associated with blood pressure among U.S. adolescents. *Journal of Adolescent Health* 40: 166-172, 2007.
- (11) Akabayashi A, Slingsby BT, Nagao N, Kai I, Sato H: An eight-year follow-up national study of medical school and general hospital ethics committees in Japan. *BMC Medical Ethics* 8: 1-8, 2007.
- (12) Miyaji K, Kohira S, Nakajima K, Sato H, Ohara K, Yoshiyama H: Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion using low priming volume extracorporeal circulation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 134: 284-289, 2007.
- (13) Inoue M, Toyokawa S, Miyoshi Y, Miyano Y, Suzuki T, Suyama Y, Inoue K, Kobayashi Y: Degree of agreement between weight perception and body mass index of Japanese workers: MY Health Up Study. *Journal Occupational Health* 49: 376-381, 2007.
- (14) 豊川智之, 兼任千恵, 井上和男, 小林廉毅: 医学部・医科大学設立後の医師供給の変化に関する検討. *厚生*の指標, 54 (13):1-6, 2007.
- (15) 富尾淳, 佐藤元: SARSの空気感染とは: 航空機感染の教訓. *プレホスピタル・ケア*, 20: 9-15, 2007.
- (16) 大山高令, 豊川智之, 小林廉毅: 東京23区における在宅医療への医師の取り組みに関連する要因. *病院管理*, 44(3):89-97, 2007.
- (17) 小林廉毅: 公衆衛生領域の医療経済データと個人情報保護. *学術の動向*, 12(12): 54-58, 2007.

医療情報経済学／医療情報システム学

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举すると、医療情報システム、次世代電子カルテ、医療情報ネットワーク、バーチャル医療情報環境、医学概念のコンピュータ表現と標準化、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、現在は山本隆一准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准教授1名、美代賢吾講師1名、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准教授（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准教授が当教室の兼任教員として大学院教育を担当している。

医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、公共健康医学専攻医療情報システム学を担当している。さらに健康科学・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2007年度：医博課程6名、健康科学看護学博士後期課程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19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、助教：山口泉、井出博生、康永秀生、田中勝弥、星本弘之、プロジェクト特任教員（助教）：荒牧英治、今井健、佐藤恵、野口貴史、篠原信夫、新田見有紀（非常勤）、松谷司郎、渡部晃久（非常勤）

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) 医療情報システムのための医療知識基盤デー

データベース開発研究（厚生労働省受託事業、2007-2009）

医療情報の電子的管理と流通が今後の医療や医学の情報基盤として期待されており、電子カルテや健診・医療データの生涯にわたる管理と活用が検討されている。これにともない、医療の場では膨大な電子化テキストが蓄積されることが予想され、新たな医学的知見の発見、日常診療での類似症例の検索、医療事故防止支援など多彩な活用が望まれている。そこで本研究開発事業では、臨床医学分野での多様な用語ラベルと意味同士の関係をコンピュータが自動的にたどり、医学的意味を処理できる基盤となる知識データベース（オントロジー）を構築するもので、3年事業で大阪大学、千葉大学などと共同で実施している。

4) 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的设计開発を行い、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。

これらの研究テーマに加えて、社会活動として、厚生労働省の各種医療情報政策に関する検討会等（社会保障カードのあり方検討会、特定健診・保健指導プログラム検討会、医療情報標準化会議、ICD 専門委員会）、内閣府の IT 評価専門調査会、日本医学会用語管理委員会、社会保険診療報酬支払基金標準傷病名マスター検討委員会、国際標準化機構 ISO/TC215（医療情報標準化委員会）などで複数のスタッフが重要な役割を果たしている。

出版物等

- (1) Yuki Sumita, Mami Takata, Keiju Ishitsuka, Yasuyuki Tominaga and Kazuhiko OHE: Building a reference functional model for EHR systems *International Journal of Medical Informatics*, 76(5), 688-700, 2007
- (2) Hideo Yasunaga, Hiroo Ide, Tomoaki Imamura, Kazuhiko Ohe: Price Disparity of Percutaneous Coronary Intervention Devices in Japan and the United States in 2006. *Circulation Journal*, 71, 1128-1130, 2007
- (3) Hideo Yasunaga, Hiroo Ide, Tomoaki Imamura: Current disparities in the prices of medical materials between Japan and the United States: further investigation of cardiovascular medical devices. *The American Journal of Cardiology*, 49(2), 77-81, 2007
- (4) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Accuracy of Economic Studies on Surgical Site Infection. *Journal of Hospital Infection*, 65(2), 102-107, 2007
- (5) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Women's Anxieties Caused by False Positives in Mammography Screening: A Contingent Valuation Survey. *Breast Cancer Research and Treatment*, 101(1), 59-64, 2007
- (6) Hideo Yasunaga: Risk of authoritarianism: fibrinogen-transmitted hepatitis C in Japan, *Lancet* 2007 Dec15; 370(9604), 2063-2077
- (7) H. Ide, H. Yasunaga, T. Imamura, K. Ohe: Price differences between Japan and the US for medical materials and how to reduce them. *Health Policy*, 82(1), 71-77, 2007
- (8) Eiji Aramaki: Natural Language Processing and Recent Japanese Art Studies, *Inaugural Workshop on Computational Japanese Studies*, 2007
- (9) Eiji Aramaki, Takeshi Imai, Masayuki Kajino Kengo Miyo, Kazuhiko Ohe: A Statistical Selector of the Best among Multiple ICD-coding Methods, *MedInfo*,

- 2007
- (10) Eiji Aramaki, Takeshi Imai, Kengo Miyo, Kazuhiko Ohe: UTH: Semantic Relation Classification using Physical Sizes, the Association for Computational Linguistics (ACL2007) Workshop on Semantic Evaluations (SemEval 2007), pp.464-467, 2007
- (11) Eiji Aramaki, Takeshi Imai, Kengo Miyo, Kazuhiko Ohe: Support Vector Machine Based Orthographic Disambiguation, The Conference on Theoretical and Methodological Issues in Machine Translation (TMI2007), 2007
- (12) Takeshi Imai, Eiji Aramaki, Masayuki Kajino, Kengo Miyo, Yuzo Onogi, Kazuhiko Ohe: Finding Malignant Findings from Radiological Reports using Medical Attributes and Syntactic Information, Proceedings of MEDINFO 2007, pp. 540-544.
- (13) Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Tajima B, Uenotsuchi T, Shibata S, Furue M. Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. *Environ Toxicol.* 22(2):124-31, 2007
- (14) Miyo K., Nittami SY, Kitagawa Y, Ohe K. : Development of Case-based Medication Alerting and Recommender System; A New Approach to Prevention for Medication Error. Proceedings of MEDINFO 2007, 2007.
- (15) Hiroyuki Hoshimoto, Yuki S.Nittami, Yukinori Konishi, Masaharu Ohbayashi, Ei Murakami, Takeshi Kubodera, Hiroki Watanabe, Izumi Yamaguchi, Katsuya Tanaka, Kengo Miyo, Ryuichi Yamamoto, Kazuhiko Ohe: Development of a Nationwide Standard Electronic Health-Document-Exchange based on HL7CDA-Rel.2 in the New National Health-Checkup-Program for Preventing Metabolic Syndrome in Japan ,International HL7 Interoperability Conference, 2007.
- (16) H Hoshimoto, Y S. Nittami, Y Konishi, M Ohbayashi, E Murakami, T Kubodera, H Watanabe, I Yamaguchi, K Tanaka, K Miyo, R Yamamoto, K Ohe: Nationwide Standard Electronic Health-Document-Exchange based on HL7CDA-Rel.2 in the New National Health-Checkup-Program for Preventing Metabolic Syndrome in Japan ,Proceedings of MEDINFO 2007, 2007.
- (17) 美代賢吾、大江和彦、五十嵐徹也、齋藤英明: 病棟への物品供給を患者単位でおこなう処置オーダーシステムの開発と評価. 病院管理, (211) -17 (221) -27, 2007
- (18) 勝村裕一、康永秀生、今村知明、小山博史、大江和彦: 医療安全に関する経済分析研究の質評価. 日本公衛誌, 54(7), 447-453, 2007

臨床情報工学

教授

小山博史

ホームページ <http://cbie-cancerprev.cie.m.u-tokyo.ac.jp:8090/Plone1>

沿革と組織の概要

情報工学とは、計算機のハードウェアやソフトウェア、情報処理などの分野に大きな比重を置き、客観的な形で存在する情報を対象とし、その伝達、記憶、処理、入出力などに関する方法を考案し、その装置やシステムを構築する技術を作ることによって重点が置かれ、国内では情報科学とほぼ同義に使われている。

医学への計算機（コンピュータ）の応用の歴史を紐解くと、1950年代に科学者や技術者の計算を支援する装置として登場し、1960年代には統計や会計処理などの計算に用いられている。1980年代になるとパーソナルコンピュータが登場し、コンピュータが個人の一般的な知的作業に利用される一方、大学病院などの大規模病院基幹部門の業務の情報システム化が急速に行われた。

Information Engineering（情報工学）という言葉は、1981年 Martin J. と Finkelstein C. により最初に提唱され、組織での情報処理技術を効率的かつ効果的に行うための計画、分析、設計、実装などから構成される一連の情報システム化の方法論とされている。

1990年代に入ると、表現、設計、科学的発見などのヒトの思考への支援ツールとして利用されている。同時に、組織の中の情報流通のみならず組織間や社会全体での情報流通がインターネットを介して国際的にも容易となり、高度情報化社会や第四次産業革命とまで称されるまでにな

る。国内の大学の中に情報学関連の講座が登場し始める。

21世紀に入り、ヒトゲノム情報の解読に代表されるバイオインフォマティクスの登場や病院業務支援や地域医療連携をはじめとした多くの医療分野の情報化のみならず、診療ガイドラインの電子化や知識処理技術を駆使した診療ナビゲーション機能の実用化など医学・医療分野における知識マネジメントへの応用も始まり、医学及びその関連分野におけるほとんどの情報処理はコンピュータ無くしては成り立たなくなっている。つまり、医学研究、診療、保健など医学・医療のどの分野をとってもその発展には情報工学への基本的理解が必須不可欠のものとなっている。

このような時代背景の中、臨床情報工学(Clinical Information Engineering)教室は、平成14年度から始まった文部科学省科学技術振興調整費新興分野人材養成プログラムの一つであるクリニカルバイオインフォマティクス研究ユニットの中の臨床情報工学部門を前身として、平成19年4月国内で初めて公共健康医学専攻医療科学講座の中の一分野として設置され、約1年半が過ぎ現在に至っている。

教育

最先端の情報工学技術の医学・医療分野への応用に関する医学工学双方の知識と技術を有する

国際レベルの人材の育成を行うことを目指している。そのため、医学・医療分野の臨床における情報工学技術の設計・開発・評価と情報化プロジェクトマネジメントに関する教育を担当している。

本務を当教室に置く教育スタッフは現在教授1名だけである。しかし、国立がんセンターや他大学（工学系教室も含めて）から世界的にも著名な非常勤講師及び客員研究員を招聘し、その重責を果たせるよう努めている。

(1) 大学院医学系研究科

公共健康医学専攻では、公共保健・医療分野への情報工学技術の応用（Public Health Informatics）に関する講義と実習を担当し、情報工学技術を応用したソリューションの提案とその情報化プロジェクトのマネジメントに関する実践的知識と技術の習得を目標としている。

また、社会医学専攻医療情報経済学分野を兼任し、医学博士課程（4年制）を受け持ち、医学・医療分野の意思決定におけるデータマイニングやVirtual Reality技術の応用と評価法の修得を目標とした大学院セミナーや研究発表会を実施している。

医科学修士専攻の学生も受け入れており、当教室では医学博士、公衆衛生学修士、医科学修士の学位取得が可能である。

(2) 医学部医学科

社会医学専攻医療情報経済学分野の兼任により医学部医学科の講義も一部担当している。

設置されて間もなく教育実績は未だ少ない。平成19年度修士卒業生は2名であり、その研究内容は、大腸がん検診に関するanalytic hierarchy processを用いた意思決定因子解析や病院における予約枠管理による外来診療待ち時間の短縮効果の評価であり、前者はBMC Health Serv Resにアクセプトされ、後者は関連する学会で優秀論

文賞を受賞した。国内外の研究生（国外：インドネシア、中国）への教育も積極的に行っている。

研究

医学への情報工学の応用について社会的価値が高く、国際レベルの研究開発を目指し、以下の四項目を中心に進めている。

(1) Medical Decision Making に関する研究：

初期診療ガイドラインの電子的利活用を行う上で現在インターネットに公開されている診療ガイドラインと診療マニュアルの知識構造の特徴を明らかにすることを目指している。これを基に、「腹痛」の診断に関する初期診療ガイドライン知識の電子的利活用を促進するための基礎調査を行い、推論部分のコード化に関する検討を行った。

#厚生労働科学研究費補助金：医療安全・医療技術評価総合研究事業 「エビデンスに基づく初期診療ガイドラインの作成に関する研究」（平成19年度～）

大腸がん検診に関する analytic hierarchy process を用いた意思決定因子解析を行い日本における消費者の大腸がん検診に関する選好特性を明らかにした。

また、データマイニング技術を用いた職場の健康診断における個人基準範囲の算出方法についての検討を行った。

(2) Data Mining & Knowledge Discovery from Databases に関する研究：

日本語で記載されている大腸がんに関する診療ガイドラインを基にした質問文の生成とそのデータベース化に必要な index 項目の自動抽出法に関する検討を行った。また、抽出アルゴリズムにより医学専門用語の抽出頻度に差があることを明らかにした。また、インターネット上に公開されている複数の診療ガイドラインデータベースを仮想的に統合して検索可能な統合データ

ベースを試作した。

厚生労働科学研究費補助金：第3次対がん総合戦略事業 「患者・家族・国民に役立つ情報提供のためのがん情報データベースや医療機関データベースの構築に関する研究」

(平成19年度～)

(3) Computer Graphics & Virtual reality for Medical science に関する研究：

脳幹部の微小解剖に関する高精細のコンピュータグラフィックスモデルの作成に関する検討を行った。さらに、脳神経外科学教室と共同で本モデルを用いた3D Interactive Visualization手法による手術前診断精度の向上や手術への有用性の検討を行った。特に顔面痙攣や三叉神経痛に対する神経血管減圧術の術前の手術計画への本手法の臨床応用に関する有用性についての検討を行っている。

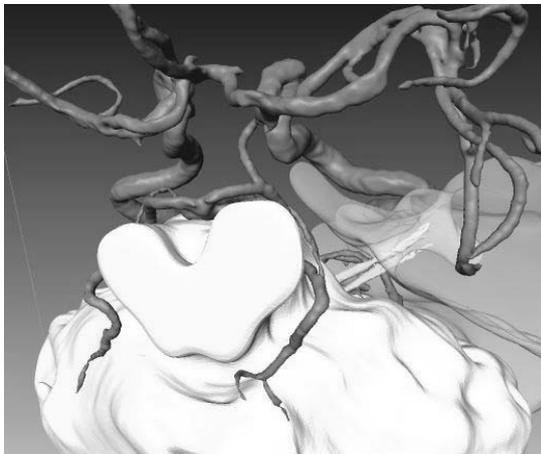


図. 小脳橋角部の微細解剖構造物に関する高精細コンピュータグラフィックスモデル。

(4) Public Health Informatics に関する研究：

医学医療への情報工学技術の応用は盛んに行われているにもかかわらず、Public Health 分野への応用は比較的遅れているといわれている。その検証のため、現在米国の Centers for Disease Control and Prevention: CDC (疾病管理・予防

センター) を中心に進められている Public Health Informatics の現状について調査を行い、情報工学の適応分野と課題を分析し、国内の当該分野における情報化の現状とその課題についての国際比較研究を行っている。

出版物等

- (1) Imamura T, Matsumoto S, Kanagawa Y, Tajima B, Matsuya S, Furue M, Oyama H. A technique for identifying three diagnostic findings using association analysis. *Med Biol Eng Comput.* 2007; 45(1): 51-59.
- (2) 勝村裕一, 康永秀生, 今村知明, 小山博史, 大江和彦. 医療安全に関する経済分析研究の質評価. *日本公衆衛生* 2007; 54(7): 447-453.
- (3) 渡辺賢一, 中野るりこ, 井上幹雄, 文娟, 国崎恵, 水戸沙耶佳, 馬梅蕾, プニヤコッテイ T, V・ナラシマン G, スレシュ P.S・パラス P, ワヘッド M ファデア KA, リヤド A. E, ベナム H, 中山賀代子, 平山匡男, 小林隆 2, 小山博史, 中村雅彦, 小田勇司. 耐糖能異常における桑葉の効果 - 基礎と臨床からのアプローチ - . *新潟医学会雑誌* 2007; 121(4): 191-200.
- (4) 濱齊, 渡辺賢一, 井上幹雄, 中野るりこ, 文娟, 国崎恵, 水戸沙耶佳, 馬梅蕾, プニヤコッテイ T.V, ナラシマン G., スレシュ PoS., パラス P, ワヘッド M.I., ファデア K.A., リヤド A.E., ベナム H., 平山匡男, 小林隆司, 小山博史, 神田光雄, 山口賢一. GABA 含有飲料水と血圧について. *新潟医学会雑誌* 2007;121(9): 528-529.
- (5) 小山博史. 電子的診療ガイドラインとは? Q&A でわかる肥満と糖尿病 2007; 6(3): 520-522.
- (6) 小山博史. 医療情報の IT 化と医療情報学 電子カルテとどう付き合うか 医療の IT 化のあゆみ. *医学のあゆみ* 2007; 221(4): 327-334.
- (7) 康永秀生, 勝村 裕一, 井出 博生, 今村知明. 医師の属性と仕事満足度の関連についての分析. *病院* 2007; 66: 580-582.

-
- (8) 小山博史. 【臨床研究・大規模研究の進め方】
情報工学を用いた臨床研究. 呼吸と循環
2007; 55(3): 301-309.
 - (9) 小林隆司, 松谷司郎, 磨田百合子, 笹川力, 小
山博史: 個人基準範囲の算出方法についての
検討. 第 80 回日本産業衛生学会,
2007.4.25-27.
 - (10) 勝村裕一, 康永秀生, 今村知明, 小山博史,
大江和彦. 医療サービスの選好分析のため
の analytic hierarchy process(AHP)モデル
の提案. 医療情報学連合大会論文集 2007;
1193-1194.
 - (11) 勝村裕一, 康永秀生, 今村知明, 小山博史,
大江和彦. 大腸がん検診に関する analytic
hierarchy process を用いた意思決定因子
解析. 医療情報学連合大会論文集 2007;
891-892.
 - (12) 姜峰, 小野木雄三, 大江和彦, 小山博史.
予約枠管理による外来診療待ち時間の短縮
効果. 医療情報学連合大会論文集 2007;
1245-1248. (優秀論文賞)

法医学／法医学・医事法学

教授

吉田謙一

講師

原田一樹

助教

新谷 香

助手

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。六代教授石山昊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、事故、身体拘束による心理ストレスが心臓性突然死を引き起こすメカニズム、虚血性心疾患(虚血心筋細胞死)の分子病態に加えて、異状死や診療関連死の死因調査制度に関しても、先進的な研究を行っている。

現在、教室の構成員は教授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)6、研究生1、非常勤職員3である。国にとって、法医の人材難が緊喫の課題である。臨床経験は、法医学実務に活かせるので、研修後の医師、臨床からの転向者を歓迎する。また、生化学、病理学から法医学に転向して成功した例は少なくない。

生理学者、分子生物学者にも、研究テーマと環境を提供しつつ、実務家となる途を提供できる。今年、医師の入局問い合わせが多く、今後、教室の活況が期待される。力を尽くして、多数の大学院生を一人前の法医に育てられる指導体制を確立したい。

1999 年以降、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、池谷博が京都府立医大教授となり、活躍している。

実務

法医学教室では年間約 80~100 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 10786 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、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

医学科学生の卒前教育では、M1・2 のフリークォーター、M2 の講義、M3 のクリニカルワークショ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 のクリニカルワークショップでは、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。2008 年度、基礎医学研究者を目指す人材確保のため、教養学部で開講した講義にも、「心臓突然死のなぞを追って」のタイトルで出講している。

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。心筋の収縮帯は、心臓性突然死によく認められる。しかし、収縮帯が生成・拡大する機序には不明の点が少なくない。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 の変化と収縮帯という心筋病変の進展との関連を見出し、研究が急展開している。これまで、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、評価に関する研究など医事法的研究

を行ってきた。また、医療紛争の当事者に対する意識調査を行なったところ、司法解剖の結果の開示の遅れや不十分さが紛争の要因となることがわかり、法医学会総会で発表したところ、その内容が朝日新聞に掲載された。現在、異状死、及び診療関連死の死因調査制度が話題となっているところ、当教室の研究が制度設計に貢献することが期待される。

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。M2の瀬尾拓史君の製作した3DCG画像による補助鑑定画像が、テレビや新聞で報道され、反響を呼んだ。また、実際の鑑定書や模擬裁判にも使用され、その有効性が認識された。模擬裁判に資料された画像は、関係者に配布される資料に引用されている。

出版物等

- (1) Ohno H, Uemura K, Shintani-Ishida K, Nakamura M, Inomata M, Yoshida K. Ischemia promotes calpain-mediated degradation of p120-catenin in SH-SY5Y cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353(3):547-52.
- (2) Saka K, Uemura K, Shintani-Ishida K, Yoshida K. Acetic acid improves the sensitivity of theophylline analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;846(1-2):240-4.
- (3) Shintani-Ishida K, Uemura K, Yoshida KI. Hemichannels in cardiomyocytes open transiently during ischemia and contribute to reperfusion injury following brief ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007, H1714-H1720.
- (4) Masami Uji, Ken-ichi Yoshida, Kaori Shintani-Ishida, Keiko Morimoto Sex difference in norepinephrine surge in response to psychological stress through nitric oxide in rats *Life Sciences* 2007; 80(9):860-6.
- (5) 伊藤貴子, 中島和江, ルエラ松永, 木内貴弘, 吉田謙一. 英国の国立患者安全機構と世界初国家医療事故報告制度. *日本医事新報* 2007; 4331:76-80.
- (6) 伊藤貴子, 池田典昭. 総説 医療行為関連死の司法解剖例にみる現状. *福岡医学雑誌* 2007; 98:245-252.
- (7) 伊藤貴子, 信友浩一, 吉田謙一. 事故報告書から捉える医療事故調査の現状とあり方. *安全医学* 2007; 4:30-38
- (8) 吉田謙一. 「診療行為に関連する調査分析モデル事業」の現状と今後—法医及び東京地域代表の立場から—. *日本外科学会雑誌* 2007; 108:37-40.
- (9) 吉田謙一著. 「事例に学ぶ法医学・医事法」有斐閣 (401頁), 2007.

薬剤疫学

客員准教授

久保田 潔

寄付講座教員

西村敬史、佐藤嗣道、大場延浩

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/pe/>

沿革と組織の概要

平成 19 年 4 月 1 日現在の構成員は、客員准教授 1 (久保田潔)、寄付講座教員 3 (西村敬史、佐藤嗣道、大場延浩)、教務補佐員 2、事務補佐員 2、技術補佐員 2 である。

本講座は、平成 5 年 (1993 年) 4 月に寄付講座として設立され、その後 5 回にわたって延長され、現在 (2008 年)、平成 20~22 年度の第 6 期目の初年度を迎えている。

薬剤疫学は、1980 年代に始まった新しい分野であり、本講座の第 1 期 3 年目の平成 7 年 (1995 年) 7 月には本講座の楠正前教授が中心となり日本薬剤疫学研究会 (現日本薬剤疫学会) が発足した。

本講座の第 2 期の平成 8 年からは、市販後医薬品の英国における一調査法である PEM (Prescription-Event Monitoring) をわが国で試行するため、厚生科学研究として新 2 つのパイロットスタディを実施した。本講座の第 3 期 3 年目である平成 13 年には、当講座が中心となり非営利特定活動法人 (NPO) 「日本医薬品安全性研究ユニット (DSRU Japan)」を大学外に設立した。同ユニットでは上記 PEM のパイロット研究をはじめ、2002 年からは NSAIDs と上部消化管出血に関するケース・コントロール研究などの企業からの委託あるいは学会主導研究の研究事務局としての役割を果たしてきた。

また、東京大学附属病院の Hospital Information System (HIS) に蓄積されたデータを使ったカルシウム拮抗薬と心筋梗塞の関係に関するネステッド・ケース・コントロール研究 (結果は *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2002 に掲載された)、早期糖尿病の管理におけるグリコヘモグロビン (HbA1c) のもつ意義を「糖尿病治療薬の新規使用開始」をアウトカムとして生存時間解析の方法で解析する研究 (結果は *Translational Research*, 2007 に掲載された)、糖尿病合併高血圧に対する降圧薬使用に関する他大学と共同の実態調査 (結果は *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2008 に掲載された) などを実施してきた。

さらに、わが国の薬剤疫学研究としては初めての上記一般住民コントロールを用いたケース・コントロール研究 (2002 年) や現在日本薬剤疫学会が日本病院薬剤師会学術委員会と共同で実施しているスタチン系薬剤の安全性に関する研究で用いられているケース・コホート研究など日本に適した薬剤疫学方法論の提唱と試行にも力を注いでいる。

教育

本講座は本学医学部、薬学部、健康科学・看護学科における薬剤疫学の講義など大学内の教育

を関連講座との協力の下に実施してきた。また、ICH E2E ガイドラインに沿った薬剤疫学の研究方法による調査のデザインや実施に必要な人材養成を目指して、企業の担当者・薬学部教育者などを対象とする日本科学技術連盟（日科技連）が主催する「薬剤疫学セミナー」の運営に本講座は中心的な役割を果たしている。2006年（平成18年）に初年度のセミナーを実施し、現在第3年目のコースを実施中である。

研究

現在、本講座は日本薬剤疫学会と日本病院薬剤師会学術委員会による共同プロジェクトとして開始された、スタチン系抗脂血症治療薬と筋・肝・腎の有害事象に関するケース・コホート研究の牽引役として、同研究を支えている。

また、2007年から悪性中皮腫患者の間質性肺炎と生存に関する研究を実施している。本研究は、近年登場した悪性中皮腫に有効性の確立された化学療法剤の登場に伴い懸念されるわが国固有の安全性上の問題の究明のために実施している。わが国では肺がんをはじめとする種々の悪性腫瘍治療に伴い、欧米などに比べて10倍以上の発生割合をもって発生する間質性肺炎が発生することがしばしば問題となっている。本研究は西日本の約30の病院の協力をえて、過去10年間の症例を調査し、その背景発現率を求め、また生存に影響する因子についての知見をえようとするものである。現在、データ収集を終了し、その解析の段階にあり、本年度中に学術雑誌への投稿を予定している。

薬の安全性に関する自発報告制度によって収集される膨大なデータを「データマイニング」の手法で解析する試みが1990年代後半から欧米やWHOのUppsala Monitoring Centreで進んでおり、日本でも厚生労働省が「データマイニング」の方法を平成20年度からその業務にとりいれる

ことが計画されている。本講座では、自発報告以外の市販後の安全性調査としてわが国固有の制度として定着してきた使用成績調査（新薬市販後の数千人を対象に有害事象・副作用の発生割合を求める調査）の結果を自発報告に関するデータマイニングで活用するための方法論を研究中である。

現在、わが国ではレセプトの電子化の実現を通して2011年度までに大規模なデータベースの構築が進められている（ナショナルデータベース構想）。わが国のレセプトデータを使った研究をいかに実施すべきかを検討するために、本講座では、数十万人分のレセプトをデータベース化している日本医療データセンター（Japan Medical Data Center）のデータを使った試行的研究を開始した。

出版物等

- (1) Kubota K, Koyama H. Pharmacovigilance and Risk Management in Japan. In Mann RD, Anedrew E eds. Pharmacovigilance 2nd ed. John Wiley & Sons, Chichester, 2007; 387-394.
- (2) Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. HbA1c predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. Translational Research, 2007(149),196-204.
- (3) 久保田潔, 佐藤嗣道, 大場延浩, 折井孝男. 市販後薬剤の有効性・安全性評価に関する薬剤疫学研究. 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合評価研究事業 国際的動向を踏まえた医薬品の新たな有効性及び安全性評価などに関する研究 平成18年度総括研究報告書分担任研究報告書（主任研究者 上田慶二）. 2007年, pp95-98.
- (4) 久保田潔, 木内貴弘, 服部豊, 佐藤嗣道, 渡邊ひかる. 厚生労働科学研究費補助金 医薬

- 品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究. 平成18年度総括研究報告書 (主任研究者 久保田潔) 2007年, pp1-84
- (5) 久保田潔. 血清脂質管理値達成によるイベント発症予防に関するデータの解析方法の研究. ー粗発生率を用いた予備解析結果と共変量の扱い方に関する考察ー厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等総合研究事業 分担研究報告書 (主任研究者 井口昭久) 2007年, pp91-101.
- (6) 久保田潔 薬剤性肺疾患：診断と治療の進歩
I.疫学 2.薬剤疫学とは 日本内科学会雑誌 2007(96),p9-16.
- (7) 久保田潔 医薬品情報と薬剤疫学 観察研究のエビデンスレベルとは？ 医薬品情報学 2007 (9). p173-177.
- (8) 西村敬史, 心房細動の除細動における経食道心エコー検査と抗凝固療法の意義. 心エコー Journal of Clinical Echocardiography. 2007;6:1345.
- (9) 西村敬史, 心房細動のリズムコントロールにおける心室性不整脈. 医薬品副作用学ー薬剤の安全使用アップデートー 日本臨床 65 巻増刊号 2007;430 - 435.
- (10) 西村敬史, ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation – Executive Summary. AHA Guideline Series. 2007;39:2-65. (翻訳監修)

漢方生体防御機能学（ツムラ）

客員准教授

岡部哲郎

寄付講座教員

諭 静

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

沿革と組織の概要

本寄付講座は、生体防御機能学という観点から漢方医学の有効性、適応と限界を科学的に明らかにすることを目的として、平成8年7月16日に旧物療内科を協力講座として設置されました。平成11年7月16日に老年病科も協力講座に加わり、更に3年間更新されました。この間にアレルギー疾患、自己免疫性疾患、加齢に伴う異常に対する漢方薬の作用を基礎的・臨床的に研究して来ました。協力講座の全面的支援の下で、漢方薬の臨床薬理的研究から疾患モデル動物を使った研究、さらに作用機序の解明まで幅広い研究がなされて一定の成果を上げてきました。また、欧米で最近注目を集めている代替医療も含めた伝統医学全般に関する基本的知識を学生に選択科目として教育してきました。平成14年7月16日に更に3年間更新されました。平成16年からはコアカリキュラムとして東洋医学・代替医療が系統講義に組み込まれ本講座が講義を担当しております。また卒業教育として漢方セミナーを定期的で開催し、教育活動を強化しております。またMINKS放映で全国の医科大学を対象に漢方セミナーを行ってきました。なお本講座は生体防御機能学という観点から漢方医学の研究・教育・臨床研究を科学的に行う目的で設置されたものでありますが、内容をよりの確に講座の名称に表現すること

が必要であるという観点から、第四期、平成17年7月16日には本寄付講座の名称を当初の生体防御機能学講座から漢方生体防御機能学講座に改称し遺伝病の漢方薬による non-genetic therapy を開始しました。

漢方医学は西洋医学と異なる病態認識に基づいており、世界に通用する医学として東西医学を融合するには、単に漢方薬の西洋医学的解釈を目的とした薬理学的研究では不十分であり、この伝統医学独自の病態生理学を科学の言語に翻訳できる本格的な研究が益々必要とされております。それには化学的分析とともに生物物理学的研究が特に必要とされます。そのため第四期には「東洋の生命科学としての漢方医学」（全学自由ゼミナール）として疾患の科学研究情報の収集とその漢方医学的分析・統合作業を開始しました。また高齢者医療がますます重要となっておりますが、漢方医学では加齢という心身の経時的変化を疾患発症の基本的生理として詳細に分析しており、加齢の制御は漢方医学では養生学として確立されております。特にホルモン補充療法は漢方治療と共通する概念であり、東西医学融合による加齢制御の本格的な研究は益々重要な研究となっております。それには漢方医学を本格的に研究する若手医師・研究者を育てることも急務であります。現在本講座では大学院生の教育及び基礎研究とと

もに臨床研究活動、特に東西医学の融合による臨床治療学の開発と老化の制御の検討、外来診療、教育活動を行っています。

診 療

漢方生体防御機能学講座に所属する医師は、総合内科の中で、主として漢方薬を中心として診療（漢方外来）を行っている。大学院生、医学生を対象に外来見学と実習も行っている。さらに学外の漢方外来と共同研究を行っている。共同研究が可能な関連医療機関を全国より集め、東大病院及び、関連医療機関における東洋医学の診療レベルの向上と充実をはかり、漢方生体防御機能講座を中核拠点として臨床研究のネットワークを構築している（東京大学統合伝統医学研究会）。

教 育

東京大学医学部では、かつて「治療学」（板倉武担当）の中で、漢方と鍼灸の系統講義が昭和 30 年代頃まで行われていた。日本東洋学会の理事、重鎮に東大関係者が多いのはこの影響である。漢方生体防御機能学講座は寄付講座であるが、この伝統を復活させ医学部の中における漢方医学教育の典型を創ることを目指し、活動を行ってきた。

平成 13 年 3 月に医学部教育におけるコアカリキュラムが発表され、その中に和漢薬の知識を学ぶことが入れられた。東京大学においても、平成 14 年度から実施することを求められているが、生体防御機能学は既に十分にこの任にあたる事が可能な実績を持っている。

学部教育としては平成 16 年より医学部の系統講義として東洋医学・代替医療を担当している。平成 18 年より全学自由ゼミナール（東洋の生命科学としての漢方医学）を担当している。平成 19 年には基礎統合講義（漢方）4 単位が行われた。また MINKS 放映による東洋医学の講義を全国の国立大学医学部、医科大学対象に行っている。

西洋医学と東洋医学の両者に優れた技能を有する若手医師の育成を目標としている。また国際教育研究活動として世界 40 ヶ国の学生に漢方の基本的原理の講義と実習を東大生と一緒に国際的実験授業を行った（Harvard Project for Asian and International Relations 「HPAIR」 Tokyo Conference 医療分科会 講義）。

大学院教育としては、アレルギー・リウマチ学講座、老年病学講座と協力して cell biology, molecular biology, biophysics を中心とした研究の基礎的教育を行っている。また卒後臨床教育として、東京大学附属病院総合研修センターと協力しての医師に対する漢方医学セミナーを実施している。また、漢方症例検討会による漢方医学の臨床教育も行っている。また、学内における当講座以外での漢方医学の研究にも協力している。

研 究

研究に関しては今までのモデル動物を使用した生化学的、薬理学的研究に加え生物物理学的方法も導入して、国際的にも漢方医学を西洋科学に翻訳できる本格的な研究を行っている。まず漢方医学の基本的病態生理（証）の科学研究を生物物理学の観点から立ち上げた。第四期の成果として、漢方薬の有効成分が性ホルモン様作用を持つ事が証明された。内因性ホルモンと異なりその作用機序は non-genomic action が主体であることも判明した。更年期障害にしばしば漢方薬が用いられるが、このことは更年期のホルモン補充療法の代替治療として漢方治療の可能性を示唆した。また、最近欧米で盛んに議論されている抗老化ホルモン補充療法の代替治療としての漢方療法の可能性も示唆した。今後、漢方薬による副作用のないホルモン補充抗老化療法の開発を行う。第四期のもう一つの成果として、神経変性疾患の治療分野で脊髄小脳変性症の治療研究が新たに展開した。漢方薬による治療の成果がでており、遺伝性

脊髄小脳変性症タイプ6の漢方薬による治療法が開発されつつあり、今後の重要な研究課題である。遺伝性脊髄小脳変性症に対する漢方療法については遺伝子異常に対する漢方薬の作用機序の分析を行い、種々の遺伝性疾患の漢方による non-genetic therapy を開発する。

また漢方治療は本来再生医療を包含しており、抗老化治療等を再生医療の観点からその作用機序を解明していく。我々は、骨関節疾患における再生治療に成功しており、この分野での漢方治療の有効性を検証する。また、心身一如の漢方医学の基本概念を心身医学による分析と神経内分泌学的視点による統合的研究により検討し、漢方薬の有効性の機序を科学的に解明する。以上、臨床研究としては治療法が存在しない遺伝性疾患や神経変性疾患、痴呆、骨粗鬆症、肺気腫などの加齢に伴う疾患を対象に本格的に漢方治療が進行中であり、その有効性を検証している。

出版物等

- (1) Yu, J., Eto, M., Akishita, M., Kaneko, A., Ouchi, Y. and Okabe, T. Signaling pathway of nitric oxide production by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: A possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353:764-9.
- (2) Okabe, T., Fujisawa, M., Sekiya, T., Ichikawa, Y., and Goto, J. Successful treatment of spinocerebellar ataxia 6 with medicinal herbs. *Geriatr Gerontol Int.* 2007:195-7.
- (3) Okabe, T. Differential diagnosis of arterial hypertension by systems review and treatment with medicinal herbs: A preliminary report. *International Medical Journal (IMJ).* 2007; 7:113-6.
- (4) Okabe, T. Differential diagnosis of bronchial asthma by systems review and induction of symptom-free remission with

medicinal herbs: An alternative therapeutic approach. *International Medical Journal (IMJ).* 2007;14; 117-21.

- (5) Okabe T. Remission induction by systems therapy with medicinal herbs of inhaled steroid resistant asthma. *International Medical Journal (IMJ).* 2007; 14: 211-4.
- (6) 岡部哲郎 NBM の観点からみた漢方と医療倫理 漢方と最新治療. 2007;16 (1) : 43-6.
- (7) 岡部哲郎 第57回日本東洋医学会学術総会学会シンポジウム 漢方のEBMはどうあるべきか 1. 漢方のエビデンスは現在どの程度の状況にあるか? —エビデンスレポートに見る現状と今後の展開—日本東洋医学会雑誌 2007;58 (3) : 435-41.

メタボローム

客員教授

田口 良

客員准教授

小田吉哉

ホームページ <http://metabo.umin.jp/>

沿革と組織の概要

現在、ゲノム創薬にむけてのホモロジー解析を中心としたゲノミクス研究や、X線、NMR等の構造生物学関連の構造プロテオーム研究が進んでいる。一方で、今後、機能に関連したミクロスケールのプロテオーム研究により、種々の状況でのタンパク質の量的変動や翻訳後修飾等の質的変動に関する情報が得られ、タンパク質相互のリンケージ解析が進み、その生理的役割に関連する様々な情報を得ることが可能になってくると思われる。しかしながら、具体的なタンパク質の機能解析という点では、酵素タンパク質の基質や、生成物、またレセプタータンパク質のリガンド、タンパク質の制御因子等の、個々の生理的現象に関連するタンパク質以外の細胞内低分子の量的、質的な変動に対する、包括的並びに特異的解析が必要となる。これらの代謝分子の総体はメタボローム *Metabolome* とも呼ばれ、これを目指す学問分野はメタボロミクスと呼ばれるようになってきている。

近年、このミクロスケールのプロテオームやメタボロームに関連する生命科学の基礎分野や創薬研究において、質量分析(MS)がその解析手段として極めて有効であることが判ってきた。この分野の手法は18年程前に開発されたエレクトロスプレーイオン化法(ESI)やMatrix assisted

laser adsorption/desorption ionization (MALDI)等のソフトイオン化と、それと組み合わせた質量分析計の普及に伴って急速に発展して来ている。これらのイオン化法の際だった特徴は、これまで質量分析に用いられてきたイオン化法と異なり、非常にソフトなイオン化である為、混合物であっても個別の生体分子が壊れることなく検出される点にある。さらに、ピコモル、フェムトモル程度の微量検出が可能な点も生体分子に非常に適している。さらに混合物中の特定の分子を選択してMS/MSによる解析を行うことにより混合物中の個別成分の構造決定もできる。これは、これまでの別々の過程であった分離と分析を質量分析計の中で同時におこなうことができるという点で画期的であった。これらソフトイオン化法を中心とする質量分析計によるメタボローム解析においては、溶媒に対する溶解性等で大まかに分画した生体内代謝成分について、分離のための液体クロマトグラフィー(LC)と直結したLC-MSにより網羅的解析を行うことが出来るようになり、同定や変動解析が非常に容易になった。

これらの生体分子の包括的解析や特異的解析の進展にともなって、これらの代謝分子に関するデータベースや検索のためのツールも急速に開発されるものと考えられる。今後、メタボローム分野に於いては、質量分析データからの生体代謝

分子同定のための独自データベースと検索エンジンの構築を試みる必要がある。これらのデータベースはゲノム創薬のターゲット等のスクリーニングにおいて有力な財産となることが期待される。ESI-MSを用いた測定法は、レセプターを介する各種の刺激により変動する細胞内メディエーターや代謝分子等の微量成分の迅速な同定、定量、細胞内局在の解析、未知の代謝産物の検出等にも有効に活用できることが判ってきた。代謝産物の解析と、代謝酵素やレセプターのプロテオーム解析とを組み合わせる上でバイオインフォマティクスによる解析を行うことにより、シグナルパスウェイ解析といった新しい分野が発展してくるものと予想される。今後、個別のターゲットに向けての特異的、個別的解析と網羅的、俯瞰的解析のバイオインフォマティクスによる融合が生命科学のアプローチに不可欠となると考えられる。

現在欧米では、ポストゲノムのターゲットとして多くのバイオベンチャーがこの領域に参入してきている。このような、急速な質量分析法によるプロテオームやメタボローム解析手法の進歩により、5、6年後には大方、先進諸国によるゲノム創薬の勝敗の帰趨が明らかになると予想される。欧米のバイオベンチャーが現在最も力を入れている質量分析技術を中心とした、マイクロスケールのプロテオミクスを中心とする質量分析法は、ゲノム創薬における新薬のターゲッティングやシーズのスクリーニングの技術として欧米で最も重要視されており、基礎生命科学に於いても非常に重要な手法と成りつつある。メタボロームはまだ欧米に於いても、これらのソフトイオン化を用いた網羅的解析はようやくその途についたところであり、現在、多くの研究グループが血漿、尿、各種体液、培養細胞上清から生理活性分子の同定、検出を行おうとしている。この研究は、医療分野では疾患と関連した代謝分子の迅速な同

定、定量を可能にすると期待される。また、新規の生理活性分子の発見や、創薬のターゲット分子の検出においても有望な手段と考えられる。

これらの諸情勢のもと、細胞情報学講座（清水孝雄教授）を協力講座として、小野薬品工業、島津製作所の2社のご尽力により、メタボローム寄附講座が2003年2月より新設された。その後2008年からさらに3年間の延長がなされることになった。当講座は、常勤の客員教授田口の他、国際的プロテオーム分野のホープである小田客員准教授に併任をお願いしている。現在、3名のポストドク研究員を含む6名の研究員が脂質メタボローム研究を、1名の博士課程学生が翻訳後修飾を中心とするプロテオーム研究に携わっている。この他に、本学他学部、他大学、企業の共同研究者6名が研究員として所属している。

教 育

現在、医学部2年、大学院医学修士、医学部博士課程において質量分析、プロテオーム、メタボロームの講義を行っている。また、薬学部等、他学部の大学院授業も随時担当している。さらに、プロテオームやメタボロームの手法や質量分析について各種講習会、セミナー、学会を東大医学部内に於いて開催するとともに、これらの分野の研究手法についての種々の相談に対応し、質量分析を中心とする包括的解析手法の普及に努めている。

研 究

メタボロミクスはゲノミクス、プロテオミクス等の発展と共にその重要性を増してきている。これは生体における代謝物の詳細な変動解析がタンパク質の機能や病態の解明にとって欠くべからざる情報となってきたからであり、病因や生理作用因子の解明等、ターゲット分子を推定するためにも必須の過程である。このメタボローム測定

法として、質量分析法が主要な手段になってきている。メタボロームの対象はアミノ酸、有機酸、糖、脂質及びそれらの代謝物等がある。その生体からの抽出条件、カラムでの分離、そして質量分析での測定条件等について、その最適な条件や手法は代謝物の物性により大きく異なっている。従って、解析の有効性や高感度化の為に、我々の研究室ではその対象を、主たる研究対象である脂質に絞って行っている。

脂質は生体にとって主要なエネルギー源の一つであり、エネルギーの貯蔵形態でもある。また、細胞の構成成分として生体膜を形成する主要な成分である。さらに、細胞内のメディエーターや細胞間の情報伝達因子としての役割を持つ生理活性物質としても、近年とみに注目されてきている。

我々の研究室では、現在、脂質メタボローム解析の効率化に必要な基盤技術の構築に取り組んでいる。質量分析法を利用したメタボローム解析には、1) 目的に則したサンプルの抽出法、サンプルに適した質量分析法の選択、2) 定性の為にデータベースの整備と検索システム、3) 定量的プロファイリングと、視覚化処理の手法、4) 代謝マップ上での代謝物変動の解析、5) 包括的データ処理による新たな発見を目指した複雑系解析システム、等が必要とされる。

メタボローム解析をはじめとする、多量の解析データが得られる、いわゆる網羅的解析手法における共通する特徴は、得られたデータからどのような相関、やクラスター情報等をそれをシステム全体の理解にどのように活用してゆくかにある。従来型のトップダウンによるシミュレーションと最も大きな違いは、莫大な解析データを処理する過程で、新たな因子の発見や、相互関係の発見を可能にするかということが最も重要であるという点である。

測定対象を非常に広くとることは予期しない

新たな発見のチャンスを増大させるが、一方で非常に重要であるが、対象の広さ故に、質量分析計のダイナミックレンジの測定限界を下回る非常に微量かつ微細な変化を見逃す可能性が増大するという欠点もある。このように網羅的な解析に共通する問題点として本当に知りたいマイナーな成分をいかに漏らすことなく拾い上げるかについての困難が生じていることから、場合によっては特定の分子群にフォーカスするといった、一見網羅的という概念からは相反する作業が非常に重要になってきている。

我々は分析対象の範囲をいかにとるかという点に関して、いくつかの異なるアプローチ手段を用意している。一つは、はなるべく対象を広くとり、測定対象のカテゴリーをあまり限定しない手法であり、他方は測定対象の代謝分子を個別に限定し、検出感度や定量的厳密を求めるといった手法である。そして、この中間の手法として構造特性から部分的にフォーカスを行い、代謝物のカテゴリーをある程度限定することにより、最初の手法では測定限界にかからないような微量成分まで検出対象とする手法を用いている。3種類の測定法の特徴と、検出範囲、間出感度は異なっており、これらを研究の目的、進行段階によって組み合わせて用いることにより、より有効な解析が可能であると考えている。

我々の研究室の興味の対象は、数百以上に及ぶ非常に多くのリン脂質のクラスや脂質分子種が、各組織、細胞、細胞内オルガネラ、細胞膜局在ドメインにおいてその生理的機能の必要性から、どのように特異的・選択的に局在化しているかを確認し、そしてそれがアシル基の分解合成や転移反応を触媒する酵素によりどのように制御されているかを明らかにしたいと考えている。さらに、その中でアラキドン酸、ドコサヘキサエン酸(DHA)等の高度不飽和脂肪酸を持つ分子種とその過酸化を調べることにより、脂質過酸化の生理的

機能や病態との関連を調べることを目的としている。研究材料としては、主に動物細胞や動物個体を中心に用い、遺伝子型の異なる生体サンプルの代謝変動応答の違いを比較する事を中心に解析を行っている。

生体内の脂質分子種は遺伝的要因のみならず、食事等の生活習慣により大きく変動することが判っており、このことは最近問題となっているメタボリックシンドローム等の病態に大きく関係している。高齢化に伴う酸化ストレス除去機能の低下は動脈硬化やアルツハイマー等の種々の疾患の発症要因の一つとも考えられている。

質量分析関連設備

現在、三連四重極型質量分析計として4000QtrapとQuantum Ultra, イオントラップ型としてLCQ, LTQ、ハイブリッド型としてLTQ Orbitrap, Q-TOF micro, LCMS-IT-TOF等を使用し、MALDIタイプとしてAXIMA-CFRを使用している。2007年より、レーザーマイクロダイジェスションやDESI, MALDI imaging等、脂質の質量を局在情報として可視化する各種手法を積極的に導入している。

出版物等

- (1) Tsumoto H, Murata C, Miyata N, Kohda K, Taguchi R. Efficient identification and quantification of proteins using isotope-coded 1-(6-methylnicotinoyloxy) succinimides by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.*; 21(23):3815-24, 2007
- (2) Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, Harayama T, Ishii S, Taguchi R, Shimizu T. A single enzyme catalyzes both PAF production and membrane biogenesis of inflammatory cells: cloning and characterization of acetyl-CoA:lyso-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem.* 282, 6532-6539, 2007
- (3) Houjou T, Hayakawa J, Watanabe R, Tashima Y, Maeda Y, Kinoshita T, Taguchi R.. Changes in molecular species profiles of glycosylphosphatidylinositol anchor precursors in early stages of biosynthesis. *J Lipid Res.* 48:1599-606, 2007
- (4) Maeda Y, Tashima Y, Houjou T, Fujita M, Yoko-o T, Jigami Y, Taguchi R, Kinoshita T. Fatty acid remodeling of GPI-anchored proteins is required for their raft association. *Mol Biol Cell.* 18:1497-506, 2007
- (5) Nakashima H, Hamamura K, Houjou T, Taguchi R, Yamamoto N, Mitsudo K, Tohnai I, Ueda M, Urano T, Furukawa K, Furukawa K.. Overexpression of caveolin-1 in a human melanoma cell line results in dispersion of ganglioside GD3 from lipid rafts and alteration of leading edges, leading to attenuation of malignant properties. *Cancer Sci.*; 98:512-20, 2007
- (6) Nakano-Kobayashi A, Yamazaki M, Unoki T, Hongu T, Murata C, Taguchi R, Katada T, Frohman MA, Yokozeki T, Kanaho Y. Role of activation of PIP5Kgamma661 by AP-2 complex in synaptic vesicle endocytosis. *EMBO J.*; 26:1105-16, 2007
- (7) Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, Harayama T, Ishii S, Taguchi R, Shimizu T. A single enzyme catalyzes both PAF production and membrane biogenesis of inflammatory cells: cloning and characterization of acetyl-CoA:lyso-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem.* 282, 6532-6539, 2007
- (8) Taguchi R, Nishijima M, Shimizu T. Basic analytical systems for lipidomics by mass spectrometry in Japan. *Methods Enzymol.*; 432:185-211, 2007
- (9) 田口良、質量分析によるメタボローム解析と

そのめざすもの、最新プロテオミクス・メタ
ボロミクス、細胞工学別冊、秀潤社、
pp130-136, 2007

- (10) 田口 良、メタボローム研究の可能性に迫
る、実験医学、21, 2560-2566, 2007

臨床疫学研究システム学

客員教授

山崎 力

客員准教授

小出大介

ホームページ <http://cbi.umin.ne.jp/dces/index.html>

沿革と組織の概要

臨床疫学研究システム学講座(Department of Clinical Epidemiology and Systems)は、文部科学省の振興調整費によるクリニカルバイオインフォマティクス(CBI)研究ユニット(代表:永井良三 循環器内科教授)が2006年度末(平成18年度末)に5年間の活動を終了する期限を迎えたことから、このCBIの臨床疫学部門を継承し発展させる形で、2007年(平成19年)4月に万有製薬株式会社の寄付によって設立された。

その設立目的は、大量かつ経時的な臨床情報を扱うこととなる生活習慣病を中心とした予防医学領域において、質の高い臨床疫学研究を行うための臨床情報交換規格の標準化とそれに基づくシステムを創生して、その有効性を実証し、その学術的基盤となる「臨床疫学研究システム学」を確立するとともに、今後必要性の増大する当該分野の人材養成に貢献するためである。

運営体制としては、親講座である循環器内科学教室との連携を持ちながら、山崎客員教授が2007年(平成19年)に設立された検診部の部長を兼任しているため、CBIのゲノム科学部門を継承・発展させたユビキタス予防医学講座の教職員との協力のもと予防医学を含めた幅広い活動をしている。さらに22世紀医療センター内にある同じくCBIの臨床疫学部門を継承・発展させた

臨床試験データ管理学講座との共同運用として臨床試験・研究全体のコンサルテーションも実施している。そして小出客員准教授は医療情報学の出身であることから、病院内の企画情報運営部および大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMINセンター)、疫学・生物統計学講座や薬剤疫学講座との協力のもと、臨床疫学分野における情報の標準化やシステム化を進めている。

さらにCBI時代から継続して学内外の機関との協力のもと、教育・研究を実施している。

教育

メディカルライティング基礎講座について、2007年(平成19年)9月4日から10月2日の毎週火曜全5回を、特定非営利活動法人(NPO)日本メディカルライター協会(JMCA)主催、臨床疫学研究システム学講座と臨床試験データ管理学講座、ユビキタス予防医学講座の3講座共催にて、学内の鉄門記念講堂で開催し、223名が参加した。

さらに医療経営イニシアティブの公開講座を東京大学大学院薬学系研究科ファーマコビジネスイノベーション教室主催、臨床疫学研究システム学講座とユビキタス予防医学講座の協力にて、2007年(平成19年)10月29日から2008年(平成20年)2月27日までの全7回を同じく学内の鉄門記念講堂で開催し、267名が参加した。

その上、「The Principles of Medical Research – Basic Epidemiology」を、2007年(平成19年)11月23日から25日までの3日間の集中講義として、オランダのUtrecht大学のMoons臨床疫学教授を招いて学内の臨床講堂にて開催した。この集中講座は、東海大学大学院医学研究科クリニカルバイオメディカル情報科学マスターコースが主催、東京大学公共健康医学生物統計学講座、臨床試験データ管理学講座、臨床疫学研究システム学講座、ユビキタス予防医学講座の4講座が共催となって開催され、学内外から80名が受講した。

研究

1) 臨床疫学研究(臨床試験、前向きコホート研究)

臨床疫学研究システム学講座専用のデータサーバを使ったデータ管理および日本臨床研究支援センター(Japan Clinical Research Assist Center, JCRAC)におけるデータ管理を行い、大規模試験の実施に寄与している。特に冠動脈狭窄を持つ患者における高血圧・高脂血症に対する強化療法と通常療法の比較試験(Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study)では、当講座が事務局となり、質の高いスタディを円滑に遂行できるように貢献している。

また検診部(人間ドック)のデータベースをフィールドとした臨床疫学研究も実施しており、ITツールを活用した家庭血圧研究や、新たな動脈硬化バイオマーカーの探索研究がなされている。

2) 医療の質向上のための研究

病院の医療の質・評価委員会のコアメンバーおよびクリニカルパスワーキングと医療機能評価受審準備ワーキングの責任者を本講座のスタッフが担当し、医療の質向上に役立つ指標の開発や、その指標を用いた比較検討の研究を実施している。またクリニカルパスは2008年には電子システム化が予定されており、EBMに則ったケアの

標準化や質的向上のための検討もなされている。

3) 臨床疫学分野における情報の標準化

日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)や国際的な医療情報の標準化団体であるHealth Level 7 (HL7)に参加して、医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準について検討しており、特に安全性情報の電子的標準化を中心に検討を進めている。またCDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)の活動にも参加し、臨床試験などにおける臨床情報の相互運用性についても研究を行っている。

出版物等

- (1) Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, Shimada K, Uchiyama S, Nagai R, et al. Prevalence, Awareness and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients at High Risk of Atherothrombosis in Japan Results From Domestic Baseline Data of the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation J.* 2007; 71: 995-1003.
- (2) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R, The JCAD Investigators. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circulation J.* 2007; 71: 1835-1840.
- (3) Fujita M, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Nagai R, et al. Comparison of Cardiovascular Events in Patients With Angiographically Documented Coronary Narrowing With Combined Renin-Angiotensin System Inhibitor Plus Statin Versus Renin-Angiotensin System Inhibitor Alone Versus Statin Alone (from

-
- the Japanese Coronary Artery Disease Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007; 100(12):1750-3.
- (4) 小出大介. 医薬品安全性報告- 国際的動向と国内における取り組み. *医療情報学*. 2007; 27(Suppl.): 23-6.
- (5) Koide D, Matsuba H, Furukawa H, Kubota K, Kiuchi T. Pharmaceutical Safety Reporting System on UMIN. *Medinfo 2007*. 2007;(CD):131.
- (6) 高月公博、小出大介、古川裕之. 日本・米国・英国における安全性情報の電子的報告 主に医療従事者からの報告. *薬事*. 2007; 49(4): 599-606.
- (7) Otieno GO, Toyama H, Asonuma M, Koide D, Naitoh K. Sophistication of information technology in healthcare: A comparison among a sample of hospitals in Japan. *Electronic Journal of Health Informatics*. 2007; 2(2) e12: 1-13.

ユビキタス予防医学

客員准教授

鈴木 亨

寄付講座教員

相澤健一

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/upm/>

沿革と組織の概要

ユビキタス予防医学講座は東京大学大学院医学系研究科寄付講座として、平成 19 年 (2007 年) 8 月 1 日より運営を開始した。寄付者は、トーアエイヨー株式会社、シオノギ製薬株式会社、日本電気株式会社の 3 社である。関連する前身部門として、東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット (代表: 永井良三) がある。同部門は平成 14 年 (2002 年) に文部科学省科学技術振興調整費人材養成プログラムとして東京大学医学部附属病院内に設置された。平成 19 年に同ユニットが終了することを受け、これを引き継ぐ形で本講座と臨床疫学研究システム学講座が設置された。なお、両講座とも関連講座は東京大学大学院医学系研究科循環器内科である。

初代担当は鈴木亨であり、平成 19 年 8 月 1 日より客員准教授を務める。教員は 1 名、相澤健一が寄付講座教員 (助教相当) を務めている。

本講座の設置目的は、高度かつ鋭敏なプロテオーム解析技術を用いて、予防・早期発見につながる診断用バイオマーカーならびに診断用診療システムを開発し、人間ドック等予防医学へ導入することである。また心血管治療薬の創薬、薬剤効能の最適化等につながるサロゲート・バイオマーカーを開発する。さらに、プロテオーム診断の臨

床導入がもたらす先進的な個別化医療を支援する情報基盤技術も開発することにより、予防医学・参加型健康増進医療を推進する。このようなトータルなシステムを研究する応用科学「ユビキタス予防医学」を確立することが目的である。

本講座は、平成 19 年に東京大学医学部附属病院に新設された検診部を診療および学術的から支援している。本講座と同様に、検診部の運営を支援する講座として、臨床疫学研究システム学講座があり、本講座と協力関係にある。

研究

本講座では高度かつ鋭敏なプロテオーム解析技術を用いて、疾患の予防・早期発見に役立つ診断技術を開発することを研究の主目的としている。診断用バイオマーカーならびに診断用診療システムの開発を中心とする。代表例として、昨今、日本で注目され、社会問題にもなっているメタボリック症候群はそのまま長く放置しておくと、心血管疾患等の生活習慣病を発症する。このように心血管疾患は発症前に非常に長い潜伏期間を有するが、この間に生じる蛋白質の修飾・変性が疾患の進展において中心的な役割を果たす。すなわち発症後の治療よりも発症前の予防が重要である。本講座では、心血管疾患における蛋白質の修飾・変性の測定法を開発し、今までになかった生

活習慣病の早期診断のためのバイオツールの開発を行っている。

プロテオーム解析技術を用いた診断用バイオマーカーならびに診断用診療システムの開発については、具体的には経済産業省 NEDO 産業技術開発「個別化診断向けタンパク質発現プロファイル解析ツールの実用化開発」および産学連携共同研究（株式会社島津製作所との共同研究）を講座のメイン研究プロジェクトとして継続実施している。

また、プロテオーム診断法の開発に留まらず、その臨床導入がもたらす先進的な個別化医療を支援する情報基盤技術（IT）も開発する。将来的には人間ドック等予防医学へ導入することも目指している。このように、予防医学や参加型健康増進医療を推進するトータルなシステムを研究する応用科学が「ユビキタス予防医学」であり、本講座名の所以である。

診 療

本講座は東京大学医学部附属病院検診部の運営に携わるとともに、検診部の診療および学術的支援も行っている。

教 育

本講座の関連講座である循環器内科の大学院生および博士研究員の教育および研究指導を行っている。

出版物等

・ 英文論文

- (1) Muto S, Senda M, Akai Y, Sato L, Suzuki T, Nagai R, Horikoshi M, Senda T: Relationship between the structure of SET/TAF-Ibeta/INHAT and its histone chaperone activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:4285-90, 2007
- (2) Suzuki T, Nishi T, Nagino T, Sasaki K,

Aizawa K, Kada N, Sawaki D, Munemasa Y, Matsumura T, Muto S, Sata M, Miyagawa K, Horikoshi M, Nagai R: Functional interaction between the transcription factor Krüppel-like factor 5 and Poly(ADP-ribose) polymerase-1 in cardiovascular apoptosis. *J Biol Chem* 282:9895-9901, 2007

- (3) Kada N, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Ishibashi N, Suzuki N, Takeda N, Munemasa Y, Sawaki D, Ishikawa T, Nagai R. Acyclic retinoid inhibits neointima formation through retinoic acid receptor beta-induced apoptosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1535-41, 2007
- (4) Suzuki T, Nagai R. Cardiovascular proteomic analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 855: 28-34, 2007
- (5) Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV, Smith DE, Suzuki T, Fattori R, Llovet A, Froehlich J, Huchison S, Distanto A, Sundt T, Beckman J, Januzzi JL Jr, Isselbacher EM, Eagle KA; International Registry of Acute Aortic Dissection. Partial thrombosis of the limen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med.* 357:349-359, 2007
- (6) Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, Fattori R, Meinhardt G, Trimarchi S, Bossonr E, Suzuki T, Cooper JV, Froehlich JB, Nienaber CA, Eagle KA; on behalf of the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Aortic diameter ≥ 5.5 cm Is Not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Circulation.* 116:1120-7, 2007

・ 和文論文

- (1) 鈴木亨、永井良三： 大動脈疾患の生化学診

断. ICUとCCU 31(増刊 8): 615-620, 2007

- (2) 藤本宏隆、鈴木亨: 危険因子の位置づけと治療の効果【基礎的研究】心血管疾患のプロテオミクス. 医学のあゆみ 221(増刊 13): 1058-1062, 2007
- (3) 鈴木亨、永井良三: 酸化LDLの診断的意義. The Lipid 18(増刊 1): 22-25, 2007
- (4) 鈴木亨、藤本宏隆: 心血管疾患におけるプロテオーム解析. 細胞工学別冊 秀潤社 pp120-127, 2007

・書籍

- (1) Suzuki T, Sangiorgi G, Bossone E. Future directions of aortic dissection. Baliga RR, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA eds. In: Aortic dissection and related syndromes. Springer pp.317-332, 2007
- (2) 鈴木亨: 東京大学公開講座DVDシリーズ① 臨床医学トピックス vol.09 プロテオミクス (永井良三 監修) 株SCICUS 2007年

・総説

鈴木亨: プロテオミクス手法を用いた血管病態酸化ストレスの病態解明. 代謝異常治療研究基金研究業績集 Res. Rep. Takeda Med. Res. Found. 34:101-109, 2007

・国際学会

- (1) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Kada N, Mizuno Y, Munemasa Y, Nagai R. Krüppel-like factor 5 promotes vascular remodeling in biphasic ways; inhibition of vascular smooth muscle cell (VSMC) apoptosis and stimulation of cell growth. American Heart Association, Scientific Sessions 2007 (Orlando, FL, USA: November 4-7, 2007)
- (2) Aizawa K, Suzuki T, Matsumura T, Kada N, Sawaki D, Zhan H, Nagai R: Proteome analysis of a regulatory pathway of pathologic vascular injury as mediated by KLF5 and its transcriptional complexes. American Heart Association, Scientific

Session 2007 (November 4-7, 2007, Orlando, Florida, U.S.)

- (3) Suzuki T, Distanto A, Sabino F, Sizza A, Villani M, Fazzi V, Trimarchi S, Donato SP, Salerno J, Fracell S, Ignone G, Rinaldis G, Nowak R, Birkhahn R, Hollander J, Counselman F, Bossone E, Eagle K. A Biomarker for Diagnosing Acute Aortic Dissection: Preliminary Experience with the Smooth Muscle Troponin-Like Protein, Calponin. (第56回アメリカ心臓病学会年次集会 March 24-27, 2007, New Orleans, USA)

・国内学会

- (1) 鈴木亨: Proteomic analysis in search of new cardiovascular pathophysiological factors and mechanism. (抗心不全薬の新たな展開—ファーマコゲノミクスと創薬). 第71回日本循環器学会総会・学術集会プレナリー・セッション(4)(神戸: 2007年3月15~17日)
- (2) Aizawa K, Suzuki T, Matsumura T, Sawaki D, Kada N, Nagai R. Angiotensin II activates the DNA damage response through nitric oxide in vascular endothelial cells. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (3) Aizawa K, Suzuki T, Matsumura T, Sawaki D, Kada N, Nagai R. A novel regulatory pathway of DNA damage response to pathologic vascular injury as mediated by KLF5 and its transcriptional complexes. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (4) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Kada N, Mizuno Y, Munemasa Y, Nagai R. Krüppel-like factor 5 directly stimulates cell growth in vascular lesions. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (5) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Kada N, Mizuno Y,

- Munemasa Y, Nagai R. Modulation of ubiquitin-proteasomal degradation of KLF5 influences vascular remodeling. 第71回日本循環器学会総会・学術集会（神戸：2007年3月15～17日）
- (6) Kada N, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Takeda N, Sawaki D, Nagai R. Acyclic retinoid inhibits neointima formation through retinoic acid receptor beta-induced apoptosis. 第71回日本循環器学会総会・学術集会（神戸：2007年3月15～17日）
- (7) 加田奈々絵、鈴木亨、相澤健一、松村貴由、澤城大悟、宗政歎子、永井良三：非環式レチノイドはRARbetaを介してアポトーシスを生じ新生内膜形成を抑制する。東京大学臨床展開研究シンポジウム（東京：2007年3月2日）
- (8) Sawaki D, Suzuki T, Nagai R. The effects of adenovirus-mediated overexpression of the cardiovascular transcription factor KLF5 on vascular remodeling. 東京大学臨床展開研究シンポジウム（東京：2007年3月2日）
- (9) 宗政歎子、鈴木亨、相澤健一、宮本素、今井靖、松村貴由、水野由子、加田奈々枝、澤城大悟、永井良三.新規ヒストンシャペロンp32と転写因子KLF5によるプロモーター領域特異的ヒストン量増加. Promoter region-specific histone incorporation by histone chaperone p32 and DNA-binding factor KLF5. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会（東京：2007年12月11～14日）
- ・講演会
- (1) 鈴木亨：講演：第11回日本心不全学会学術集会ファイアーサイドセミナー「心不全の臨床情報は心エコーか、BNPか？」（平成19年9月9日/於：ヒルトン東京ベイ）
- (2) 鈴木亨：講演：21世紀東京大学COE学術講演会「Meet The Specialist 2007」 「Cardiovascular biomarkers and proteomic discovery」（平成19年8月24日/於：東京大学附属病院中央診療棟2/7F会議室）

佐川急便「ホスピタル・ロジスティクス」

客員教授

苦瀬博仁

寄付講座教員

石川友保、長田哲平

ホームページ <http://hpt-logi.umin.jp/>

沿革と組織の概要

病院における物流は、これまで、病院の中での医療用医薬品や医療材料を供給する院内物流を指してきました。しかし、入院期間の短縮化、検体検査の外部委託など、医療を取り巻く環境が変化してきたことから、病院の内部の物流だけではなく、病院の外部からの物流や、病院から出て行く物流も含めて、病院の物流を総合的に考える必要が生じてきました。加えて、医薬品の配達や、療養食の宅配など、患者に関わる物流について、病院がどのように関わっていくかを考える必要が生じてきました。

そこで、病院内外の物流の総合的な研究と、患者に関わる物流のあり方の検討を目的に、佐川急便株式会社より寄付を受け、平成 16 年度に佐川急便「ホスピタル・ロジスティクス」講座が、開設されました。

本講座は、客員教授 1 名、寄付講座教員 2 名、そして事務補佐員 2 名の 5 名体制で、病院スタッフ、物流を実践する物流事業者と協力し研究を進めています。また本講座は、学術研究だけに留まらずに、寄付元の佐川急便株式会社と協力し新たな物流サービスの開発も行っています。

教育

講座では、教育活動の一環として、病院の物流

に関わる方を対象に、2007 年に「病院物流の最新動向と将来」と題したシンポジウムを開催しました。

シンポジウムでは、病院経営、医療情報、病院設計、物流など各分野の専門家の方々に病院のロジスティクスについて多角的なご講演を頂くとともに、活発に議論を行いました。

研究

本講座は、病院のロジスティクスを、①医療・看護活動を支える医薬品・医療材料の供給方法の改善、②患者の利便性向上のための物流サービスの開発、③病院の経営改善に資する物品調達・管理方法の改善の 3 つと定義し、調査や研究を行っています。

①医療・看護活動を支える医薬品・医療材料の供給方法の改善のために、病院の内部の物流だけではなく、病院の外部からの物流や、病院から出て行く物流の実態を調査から解明しました。また、災害時においても医療・看護活動が行えるように、災害時に必要となる医薬品の量の推計を行いました。

②患者の利便性向上のための物流サービスの開発では、様々なサービスの開発を行いました。その中で、「手ぶら入退院パック」「医薬品宅配サービス(お薬宅配パック)」を、東大病院で試行しています。

また、③病院の経営改善に資する物品調達・管理方法の改善のために、病院の外部からの物流や、病院内部の物流を変化させた場合の効果の分析などを行っています。

当講座が行っている研究テーマは、以下のとおりです。

① 医療・看護活動を支える医薬品・医療材料の供給方法の改善

1) 病院の車両出入実態の解明

病院へ荷物を運び入れる卸・小売業者の車両、病院から廃棄物などを運び出す業者の車両が、1日の中でどの時間帯に集中しているのかなど、車両出入の実態を調査から明らかにしました。

2) 病院の荷物搬出入実態の解明

病院に搬出入される荷物を誰が運んでいるのか、またその荷物の品目や届け先などを調査から明らかにしました。

3) 病院内の人と物の移動の実態の解明

病院の中で、物品を持って活動している人が多い病棟で、約2週間に渡り、RFIDを用いて物品を持って活動している人の移動を自動的に捉えました。そして、人の移動から間接的に物の移動の実態を明らかにしました。

4) 震災時に必要な医薬品の量の推計

病院は、災害の時にも、医療・看護行為が行えるようにしなければなりません。そこで、医薬品の備蓄量を考えるために、地震が発生した時に必要となる医薬品の量の推計方法を提案しました。

② 患者の利便性向上のための物流サービスの開発

1) 手ぶら入退院パック

入退院時の患者の手荷物を、患者やその家族に代わり、運搬するサービスを開発しました。そして、病院でサービスを実施するための留意事項などを整理しました。

2) 物品調達サービス

患者が在院中に必要とする物品を、患者やそ

の家族に代わり、調達するサービスを開発しました。

3) 医薬品宅配サービス（お薬宅配パック）

通院時や退院時に、患者が受け取った医薬品を、患者やその家族に代わり患者の自宅まで配送するサービスを開発しました。

4) 療養食宅配サービス

退院後に自宅療養されている患者などに、栄養のバランスが取れた食事を宅配するサービスを開発しました。

③ 病院の経営改善に資する物品調達・管理方法の改善

出版物等

(1) 石川友保,長田哲平,海老原弘次,井出博生,苦瀬博仁:病院において震災時の救急初療に必要な医薬品の量の推計方法に関する基礎的研究,日本物流学会誌,2007;15:129-36

(2) 石川友保,長田哲平,苦瀬博仁:非接触アクティブ型 IC タグ (RFID) を用いた病棟内のロジスティクスの実態調査,第45回日本病院管理学会学術総会,2007;44:194

免疫細胞治療学(メディネット)

客員准教授

垣見和宏

寄付講座教員

木村公則

ホームページ <http://immunoth.umin.jp/>

沿革と組織の概要

「免疫細胞治療学(メディネット)講座」は、先端医療であるがんに対する免疫細胞治療や細胞医療の実施に必要な技術・ノウハウ、施設、資材、専門技術者、システム等を包括的に提供するトータルソリューションサービスを事業としている株式会社メディネットからの寄付により、心臓外科・呼吸器外科(高本眞一教授)を親講座として2004年6月に22世紀医療センター内に開講した。当初より垣見和宏が客員准教授として着任し、がん治療における免疫細胞治療の役割を明確にすることを目的として、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施している。2004年から2007年3月まで倉知慎が寄付講座教員として活動に参加し、2007年4月から木村公則が寄付講座教員として着任した。

免疫細胞治療とは、生体の免疫を担う細胞を体外で加工・処理することで大量に数を増やしたり、または機能を付加したりした上で、それを治療に用いる先進的ながん治療法である。本講座は、がんに対する免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施し、がん治療における本治療技術の役割を明確にすることを目的としている。

2006年9月から中央診療棟2の9階に設置された新しい施設を使用することが可能となり、2007年2月から「がんに対する免疫細胞治療」

の外来診療を開始した。施設の設計段階から、「ベンチからベッドサイドへ」の臨床研究を行うために必要な要素として、①基礎研究と前臨床研究を行う研究部門、②細胞調整部門、③がん患者の診療を行う外来診療部門の3つの部門を合わせたがんの免疫細胞治療専門講座を作り上げ、トランスレーショナルリサーチを実践するためのモデル講座として活動している。安全で信頼性の高い治療用細胞を供給するために、適切なハード面の構造設備基準に則った施設と、その取り扱いを規制するソフト面の基準に則った、一貫した品質保証システムの構築が不可欠である。免疫細胞治療に用いるために加工された細胞は、各患者本人の自己由来の細胞であるため、現行薬事法への適応は困難であるが、高い倫理観に基づいた自主的な取り組みでGMPに準拠して細胞を調整し、質の高い臨床研究を実施している。現在、倫理委員会で承認されたプロトコールに基づき、UMIN臨床研究登録システムに登録し、東京大学医学部付属病院の各診療科と共同で臨床研究を実施している。また、心臓外科・呼吸器外科(高本眞一教授)と共同で、組織移植における免疫制御技術の確立を目指した研究開発や、感染症に対するワクチンの開発や新しい抗菌物質の研究も行っている。

診 療

免疫細胞治療学講座では、①「自己 $\gamma\delta$ T細胞療法の非小細胞肺癌に対する安全性および効果に関する研究」(倫理委員会承認番号1290)

②「悪性固形癌骨転移症例に対する放射線療法、ゾレドロン酸水和物(ゾメタ)と活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞併用療法時の安全性と有効性の検討」(倫理委員会承認番号1511)

③「結腸・直腸癌肺転移切除例に対する免疫細胞治療(活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞)術後治療の有効性および安全性の検討」(倫理委員会承認番号1781)の3つの自主臨床試験に基づき、肺癌7名、骨転移5名、転移性肺癌3名の合計15名の癌患者に対する診療を行った。

非小細胞肺癌は、抗癌剤に対する感受性が低いため、標準治療として行われている化学療法が無効となることも少なくない。現在、このような化学療法無効となった場合や手術後に再発した場合に対する治療法は確立されておらず、新たな治療法が望まれている。そこで、呼吸器外科(中島淳准教授)と共同で、化学療法・放射線療法とは異なる作用機序で癌の抑制を期待できる新しい治療法、自己 $\gamma\delta$ T細胞治療の臨床研究を実施した。自己 $\gamma\delta$ T細胞の投与を6回繰り返したときの治療法の安全性(有害事象の有無、あればその種類と程度、発現の割合など)の検討を主として、副次的に治療効果(がんに対する効果や免疫学的反応性など)について調べている。

放射線治療は、各種がんの骨転移に対して最も有効な治療法の一つであるが、その効果は、放射線を照射した部位における局所的なものに限られる。そこで、放射線照射部位以外のがんに対する治療効果を得るために、活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞治療との併用治療による臨床研究を計画した。放射線治療部(中川恵一准教授)と共同で、悪性固形癌骨転移症例に対する放射線治療、ゾレドロン酸および活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞の投与を組み合わせ

せた治療法の安全性(有害事象の有無、あればその種類と程度、発現の割合など)を検討することを主な目的とし、副次的に治療効果を詳しく調べている。

進行癌に対する治療に加えて、術後のアジュバント治療としての免疫細胞治療の役割を明らかにするために、結腸・直腸癌肺転移切除例に対して、治癒切除後の再発抑制効果を目指した活性化自己 $\gamma\delta$ T細胞の投与を実施している。

研 究

ポストゲノムシーケンス時代においては、ゲノム分子の解析で蓄積された膨大な成果を統合し、生命現象をシステムバイオロジーとして本質的に理解することが求められている。癌に対する生体の免疫応答に関する病態解明においても、*in vitro*中心の解析に加えて、経時的空間的にダイナミックな生体内の免疫反応を個体レベルで解析し理解するための研究が重要である。われわれの講座の目指す研究は、分子免疫学的研究に基づいた免疫細胞治療の基礎および臨床研究を実施し、本治療法の役割を明確にするとともに、新しい治療としての基盤を確立することを目的としている。

22世紀医療センター内にはGMPハードにも準拠している極めて安全性の高い細胞加工施設(CPC)を設置し、免疫細胞治療に用いられる細胞傷害性T細胞(CTL)や樹状細胞(DC)を供給することが可能となり、質の高い臨床試験(研究)を実施することが可能である。また、感染症、自己免疫疾患、組織移植における免疫制御技術の確立を目指した研究開発も実施している。癌に対する免疫細胞治療として、とくに①腫瘍特異的な免疫応答の誘導法の開発、② $\gamma\delta$ T細胞を用いたがんに対する免疫細胞治療、③ペプチドワクチン・樹状細胞治療に関する研究と、免疫応答を詳細に解析するための免疫モニタリングに関する研究を実施している。

出版物等

- (1) Isogawa M, Kakimi K, kamamoto H, Protzer U, Chisari FV. Differential dynamics of the peripheral and intrahepatic cytotoxic T lymphocyte response to hepatitis B surface antigen. *Virology*, 2005, Mar 15: 333(2): 293-300
- (2) Tokuyama, H., S. Ueha, M. Kurachi, K. Matsushima, F. Moriyasu, R.S. Blumberg, and K. Kakimi. The simultaneous blockade of chemokine receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 by a non-peptide chemokine receptor antagonist protects mice from dextran sodium sulfate-mediated colitis. *Int Immunol*. 2005, 17:1023-1034.
- (3) Furuichi, Y., H. Tokuyama, S. Ueha, M. Kurachi, F. Moriyasu, and K. Kakimi. Depletion of CD25(+)CD4(+)T cells (Tregs) enhances the HBV-specific CD8(+) T cell response primed by DNA immunization. *World J Gastroenterol*. 2005, 11:3772-3777
- (4) Takai S, Kimura K, Nagaki M, Satake S, Kakimi K, Moriwaki H. Blockade of neutrophil elastase attenuates severe liver injury in hepatitis B transgenic mice. *J Virol*. 2005 Dec;79(24):15142-50.
- (5) Uno K, Suginoishi Y, Kakimi K, Moriyasu F, Hirosaki M, Shirakawa T, Kishida T. Impairment of IFN- α production capacity in patients with hepatitis C virus and the risk of the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(46):7330-4.
- (6) 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(2):251-60.
- (7) Saito A, Kakimi K, Motomura N, Takamoto S. Restriction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* growth in allogeneic vascular grafts by indoleamine 2'3-dioxygenase. *J. Immunol*. 2006; 176:S97.
- (8) Sasawatari S, Tadaki T, Isogai M, Takahara M, Nieda M and Kakimi K. Efficient priming and expansion of antigen-specific CD8+ T cells by a novel cell-based artificial antigen presenting cell. *Immunology and Cell Biology*. 2006. 84:512-521
- (9) Matsuda Y, Toda M, Kato T, Kuribayashi K, and Kakimi K. Fulminant liver failure triggered by therapeutic antibody treatment in a mouse model. *International Journal of Oncology*. 2006. 29: 1119-1125
- (10) Uno K, Suginoishi Y, Kakimi K, Moriyasu F, Nakano K, Nakamura N, Fujita T, Horino Y, Sato T and Kishida T. Clinical utility of 2', 5'-oligoadenylate synthetase activity measurement: Using whole blood as a highly sensitive method to detect the effect of IFN. *Journal of Virological Methods*. 2006. 136: 185-192
- (11) Kurachi M, Kakimi K, Ueha S and Matsushima K. Maintenance of memory CD8+T cell diversity and proliferative potential by a primary response upon re-challenge. *International Immunology* 2007. 19 (1): 105-115
- (12) Uno K, Hirosaki M, Kakimi K, Tominaga M, Suginoishi Y, Hasegawa G, Fukui M, Nakamura N, Shirakawa T, Kishida T. Impaired IFN- α production and the risk of cancer development. *J Interferon Cytokine Res*. 2007 Dec;27(12):1013-7. n. 2002;40(5):679-86.

統合的分子代謝疾患科学

客員准教授

山内敏正

寄付講座教員

窪田直人、脇 裕典

ホームページ

沿革と組織の概要

統合的分子代謝疾患科学講座は、現在、大きな社会問題となっている日本における糖尿病患者急増という実態を受け、日本人における遺伝素因と環境因子の相互作用による生活習慣病発症様式を明らかにし、それを予防・診断・治療に役立てることを目的としています。遺伝子多型 (SNP) 解析などによる「生活習慣病遺伝素因情報」と詳細な食物摂取量の聞き取り調査などからの「生活習慣病環境因子情報」を統合し、遺伝因子・環境因子の総合データベースを作成し、生活習慣病発症リスクの正確な予測法を確立することを目指しています。効果的な糖尿病の一次予防、糖尿病発症様式・病態の分子診断、最適な治療法の提供など、科学的な側面からも、社会的な側面からも大いなる効果が期待できると考えています。糖尿病新規発症者が抑制され、糖尿病治療水準の向上に繋がるものと考えています。

東大病院における患者情報 環境因子情報・遺伝因子情報・発現情報から、薬剤に対する反応性を予測する計算式や、安全性を予測する計算式を立て、開発薬剤の安全・効果的使用を評価できるシステム構築を考えています。

東大病院に代謝疾患関連ヒト組織バンクを設置し、ヒトの肝臓、脂肪組織サンプルからの発現情報や、電子カルテ、SNP の情報、生活習慣を

含めた網羅的臨床情報を「統合データベース」とし、実際のヒト疾患における標的分子の validation、SNP・発現情報を考慮した臨床試験システム、環境・遺伝相互作用を考慮した治療薬反応性予測モデルを確立し、標的分子を同定し、候補化合物をスクリーニングし、優れた新薬の創出を目指し、かつ、安全・効果的使用が行われることを最終目標としています。

統合的分子代謝疾患科学講座は、人々の健康と未来の医療に貢献する講座となりうることを目指し、日々、研究・診療活動を行っています。

研究

当研究室は、肥満症に伴うメタボリックシンドローム・糖尿病・心血管疾患等の生活習慣病の病態の分子メカニズムを解明し、それを標的分子とした治療に応用することを目標としています。これまでにアディポネクチン受容体などの生活習慣病の「鍵分子」を複数同定し、発生工学・RNA 工学を利用した機能解析によってどのように生活習慣病が発症・発展するかを解明してきました。また、アディポネクチン受容体のリガンドであるアディポネクチンは高分子量型が高活性であり、その測定がインスリン抵抗性やメタボリックシンドロームの診断に有用であることを見出しました。更に、アディポネクチンの受容体を

介して、植物由来ペプチドであるオスモチンが抗生活習慣病作用に重要な AMPK を活性化することを発見しました。臨床応用に向けて、立体構造解析から、アディポネクチン受容体の特異的リガンドによる生活習慣病根本的治療薬の開発に取り組んでいます。

出版物等

- (1) Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int. Heart. J.* 2007; 48: 149-153.
- (2) Hashimoto H, Arai T, Ohnishi Y, Eto T, Ito M, Suzuki R, Yamauchi T, Ohsugi M, Saito M, Ueyama Y, Tobe K, Kadowaki T, Tamaoki N, Kosaka K: Phenotypes of IRS-2 deficient mice produced by reproductive technology are stable. *Exp. Anim.* 2007; 56: 149-154.
- (3) Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, Kadowaki T, Maki T, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H: Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci.* 2007;98: 1120-1127.
- (4) Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Okamoto S, Shiuchi T, Suzuki R, Satoh H, Tsuchida A, Moroi M, Sugi K, Noda T, Ebinuma H, Ueda Y, Kondo T, Araki E, Ezaki O, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Minokoshi Y, Kadowaki T: Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 2007; 6: 55-68.
- (5) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K: Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. *Fatty Acids and Lipotoxicity in Obesity and Diabetes* (Novartis Foundation Symposium 286), John Wiley & Sons, Ltd, 2007: pp164-182.
- (6) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters* 2008; 582: 74-80.
- (7) Kubota N, Kubota T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, Takamoto I, Mineyama H, Ogata H, Tokuyama K, Ohsugi M, Sasago T, Moroi M, Sugi K, Kakuta S, Iwakura Y, Noda T, Ohnishi S, Nagai R, Tobe K, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metabolism* 2008, 8: 49-64.

健康医科学創造

客員准教授

森田啓行

寄付講座教員

興梶貴英

ホームページ <http://www.trhcs.org/>

沿革と組織の概要

本講座は㈱日立製作所および㈱日立メディコの寄附により平成17年1月に設立され、本学循環器内科学講座と共同で臨床情報データベースシステムの構築・運用をおこなってきた。平成20年1月からは㈱セラバリュースおよび㈱日立製作所の寄附により新たな3年間のミッションが開始された。目下運用中の臨床情報データベースシステムを有効活用して質の高い臨床研究を展開し、その成果を社会に発信していくことが本講座の最大の使命と考えている。

本講座は東京大学医学部附属病院22世紀医療センターに所属し、産学連携の最前線として、企業側のノウハウと大学側のリサーチマインドとが融合し最大限のアウトプットが得られるよう活動を行なっている。臨床研究を行なうにあたって最も重要なのは、「その活動拠点病院にあり、情報交換および人的交流が臨床現場との間で活発に行なわれる」、ということである。本講座は臨床医、リサーチナース、その他のメディカルスタッフ、企業の技術者がお互いに連携して活動を展開している。また、本学循環器内科学講座の若手医師との共同研究もさかんに行なわれている。

研究

多くの疾患は環境要因と遺伝要因とが相互作

用した結果発症すると考えられる。疾患の原因、増悪因子、予後決定因子を明らかにし、メカニズムを突き詰め予防・治療へとつないでいくためにはまずどのようなアプローチが必要であろうか。それは臨床情報の詳細なファイリングであると考えられる。日常の診療行為の中で膨大に生み出される臨床情報を体系的に整理整頓することで、個別のカルテからだけでは判然としなかった事実が明快に見えてくる。本講座では本学循環器内科学講座と共同で臨床情報データベースシステムの構築・運用をおこなってきた。今後このデータベースシステムを有効活用し、質の高い臨床研究を効率的に展開する。具体的には疾患マーカーの同定、治療反応性を規定する遺伝要因の割り出しなどが挙げられるが、既知の物質・遺伝子であっても未知のメカニズムで疾患と関わっている可能性があり、このような「再発見」も意識して研究を進めたい。

また、疾患準備状態いわゆる未病も十分に研究されるべき分野である。すなわち、巷に溢れている食品・エクササイズ・生活習慣などに関する諸情報を科学的に検証することも本講座の活動のひとつである。実験動物や培養細胞を用いた基礎研究を併用し、リスク検証・メカニズム解析をおこなう。

科学的検証を経て得られた健康情報・医学情報

を社会に普及・浸透させることが最終目標である。社会への成果の還元があってはじめて本講座での研究は意味をなす、と考える。健康教育や医療システムの現状をどのように分析し、正確な健康情報・医学情報の普及をいかに図るべきか。正解を得るには多くの領域の研究者との交流・議論が欠かせない。大学の内外を問わずひろく共同研究を展開したいと考える。

出版物等

- (1) Luptak I, Shen M, He H, Hirshman MF, Musi N, Goodyear LJ, Yan J, Wakimoto H, Morita H, Arad M, Seidman CE, Seidman JG, Ingwall JS, Balschi JA, Tian R. Aberrant activation of AMP-activated protein kinase remodels metabolic network in favor of cardiac glycogen storage. *J Clin Invest.* 2007;117: 1432-1439.
- (2) Fujita M, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Nagai R; JCAD Study Investigators. Comparison of cardiovascular events in patients with angiographically documented coronary narrowing with combined renin-angiotensin system inhibitor plus statin versus renin-angiotensin system inhibitor alone versus statin alone (from the Japanese Coronary Artery Disease Study). *Am J Cardiol.* 2007;100:1750-1753.
- (3) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R. The JCAD Investigators. Effects of Medication on Cardiovascular Events in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J.* 2007;71:1835-1840.
- (4) Sugiyama A, Wada Y, Izumi A, Kobayashi M, Kohro T, Patrick CR, Hamakubo T, Kodama T. Transcriptional activation by hypoxia and low-density lipoprotein loading in cultured vascular smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14: 226-234.
- (5) Okada Y, Okimoto M, Katsumata M, Takeuchi S. Temporary Perfusion for Mesenteric Ischemia With Acute Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83:293-294.
- (6) Fujita M, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Nagai R; The JCAD Study Investigators. Pleiotropic effects of statins on cardiovascular events in the Japanese Coronary Artery Disease study. *Int J Cardiol.* 2007 in press.
- (7) Nishiyama T, Hayashi D. Electrostatic field can preserve red blood cells in stored blood preparations. *J Anesth.* 2007; 21:42-46.
- (8) 森田啓行, 永井良三:心筋症のゲノム解析 呼吸と循環 2007;55:653-665
- (9) 森田啓行: 酸化ストレスとホモシステイン. 酸化ストレスと心血管病 (横山光宏・藤田敏郎編)日本医学出版 2007;pp123-127.
- (10) 森田啓行: 心筋症遺伝子のコホート研究. 新・心臓病診療プラクティス 10 心筋症を識る・診る・治す (磯部光章・松崎益徳編) 文光堂 2007;pp38-41.
- (11) 発行: 循環器内科・健康医科学創造講座・健診情報学講座 疾病予防サービスに対する勧告 (仮訳) 2007
- (12) 監修: 永井良三、山崎 力、林 同文、編集: 興梠貴英、岡田吉弘、森田啓行、循環器大規模臨床試験要約集 2007 年版 協和発酵工業株式会社 7
- (13) 林 同文: 医工融合によるイノベーションの推進 9.1.1 疾患情報の体系化 CRDS-FY2006-SP-14 CRDS/JST 2007;3-26.
- (14) 永井良三、林 同文、古井祐司: 生活習慣病の検査、指導、診療の新しい対策 最新医学 2007;62:107-123.
- (15) 岡田吉弘、興梠貴英、林 同文: 慢性心不全の治療～第一選択薬は ACE 阻害薬か EBM 循環器疾患の治療 2008-2009
- (16) 岡田吉弘、興梠貴英、林 同文: 「心不全」診療における医療の IT 化 Information technologies and telemedicine for management of congestive heart failure 日本臨牀 65 巻 増刊号 2007;5:565-570.

関節疾患総合研究

客員准教授

吉村典子

寄付講座教員

岡 敬之

ホームページ <http://kansetsu.umin.jp>

沿革と組織の概要

関節疾患総合研究講座は2005年中外製薬株式会社の寄付金により、22世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座を協力講座としている。同センター内にある臨床運動器医学講座と共同で、変形性関節症、骨粗鬆症をはじめとする高齢者運動器疾患の大規模統合データベースを構築し、観察疫学とゲノム疫学の手法により、運動器疾患の予防法の確立や、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

講座概要

平成18年度版高齢社会白書によると、平成17年10月1日現在のわが国の人口は1億2776万人と戦後初めて減少に転じたのに対して、65歳以上の高齢者人口は過去最高の2560万人となった。また高齢化率(総人口に占める65歳以上の高齢者の割合)が20.04%となり、初めて20%を越えたと報告されている。今後も高齢者人口は増加が見込まれ、その一方で総人口の減少は続くと考えられることから、高齢化率は平成27年(2015年)に26.0%、62年(2050年)には35.7%となると予測されており、わが国の高齢化はまさに世界に類のない早さで進行し続けている。

その一方で、高齢者の健康寿命に大きな影響を

与える骨関節疾患への取り組みはまだ十分とはいえない。変形性関節症に代表される関節疾患は、痛みや歩行困難のために高齢者の生活機能を低下させ、生活寿命を短縮させている重大な生活習慣病であるにもかかわらず、その発症・進展機序についてはほとんど解明おらず、治療・予防も対症療法の域を出ていないのが現状である。

また高齢者の要介護となる原因として骨折・転倒は、脳卒中、老衰、認知症に次いで4位にあげられており、骨粗鬆症とそれによる骨折の予防は、超高齢化社会が目前に迫る我が国にとって焦眉の課題であるといえる。

関節疾患総合研究講座は、変形性関節症や骨粗鬆症をはじめとする高齢者運動器疾患の病態解明と画期的な治療戦略の開発を目的として2005年に設立された。目的の達成のため、当講座では臨床運動器医学講座と共同で、詳細な臨床情報とゲノム情報の両方を網羅した大規模データベースの作成に着手し、これを基盤として、臨床研究プロジェクトROAD (Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability)を開始した。本プロジェクトでは、世界でも有数の大規模住民コホートと、全国整形外科ネットワークによる臨床コホートの2本立て前向き追跡調査を10年間以上にわたって行う予定である。

研究

研究内容

ROAD プロジェクトでは、変形性関節症などをターゲットとして、東京都都市型コホート（1,350例）、和歌山県山村型コホート（864例）、和歌山県漁村型コホート（826例）の特性の異なる3地域コホートを設置し、2005年から2007年にかけて、3,040例のベースライン調査を完了させた。本登録者数は、変形性関節症のコホート研究で世界的に名高い Framingham study の 1,805 例、Chingford study の 1,353 例を凌駕し、世界最大規模のスタディとなっている。上記コホートのベースライン調査データより、本邦の変形性関節症および変形性脊椎症の推定有病者数は、レントゲン上では、膝で 2400 万人、腰椎では約 3000 万人、症状を伴うものに限定しても膝で約 800 万人、腰椎で約 1000 万人であり、非常に高い有病率であることが明らかとなった。

今後の研究の展望

ベースラインの調査データおよび 2008 年より開始予定のコホート追跡調査データをもとに、観察疫学とゲノム疫学の手法を駆使して、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患の発生率とその危険因子、ADL/QOL への影響、疾患感受性遺伝子の解明などを順次進めていく予定である。

出版物等

- (1) Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott M, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women, *Osteoporos Int* 18: 1033-1046, 2007
- (2) Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H, Nakamura K. Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci* 12: 317-320, 2007
- (3) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Nakamura T. Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future QOL: The Miyama Study. *Osteoporos Int* 19, 21-28, 2008
- (4) Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ohata H, Fujishiro M, Takeshita T, Mohora O, Ichinose M: Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17, 838-845, 2008
- (5) Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ysasmichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohora O, Ichinose M: Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody levels. *International J Cancer*, 917-926, 2008
- (6) Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H.: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs. *Osteoarthritis and Cartilage*, in press, 2008

- (7) 橋本淳、高田信二郎、中塚喜義、吉村典子、楊鴻生、大野一幸、矢部啓夫、阿部哲士、寺田正樹、残間雅秋、福永仁夫、森井浩世、吉川秀樹：日本骨粗鬆症学会 骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会報告 わが国における骨パジェット病の有病率と臨床的特徴. *Osteoporosis Jpn* 15, 241-245, 2007
- (8) 高田信二郎、橋本淳、中塚喜義、吉村典子、楊鴻生、大野一幸、矢部啓夫、阿部哲士、寺田正樹、残間雅秋、福永仁夫、森井浩世、吉川秀樹：日本骨粗鬆症学会 骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会報告 骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会成果報告. *Osteoporosis Jpn* 15, 246-249, 2007
- (9) 吉村典子、岡敬之、村木重之、阿久根徹、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー、内因性ホルモンとの関連：漁村コホート 10 年間の追跡. *Osteoporosis Jpn* 16, in press, 2008
- (10) 吉村典子、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、鈴木隆雄、山本精三、川口浩、中村耕三：変形性関節症の疫学研究. *日整会誌* 81, 17-21, 2007
- (11) 吉村典子：脆弱性骨折をめぐる諸問題 4. 脊椎骨折 ①危険因子 *The Bone* 21, 205-207, 2007
- (12) 吉村典子：脆弱性骨折をめぐる諸問題 5. 非脊椎骨折 ①危険因子 *The Bone* 21, 221-223, 2007
- (13) 吉村典子：メタボリックシンドロームと変形性関節症 骨粗鬆症治療 6, 117-121, 2007
- (14) 吉村典子：骨粗鬆症の疫学. *医学の歩み* 221 (1), 24-30, 2007
- (15) 吉村典子：大腿骨近位部骨折の疫学 (国内、国外). *Osteoporosis Jpn* 15, 365-368, 2007
- (16) 吉村典子：骨粗鬆症 Q and A. 骨粗鬆症の患者さんは増えているのでしょうか？. *オステオアゴラ -骨の広場-*2007 新緑号, 12-13, 2007
- (17) 村木重之、吉村典子：骨粗鬆症の疫学と脂肪酸. *腎と骨代謝* 20, 173-181, 2007
- (18) 吉村典子：罹患率と有病率. *骨粗鬆症治療* 6, 244-247, 2007
- (19) 吉村典子：骨代謝マーカーと骨折リスク評価. *Clinical Calcium* 17, 1049-1057, 2007
- (20) 吉村典子：骨粗鬆症 Q and A. 椎体骨折はどのくらいの頻度でおこるのでしょうか？ *骨粗鬆症治療* 6, 330-331, 2007
- (21) 吉村典子：骨粗鬆症に関するコホート調査の疫学研究最新動向. *日本臨床* 65 増刊 9 新時代の骨粗鬆症学-骨折予防を見据えて-IV 疫学研究 131-138, 2007
- (22) 吉村典子：わが国の骨粗鬆症と骨折の疫学. *ホルモンと臨床* 55, 935-944, 2007
- (23) 吉村典子：骨粗鬆症発症頻度の動向. *medicina* 45, 401-405, 2008
- (24) 吉村典子：変形性股関節症と環境因子. *Journal of Clinical Rehabilitation* 17, 332-336, 2008
- (25) 吉村典子：変形性関節症の大規模臨床統合データベースの確立-ROAD プロジェクト. *リウマチ科* 39, 465-467, 2008
- (26) 阿久根徹、吉村典子：骨強度評価としての骨量測定. *Mebio* 25(8), 70-73, 2008
- (27) 吉村典子：骨粗鬆症の頻度、高齢化率と罹患率. *骨粗鬆症のすべて* (遠藤直人編) 南江堂, pp4-6, 東京, 2007
- (28) 吉村典子：関節の年齢. *からだの年齢事典* (鈴木隆雄、衛藤隆編集) 朝倉書店, pp181-184, 2008
- (29) 吉村典子、川口浩：生化学的検査. マーカーによる検査. *骨代謝マーカー-整形外科学大系* 2 巻. 運動器の診断学 (越智隆弘編), pp252-256, 2008
- (30) 吉村典子：骨粗鬆症の疫学-有病率、発生率、危険因子. *別冊医学のあゆみ*. 骨粗鬆症-臨床と研究の最新動向 (福本誠二編) 医歯薬出版, pp24-30, 2008

医療経営政策学

客員准教授

康永秀生

寄付講座教員

堀口裕正

ホームページ <http://plaza.umin.ac.jp/~hmp/cgi-bin/wiki/wiki.cgi>

沿革と組織の概要

医療経営政策学講座は、東大病院に新設された産学連携拠点である「22世紀医療センター」に所属する寄付講座である。本講座は、ニッセイ情報テクノロジー株式会社の寄附により2005年4月1日に開講した。協力講座は、東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻医療情報経済学分野である。

本講座の活動目標は、保健・医療・介護に関する制度の質と効率性の向上を実現するための学際的研究を推進することである。我々の研究活動のミッションは以下の通りである；

1) エビデンスに基づく医療経営政策に関する研究の実践

2) 研究成果の社会への還元

これらのミッションを遂行するための戦略は以下の通りである。

1) 日本版・診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination, DPC) のナショナル・データベースの整備とその活用

2) 研究プロジェクトごとの学外研究者との連携

3) ニッセイ情報テクノロジー株式会社との産学連携

教育

本講座では、講座研究生などを対象とした、医

療政策学・医療経済学にかかわる教育および論文指導を行い、成果を挙げている。

また、東大病院が2007年10月に開講した、医師を対象とした「医療経営人材育成講座」にも、我々はその中心的なメンバーとして参画し、企画経営部と共同で本講座を担当した。

研究

(1) DPC 研究班としての研究活動

過去3年間、本講座は厚生労働省科学研究のDPC研究班に参加し、DPCデータの処理・分析を支援するとともに、その成果を発表してきた。2006年からは病院財務会計情報とDPCデータを連結し、医療施設の機能区分に関する研究を担当した。2007年は急性期リハビリテーションに関するDPCデータと臨床データの統合データベースの構築にも貢献した。DPC研究班がこれまで集積してきた5年分・退院症例300万件を超えるデータベースを、2007年からは当講座のサーバーで管理する体制を整備している。

(2) その他の研究活動

以下の研究も実践している。

①薬害など大規模健康被害事件に関する研究

②医師供給の地域間・診療科間格差とその要因に関する研究

- ③ 外科手術の供給量(volume)とアウトカム(outcome)の関連についての研究
- ④ 医療機器の内外価格差と政府規制に関する研究
- ⑤ 保健医療サービスの経済評価に関する研究
- ⑥ 食品衛生のリスクコミュニケーションに関する研究
- ⑦ 過労死防止対策など労働衛生の政策評価研究
- ⑧ 医療安全に資するシステムの研究
- ⑨ 地域医療システムの持続的発展のための研究

(3) 産学連携

ニッセイ情報テクノロジー株式会社の医療・介護ソリューション開発部チームとは、講座開設直後より、DPC 研究に関連した情報交換・連携を深めてきた。2006-2007年には、以下の2つのテーマについて、共同研究を進めた。

- ① 保健・医療・介護情報の統合的地域データベースの構築と地域政策への活用
- ② 疾病情報の標準化とリスク予測モデルの構築。

2008年はこれらをさらに進め、臨床疫学的手法と保険理論をハイブリッドさせた、保険制度の新たな管理運用システムの構築にめざすものである。

出版物等

- (1) Fushimi K, Hashimoto H, Imanaka Y, Kuwabara K, Horiguchi H, Ishikawa KB, Matsuda S. Functional mapping of hospitals by diagnosis-dominant case-mix analysis. BMC Health Serv Res 2007;10:50.
- (2) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Women's anxieties caused by false positives in mammography screening: a contingent valuation survey. Breast Cancer Research and Treatment 2007;101:59-64.
- (3) Ide H, Yasunaga H, Imamura T, Ohe K.

Price differences between Japan and the US for medical materials and how to reduce them. Health Policy 2007;82:71-7.

- (4) Yasunaga H, Ide H, Imamura T. Current disparities in the prices of medical materials between Japan and the United States: further investigation of cardiovascular medical devices. Journal of Cardiology 2007;49:77-81.
- (5) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Price disparity of percutaneous coronary intervention devices in Japan and the United States in 2006. Circulation Journal 2007;71: 1128-30.
- (6) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Accuracy of economic studies on surgical site infection. Journal of Hospital Infection 2007; 65: 102-7.
- (7) Imamura T, Ide H, Yasunaga H. History of public health crises in Japan. Journal of Public Health Policy 2007; 28: 221-37.
- (8) Yasunaga H. Risk of Authoritarianism: Fibrinogen-transmitted Hepatitis C in Japan. Lancet 2007;370:2063-7.
- (9) 満武巨裕, 藤井良, 奥真也, 古井祐司, 康永秀生. PET 施設の医療経営: 全国価格調査および3施設費用調査データに基づく分析. 核医学 2007;44(2):125-9.
- (10) 勝村裕一, 康永秀生, 今村知明, 小山博史, 大江和彦. 医療安全に関する経済分析研究の質評価. 日本公衆衛生学雑誌 2007;54(7):447-53.
- (11) 八巻心太郎, 康永秀生, 後藤卓史, 井出博生, 今村知明. 平成18年度診療報酬改定による病院収入への影響. 病院管理 2007;44(4):371-8.
- (12) 康永秀生. 医療機器の内外価格差是正には何が必要か—最近の動向を踏まえた今後の対策のあり方. 新医療 2007;34(8):148-50.
- (13) 康永秀生, 勝村裕一, 井出博生, 今村知明. 医師の属性と仕事満足度の関連についての分析. 病院 2007;66(7):580-582.
- (14) 康永秀生. 医局人事と医師の仕事満足度に

-
- 関するアンケート調査. 医療経営情報
2007;24(4):10-1.
- (15) 奥真也, 康永秀生. 新しい時代に突入した
PET 診療. 新医療 2007;34(3):69-72.
- (16) 井出博生, 康永秀生, 今村知明. 高度先進医療
への規制強化. 病院 2007; 66(4):339.
- (17) 康永秀生. 払わない患者たち&払えない患者
たち. 医療経営情報 2007;24(8):36-7.
- (18) 康永秀生, 井出博生, 今村 知明. 「立会い」
制限が医療供給システムを再編する. 日本医
事新報 2007;4351:81-4
- (19) 堀口裕正 支払制度と病院経営 医学のあゆみ
2007;1222: 459-463

臨床運動器医学

客員准教授

阿久根 徹

寄付講座教員

村木 重之

ホームページ <http://rinsho.umin.jp>

沿革と組織の概要

臨床運動器医学講座は2005年に、エーザイ株式会社の寄付金により、22世紀医療センターに設立された寄付講座で、整形外科学講座を協力講座としている。同センター内にある関節疾患総合研究講座と共同で、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患の大規模統合データベースを構築し、観察疫学とゲノム疫学の手法により、運動器疾患の予防法の確立や、原因療法開発の可能性に繋がるエビデンスの解明を目指している。

講座概要

変形性関節症や変形性脊椎症などの運動器変性疾患は、高齢者の生活機能を低下させ、健康寿命を短縮させる重大な生活習慣病となっているが、その発症・進展機序についてはほとんど解明されていない。また、予防対策をたてる上での基盤となるべき基本疫学データすら確立されておらず、治療も対症療法の域を出ていないのが現状である。国立社会保障・人口問題研究所は、高齢者（65歳以上）人口は今後も増加し、現在の2,200万人から平成25（2013）年には3,000万人を突破、平成30（2018）年には3,417万人に達するとの急速な増加を予想しており、更なる高齢化に伴う運動器疾患や障害、およびこれに要する医療・介護費用は甚大なものになっていくことが予想さ

れる。

臨床運動器医学講座では、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患に対する予防方法および根本的治療法の開発に向けた基盤研究推進のため、関節疾患総合研究講座と共同で大規模データベースの構築とこれを用いた疫学研究：Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクトを立ち上げた。現在までに世界でも有数の大規模地域住民コホートを確立し、ゲノム情報と臨床情報を含む統合データベースを構築してきた。観察疫学およびゲノム疫学的手法を用いて、変形性関節症などの高齢者運動器疾患の背景にある遺伝因子・環境因子を系統的・網羅的に探索し、治療標的分子の同定や、画期的な予防方法や原因療法の開発に繋げることを目指している。

研究

研究内容

ROADプロジェクトでは、変形性関節症などをターゲットとして、東京都都市型コホート（1,350例）、和歌山県山村型コホート（864例）、和歌山県漁村型コホート（826例）の特性の異なる3地域コホートを設置し、2005年から2007年にかけて、3,040例のベースライン調査を完了させた。本登録者数は、変形性関節症のコホート研究で世

界的に名高い Framingham study の 1,805 例、Chingford study の 1,353 例を凌駕し、世界最大規模のスタディとなっている。上記コホートのベースライン調査データより、本邦の変形性関節症および変形性脊椎症の推定有病者数は、レントゲン上では、膝で 2400 万人、腰椎では約 3000 万人、症状を伴うものに限定しても膝で約 800 万人、腰椎で約 1000 万人であり、非常に高い有病率であることが明らかとなった。

今後の研究の展望

ベースラインの調査データおよび 2008 年より開始予定のコホート追跡調査データをもとに、観察疫学とゲノム疫学の手法を駆使して、変形性関節症をはじめとする高齢者運動器疾患の危険因子、ADL/QOL への影響、疾患感受性遺伝子の解明などを順次進めていく予定である。

出版物等

- (1) Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H, Nakamura K. Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci.* 2007 Jul;12(4): 317-20.
- (2) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K. Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future QOL: The Miyama Study *Osteoporosis Int.* 2008 Jan;19(1):21-8.
- (3) Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, Kawaguchi H. Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs *Osteoarthritis and Cartilage Osteoarthritis Cartilage* 2008.
- (4) 吉村典子, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 馬淵昭彦, 川口浩, 中村耕三: 骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー、内因性ホルモンとの関連: 漁村コホート 10 年間の追跡. *Osteoporos Jpn* 16, 2008
- (5) 吉村典子, 岡敬之, 村木重之, 馬淵昭彦, 延與良夫, 吉田宗人, 鈴木隆雄, 山本精三, 川口浩, 中村耕三: 変形性関節症の疫学研究. *日整会誌* 81, 17-21, 2007
- (6) 村木重之, 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学と脂肪酸. *腎と骨代謝* 20, 173-181, 2007
- (7) 阿久根徹, 吉村典子: 骨強度評価としての骨量測定. *Mebio* 25(8), 70-73, 2008
- (8) 吉村典子, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 馬淵昭彦, 川口浩, 中村耕三: 骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー、内因性ホルモンとの関連: 漁村コホート 10 年間の追跡. *Osteoporos Jpn* 16:40-44, 2007.

臨床試験データ管理学

客員准教授

山口拓洋

寄付講座教員

大津 洋

ホームページ <http://ctdm.umin.jp/>

沿革と組織の概要

臨床試験データ管理学講座は、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野及び東京大学医学部附属病院（東大病院）臨床試験部を協力講座として、イーピーエス株式会社及び東京CRO株式会社の寄付により平成19年度4月に設立されました。

臨床試験におけるデータ管理は重要であるという共通認識は存在しますが、本邦では十分な教育システムが存在せず試験ごとの対応であったため、試験の大型化・グローバル化に対応できない状態にあります。これは、統計学や品質管理学に臨床医学の特性を融合したデータ管理学の体系構築が未成熟なことが原因であり、早急に人的およびツール面での支援・人材育成を実施しなければなりません。本講座では、本邦における臨床試験の質向上を目指した臨床データ管理学の研究と体系化を目指した教育の実践及び実際の医師主導研究支援を行うことを目的とした活動を行っております。

教育

国内外の組織と連携し、臨床試験データ管理の研究と体系化を目指した教育の実践を行っております。また、標準手順書(SOP)やマニュアル等の雛形などの整備・公開を通じて、全国レベルでの

教育・人材育成も行っています。

東大病院においては、臨床疫学研究システム学講座及び臨床ゲノム情報部と連携し、統計学を中心とした医学研究のコンサルテーション（研究支援）を実施しております。平成19年度は29件の統計コンサルテーションおよび3件の医学研究コンサルテーションの依頼を受け、東大病院内の医学研究者・看護研究者向けの支援を行いました。統計コンサルテーションは主に、実験後から論文投稿およびレビューア対応で、幅広い臨床領域から依頼を受けております。医学研究コンサルテーションについては、研究前からの支援が主となり、現状は統計・データ管理の観点からの支援が始まったばかりです。

国内外の多数の医学研究に医学統計やデータ管理の専門家として参加しているとともに、当講座がデータセンターとしての役割を果たしている研究も少なくありません。これらの共同研究を通じ、新たな医学統計の方法論の開発・提案を行うとともに、特にデータ管理の観点からの新たな研究支援モデルの提案を行います。

研究

上で述べた以外に、東大病院における医療データベースの研究利用を促進するために院内部局と協力体制を構築し、支援ツール等を整備・公開

する予定です。また、Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)に関して、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)と共同研究を行っています。

これまでの本邦における臨床試験データ管理は、「なぜ、データ管理が必要なのか？」や「どのような人材が必要なのか？」といった本質が論じられることはなく、臨床試験において臨床データが集まった後のテクニカルな入力ミスや変換ミスをなくすことに主眼が置かれ続けてきた感は否めません。しかしながら、これらは臨床データ管理学の役割のあくまで一部分にしか過ぎません。臨床試験実施中の進捗状況やデータを直接眺められるのはまぎれもなくデータ管理担当者であり、その判断により試験をコントロール可能な重要な役割を担っています。従って、これからの臨床データ管理担当者は、自分の専門領域を軸としながらも、コンピュータ・統計学・疫学・医学研究者ともコミュニケーションが取れ、臨床試験実施中のデータプロジェクトマネージングができる人材が必要となってきたと考えます。

このような観点から、現在、特に医学研究者から、臨床データ管理の重要性が認識されつつあります。例えば、平成19年3月に出された「新たな治験活性化5ヵ年計画」では、データ管理の重要性が触れられています。一方で、特に本邦において「臨床データ管理（データ管理）」に対する認識の差は非常に大きく、企業・実施機関ごとにデータ管理のやり方やアプローチが異なり、優秀な人材が活用されていないあるいは生み出されていないと本講座は考えております。この状況を打開するためにも、最低限の標準的な教育（臨床、統計学、品質管理、IT、法規制、倫理など）とOJT(On the Job Training)を同時に行える機関の育成が急務であり、本講座が新たな臨床データ管理の潮流を生みだせる機関となるよう研究と教育を続けていく所存です。

出版物等

- (1) Takahashi S, Ooi J, Tomonari A, Konuma T, Tsukada N, Oiwa-Monna M, Fukuno K, Uchiyama M, Takasugi K, Iseki T, Tojo A, Yamaguchi T, Asano S. Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from related donors in adult patients with hematological malignancies after myeloablative conditioning regimen. *Blood*. 2007;109(3):1322-30.
- (2) Matsuyama Y, Yamaguchi T. Estimation of the marginal survival time in the presence of dependent competing risks using inverse probability of censoring weighted (IPCW) methods. *Pharmaceutical Statistics*. In press 2007.
- (3) Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, Yamaguchi T, Narimatsu H, Kusumi E, Matsumura T, Takagi S, Kato D, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S. Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases. *Transplantation*. 2007;84(3):316-22.
- (4) Tomonari A, Takahashi S, Ooi J, Tsukada N, Konuma T, Kato S, Kasahara S, Iseki T, Yamaguchi T, Tojo A, Asano S. Impact of cytomegalovirus serostatus on outcome of unrelated cord blood transplantation for adults: a single-institute experience in Japan. *Eur J Haematol*. 2008 Mar; 80(3):251-7.
- (5) Ushio M, Kondo K, Takeuchi N, Tojima H, Yamaguchi T, Kaga K. Prediction of the prognosis of Bell's palsy using multivariate analyses. *Otol Neurotol*. 2008 Jan;29(1):

- 69-72.
- (6) Miura Y, Yamaguchi T, Azuma T, Hamaki T, Kodama Y, Kusumi E, Matsumura T, Nakamura T, Kami M, Komatsu T. Regional differences exist in allogeneic stem cell transplantation rates for acute leukemia. *Int J Hematol.* 2008 Feb;87(2):236-8.
- (7) Ushio M, Murofushi T, Chihara Y, Iwasaki S, Yamaguchi T, Kaga K. Testing of vibratory thresholds as a clinical examination for patients with unsteadiness due to somatosensory disorders. *Gait Posture.* 2008 May 2.
- (8) Narimatsu H, Miyakoshi S, Yamaguchi T, Kami M, Matsumura T, Yuji K, Murashige N, Kusumi E, Kodama Y, Komatsu T, Sakamaki H, Kouzai Y, Okada M, Osugi Y, Kobayashi R, Inoue M, Takahashi S, Kai S, Kato K, Inoue-Nagamura T, Taniguchi S, Kato S. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1,072 patients in Japan. *Blood.* 2008 Jun 23.
- (9) Yamagishi A, Morita T, Miyashita M, Akizuki N, Kizawa Y, Shirahige Y, Akiyama M, Hirai K, Kudo T, Yamaguchi T, Fukushima A, Eguchi K. Palliative Care in Japan: Current Status and a Nationwide Challenge to Improve Palliative Care by the Cancer Control Act and the Outreach Palliative Care Trial of Integrated Regional Model (OPTIM) Study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2008 Jul 3.
- (10) Bergmann L, Aamdal S, Marreaud S, Lacombe D, Herold M, Yamaguchi T, Wilhelm-Ogunbiyi K, Lentzen H, Zwierzina H. Phase I trial of r viscumin (INN: aviscumine) given subcutaneously in patients with advanced cancer: A study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC protocol number 13001). *Eur J Cancer.* 2008 Jul 2.
- (11) Nito T, Ushio M, Kimura M, Yamaguchi T, Tayama N. Analyses of risk factors for postoperative airway compromise following arytenoid adduction. *Acta Otolaryngol.* 2008 May 21:1-6.
- (12) Homma Y, Yamaguchi T, Yamaguchi O. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-finding study of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol.* 2008 Jul 10.

コンピュータ画像診断学／予防医学

客員准教授

林 直人、宇野漢成

寄付講座教員

吉川健啓、長崎実佳、前田恵理子

ホームページ <http://www.h.u-tokyo.ac.jp/center22/computer.html>
<http://square.umin.ac.jp/cdrpm>

沿革と組織の概要

コンピュータ画像診断学／予防医学講座は、2005年5月に開講した。放射線医学講座を親講座とし、株式会社ハイメディックと株式会社ジーイー横河メディカルシステムを寄付者とする寄付講座である。当講座は客員准教授2名と寄付講座教員3名で構成されているが、その他に検診部門では検診業務に従事する医師、看護師、放射線技師、臨床検査技師、事務職員など約40名の職員が存在する。

当講座の研究目的は、下記の通りである。

- 1)データベース構築：長期にわたる経過観察が可能な受診者を対象として、高度な検査内容からなる健康診断を定期的に施行し、詳細かつ信頼性の高いデータベースを構築する。特に先進的な画像診断機器であるFDG-PET、多列CT及び3T-MRIを用いて、全身の微細な初期病変の検出を可能とする体積データを収集する。
- 2)大量画像データ処理方法の研究：検査日・種類の異なる画像を1つの多次元データとして取り扱うための基本的な画像処理機能を開発する。さらに大量の多次元データの中から微細な異常所見を自動的に検出するアルゴリズムの研究を行う。

3)コホート研究：データベースを経時的に解析し、上記手法により自動的に検出される様々な異常所見の疾病予測における臨床的有用性について検証する。

診療

当講座はコンピュータ画像診断学／予防医学検診部門の診療を担当している。この検診部門では株式会社ハイメディックから委託された検診を行っており、東大病院としては検診受信者の募集を行っていない。検診場所は中央診療棟2の9階であり、一般的な検診項目に加えて、PET/CT(陽電子断層撮影／コンピュータ断層撮影)や超高磁場のMRI(磁気共鳴画像)、超音波検査やマンモグラフィを導入している。

教育

現在、コンピュータ画像診断学／予防医学講座としては学生の受け入れを行っていないが、放射線医学講座の大学院生や研修医などの学生教育に協力している。研究テーマとしてCADをはじめとする画像処理、あるいは、検診データを用いた疫学的研究を行う場合には積極的な教育支援を行っている。

研究

1) 検診データベースの構築：独自の検診システムを開発し、日常の検診業務の運営や検診データの入力に活用している。この検診システムは現在も改良を重ねている。検診で撮像された画像は病院の PACS に保存されている。研究目的に限って使用される医用画像は検診部門内に設置された独自の PACS に保存されている。

2) 画像処理ソフトウェア開発

われわれは統合的ソフトウェア開発環境を構築した。このシステムは臨床サイドと研究サイドに分かれており、後者ではデータが匿名化されている。臨床サイドのシステムではソフトウェア開発のための症例登録と、開発されたソフトウェアの臨床応用が行われる。研究サイドではソフトウェアを開発するための典型症例の取出しと、集積された症例によるソフトウェアのテスト環境が整備されている。

3) ソフトウェアの臨床評価と応用、疫学的研究
検診データベースに基づいた研究が他の様々な専門領域の研究者と共同で行われている。検診データのうち画像に関しては、開発されたソフトウェアを利用して解析されている。

出版物等

- (1) Nishimura S, Seo K, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Nagai R, Sugiura S. Responses of single ventricular myocytes to dynamic axial stretching. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 2008 in publication.
- (2) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest*. 2008, 118(2): 710-721.
- (3) Sonoda M, Aoyagi T, Takenaka K, Uno K, Nagai R. A One-Year Study of the Antiatherosclerotic Effect of the Angiotensin-II Receptor Blocker Losartan in Hypertensive Patients. *Int Heart J*. 2008 Jan;49(1):95-103.
- (4) Sonoda M, Takenaka K, Uno K, Ebihara A, Nagai R. A larger aortic annulus causes aortic regurgitation and a smaller aortic annulus causes aortic stenosis in bicuspid aortic valve. *Echocardiography*. 2008 Mar;25(3):242-8.
- (5) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Yamashita H, Fujita H, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels. *Diabetes*. 2007;56:1517-1526.
- (6) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. Adipose Tissue Remodeling and Malfunctioning in Obesity Revealed by in vivo Molecular Imaging. *Bioimages* 2007;15:9-15.
- (7) Iida H, Kurano M, Takano H, Kubota N, Morita T, Meguro K, Sato Y, Abe T, Yamazaki Y, Uno K, Takenaka K, Hirose K, Nakajima T. Hemodynamic and neurohumoral responses to the restriction of femoral blood flow by KAATSU in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2007 Jun;100(3):275-85. Epub 2007 Mar 7.
- (8) Kabasawa H, Masutani Y, Aoki S, Abe O, Masumoto T, Hayashi N, Ohtomo K. 3T PROPELLER diffusion tensor fiber tractography: a feasibility study for cranial nerve fiber tracking. *Radiat Med* 2007;25(9):462-6.
- (9) Kiryu S, Takeuchi K, Shibahara J, Uozaki H, Fukayama M, Tanaka H, Maeda E, Akahane M, Ohtomo K. Epstein-Barr Virus-positive Inflammatory Pseudotumour

and Inflammatory Pseudotumour-like Follicular Dendritic Cell Tumour: case report and review of the literature British Journal of Radiology, in press.

2008, Vol.28, No.4, 臨時増刊号, 秀潤社, 東京, s116-s131, 2008.

<和文原著>

西村 智, 真鍋 一郎, 長崎 実佳, 細谷 弓子, 戸部 一之, 門脇 孝, 永井 良三, 杉浦 清了, 肥満における脂肪細胞分化・血管新生の可視化と小型脂肪細胞の意義. 2007. Diabetes Frontier

野村行弘, 伊藤治彦, 前田恵理子, 増谷佳孝, 吉川健啓, 林直人, 大友邦. 表面情報による偽陽性削減処理を用いた曲率に基づく胸部 CT 画像における肺結節自動検出. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY (0288-450X)25 巻 5 号. Page381- 388(2007.11).

渡邊雄一, 増谷佳孝, 野村行弘, 吉川健啓, 林直人, 吉川宏起, 佐藤昌憲, 大友邦. X 線 CT 像における高精度気管支領域抽出のための CT 値/MDS 分布の計測と解析. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY (0288-450X)25 巻 4 号. Page219- 226(2007.09).

藤利栄, 上田悦弘, 近江雅人, 林直人, 春名正光. 光コヒーレンストモグラフィを用いたヒト指細動脈の断層イメージング. 生体医工学(1347-443X)44 巻 4 号 Page606-612(2006.12)

竹内直信, 林裕史, 渡邊弘子, 増本智彦, 林直人, 高野哲也, 山岨達也. 難治性鼻出血に対するナビゲーション下血管内治療の試み. 耳鼻咽喉科展望 (0386-9687)49 巻 5 号 Page268-270(2006.10)

野村 行弘, 増谷 佳孝, 林 直人, 吉川 健啓, 大友 邦. ヘッセ行列を用いたスケールマッチングにおける正規化係数についての検討. 電子情報通信学会技術研究報告 107(133):1-6,2007.7.11.

<著書・分担執筆>

前田恵理子. 脾臓 症例の比較で学ぶ画像診断腹部 50 選 (大友 邦、吉岡直紀 編) 画像診断

附属病院

1. 敷地・建物

敷地総面積は、113,853 m²、建物総面積は、240,642 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588名、看護師・医療技術職員1,344名、事務職員等168名の計2,100名（平成20年3月31日現在）である。

病院の運営体制としては、病院諮問機関として病院運営審議会（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）を設置し、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対し答申している。執行部はこの答申を尊重して執行する。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、病院運営に関する最終的な意思決定を行。また、診療科（部）長は病院長指名とし、任期1年を設定し、適宜、病院体制の見直しが可能となるようにしている。さらに、各診療科（部）の運営は、診療支援組織（入院診療運営部、外来診療運営部、中央診療運営部）と運営支援組織（人事部、医療評価・安全・研修部、企画経営部、教育研究支援部）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19年度においては、新たな組織が設置さ

れることはなかったが、病院長の交替により、新たな病院執行部の体制下で活動をしている。

3. 診療実績

平成19年度の入院延患者数は395,715名、1日平均1,081名、外来延患者数は787,344名、1日平均3,214名であった。

臨床検査件数は、6,277,285件、うち血液学的検査819,263件、生化学的検査3,842,916件、内分泌学的検査106,338件、免疫学的検査458,375件、微生物学的検査80,681件、生理機能検査450,669件、採血・採液等検査184,541件、内視鏡検査21,754件であった。

X線撮影件数は218,501件、うちX線CT42,392件、MRI10,721件であった。

分娩件数は803件、うち正常分娩500件、異常分娩303件であった。

手術件数は10,186件、麻酔件数は10,945件であった。

救急患者は19,282件、うち疾病等16,209件、妊娠274件、事故2,799件であった。

平成19年度中の死亡患者数は476名、うち病理解剖を行ったものは78件、剖検率は16.4%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、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20年1月1日現在)によって構成されており、すべて企業からの寄附を基礎として設置されており、産学連携の一大拠点ともなっている。

さらに、平成19年度に入り、現在使用している入院棟Bの耐震補強計画が持ち上がったため、これを機に、本来の方針であった「新入院棟B」(病棟Ⅱ期)建築に向けた予算要求準備を開始することが、病院、医学部の両執行部会で承認され、6月の病院執行諮問会議でこれを進めていくことが報告された。この新しい入院棟Bは、がん・心臓病・脳卒中の診療、社会的にニーズの高い周産母子診療や臓器移植医療等に重点を置いた高度急性期医療を効率的に行う病棟とし、院内横断的な診療を行うセンターを病棟内に設け、各診療科が共同で診療にあたるシステムを構築するとともに、院内横断的な救急医療体制を整備して救急患者のより円滑な受入れを実現することとしている。現在、平成21年度概算要求に向けて、病棟Ⅱ期プロジェクトを立ち上げ、基本構想の策定を行っている。病院再開発計画は、病棟Ⅱ期の完成をもって、一応の完了となる。

また、老朽化した総合研究棟の整備についても、平成21年度概算要求に向けて、ワーキンググループを立ち上げ、検討を開始した。

検査部（臨床病態検査医学）

教授

矢富 裕

准教授

池田 均

講師

竹中 克、下澤達雄、高井大哉、湯本真人

助教

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://lab-tky.umin.jp>

沿革と組織の概要

昭和30年（1955年）6月15日、東大病院の近代化の一環として臨床検査を中央化して熟練技術者の手により、大量かつ高度の検査を集中的にしかも迅速精密に行い、総合病院としての医療水準を向上させる目的で東大病院に臨床検査部が開設された。

当初は、一般・細菌・血清・病理組織・生化学の5検査室にすぎなかったが、その後設備の充実に伴って各種の臨床生理、臨床血液、内視鏡などの諸検査室が逐次開設活動を始めた。昭和34年（1959年）4月より2部の組織に分けられ細菌・血清・病理組織・生化学の検体を主として扱う4検査室は中央検査部に、X線診断を含め、患者を扱うその他の検査室は中央診療部に包括された。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10月検査部の機構を改め、新たに

検体管理部門、緊急検査室、微量物質分析検査室が設置された。昭和 63 年 11 月 1 日より各科共通の外部委託検査の窓口が検査部となり、これらの検査結果も検査部内の検査結果と同様にデータベースに貯えられ、オンライン検索できるようになった。

また、医療の 24 時間態勢に臨み、平成元年（1989 年）3 月から時間外及び休祝日検査体制を試行し、同年 6 月より宿日直業務が開始された。次いで平成 4・5 年度の両年に亘り総合検体検査システムが導入されることになり検体自動搬送検査システムが構築稼働し、検査オーダーリングと検査結果報告の迅速化が実現した。また平成 5 年 10 月から外来患者の採血を主として検査部技師が担当し、平成 6 年度（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い。

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。2007年8月からワーファリン遺伝子多型検査 (CYP2C9, VKORC1) も開始した。今後も、治療薬投与時の薬剤動態、反応性、副作用発現の可能性の予測、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、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、大きく、検体部門、生理検査部門より構成される。

検査部門は、採血室 (検体管理)、システム、一般、生化学、微量分析、免疫、血液、血栓止血・血糖、遺伝子、緊急の検査室により成る。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20年には第3世代の総合検体搬送システムが導入される。

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。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、血管エコー、呼吸機能、神経筋電図、腹部超音波全てが統一して配置された。Vascular Board を支える血管検査が充実してきている。また、検診部におけるエコー検査も開始した。

教 育

教員は、臨床検査医学の講義を担当するほか、M3のベットの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、多くの大学、検査技術学校の学生の臨地実習を引き受けており、主任技師が中心となって実習指導を行っている。また時に、諸外国やJICAから研修実習の依頼があり協力をしている。

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
- がんにおけるエピジェネティクス異常と診療への応用
- 脳磁図による視聴覚統合の神経機構の研究

究

出版物等

- (1) Aoki, S., Osada, M., Kaneko, M., Ozaki, Y., and Yatomi, Y. Fluid shear stress enhances the sphingosine 1-phosphate responses in cell-cell interactions between platelets and endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358: 1054-1057, 2007.
- (2) Aoki, S., Yatomi, Y., Shimosawa, T., Yamashita, H., Kitayama, J., Tsuno, N.H., Takahashi, K., and Ozaki, Y. The suppressive effect of sphingosine 1-phosphate on monocyte-endothelium adhesion may be mediated by the rearrangement of the endothelial integrins alpha(5)beta(1) and alpha(v)beta(3). *J. Thromb. Haemost.* 5: 1292-1301, 2007.
- (3) Arai, M., Tejima, K., Ikeda, H., Tomiya, T., Yanase, M., Inoue, Y., Nagashima, K., Nishikawa, T., Watanabe, N., Omata, M., and Fujiwara, K. Ischemic preconditioning in liver pathophysiology. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22 Suppl 1: S65-67, 2007.
- (4) Cuyun-Lira, O., Kaneko, M., Takafuta, T., Satoh, K., Ohnishi, M., Yatomi, Y., and Ozaki, Y. Inhibitory effects of ticlopidine on platelet function as assessed by three different methods. *Eur. J. Pharm. Sci.* 30: 21-25, 2007.
- (5) Hirano, Y., Tsunoda, M., Shimosawa, T., Fujita, T., and Funatsu, T. Measurement of catechol-O-methyltransferase activity in the brain of Dahl salt-sensitive rats. *Biol. Pharm. Bull.* 30: 2178-2180, 2007.
- (6) Hirano Y, Tsunoda M, Shimosawa T, Matsui H, Fujita T, Funatsu T. Suppression of COMT activity through blunting alpha2-adrenoceptor can explain hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens. Res.*30: 269-278, 2007.

- (7) Iida, H., Kurano, M., Takano, H., Kubota, N., Morita, T., Meguro, K., Sato, Y., Abe, T., Yamazaki, Y., Uno, K., Takenaka, K., Hirose, K., and Nakajima, T. Hemodynamic and neurohumoral responses to the restriction of femoral blood flow by KAATSU in healthy subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 100: 275-285, 2007.
- (8) Ikeda, H., Kume, Y., Tejima, K., Tomiya, T., Nishikawa, T., Watanabe, N., Ohtomo, N., Arai, M., Arai, C., Omata, M., Fujiwara, K., and Yatomi, Y. Rho-kinase inhibitor prevents hepatocyte damage in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 293: G911-917, 2007.
- (9) Kawanabe, T., Kawakami, T., Yatomi, Y., Shimada, S., and Soma, Y. Sphingosine 1-phosphate accelerates wound healing in diabetic mice. *J. Dermatol. Sci.* 48: 53-60, 2007.
- (10) Kimura, A., Ohmori, T., Ohkawa, R., Madoiwa, S., Mimuro, J., Murakami, T., Kobayashi, E., Hoshino, Y., Yatomi, Y., and Sakata, Y. Essential Roles of Sphingosine 1-Phosphate/S1P1 Receptor Axis in the Migration of Neural Stem Cells Toward a Site of Spinal Cord Injury. *Stem Cells* 25: 115-124, 2007.
- (11) Kume, Y., Ikeda, H., Inoue, M., Tejima, K., Tomiya, T., Nishikawa, T., Watanabe, N., Ichikawa, T., Kaneko, M., Okubo, S., Yokota, H., Omata, M., Fujiwara, K., and Yatomi, Y. Hepatic stellate cell damage may lead to decreased plasma ADAMTS13 activity in rats. *FEBS Lett.* 581: 1631-1634, 2007.
- (12) Lin, J.C., Jeong, S., Liang, G., Takai, D., Fatemi, M., Tsai, Y.C., Egger, G., Gal-Yam, E.N., and Jones, P.A. Role of nucleosomal occupancy in the epigenetic silencing of the MLH1 CpG island. *Cancer cell* 12: 432-444, 2007.
- (13) Liu, J., Shimosawa, T., Matsui, H., Meng, F., Supowit, S.C., Dipette, D.J., Ando, K., and Fujita, T. Adrenomedullin inhibits angiotensin II-induced oxidative stress via Csk-mediated inhibition of Src activity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292: H1714-1721, 2007.
- (14) Marumo, T., Hishikawa, K., Matsuzaki, Y., Imai, N., Takase, O., Shimosawa, T., Okano, H., and Fujita, T. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents decrease in adult stem-like cells in kidney after ureteral obstruction. *Eur. J. Pharmacol.* 573: 216-220, 2007.
- (15) Nagai, S., Ichikawa, M., Takahashi, T., Sato, H., Yokota, H., Oshima, K., Izutsu, K., Hangaishi, A., Kanda, Y., Motokura, T., Chiba, S., Yatomi, Y., and Kurokawa, M. The origin of neoplastic mast cells in systemic mastocytosis with AML1/ETO-positive acute myeloid leukemia. *Exp. Hematol.* 35: 1747-1752, 2007.
- (16) Nakamura, K., Kishimoto, T., Ohkawa, R., Okubo, S., Tozuka, M., Yokota, H., Ikeda, H., Ohshima, N., Mizuno, K., and Yatomi, Y. Suppression of lysophosphatidic acid and lysophosphatidylcholine formation in the plasma in vitro: Proposal of a plasma sample preparation method for laboratory testing of these lipids. *Anal. Biochem.* 367: 20-27, 2007.
- (17) Nakamura, K., Ohkawa, R., Okubo, S., Tozuka, M., Okada, M., Aoki, S., Aoki, J., Arai, H., Ikeda, H., and Yatomi, Y. Measurement of lysophospholipase D/autotaxin activity in human serum samples. *Clin. Biochem.* 40: 274-277, 2007.
- (18) Nakamura, K., Takeuchi, T., Ohkawa, R., Okubo, S., Yokota, H., Tozuka, M., Aoki, J., Arai, H., Ikeda, H., Ohshima, N., Kitamura,

- T., and Yatomi, Y. Serum lysophospholipase D/autotaxin may be a new nutritional assessment marker: study on prostate cancer patients. *Ann. Clin. Biochem.* 44: 549-556, 2007
- (19) Nishikawa, T., Tomiya, T., Ohtomo, N., Inoue, Y., Ikeda, H., Tejima, K., Watanabe, N., Tanoue, Y., Omata, M., and Fujiwara, K. Stimulation by glutamine and proline of HGF production in hepatic stellate cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 363: 978-982, 2007.
- (20) Osada, M., Yatomi, Y., Ohmori, T., Aoki, S., Hosogaya, S., and Ozaki, Y. Involvement of sphingosine 1-phosphate, a platelet-derived bioactive lipid, in contraction of mesangium cells. *J. Biochem.* 142: 351-355, 2007.
- (21) 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* 26: 6518-6525, 2007.
- (22) Satoh, Y., Ohkawa, R., Nakamura, K., Higashi, K., Kaneko, M., Yokota, H., Aoki, J., Arai, H., Yuasa, Y., and Yatomi, Y. Lysophosphatidic acid protection against apoptosis in the human pre-B-cell line Nalm-6. *Eur. J. Haematol.* 78: 510-517, 2007.
- (23) Shimosawa, T., Gohchi, K., Yatomi, Y., and Fujita, T. Effectiveness of add-on low-dose diuretics in combination therapy for hypertension: losartan/hydrochlorothiazide vs. candesartan/amlodipine. *Hypertens. Res.* 30: 831-837, 2007.
- (24) Sugimoto, K., Kage, H., Aki, N., Sano, A., Kitagawa, H., Nagase, T., Yatomi, Y., Ohishi, N., and Takai, D. The induction of H3K9 methylation by PIWIL4 at the p16(Ink4a) locus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 359: 497-502, 2007.
- (25) Suzuki-Inoue, K., Hughes, C.E., Inoue, O., Kaneko, M., Cuyun-Lira, O., Takafuta, T., Watson, S.P., and Ozaki, Y. Involvement of Src kinases and PLCgamma2 in clot retraction. *Thromb. Res.* 120: 251-258, 2007.
- (26) Suzuki-Inoue, K., Kato, Y., Inoue, O., Kaneko, M.K., Mishima, K., Yatomi, Y., Yamazaki, Y., Narimatsu, H., and Ozaki, Y. Involvement of the Snake Toxin Receptor CLEC-2, in Podoplanin-mediated Platelet Activation, by Cancer Cells. *J. Biol. Chem.* 282: 25993-26001, 2007. "Paper of the Week"
- (27) Tejima, K., Arai, M., Ikeda, H., Tomiya, T., Yanase, M., Inoue, Y., Nishikawa, T., Watanabe, N., Ohtomo, N., Omata, M., and Fujiwara, K. Induction of ischemic tolerance in rat liver via reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in Kupffer cells. *World J. Gastroenterol.* 13: 5071-5078, 2007.
- (28) Tomiya, T., Nishikawa, T., Inoue, Y., Ohtomo, N., Ikeda, H., Tejima, K., Watanabe, N., Tanoue, Y., Omata, M., and Fujiwara, K. Leucine stimulates HGF production by hepatic stellate cells through mTOR pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358: 176-180, 2007.
- (29) Tomiya, T., Yamaoka, M., Inoue, Y., Nishikawa, T., Yanase, M., Ikeda, H., Tejima, K., Nagashima, K., Watanabe, N., Omata, M., and Fujiwara, K. Effect of rapamycin on hepatocyte function and proliferation induced by growth factors. *Chemotherapy* 53: 59-69, 2007.
- (30) Yamauchi, Y., Fujikura, T., and Shimosawa, T. The Effect of H1 Antagonists Carebastine and Olopatadine on Histamine Induced Expression of CC Chemokines in Cultured Human Nasal Epithelial Cells. *Allergol. Int.* 56: 171-177, 2007.

-
- (31) Watanabe, N., Ikeda, H., Nakamura, K., Ohkawa, R., Kume, Y., Aoki, J., Hama, K., Okudaira, S., Tanaka, M., Tomiya, T., Yanase, M., Tejima, K., Nishikawa, T., Arai, M., Arai, H., Omata, M., Fujiwara, K., and Yatomi, Y. Both Plasma Lysophosphatidic Acid and Serum Autotaxin Levels are Increased in Chronic Hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.* 41: 616-623, 2007.
- (32) Watanabe, N., Ikeda, H., Nakamura, K., Ohkawa, R., Kume, Y., Tomiya, T., Tejima, K., Nishikawa, T., Arai, M., Yanase, M., Aoki, J., Arai, H., Omata, M., Fujiwara, K., and Yatomi, Y. Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity. *Life Sci.* 81: 1009-1015, 2007.

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

小松孝美（副部長）、福島亮治（非常勤）

助手

大林俊彦（材料管理部）、齋藤祐平（医療環境管理学）

ホームページ <http://lab-tky.umin.jp/>

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月までは定時手

術室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の手術部完成により定時手術室14列/日、平成19年6月からは16列/日、7月からは18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1224例)、2007年の総手術件数は9374例(うち救急手術は1136例)であった。

手術申込および術後の手術情報の管理は、全て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。2000年3月より術後の実施入力も、手術部内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、手術室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先進的な手術機器使用の高度先進手術や移植手術の施行、HIV、HB、HCVなどの感染症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、院内感染や職業性感染を防止するため医師、看護職員、手術部非看護職員などへstandard precautionsに関して教育し、そ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LANを介して、各診療科の動画像を教室へリアルタイムで配信し、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、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、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
- (2) 手術部の効率化、IT化
- (3) 手術部における経営効率
- (4) 手術部における医療安全
- (5) 手術環境の維持、改善
- (6) 周術期における感染制御
- (7) 医療機器の滅菌法・消毒法
- (8) 手術用ME機器の導入
- (9) 手術材料工学
- (10) 手術空調工学
- (11) バーコード/RFID活用の手術器材管理法
- (12) 手術照明
- (13) 術中汚染ガス(麻酔ガス、レーザーメスによるガス)対策
- (14) 術中画像記録システムの開発、運用
- (15) 手術侵襲と生体反応
- (16) 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) Yasuhara H, Ohara N, Hattori T, Shigeta O. Importance of combination of persistent underlying factors in deep vein thrombosis. *Int Angiol* 26(suppl) 79, 2007.
- (2) Sotome K, Onishi T, Hirano A, Nakamaru M, Furukawa A, Miyazaki H, Morozumi K, Tanaka Y, Iri H, Mimura Y. A rare case of anaplastic transformation within the metastatic site of the retroperitoneal region in a patient 17 years after total thyroidectomy for papillary carcinoma of the thyroid beginning with multiple bone metastases. *Thyroid* 17: 1309-1311, 2007
- (3) 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, Uchimaruru 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: 53-58, 2007
- (4) Ogawa T, Tsuji E, Kanauchi H, Yamada K, Mimura Y, Kaminishi M. Excision of postesophageal parathyroid adenoma in posterior mediastinum with intraoperative 99mTechnetium sestamibi scanning. *Ann Thorac Surg* 84: 1754-1756, 2007
- (5) Ogawa T, Kammori M, Tsuji E, Kanauchi H, Kurabayashi R, Terada K, Mimura Y, Kaminishi M. Preoperative evaluation of thyroid pathology in patients with primary hyperparathyroidism. *Thyroid* 17: 59-62, 2007
- (6) 上寺祐之, 大原信介, 三村芳和, 大林俊彦, 齋藤祐平, 熊田直人, 布施文男. 新しい滅菌用コンテナの検討. *日本手術医学会誌* 28(4):347-349, 2007.
- (7) 上寺祐之. 洗浄・消毒・滅菌におけるプリオン対策の最近の話題. *日本手術医学会誌* 28(2):86-89, 2007
- (8) 上寺祐之, 齋藤祐平, 井手圭一, 安原洋, 大原信介, 熊田直人, 齋藤良一. 酸化エチレンガス滅菌法における労働安全衛生および環境保全. *EOG 排気* など. *感染制御* 3(3):237-244, 2007
- (9) 上寺祐之, 齋藤祐平, 井手圭一, 安原洋, 大原信介, 熊田直人, 齋藤良一. OR ナースのためのトピックス 手術室におけるクロイツフェルト・ヤコブ病対策. *オペナーシング*

22(8):830-833, 2007

- (10) 上寺祐之, 齋藤祐平, 井手圭一, 安原洋, 大原信介, 熊田直人, 齋藤良一, 布施文男. 滅菌保証(バリデーション). 熱水消毒 Washer-disinfector における A0 値を中心に感染制御 3(2):127-134, 2007
- (11) 上寺祐之, 齋藤祐平, 井手圭一, 安原洋, 大原信介, 熊田直人, 齋藤良一, 布施文男. 手術と CJD(クロイツフェルト・ヤコブ病) 手術器械の洗浄・消毒・滅菌に関するプリオン対策の最近の知見. 感染と消毒 14(1):8-1, 2007
- (12) 齋藤祐平, 上寺祐之. Loan Instruments (貸し出し手術器械セット)の現状と対策】 Loan Instruments の材料と品質管理. 日本手術医学会誌 28(4):281-282, 2007
- (13) 齋藤祐平, 上寺祐之, 大原信介, 大林俊彦. 東大病院外来手術調査 新中央診療棟開設に向けて 日本手術医学会誌 28(2):148-150, 2007

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。その他、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)	84958人	82588人	167546人
一般撮影(造影)	3647	1665	5312
血管造影検査	3281	176	3457
X線CT検査	15526	26866	42392
MR検査	3296	7425	10721
骨塩定量	181	1477	1658
超音波検査	1	2	3
診断部門 小計	110890	120199	231089
SPECT	390	842	1232
全身シンチグラム	338	631	969
部分(静態)シンチグラム	77	72	149
甲状腺シンチグラム	2	7	9
部分(動態)シンチグラム	130	109	239
ポジトロン断層撮影(PET)	299	337	636
ポジトロン断層撮影(PET/CT)	558	717	1275
核医学部門 小計	1794	2715	4509
高エネルギー放射線治療	9267	8008	17275
ガンマナイフ定位放射線治療	27	138	165
直線加速器定位放射線治療	8	27	35
全身照射	23	0	23
密封小線源 外部照射	79	107	186
前立腺癌永久挿入密封小線源療法	14	0	14
治療計画	322	325	647
治療部門 小計	9740	8605	18345
合計	122424	131519	253943

薬剤部

教授

鈴木洋史

准教授

伊藤晃成

助教

内野智信、関根祐子、高田龍平、高山和郎、本間 雅、柳原良次
山本武人

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

組織の沿革

薬剤部の2007年12月1日現在の構成員はスタッフ9名、薬剤師職員53名、薬剤師研修生27名、薬学研究科大学院生14名、同薬学部4年生5名である。また、臨床薬理動態学寄附講座特任准教授1名（樋坂章博）、がんプロフェッショナル養成プラン特任助教1名（三浦将吾）も臨床業務、教育、研究に携わっている。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

後に調剤が行われる。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。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。さらに、高度先進医療をサポートするため、必須であるが市販されていない製剤の開発および患者個別の特殊製剤の開発、それらの物理的特性試験および含有量均一性試験、安定性などの品質管理試験を行い、品質保証された薬剤の安定供給を行っている。

4) 薬務・薬品管理部門

薬務室は病院採用医薬品（院内、院外採用）の

定期的見直し、薬剤部内の購入物品等の帳票の処理、薬剤業務の諸統計資料作成、薬事委員会事務ならびに部内外との連絡調整などの事務的な事項の処理を行っている。薬品管理室は院内取扱い医薬品約2,200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、薬物治療への参画を通してチーム医療に貢献している。

① 第一、第二ICUに常駐し、急性期患者の薬剤処方支援、注射薬の無菌調製、在庫管理、スタッフ教育などを行っている。

② 内科系HCU、血液・腫瘍内科および無菌病棟を対象とした注射薬の混合調製を病棟のスタッフステーションで行っている（内科系HCUについては平成20年5月まで）。

③ 入院患者に対する入院時の持込薬や副作用歴・アレルギー歴等の調査、基本情報の入手、および薬歴の作成と評価、カンファレンスへの参加、患者に対する服薬指導、副作用・相互作用のモニタリング、指導記録の作成、担当医師への薬剤情報提供、処方設計支援などの薬剤管理指導を行っている。現在、薬剤管理指導業務を展開する病棟は20フロア、17診療科に及んでいる。

④ 病棟在庫薬の調査・管理

⑤ 院内NSTへの参加により、患者の栄養管理に貢献している。

⑥ 緩和ケアチームへの参加により、医療用麻薬などの適正使用に貢献している。

⑦ ICTへの参加により、院内ラウンド、院内での抗菌薬使用状況データの管理、スタッフ教育を行っている。

数値データ（2007年度）

院内採用薬品

約2,227点

処方せん枚数

外来 476,050枚

院外: 402,733枚

院内: 73,317枚

化学療法: 4,808枚

入院 444,534枚

経口、外用: 209,346枚

注射: 216,593枚

IVH: 18,595枚

化学療法: 6,855枚

TDM件数（年間） 14,161件

薬剤管理指導件数 2,556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。

医学部医学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、フリークォ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19年度の薬剤師卒後研修制度の修了者は27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、翌年に控えた薬学部6年制教育への移行を見据えた内容となっている。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も多く存在し、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) Fujiyama N, Shitara Y, Ito K, Masubuchi Y, Horie T. Down-regulation of hepatic transporters for BSP in rats with indomethacin-induced intestinal injury. *Biol Pharm Bull* 30: 556-561, (2007).
- (2) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions

- based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet* 46: 681-696, (2007).
- (3) Okada K, Shoda J, Kano M, Suzuki S, Ohtake N, Yamamoto M, Takahashi H, Utsunomiya H, Oda K, Sato K, Watanabe A, Ishii T, Itoh K, Yamamoto M, Yokoi T, Yoshizato K, Sugiyama Y, Suzuki H. Inchinkoto, a herbal medicine, and its ingredients dually exert Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292: G1450-1463, (2007).
- (4) Okuwaki M, Takada T, Iwayanagi Y, Koh S, Kariya Y, Fujii H, Suzuki H. LXR alpha transactivates mouse organic solute transporter alpha and beta via IR-1 elements shared with FXR. *Pharm Res* 24: 390-398, (2007).
- (5) Shoda J, Okada K, Inada Y, Kusama H, Utsunomiya H, Oda K, Yokoi T, Yoshizato K, Suzuki H. Bezafibrate induces multidrug-resistance P-Glycoprotein 3 expression in cultured human hepatocytes and humanized livers of chimeric mice. *Hepatol Res* 37: 548-556, (2007).
- (6) Yamamoto T, Ito K, Honma M, Takada T, Suzuki H. Cholesterol-lowering effect of ezetimibe in uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A-deficient (Gunn) rats. *Drug Metab Dispos* 35: 1455-1458, (2007).
- (7) Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Niemann-Pick C1-like 1 overexpression facilitates ezetimibe-sensitive cholesterol and beta-sitosterol uptake in CaCo-2 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 320: 559-564, (2007).
- (8) 伊藤晃成, 鈴木洋史. 肝における輸送体のソーティング調節. 最新創薬学 2007 メディカルドゥ:135-141, (2007).
- (9) 丸山知恵美, 杉浦宗敏, 長瀬幸恵, 清野敏一, 中島克佳, 樋坂章博, 鈴木洋史, 伊賀立二. 新人薬剤師のための実例処方せんを利用した調剤教育システムの構築と評価. 医療薬学 33: 78-86, (2007).
- (10) 高田龍平, 鈴木洋史. ABC タンパク質による胆汁脂質分泌と遺伝性疾患. 最新医学 62: 63-67, (2007).
- (11) 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史. ゲノムと薬物代謝. 最新医学(増刊号) 62: 2194-2204, (2007).
- (12) 山本武人, 鈴木洋史. 薬物体内動態の個人差と遺伝素因. ゲノム医学 (メディカルレビュー社) 7: 203-208, (2007).
- (13) 小川友紀子, 杉浦宗敏, 今浦将治, 本多秀俊, 柳原良次, 長瀬幸恵, 清野敏一, 中島克佳, 中村均, 鈴木洋史, 伊賀立二. 調剤技術研究会による薬業連携の実践と評価. 医療薬学 33: 869-876 (2007).
- (14) 杉浦宗敏, 井筒加菜, 今浦将治, 金子真佐美, 大村礼子, 橋本幸広, 清野敏一, 中島克佳, 樋坂章博, 鈴木洋史. 自動注射薬調剤機を利用した注射薬在庫管理システムの構築と評価. 医療薬学 33: 370-376, (2007).
- (15) 大野能之. DI 室 Q&A 合成プロテアーゼ阻害薬使用時の注意点. 治療学 41: 321-323, (2007).
- (16) 中島裕子, 山本武人, 鈴木洋史. ドラッグコンサルティング インフリキシマブ. スズケンメディカル 10: 11-12, (2007).
- (17) 樋坂章博. 非臨床データから臨床データへのブリッジング. 最新創薬学 2007 メディカルドゥ: 262, (2007).
- (18) 保土田誠一郎, 宮下重樹, 苫米地敬, 井筒加菜, 徳田篤志, 上野正貴, 柳原良次, 杉浦宗敏, 中島克佳, 鈴木洋史. 外来化学療法室における薬学部新卒薬剤師への研修システム構築とその評価. 日本病院薬剤師会雑誌 43: 685-688, (2007).
- (19) 柳原良次. 大腸癌「代表的な薬物療法と処方解析」. 薬事新報 2454: 23-29, (2007).
- (20) 柳原良次. 注射薬の混合業務の充実. 薬局(増刊号) 59: 1426-1433, (2007).

リハビリテーション部

教授

芳賀信彦

助教

前野 崇、荒尾敏弘、古川俊一

ホームページ [http:// todaireh.umin.ne.jp](http://todaireh.umin.ne.jp)

沿革と組織の概要

リハビリテーション部は昭和 38 年(1963 年)にリハビリテーション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、助教 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、更に2007年11月には循環器内科・心臓外科等の協力により心大血管疾患リハビリテーション料の施設基準認可が追加され、理学療法および作業療法を行っている。

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り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) 振動刺激が体に及ぼす影響に関する研究
- 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) Imahashi K, Kawagoe M, Eto F, Haga N: Clinical status and dependency of the elderly requiring long-term care in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 229-238.
- (2) Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, Ikegawa S: A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family. *Hum Genet* 2007; 121: 625-629.
- (3) Nakajima M, Haga N, Takikawa K, Manabe N, Nishimura G, Ikegawa S: The ACVR1 617G>A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Hum Genet* 2007; 52: 473-475.
- (4) Nishimura A, Sakai H, Ikegawa S, Kitoh H, Haga N, Ishikiriyama S, Nagai T, Takada F, Ohta T, Tanaka F, Kamasaki H, Saito H, Mizuguchi T, Matsumoto N: FBN2, FBN1, TGFBR1, and TGFBR2 analyses in congenital contractural arachnodactyly. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 694-698.
- (5) Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Yamada H, Iwanami A, Hirayasu Y, Nakamura M, Furukawa S, Rogers MA, Tanno Y, Aoki S, Kato N, Kasai K: Reduced planum temporale volume and delusional behaviour in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 318-324.

病院病理部

教授（部長）

深山正久*

准教授

福嶋敬宜*（副部長）

講師

宇於崎宏、太田 聡*

病院講師（病理部）

高澤 豊、元井 亨、鹿島健司（英国留学）

助教

柴原純二、牛久哲男（病理部）、坂谷貴司*、石川俊平*、日野るみ*、森川鉄平*、仲矢丈雄*（がんプロフェッショナル養成講座特任助教）

医員

山内直子、宮崎秀幹、加治一毅、加藤洋人

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2-4名である。

診療（病理診断・剖検）

2007年度は、生検13,090件、細胞診17,676件、迅速診断658件、迅速細胞診558件、剖検78件（剖検率16%）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。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。

前年度より継続して、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、「診療関連死」解剖評価を行った。

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。

卒後臨床研修制度で各研修医に義務付けられている CPC レポートの指導を行った。研修二年目のプログラムとして、2007 年には、7 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

准教授

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（准教授：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19年度末までの角膜移植手術症例数は延べ1,559件となり、平成19年の移植症例数は43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、特に肝炎ウイルス、梅毒、その他感染症の判明率の向上、提供者の生前の病歴については、当該医療機関への問い合わせを徹底し、また動脈血採血による検査を組み合わせることによりほぼ100%の判明率が得られている。また、ウイルスや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、ステープル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) Ebihara N, Yamagami S, Yokoo S, Amano S, Murakami A. Involvement of CCL2-CCR2 interaction in monocyte-lineage cell recruitment of normal human corneal stroma. *J Immunol* 178:3288-3292, 2007
- (2) Suzuki M, Usui T, Kinoshita N, Yamagami S, Amano S. A case of sterile corneal perforation after bone marrow transplantation. *Eye* 21:114-116, 2007
- (3) Kaji Y, Nagai R, Amano S, Takazawa Y, Fukayama M, Oshika T. Advanced glycation end product deposits in climatic droplet keratopathy. *Br J Ophthalmol* 91:85-88, 2007
- (4) Yamagami S, Yokoo S, Mimura T, Araie M, Amano S. Distribution of precursors in human corneal stromal cells and endothelial cells. *Ophthalmology* 114:433-439, 2007
- (5) Shimazaki J, Amano S, Uno T, Maeda N, Yokoi N, and the Japan Bullous Keratopathy Study Group. National survey on bullous keratopathy in Japan. *Cornea* 26:274-278, 2007
- (6) Murata H, Kato S, Fukushima H, Tsutsumi A, Numaga J, Amano S. Corneal endothelial cell density reduction: A complication of retinal photocoagulation with an indirect ophthalmoscopy contact lens. *Acta Ophthalmol Scand* 85:407-408, 2007
- (7) Ono K, Yokoo S, Mimura T, Usui T, Miyata K, Araie M, Yamagami S, Amano S. Autologous transplantation of conjunctival epithelial cells cultured on amniotic membrane in a rabbit model. *Mol Vis* 13:1138-1143, 2007
- (8) Miyai T, Yonemura T, Nejima R, Otani S, Miyata K, Amano S. Interlamellar flap edema due to steroid-induced ocular hypertension after laser in situ keratomileusis. *Jpn J Ophthalmol* 51:228-230, 2007
- (9) Mimura T, Yamagami S, Usui T, Yokoo S, Ono K, Honda N, Kaneda A, Sugisaki K, Sayegh RR, Amano S. Preoperative evaluation of cultured human corneal limbal epithelium on amniotic membrane by confocal microscopy. *Curr Eye Res* 32:407-411, 2007
- (10) Usui T, Yamagami S, Kishimoto S, Yokoo S, Nakayama T, Amano S. Role of

-
- macrophage migration inhibitory factor in corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3545-3550, 2007
- (11) Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol* 51:265-269, 2007
- (12) Mimura T, Yamagami S, Honda N, Usui T, Yokoo S, Amano S. Necessary prone position time for human corneal endothelial precursor transplantation in a rabbit endothelial deficiency model. *Curr Eye Res* 32:617-623, 2007
- (13) Yamagami S, Yokoo S, Amano S, Ebihara N. Characterization of bone marrow-derived cells in the substantia propria of the human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:4476-4481, 2007

無菌治療部

教授

黒川峰夫

講師

滝田順子

助教

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、教授1、講師1、助手1で運営されている。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2007年末まで約500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。

自家造血幹細胞移植（自己造血幹細胞による救済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°C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) Shinohara A, Asai T, Izutsu K, Ota Y, Takeuchi K, Hangaishi A, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, and Kurokawa M. Durable remission after the administration of rituximab for EBV-negative diffuse large B-cell lymphoma arising after autologous peripheral blood stem cell transplantation for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 48: 418-420, 2007.
- (2) Nitta E, Izutsu K, Sato T, Ohta Y, Takeuchi K, Kamijo A, Oshima K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, and Kurokawa M. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment for CD20-positive B-cell lymphoma: a single institution study. *Annals of Oncology* 18: 364-349, 2007.
- (3) Kako S, Kanda Y, Sato T, Goyama S, Noda N, Shoda E, Ohsiman K, Inoue M, Izutsu K, Watanabe T, Motokura T, Chiba S, Fukuyama M, and Kurokawa M. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology* 82: 386-390, 2007.
- (4) Izumi R, Fujimoto M, Yazawa N, Nakashima H, Asashima N, Watanabe R, Kurokawa M, Hashimoto T, and Tamaki K. Bullous pemphigoid positive for anti-BP180 and anti-laminin 5 antibodies in a patient with graft-vs-host disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56: 94-97, 2007.
- (5) Matsumoto A, Haraguchi K, Takahashi T, Azuma T, Kanda Y, Tomita K, Kurokawa M, Ogawa S, Takahashi K, Chiba S, and Kitamura T. Immunotherapy against metastatic renal cell carcinoma with mature dendritic cells. *International Journal of Urology* 14: 277-283, 2007.
- (6) Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hangaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, and Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. *Leukemia* 21: 992-997, 2007.
- (7) Kako S, Izutsu K, Arai T, Yokoyama Y, Oshima K, Sato H, Asai T, Watanabe T,

- Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. Regression of the tumor after withdrawal of cyclosporine in relapsed extranodal natural killer/T cell lymphoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 82: 937-939, 2007.
- (8) Kako S, Izutsu K, Arai T, Yokoyama Y, Oshima K, Sato H, Asai T, Watanabe T, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Annals of Oncology* 18: 1685-1690, 2007.
- (9) Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, Nishimoto N, Arai S, Nagai S, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60: 350-355, 2007.
- (10) Ishikawa T, Tohyama K, Nakao S, Yoshida Y, Teramura M, Motoji T, Takatoku M, Kurokawa M, Mitani K, Uchiyama T, and Omine M. A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55-CD59- blood cells predicts platelet response. *International Journal of Hematology* 86: 150-157, 2007.
- (11) Yamamoto G, Nannya Y, Kato M, Sanada M, Kawamata N, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Gilliland G, Koeffler HP, and Ogawa S. Highly sensitive method for genome-wide detection of allelic composition in non-paired, primary tumor specimens using SNP genotyping microarrays. *American Journal of Human Genetics* 81: 114-126, 2007.
- (12) Arai S, Asai T, Uozaki H, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, and Kurokawa M. Splenic peliosis occurred in a patient with aplastic anemia during danazol therapy. *International Journal of Hematology* 86: 329-332, 2007.
- (13) Nagai S, Ichikawa M, Takahashi T, Sato H, Yokota H, Morikawa M, Oshima K, Hangaishi A, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Yatomi Y, and Kurokawa M. The origin of neoplastic mast cells in systemic mastocytosis with AML1/ETO positive acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology* 35: 1747-1752, 2007.
- (14) Saito A, Chiba S, Ogawa S, Kanda Y, Hirai H, and Kurokawa M. Long-term sustained mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation in a patient with severe aplastic anemia. *Internal Medicine* 46: 1923-1926, 2007.
- (15) Kawazu M, Yamamoto G, Yoshimi M, Yamamoto K, Asai T, Ichikawa M, Seo S, Nakagawa M, Chiba S, Kurokawa M, and Ogawa S. Expression profiling of immature thymocytes revealed a novel homeobox gene that regulates double-negative thymocyte development. *The Journal of Immunology* 179: 5335-5345, 2007.
- (16) Komuro H, Saihara R, Shinya M, Takita J, Kaneko S, Kaneko M, Hayashi Y. Identification of side population cells (stem-like cell population) in pediatric solid tumor cell lines. *Journal of Pediatric Surgery* 42: 2040-2045, 2007.
- (17) Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Tanaka K, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Park MJ, Hayashi Y. Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression. *Genes, Chromosomes and Cancer* 46: 348-358, 2007.

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越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	2007
上部消化管内視鏡検査	4384	5555	5667	5923	6346	7324	7920	7597	8265	8131	8796
下部消化管内視鏡検査	1398	2415	2472	2799	3212	3529	3873	3728	4084	4327	4360
気管支鏡検査	190	239	282	233	194	220	207	194	212	201	201
超音波内視鏡検査	347	562	569	470	479	583	586	476	461	438	484
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	91
婦人科検査	272	213	153	149	181	103	124	139	88	58	117
合計1	6741	9087	9244	9689	10566	11852	12778	12195	13199	13282	14043

出版物等

- (1) Tsujino T, Kawabe T, Isayama H, Sasaki T, Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Ito Y, Matsubara S, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Komatsu Y, Tada M, Yoshida H, Omata M. Efficacy and safety of low-pressured and short-time dilation in endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stone removal. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 23: 867-71.
- (2) Yamada A, Sugimoto T, Kondo S, Ohta M, Watabe H, Maeda S, Togo G, Yamaji Y, Ogura K, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Kawase T, Omata M. Assessment of the risk factors for colonic diverticular hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 2007; 51: 116-20.
- (3) Matsubara S, Arizumi T, Togawa O, Sasaki T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Isayama H, Toda N, Tada M, Kawabe T, Omata M. Endoscopic transpapillary approach to the gallbladder for diagnosing gallbladder cancer. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 809-13.
- (4) Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Yoshida H, Kondo Y, Oki T, Kawabe T, Omata M. Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2155-60.
- (5) Ogura K, Mitsuno Y, Maeda S, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Efficacy and safety of faropenem in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007; 12: 618-22.
- (6) Tsujino T, Kogure H, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Akahane M, Sano K, Makuuchi M. A huge intra-abdominal mass in a young man. *Gut* 2007; 56: 1372, 1393.
- (7) Yamaji Y, Mitsushima T, Yoshida H, Watabe H, Okamoto M, Ikuma H, Wada R, Kawabe T, Omata M. Right-side shift of metachronous colorectal adenomas after polypectomy. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1466-72.
- (8) Tsujino T, Kawabe T, Omata M. Antiproteases in preventing post-ERCP acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8: 509-17.
- (9) Tanaka Y, Imamura J, Kanai F, Ichimura T, Isobe T, Koike M, Kudo Y, Tateishi K, Ikenoue T, Ijichi H, Yamaji Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Runx3 interacts with DNA repair protein Ku70. *Exp Cell Res* 2007; 313: 3251-60.
- (10) Kubota K, Kuroda J, Origuchi N, Kaminishi M, Isayama H, Kawabe T, Omata M, Mafune K. Stomach-partitioning gastrojejunostomy for gastroduodenal outlet obstruction. *Arch Surg* 2007; 142: 607-112.
- (11) Tsujino T, Sugawara Y, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Foreign body (suture thread) in the bile duct after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1065-6.
- (12) Tsujino T, Sugita R, Yoshida H, Yagioka H, Kogure H, Sasaki T, Nakai Y, Sasahira N, Hirano K, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M. Risk factors for acute suppurative cholangitis caused by bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 585-8.
- (13) Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-24.
- (14) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N,

- Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 678-83.
- (15) Nakai Y, Tsujino T, Kawabe T, Kogure H, Sasaki T, Yamamoto N, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Omata M. Pancreatic tuberculosis with a pancreaticobiliary fistula. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1225-8.
- (16) Okamoto M, Yamaji Y, Togo G, Kawabe T, Omata M. Significance of the screening test for colon neoplasms. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2007; 96: 239-44.
- (17) Sasahira N, Tada M, Isayama H, Hirano K, Nakai Y, Yamamoto N, Tsujino T, Toda N, Komatsu Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Outcomes after clearance of pancreatic stones with or without pancreatic stenting. *J Gastroenterol* 2007; 42: 63-9.
- (18) Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Mine N, Yamashiki N, Sato S, Kato N, Kanai F, Yanase M, Yoshida H, Akamatsu M, Teratani T, Kawabe T, Omata M. Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 197-203.
- (19) 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* 2007; 41: 1238-9.
- (20) Tsujino T, Kawabe T, Komatsu Y, Yoshida H, Isayama H, Sasaki T, Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Matsubara S, Ito Y, Nakai Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Tada M, Omata M. Endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stone: immediate and long-term outcomes in 1000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 130-7.
- (21) Kondo S, Yamaji Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Ohta M, Ogura K, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial evaluating the usefulness of a transparent hood attached to the tip of the colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 75-81.
- (22) Shao RX, Kato N, Lin LJ, Muroyama R, Moriyama M, Ikenoue T, Watabe H, Otsuka M, Guleng B, Ohta M, Tanaka Y, Kondo S, Dharel N, Chang JH, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Absence of tyrosine kinase mutations in Japanese colorectal cancer patients. *Oncogene* 2007; 26: 2133-5.

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た。平成18年12月より中央診療棟2での診療を新たに開始し、現在の血液浄化療法室では圧コントロール可能な個室1床を含む12床を稼働している。当院の特殊性にフルに対応したシステムを開発し、血液透析のみならず、血漿交換療法、免疫吸着療法等の浄化療法を網羅的に実施する過程で、器械情報・生体情報・会計情報を電子情報として確保し、当院の院内システム HIS へと情報のリンクを可能とした。同時に当部門が業務担当している ICU 透析、持続透析、血漿交換等の器械情報・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を可能とするプラットフォームを作製した。更に、機器統一を図ることで、高度の安全性・透明性・教育性を確保している。

① 教育

卒前教育はM2の系統講義等を行っており、内容は腎不全の病態の理解、腎疾患の自然経過と治療、近年透析導入患者の第一位疾患として急増している糖尿病性腎症の病態と臨床研究についてである。BSLは血液浄化療法部としては行っていないが、腎臓・内分泌

内科での教育における腎不全治療に関しての内容を分担している。卒後研修教育では、後期研修の希望者を中心に透析治療の基本的考え方から、日々行われている持続的血液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。国際的には AKIN(Acute Kidney Injury Network)に参加している。

③ 研究

当院の特殊性を生かして、肝移植後に血漿交換療法を行った症例における予後を決める因子の解明を移植外科の協力の下に行った。また、パルスフォトメトリー法を用いた無侵襲ヘモグロビンメーターの開発を行い、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証明を行った。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。

④ 参考文献 (代表的なもの)

- (1) Negishi K, Noiri E, Maeda R, Portilla D, Sugaya T, Fujita T: Renal L-type fatty acid-binding protein mediates the bezafibrate reduction of cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 73:1374, 2008
- (2) Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamiyo 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
- (3) 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
- (4) Tanaka T, Noiri E, Yamamoto T, Sugaya T, Negishi K, Maeda R, Nakamura K, Portilla D, Goto M, Fujita T: Urinary human L-FABP is a potential biomarker to predict COX-inhibitor-induced renal injury. *Nephron Exp Nephrol* 108:e19, 2007
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 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
- (12) 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*

- 70:1877, 2006
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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
- (16) Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E: NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology. *Semin Nephrol* 24:316, 2004
- (17) 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
- (18) Doi K, Suzuki Y, Nakao A, Fujita T, Noiri E: Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int* 65:1714, 2004

臨床試験部

教授（部長）

小俣政男

准教授（副部長）

荒川義弘

助教（特任講師）

小椋啓司

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20年3月現在の構成員は、教授1名（兼任）、准教授1名、助教（特任講師）1名、専任の薬剤師7名（特定有期雇用3名を含む）、看護師5名（特定有期雇用3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2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ド

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（現プロトコル説明会）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 19 年度治験については、新規申請 46 件（うち医師主導の治験 1 件）、平成 18 年度からの継続申請 56 件、一部変更申請 463 件、有害事象・安全性情報報告 588 件、終了・中止・中断報告 67 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 39 件（臨床試験 29 件、臨床使用 10 件）、一部変更申請 81 件、有害事象・安全性情報報告 6 件、終了・中止・中断報告 9 件であった。

治験の新規申請に先立って行うプロトコル説明会はのべ 19 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 35 回、コンサルテーションはのべ 80 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 2 月には信州大学が加わり 7 大学となった。平成 20 年 3 月までに 21 件の治験を導入し、うち国際共同試験は 9 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 11 件であった。また、共同でプロトコル説明会を開催したのは 16 件（うち、東大が参加したのは 13 件）であった。

臨床試験部で試験薬等を管理・調剤するプロトコル数は、平成 19 年度治験 75 件、製造販売後臨床試験 1 件、医療機器 3 件、自主臨床試験 20 件、未承認薬の臨床使用 4 件であった。処方枚数は、治験・製造販売後臨床試験 908 件、自主臨床試験等 257 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 年度より自主臨床試験についても一部の業務の支援を開始し、5 件の試験を支援した。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、現在までに 3 件の試験を支援した。担当する患者数は毎年増え続け、平成 18 年度はのべ 3777 人であったのに対し、平成 19 年度のべ 4853 人であった。モニタリング対応件数も平成 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 19 年度のべ 569 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19年度、臨床試験部は薬学部4年生40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1名と3週間実習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19年度は平成20年3月21日に、第8回東大病院臨床試験セミナー「グローバル化時代における治験実施連携体制の構築」というテーマで開催し、300名あまりの関係者が参加した。

研 究

平成19年4月に「臨床試験データ管理学講座」(寄付講座)を生物統計学分野と臨床試験部が親講座となり開設した。臨床試験のデータ管理ならびに生物統計に関する実践を通じた研究ならびに教育を実施している。平成17年12月に開設した寄付講座「臨床薬効評価学」(親講座は消化器内科と臨床試験部)について2つ目の講座となる。

平成19年の学会等研究発表・講演件数は、36

件であった:日本臨床薬理学会2件(荒川、青木)、CRCと臨床試験のあり方を考える会議2件(山田、永松)、日本医療薬学会2件(恩田)、その他の学会研究会(小椋4件)、臨床試験や研究に関する招待講演(荒川18回、渡部歌織3回)、講義(荒川2件、小椋1回、渡部1回、恩田1回)。

投稿論文等出版物については、欧文原著6報、和文総説等3報であった。その他、賞1件(山田奈央子他、CRCと臨床試験のあり方を考える会議最優秀ポスター賞)であった。

出版物等

- (1) Yanai A, Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Hirata Y, Ogura K, Yoshida H, Omata M.: Clinical relevance of *Helicobacter pylori* sabA genotype in Japanese clinical isolates. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(12):2228-32.
- (2) Ogura K, Mitsuno Y, Maeda S, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.: Efficacy and safety of faropenem in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2007; 12(6):618-22.
- (3) Shibata W, Maeda S, Hikiba Y, Yanai A, Ohmae T, Sakamoto K, Nakagawa H, Ogura K, Omata M.: Cutting edge: The IkappaB kinase (IKK) inhibitor, NEMO-binding domain peptide, blocks inflammatory injury in murine colitis. *J Immunol.* 2007; 179(5):2681-5.
- (4) Maeda S, Hikiba Y, Shibata W, Ohmae T, Yanai A, Ogura K, Yamada S, Omata M.: Essential roles of high-mobility group box 1 in the development of murine colitis and colitis-associated cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 360(2):394-400.
- (5) Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Oka M, Ogura K, Kawabe T,

- Ichinose M, Omata M.: Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(6):678-83.
- (6) Kondo S, Yamaji Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Ohta M, Ogura K, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.: A randomized controlled trial evaluating the usefulness of a transparent hood attached to the tip of the colonoscope. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(1):75-81.
- (7) 荒川義弘, UHCT アライアンス推進室: 治験推進のためのインフラストラクチャー整備 - 東大病院および大学病院臨床試験アライアンスの取り組み-. *医薬品研究* 38, 639-645 (2007).
- (8) 荒川義弘: 研究的治療. 薬学生のための医薬品安全管理入門 (古川裕之、土屋文人編), 医学書院, 東京, pp.121-124 (2007).
- (9) 小椋啓司: 診断ピットフォール 症例から学ぶ: 消化器 嘔声 消化器疾患が呼吸器症状をもたらすこともある. *内科* 99(6):1193-1194 (2007).

企画情報運営部

教授

大江和彦

准教授

今村知明（～2007.5）

講師

美代賢吾、小池創一（2007.7～）

特任講師（病院）

渡辺宏樹

助教

山口泉、井出博生、康永秀生、田中勝弥、星本弘之

研究プロジェクト特任教員（助手）

荒牧英治、今井 健、野口貴史、佐藤 恵、篠原信夫
新田見有紀、松谷司郎、渡部晃久

ホームページ www.m.u-tokyo.ac.jp/medinfo/

沿革と組織の概要

企画情報運営部は、東京大学医学部附属病院が医療制度のさまざまな変革や大学病院組織の変革の動きに対して戦略的かつ迅速に対応するとともに医療情報を最大限活用した運営を行うため、2002年度まで中央医療情報部、新病院整備企画室（院内措置）、経営改善企画室（院内措置）、医事課、管理課などに分散していた病院運営支援部門を統合し、2003年（平成15年）4月に新設された。前身である中央医療情報部は、1975年、東京大学医学部附属病院に院内措置として設置された情報処理部をその前身としている。1983年、文部省（当時）により正式に東京大学医学部附属病院の中央診療施設のひとつとして中央医療情報部が設置された。同時に大学院第一基礎医学として博士課程の学生の受け入れが可能となりました。初代教授、中央医療情報部長は日本の

医療情報学を確立した開原成允（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1が大学院重点化に伴い大学院を本務とするようになり、2003年に前述したように企画情報運営部となった。

企画情報運営部では、これまで中央医療情報部が行ってきたオーダリングシステムを中核とする病院情報システムの調達、開発、導入、運用を行っていくことに加えて、電子カルテシステムの導入などにより診療情報の電子化を進めていきます。さらに病院全体での戦略的な情報管理・分析を行い、それにもとづいた運営支援を行うとともに、中長期計画の立案とその実行支援、企画調整をも任務としている。

具体的には

- 1) オーダリングシステムと電子カルテシステムの導入による診療データの電子化管理

- 2) 診療データと経営データを含めた病院情報の一元化をすること
 - 3) 一元管理された病院情報の活用による病院運営分析、及びそれに基づいた経営企画案及び経営戦略案の策定を病院執行部の諮問を受けて提示すること
 - 4) 病院執行部が決定した運営方針に基づいた施設整備計画案、物品の調達案などの策定をすること
 - 5) 診療スタッフが安全で質の高い医療を、ゆとりをもって実践できる環境づくり、及びそのために必要な部門間意見調整と運営支援を行うこと
- などの業務を行っている。

以上の業務を円滑に行うため、企画情報運営部は「医療情報管理部門」と「企画室（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、山口助教、田中助教、星本助教、波多野賢二助教（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・コーディネーター
- ・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：今村准教授、小池講師、井出助教、康永助教、天羽宏治技術専門員

なお、井出助教は、2007年9月からハーバード大学武見プログラムに1年間留学した。

業 務

医療情報システム関係では、2007年はサーバ基幹系、および基幹ネットワークを5年ぶりに更新する作業を行った。調達手続きは4月より開始され、8月に富士通株式会社に決定し、年度末にかけて全面的なシステム更新を実施した。企画調整部門では、第2期中央診療棟の開院後の調整、日常の経営分析などを継続して遂行した。

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

准教授

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（現

准教授)として着任した。

平成19年4月には、公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野として、大学院講座化された(詳細は、医療コミュニケーション学分野の項目参照)。

診 療

本センターは、制度上、東京大学医学部附属病院の中央診療施設として位置づけられているが、いわゆる診療活動は実施しておらず、全国の医学・医療関係者に対してサービスを行っている。現在、登録利用者数約29万名、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/uhosp/>

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

ファイル交換システム

教 育

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。

大学院・学部教育については、公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

研 究

公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

出版物等

公共健康医学専攻疫学保健学講座医療コミュニケーション学分野をご参照願いたい。

臓器移植医療部

部長

國土典宏

臓器移植医療部は、平成 15 年 4 月より、中央施設の一つとして、活動を開始している。欧米においては、肝臓、腎臓、心臓、肺、膵臓、小腸などの移植医療は、一般的な治療法として広く受け入れられており、年間 20,000 例を越える移植が行われている。一方、本邦では平成 9 年 10 月臓器移植法が施行され、国家的プロジェクトとして、臓器の分配機関、臓器提供施設、臓器移植実施施設などの体系的な基幹整備の枠組みが構築された。しかし、脳死ドナーからの移植は年間約 10 例の実施に留まっている。今後、臓器提供者や、移植施設の確保など環境整備及び啓蒙活動が課題となっている。移植医療では、概して全身状態不良の臓器不全患者に対し移植手術を行うものであり、術後も拒絶反応、感染症、血栓症など様々な合併症に気を配る必要がある。すなわち、通常の外科手術に比べ、術後早期に死亡する危険も高い。

医学部附属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、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 1 月より生体肝移植の実施を開始し、平成 19 年 12 月まで 406 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。医学部附属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。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。

References (2007)

- (1) Yuan P, Tang W, Kokudo N, Hasegawa K, Xiang C, Li QM, Luo H, Wen J, Liang BH, Aoki T, Zhang KM, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Demographic and clinical characteristics of resectable hepatocellular carcinoma in China and Japan. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2343-7.
- (2) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living

- donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3271-5.
- (3) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Impact of live donor age (≥ 50) on liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3189-93.
- (4) Zhang K, Kokudo N, Hasegawa K, Arita J, Tang W, Aoki T, Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Makuuchi M. Detection of new tumors by intraoperative ultrasonography during repeated hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2007 Dec;142(12):1170-5; discussion 1176.
- (5) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Akamatsu N, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Makuuchi M. Biliary complications in right lateral sector graft live donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2008 Apr;21(4):332-9. Epub 2007 Dec 5.
- (6) Shindoh J, Kokudo N, Miura Y, Satoh S, Matsukura A, Imamura H, Makuuchi M. In situ hepatic vein graft: a simple new technique for hepatic venous reconstruction. *Hepatogastroenterology.* 2007 Sep;54(78):1748-51.
- (7) Hashimoto M, Miki K, Beck Y, Kokudo N, Makuuchi M, Tanaka H. Femoral neck fracture as a complication of lipase-secreting pancreatic acinar cell carcinoma. *Surgery.* 2007 Nov;142(5):779-80.
- (8) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis.* 2007;25(4):310-2.
- (9) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Makuuchi M. Preemptive treatment of fungal infection based on plasma (1 \rightarrow 3)beta-D-glucan levels after liver transplantation. *Infection.* 2007 Oct;35(5):346-51. Epub 2007 Sep 20. PMID: 17885729
- (10) Makuuchi M, Sugawara Y. Current status of liver transplantation for hepatocellular carcinoma from living donors. *Hepatol Res.* 2007 Sep;37 Suppl 2:S277-8.
- (11) Tsujino T, Kogure H, Sasahira N, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M, Akahane M, Sano K, Makuuchi M. A huge intra-abdominal mass in a young man. *Gut.* 2007 Oct;56(10):1372, 1393.
- (12) Ishizawa T, Hasegawa K, Ikeda M, Aoki T, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Transhepatic approach for a small paracaval tumor in repeat resection. *Dig Surg.* 2007;24(6):409-12. Epub 2007 Sep 13.
- (13) Takemura N, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: review and university of Tokyo experience. *Dig Dis Sci.* 2007 Oct;52(10):2472-7. Epub 2007 Mar 16
- (14) Hashimoto M, Beck Y, Mise Y, Kokudo N, Makuuchi M. Celiac axis compression during the expiratory phase as a cause of hepatic ischemia during pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2007 Sep;142(3):429-30.
- (15) Torzilli G, Donadon M, Palmisano A, Del Fabbro D, Spinelli A, Makuuchi M, Montorsi M. Back-flow bleeding control during resection of right-sided liver tumors by means of ultrasound-guided finger compression of the right hepatic vein at its caval confluence. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jul-Aug;54(77):1364-7.
- (16) Hashimoto T, Kokudo N, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Reappraisal of duct-to-duct biliary reconstruction in hepatic resection

- for liver tumors. *Am J Surg.* 2007 Sep;194(3):283-7.
- (17) Kaneko J, Sugawara Y, Yanhong Q, Makuuchi M. Education and Imaging. Hepatobiliary and pancreatic: extended directional power Doppler ultrasonography in liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;22(8):1345.
- (18) Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Surgical management of hepatocellular carcinoma. Liver resection and liver transplantation. *Saudi Med J.* 2007 Aug;28(8):1171-9. Review.
- (19) Kyoden Y, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Akamatsu N, Makuuchi M. Hepatofugal portal flow after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jun;54(76):1164-6.
- (20) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis.* 2008 Apr;10(2):110-6. Epub 2007 Jul 1.
- (21) Tsujino T, Sugawara Y, Kawabe T, Makuuchi M, Omata M. Foreign body (suture thread) in the bile duct after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007 Jul;13(7):1065-6.
- (22) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Matsui Y, Makuuchi M. Blood eosinophilia after living donor liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1540-3.
- (23) Kokudo N, Sasaki Y, Nakayama T, Makuuchi M. Dissemination of evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma among Japanese hepatologists, liver surgeons and primary care physicians. *Gut.* 2007 Jul;56(7):1020-1.
- (24) Yamamoto J, Kosuge T, Saiura A, Sakamoto Y, Shimada K, Sano T, Takayama T, Sugawara Y, Yamaguchi T, Kokudo N, Makuuchi M. Effectiveness of hepatic resection for early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: subgroup analysis according to Milan criteria. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Apr;37(4):287-95.
- (25) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Systematic grading of surgical complications in live liver donors. *Liver Transpl.* 2007 Jun;13(6):781-2.
- (26) Hashimoto T, Sugawara Y, Makuuchi M. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007 Jun;13(6):938-9.
- (27) Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 14;13(10):1505-15. Review.
- (28) Midorikawa Y, Makuuchi M, Tang W, Aburatani H. Microarray-based analysis for hepatocellular carcinoma: from gene expression profiling to new challenges. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 14;13(10):1487-92. Review.
- (29) Hashimoto T, Kokudo N, Orii R, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Hasegawa K, Makuuchi M. Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):686-91.
- (30) Arita J, Kokudo N, Zhang K, Makuuchi M. Three-dimensional visualization of liver segments on contrast-enhanced intraoperative sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 May;188(5):W464-6.
- (31) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Histologic

- eosinophilia as an aid to diagnose acute cellular rejection after living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2007 Mar-Apr;21(2):214-8.
- (32) Inagaki Y, Tang W, Guo Q, Kokudo N, Sugawara Y, Karako H, Konishi T, Nakata M, Nagawa H, Makuuchi M. Sialoglycoconjugate expression in primary colorectal cancer and metastatic lymph node tissues. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jan-Feb;54(73):53-7.
- (33) Kokudo N, Hasegawa K, Makuuchi M. Control arm for surgery alone is needed but difficult to obtain in randomized trials for adjuvant chemotherapy after liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1299-300; author reply 1300.
- (34) Guo Q, Tang W, Inagaki Y, Kokudo N, Sugawara Y, Karako H, Nakata M, Makuuchi M. Subcellular localization of KL-6 mucin in colorectal carcinoma cell lines: association with metastatic potential and cell morphology. *Oncol Rep*. 2007 May;17(5):1057-60.
- (35) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J, Kaneko J, Makuuchi M. Late mortality from thrombotic microangiopathy after liver transplantation: report of a case. *Surg Today*. 2007;37(4):345-8. Epub 2007 Mar 26.
- (36) Hashimoto M, Beck Y, Hashimoto T, Kokudo N, Makuuchi M. Preservation of thick middle hepatic vein tributary during right paramedian sectoriectomy. *Surgery*. 2007 Apr;141(4):546-7. Epub 2007 Mar 9.
- (37) Khan AZ, Makuuchi M. Trends in the surgical management of Klatskin tumours. *Br J Surg*. 2007 Apr;94(4):393-4.
- (38) Tamura S, Sugawara Y, Makuuchi M. Impact of recipient age on the long-term outcome of living donor liver transplantation for post-kasai biliary atresia. *Am J Transplant*. 2007 Mar;7(3):728.
- (39) Tang W, Guo Q, Qu X, Inagaki Y, Seyama Y, Midorikawa Y, Gai R, Kokudo N, Sugawara Y, Nakata M, Makuuchi M. KL-6 mucin is a useful immunohistochemical marker for cholangiocarcinoma. *Oncol Rep*. 2007 Apr;17(4):737-41.
- (40) Hashimoto M, Miki K, Kokudo N, Beck Y, Makuuchi M. A long-term survivor of metastatic acinar cell carcinoma. *Pancreas*. 2007 Mar;34(2):271-2.
- (41) Dulundu E, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Akamatsu N, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Short hepatic vein reconstruction in biliary atresia patients with absent inferior vena cava. *Clin Transplant*. 2007 Jan-Feb;21(1):13-7.
- (42) Sakata H, Sugawara Y, Makuuchi M. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: acute Budd-Chiari syndrome treated by systemic thrombolytic therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;22(3):444.
- (43) Satou S, Sugawara Y, Tamura S, Kishi Y, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Three-dimensional computed tomography for planning donor hepatectomy. *Transplant Proc*. 2007 Jan-Feb;39(1):145-9.
- (44) Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Motomura N, Takamoto S, Makuuchi M. One orifice vein reconstruction in left liver plus caudate lobe grafts. *Transplantation*. 2007 Jan 27;83(2):225-7.
- (45) Arita J, Kokudo N, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Hepatic venous thrombus formation during liver transection exposing major hepatic vein. *Surgery*. 2007 Feb;141(2):283-4. Epub 2007 Jan 4.

-
- (46) Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation. *Liver Int.* 2007 Feb;27(1):86-94.
- (47) Ishizawa T, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Selective versus total biliary drainage for obstructive jaundice caused by a hepatobiliary malignancy. *Am J Surg.* 2007 Feb;193(2):149-54.
- (48) Tamura S, Sugawara Y, Makuuchi M. Choledochotomy in live liver donors. *Liver Transpl.* 2007 Jan;13(1):173; author reply 174.
- (49) Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Marconi M, Makuuchi M, Montorsi M. Salvage hepatic resection after incomplete interstitial therapy for primary and secondary liver tumours. *Br J Surg.* 2007 Feb;94(2):208-13.
- (50) 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). *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Jan;37(1):38-43. Epub 2006 Dec 1

検診部

部長・客員教授

山崎 力（臨床疫学研究システム学講座）

客員准教授

鈴木 亨（ユビキタス予防医学講座）

特任助教

大池裕美子、浅岡良成

寄付講座教員

相澤 健一（ユビキタス予防医学講座）

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

組織の沿革

平成18年（2006年）11月の東京大学医学部附属病院における新中央診療棟（中央診療棟2）開設を機に、平成19年1月1日、検診部を中央診療部門の中に組織。病院規則改正。以下、同年1月9日、検診部設立ワーキング・グループを設置。4月1日、検診部運営委員会を設置。5月31日まで開業準備。6月4日～、試験開業（院内向け）を行った。7月より本開業となり、一般向けサービスを開始した。

検診部設立の理念は以下にまとめられる。(1)各種検診や予防的介入の有効性・有用性を科学的に証明する。(2)膨大な検査データおよび健康関連情報を統合し、より質の高い disease management のモデルを開発する。(3)上記のことを通じて、より質の高い予防医学・健康増進医学を推進し、もって国民衛生の向上に寄与する。(4)上記のことを実践できる人材を養成する。

管理機構としては病院長に直属する部長が全体を統括する。なお、検診部は臨床疫学研究システム学およびユビキタス予防医学講座の2つの寄付講座が運営支援している。また、検査には検

診部に加えて、3つの部（中央検査部、放射線部、光学診療部）および4つの診療科（乳腺・内分泌外科、女性外科、眼科・視覚矯正科、顎口腔外科・歯科矯正歯科）の支援から成り立っている。

検診部スタッフは医師が5名（うち2名が専任、3名が関連寄付講座に所属）からなり、専任医師1名は光学診療部で上部および下部消化管内視鏡検査にも従事している。看護師は3名専任、事務も3名専任（医事課所属）である。また、検診部設立に伴い他部門においても増員が行われた。光学医療診療部に看護師1名（フルタイム）、放射線部に放射線技師3名（フルタイム）、検査部に検査技師3名（フルタイム）が検診部所属スタッフとして各部に配属されている。

診療

全員が受診する基本検診の他、現在下記の9つのオプションを提供している。1)心血管ドック、2)脳血管ドック、3)大腸がん検診、4)子宮がん検診、5)乳がん検診、6)肺がん検診、7)腫瘍マーカー検診、8)胃がんリスク検診、9)口腔歯科検診。受診者のニーズにも応える形で、オプション検査

項目を追加し、充実させてきた経緯がある。

診察、検査結果の判定、総合評価、受診者への説明は検診部医師が行っている。一人あたり約30分かけて丁寧に行うことを、当人間ドックサービスのひとつの特徴としている。正式には結果報告書として約2週間で受診者に書面で報告するが、結果の解釈や精密検査の受診相談（ひとりあたり20分のコンサルテーション、無料）にも応じている。

教 育

検診部が直接学生教育を担当することはないが、関連寄付講座である臨床疫学研究システム学講座およびユビキタス予防医学講座に所属の大学院学生の疫学研究に関する指導を行っている。

研 究

人間ドックサービスの提供のみならず、エビデンスに基づいた科学的検診を推進することも東京大学医学部附属病院に社会から期待されることであり、検診部の使命である。検診部は学術面においては、臨床データをもとにしたデータベースの構築と疫学研究の推進を目指している。そのことにより、科学的データに裏付けられた疾患予防が期待される。運営開始初年度の平成19年度は各受診者の測定データを蓄積し、データベースの基盤づくりを行った。平成20年度以降はデータ蓄積すると共に、横断的・縦断的解析を行う予定である。

活動実績

平成19年度（平成19年7月1日～平成20年3月31日）の受診者総数は2,603人（基本検診＋オプション検診受診者のべ人数）、であった。各検査項目の受診者数は下記の通りである。基本検診 838人、心血管ドック 294人、脳血管ドック 113人、大腸がん検診 155人、子宮がん検診

185人、乳がん検診 205人、肺がん検診 282人、腫瘍マーカー検診 324人、胃がんリスク検診 99人、口腔歯科検診 108人であった。なお、試験開業期間（6月4日から6月29日の20日間）における受診総数は130名であった。

精密検査および治療目的で院内各科受診の際には受診者の希望に応じて紹介状を発行している。平成19年度の紹介状発行数は院内あてに281通、院外あてに20通であった。

広報活動も積極的に行っており、平成19年度内のパンフレット改訂回数は全7回、配布部数は20,000部であった。また、ポスターも作製し、院内および東京大学学内に広く貼付した（60枚）。ホームページ（上記URL）も随時更新して受診者向けに最新の情報を発信している。マス・メディアからの注目度も高く、読売ウィークリーを始めとした各種のメディアで扱われた。

出版物等

・英文論文

- (1) Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, Shimada K, Uchiyama S, Nagai R, et al. Prevalence, Awareness and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients at High Risk of Atherothrombosis in Japan Results From Domestic Baseline Data of the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation J.* 2007; 71: 995-1003.
- (2) Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R, The JCAD Investigators. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circulation J.* 2007; 71: 1835-1840.
- (3) Fujita M, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Nagai R, et al. Comparison of Cardiovascular Events in Patients With Angiographically Documented Coronary

- Narrowing With Combined Renin-Angiotensin System Inhibitor Plus Statin Versus Renin-Angiotensin System Inhibitor Alone Versus Statin Alone (from the Japanese Coronary Artery Disease Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007; 100(12):1750-3.
- (4) Muto S, Senda M, Akai Y, Sato L, Suzuki T, Nagai R, Horikoshi M, Senda T: Relationship between the structure of SET/TAF-Ibeta/INHAT and its histone chaperone activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:4285-90, 2007
- (5) Suzuki T, Nishi T, Nagino T, Sasaki K, Aizawa K, Kada N, Sawaki D, Munemasa Y, Matsumura T, Muto S, Sata M, Miyagawa K, Horikoshi M, Nagai R: Functional interaction between the transcription factor Krüppel-like factor 5 and Poly(ADP-ribose) polymerase-1 in cardiovascular apoptosis. *J Biol Chem* 282:9895-9901, 2007
- (6) Kada N, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Ishibashi N, Suzuki N, Takeda N, Munemasa Y, Sawaki D, Ishikawa T, Nagai R. Acyclic retinoid inhibits neointima formation through retinoic acid receptor beta-induced apoptosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1535-41, 2007
- (7) Suzuki T, Nagai R. Cardiovascular proteomic analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 855: 28-34, 2007
- (8) Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV, Smith DE, Suzuki T, Fattori R, Llovet A, Froehlich J, Huchison S, Distant A, Sundt T, Beckman J, Januzzi JL Jr, Isselbacher EM, Eagle KA; International Registry of Acute Aortic Dissection. Partial thrombosis of the limen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med*. 357:349-359, 2007
- (9) Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, Fattori R, Meinhardt G, Trimarchi S, Bosson E, Suzuki T, Cooper JV, Froehlich JB, Nienaber CA, Eagle KA; on behalf of the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Aortic diameter ≥ 5.5 cm Is Not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Circulation*. 116:1120-7, 2007
- ・和文論文
- (1) 鈴木亨、永井良三：大動脈疾患の生化学診断。ICUとCCU 31(増刊 8)：615-620, 2007
- (2) 藤本宏隆、鈴木亨：危険因子の位置づけと治療の効果【基礎的研究】心血管疾患のプロテオミクス。医学のあゆみ 221(増刊 13)：1058-1062, 2007
- (3) 鈴木亨、永井良三：酸化 LDL の診断的意義。The Lipid 18(増刊 1)：22-25, 2007
- (4) 鈴木亨、藤本宏隆：心血管疾患におけるプロテオーム解析。細胞工学別冊 秀潤社 pp120-127, 2007
- ・書籍
- (1) Suzuki T, Sangiorgi G, Bossone E. Future directions of aortic dissection. Baliga RR, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA eds. In: *Aortic dissection and related syndromes*. Springer pp.317-332, 2007
- (2) 鈴木亨：東京大学公開講座DVDシリーズ①臨床医学トピックス vol.09 プロテオミクス (永井良三 監修) 株SCICUS 2007年
- ・総説
- (1) 鈴木亨：プロテオミクス手法を用いた血管病態酸化ストレスの病態解明。代謝異常治療研究基金研究業績集 Res. Rep. Takeda Med. Res. Found. 34:101-109, 2007
- ・国際学会
- (1) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Kada N, Mizuno Y, Munemasa Y, Nagai R. Krüppel-like f

- actor 5 promotes vascular remodeling in biphasic ways; inhibition of vascular smooth muscle cell (VSMC) apoptosis and stimulation of cell growth. American Heart Association The 80th Scientific Sessions (Orlando, FL, USA: November 4-7, 2007)
- (2) Aizawa K, Suzuki T, Matsumura T, Kada N, Sawaki D, Zhan H, Nagai R: Proteome analysis of a regulatory pathway of pathologic vascular injury as mediated by KLF5 and its transcriptional complexes. American Heart Association, The 80th Scientific Session 2007 (November 4-7, 2007, Orlando, Florida, U.S.)
- (3) Suzuki T, Distanto A, Sabino F, Sizza A, Villani M, Fazzi V, Trimarchi S, Donato SP, Salerno J, Fracell S, Ignone G, Rinaldis G, Nowak R, Birkhahn R, Hollander J, Counselman F, Bossone E, Eagle K. A Biomarker for Diagnosing Acute Aortic Dissection: Preliminary Experience with the Smooth Muscle Troponin-Like Protein, Calponin. (第56回アメリカ心臓病学会年次集会 March 24-27, 2007 / New Orleans, USA)
- (4) Asaoka Y, Tateishi K, Lin L, Seto M, Ohta M, Tada M, Tanaka Y, Kanai F, Isayama H, Tada M, Kawabe T, Omata M: Absence of EGFR Hotspot Mutation in Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Japanese Patients. 17th APASL Conference (March 27-30, 2007, Kyoto, Japan.)
- (5) Akishita M, Ohike Y, Hashimoto M, Iijima K, Eto M, Teramoto S, Ouchi Y: Obstructive Sleep Apnea Exacerbates Endothelial Dysfunction In Patients With Metabolic Syndrome. American Heart Association, Scientific Session 2007 (November 4-7, 2007, Orlando, Florida, U.S.)
- ・国内学会
- (1) 鈴木亨: Proteomic analysis in search of new cardiovascular pathophysiological factors and mechanism. 抗心不全薬の新たな展開—ファーマコゲノミクスと創薬). 第71回日本循環器学会総会・学術集会プレナリー・セッション(4)(神戸: 2007年3月15~17日)
- (2) Aizawa K, Suzuki T, Matsumura T, Sawaki D, Kada N, Nagai R. Angiotensin II activates the DNA damage response through nitric oxide in vascular endothelial cells. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (3) Aizawa K, Suzuki T, Matsumura T, Sawaki D, Kada N, Nagai R. A novel regulatory pathway of DNA damage response to pathologic vascular injury as mediated by KLF5 and its transcriptional complexes. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (4) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Kada N, Mizuno Y, Munemasa Y, Nagai R. Krüppel-like factor 5 directly stimulates cell growth in vascular lesions. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (5) Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Kada N, Mizuno Y, Munemasa Y, Nagai R. Modulation of ubiquitin-proteasomal degradation of KLF5 influences vascular remodeling. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (6) Kada N, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Takeda N, Sawaki D, Nagai R. Acyclic retinoid inhibits neointima formation through retinoic acid receptor beta-induced apoptosis. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸: 2007年3月15~17日)
- (7) 加田奈々絵、鈴木亨、相澤健一、松村貴由、澤城大悟、宗政歎子、永井良三: 非環式レチノイドはRARbetaを介してアポトーシスを生じ新生内膜形成を抑制する. 東京大学臨床展開研究シンポジウム (東京: 2007年3月2

- 日)
- (8) Sawaki D, Suzuki T, Nagai R. The effects of adenovirus-mediated overexpression of the cardiovascular transcription factor KLF5 on vascular remodeling. 東京大学臨床展開研究シンポジウム (東京:2007年3月2日)
- (9) 宗政歆子, 鈴木亨, 相澤健一, 宮本素, 今井靖, 松村貴由, 水野由子, 加田奈々枝, 澤城大悟, 永井良三. 新規ヒストンシャペロン p32 と転写因子 KLF5 によるプロモーター領域特異的ヒストン量増加. Promoter region-specific histone incorporation by histone chaperone p32 and DNA-binding factor KLF5. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (東京:2007年12月11~14日)
- (10) Asaoka Y, Lin L, Tada M, Kawabe T, Omata M. High-Resolution Genomic Profiling in Human Pancreatic Cancer Cell Lines Using Single Nucleotide Polymorphism Array. 第38回日本臓器学会大会 (福岡:2007年6月28~29日)
- (11) 野村和至, 秋下雅弘, 中村哲郎, 山田容子, 小島太郎, 大池裕美子, 飯島勝矢, 荒木厚, 江頭正人, 大内尉義. 高齢者の動脈硬化危険因子の重複に内臓脂肪が及ぼす影響に関する臨床研究. 第104回日本内科学会総会・講演会 (大阪:2007年4月3~5日)
- (12) 大池裕美子, 秋下雅弘, 山本寛, 山口泰弘, 小島太郎, 小川純人, 寺本信嗣, 飯島勝矢, 江頭正人, 大内尉義. 老年病科入院患者における抑うつ状態と認知機能の性差および加齢変化. 第49回日本老年医学会学術集会 (札幌:2007年6月20~22日)
- (13) 小島太郎, 秋下雅弘, 大池裕美子, 飯島勝矢, 江頭正人, 中村哲郎, 鳥羽研二, 大内尉義. 生活習慣病および内服薬が高齢者の転倒に与える影響. 第49回日本老年医学会学術集会 (札幌:2007年6月20~22日)
- (14) 小島太郎, 秋下雅弘, 大田秀隆, 野村和至, 大池裕美子, 小川純人, 飯島勝矢, 江頭正人, 大内尉義. 高齢者高血圧患者における ARB から ARB・降圧利尿薬の変更による有効性と安全性の評価. 第49回日本老年医学会学術集会 (札幌:2007年6月20~22日)
- (15) 野村和至, 秋下雅弘, 中村哲郎, 小島太郎, 大池裕美子, 飯島勝矢, 江頭正人, 大内尉義. 高齢者の腹部大動脈石灰化と腎機能障害との関連についての検討. 第39回日本動脈硬化学会総会 (大阪:2007年7月13~14日)
- (16) 小島太郎, 秋下雅弘, 中村哲郎, 大池裕美子, 野村和至, 小川純人, 飯島勝矢, 江頭正人, 大内尉義. 高血圧の有無や薬剤が高齢者の転倒に与える影響. 第30回日本高血圧学会 (沖縄:2007年10月25日)

・講演会

- (1) 鈴木亨: 講演: 第11回日本心不全学会学術集会ファイアーサイドセミナー「心不全の臨床情報は心エコーか、BNPか?」(平成19年9月9日/於: ヒルトン東京ベイ)
- (2) 鈴木亨: 講演: 21世紀東京大学COE学術講演会「Meet The Specialist 2007」
「Cardiovascular biomarkers and proteomic discovery」(平成19年8月24日/於: 東京大学付属病院中央診療棟 2/7F 会議室)

ティッシュ・エンジニアリング部

部長・教授

高戸 毅

副部長・客員教授

鄭 雄一

客員准教授

小川誠司、小山博之、鄭 雄一（副部長）、菱川慶一、星 和人、山上 聡

寄付講座教員

池田敏之、緒方直史、大庭 誠、丸茂丈史、藤原夕子、横尾誠一

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

沿革と組織の概要

東京大学医学部附属病院において、平成 13 年 10 月に特殊診療部としてティッシュ・エンジニアリング部が設立され、入院棟 B8 階に約 800 m²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（アルプラス株式会社）、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 名の客員准教授と 1 - 2 名の寄付講座教員が配置され、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付講座が設立

2002 年 7 月 第一製薬（株）の寄付により血管再生医療寄付講座が設立

2002 年 7 月 武田薬品工業（株）の寄付により骨・軟骨再生医療寄付講座が設立

2002 年 9 月 麒麟麦酒（株）の寄付により造血再生医療寄付講座が設立

2002 年 11 月 持田製薬（株）の寄付により腎臓再生医療寄付講座が設立

2002年11月 メニコン(株)の寄付によりメニコン軟骨・骨再生医療寄付講座が設立

2003年3月 入院棟B8階に細胞プロセッシングセンター一部研究室開設

2005年6月 アムニオテック(株)(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

2007年7月 日本イーライリリー(株)の寄付により、骨・軟骨再生医療寄付講座更新

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・軟骨分化に必要な十分なシグナルの決定・骨・軟骨の細胞シート培養法の開発・血管新生をとも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。

軟骨・骨再生医療寄付講座においては、安全性と実用性に優れた再生軟骨、再生骨の作出・現実的な生産体制と品質管理法の確立・臨床治験の推進と日常診療への導入を目標としている。これらを実現するために、間葉系組織の成人幹細胞に関する細胞生物学・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ため、腎臓再生医療寄付講座及び骨・軟骨再生医療寄付講座において京都大学再生医科学研究所からヒト ES 細胞の分与を受けている。

臨床研究

研究成果として特に注目すべき点は、基盤研究の結果として、臨床研究が4つの講座で開始されていることである。造血再生寄付講座においては、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。血管再生寄付講座においては、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。角膜再生寄付講座では、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。骨軟骨再生医療寄付講座では、非荷重部の骨欠損に対するヒト臨床研究(承認番号#1310)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) Ebihara N, Yamagami S, Yokoo S, Amano S, Murakami A. Involvement of CCL2-CCR2 interaction in monocyte-lineage cell recruitment of normal human corneal stroma. *J Immunol* .2007;178:3288-92.
- (2) Yamagami S, Yokoo S, Mimura T, Araie M, Amano S. Distribution of precursors in human corneal stromal cells and endothelial cells. *Ophthalmology*. 2007;114:433-9.
- (3) Hamrah P, Yamagami S, Liu Y, Zhang Q, Vora S, Lu B, et al. Deletion of the chemokine receptor CCR1 prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1228-36.
- (4) Ebihara N, Yamagami S, Chen L, Tokura T, Iwatsu M, Ushio H, et al. The expression and function of Toll-like receptor-3 and -9 in human corneal myofibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* .2007;48: 3069-76.
- (5) Mimura T, Yamagami S, Usui T, Yokoo S, Ono K, Honda N, et al. Preoperative Evaluation of Cultured Human Corneal Limbal Epithelium on Amniotic Membrane by Confocal Microscopy. *Curr Eye Res*. 2007;32:407-11.
- (6) Usui T, Yamagami S, Kishimoto S, Yokoo S, Nakayama T, Amano S. Role of macrophage migration inhibitory factor in corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3545-50.
- (7) Ono K, Yokoo S, Mimura T, Usui T, Miyata K, Araie M, et al. Autologous transplantation of conjunctival epithelial cells cultured on amniotic membrane in a rabbit model. *Mol Vis*. 2007;13:1138-43.
- (8) Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51:265-9.

- (9) Mimura T, Yamagami S, Honda N, Usui T, Yokoo S, Amano S. Necessary time for eye-down position in human corneal endothelium precursor transplantation for a rabbit endothelial deficiency model. *Curr Eye Res.* 2007;32:617-23.
- (10) Yamagami S, Yokoo S, Amano S, Ebihara N. Characterization of bone marrow-derived cells in the substantia propria of the human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4476-81.
- (11) Akagi D, Oba M, Koyama H, Nishiyama N, Fukushima S, Miyata T, et al. Biocompatible micellar nanovectors achieve efficient gene transfer to vascular lesions without cytotoxicity and thrombus formation. *Gene Therapy.* 2007;14 (13): 1029-38.
- (12) Han M, Bae Y, Nishiyama N, Miyata K, Oba M, Kataoka K. Transfection study using multicellular tumor spheroids for screening non-viral polymeric gene vectors with low cytotoxicity and high transfection efficiency. *Journal of Controlled Release.* 2007;121 (1-2): 38-48.
- (13) Oba M, Fukushima S, Kanayama N, Aoyagi K, Nishiyama N, Koyama H, et al. Cyclic RGD peptide-conjugated polyplex micelles as a targetable gene delivery system directed to cells possessing $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_5$ integrins. *Bioconjugate Chemistry.* 2007;18 (5):1415-23.
- (14) Nakanishi M, Joon-Sik P, Woo-Dong J, Oba M, Kataoka K. Study of quantitative aminolysis reaction poly (β -benzyl L-aspartate) (PBLA) as a platform polymer for functionality materials. *Reactive & Functional Polymers.* 2007;67 (11): 1361-72.
- (15) Takahashi T, Ogasawara T, Asawa Y, Mori Y, Uchinuma E, Takato T, et al. Three-dimensional microenvironments retain chondrocyte phenotypes during proliferation culture. *Tissue Eng.* 2007;13(7):1583-92.
- (16) Liu G, Kawaguchi H, Ogasawara T, Asawa Y, Kishimoto J, Takahashi T, et al. Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage from cultured human chondrocytes. *J Biol Chem.* 2007;282 (28):20407-15.
- (17) Hosoya A, Nakamura H, Ninomiya T, Hoshi K, Yoshida K, Yoshida N, et al. Hard tissue formation in subcutaneously transplanted rat dental pulp. *J Dent Res.* 2007;86(5):469-74.
- (18) Kono SJ, Oshima Y, Hoshi K, Bonewald LF, Oda H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S. Erk pathways negatively regulate matrix mineralization. *Bone.* 2007;40(1):68-74.
- (19) Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, et al. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE.* 2007;2(10):e105
- (20) Jang K, Sato K, Igawa K, Chung U, Kitamori T. Development of an osteoblast cell-based 3D continuous perfusion microfluidic system for drug screening. *Analytical Bioanalytical Chemistry.* 2007; 390: 825-32.
- (21) Cotta-de-Almeida V, Westerberg L, Maillard MH, Onaldi D, Wachtel H, Meelu P, et al. Wiskott Aldrich syndrome protein (WASP) and N-WASP are critical for T cell development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:15424-9.
- (22) Ogata N, Kawaguchi H, Chung U, Roth SI, Segre GV. Continuous activation of G α_q in osteoblasts results in osteopenia through impaired osteoblast differentiation. *J Biol Chem.* 2007;282: 35757-64.
- (23) Kugimiya F, Kawaguchi H, Ohba S, Kawamura N, Chikuda H, Azuma Y, et al.

- GSK-3 β controls osteogenesis through regulating Runx2 activity. PLoS ONE. 2007; in press
- (24) Masago K, Itaka K, Nishiyama N, Chung U, Kataoka K. Gene delivery with biocompatible cationic polymer: Pharmacogenomic analysis on cell bioactivity. *Biomaterials*. 2007;28: 5169-75.
- (25) Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, et al. Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56: 3358-65.
- (26) Itaka K, Ohba S, Chung U, Kataoka K. Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther*. 2007;15: 1655-62.
- (27) Ohba S, Nakajima K, Kugimiya F, Igawa K, Itaka K, Moro T, et al. A novel compound, TH, induces osteogenic differentiation in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357: 854-60.
- (28) Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, et al. Identification and characterization of the human SOX6 promoter. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357: 383-90.
- (29) Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. S100A1 and B, transcriptional targets of SOX trio, inhibit terminal differentiation of chondrocytes. *EMBO Rep*. 2007;8: 504-509.
- (30) Ohba S, Ikeda T, Kugimiya F, Yano F, Lichtler AC, Nakamura K, et al. Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J*. 2007;21: 1777-87
- (31) Kosaki N, Kamekura S, Kimura T, Okada Y, Minqi L, Amizuka N, et al. Impaired bone fracture healing in matrix metalloproteinase-13 deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 354: 846-51.
- (32) 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;18: 58-65 .
- (33) Marumo T, Hishikawa K, Matsuzaki Y, Imai N, Takase O, Shimosawa T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents decrease in adult stem-like cells in kidney after ureteral obstruction. *Eur J Pharmacol*. 2007;573: 216-20.
- (34) Imai, N. Inhibition of histone deacetylase activates side population cells in kidney and partially reverses chronic renal injury. *Stem Cells*. 2007;25: 2469-75.

企画経営部

講師

小池創一

特任講師

渡辺宏樹

助教

井出博生、井上悠輔、土井研人

その他

薬剤師 2 (中島、本田)、看護師 3 (遠藤、下左近、小林)、技術系職員 1 (天羽)、事務職員 12 (塩崎、三地澤、坪、桶谷、藤江、市川、水澤、荳野、岡部、和田、高橋、丸山)、非常勤職員 3 (北川、川瀬、浅川、佐藤)

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。

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3名(併任)・技術系職員1名(専任)および事務職員12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、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

過去には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い、2007年より社会人向けの教育コースを開講している。

(2) 医療政策学研究

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多国間の実証研究、医師のキャリアパスおよび医療従事者の国際間移動に関する研究などを行っている。

過去には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。

(3) 医療経済学研究

HIV 拠点病院等と協力しながら、HIV 診療に係る原価の調査を行っている。最近では、B型肝炎の予防対策に関する費用対効果分析を開始した。

(4) その他

外部研究機関と協力し、大規模パネルデータを用いて、乳幼児期の肥満に対する社会経済的な要因に関する研究に携わっている。

出版物等

- (1) Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K. Price Disparity of Percutaneous Coronary Intervention Devices in Japan and the United States in 2006. *Circulation Journal* 2007;71:1128-30
- (2) Imamura T, Ide H, Yasunaga H. History of public health crisis in Japan. *Journal of Public Health Policy* 2007; 28(2):221-237
- (3) Yasunaga H, Ide H, Imamura T. Current disparities in the prices of medical materials between Japan and the United States : Further investigation of cardiovascular

- medical devices. *Journal of Cardiology* 2007;49(2):77-81
- (4) Ide H, Yasunaga H, Imamura T, Ohe K. Price differences between Japan and the U.S. for medical materials and how to reduce them. *Health Policy* 2007;82:71-77
- (5) 石川友保, 長田哲平, 海老原弘次, 井出博生, 苦瀬博仁. 病院において震災時の救急初療に必要な医薬品の量の推計方法に関する基礎的研究. *日本物流学会誌* 2007;15:129-1336
- (6) 八巻心太郎, 康永秀生, 後藤卓史, 井出博生, 今村知明. 平成18年度診療報酬改定による病院収入への影響. *病院管理* 2007;44(4):371-8
- (7) 康永秀生, 井出博生, 今村 知明. 「立会い」制限が医療供給システムを再編する. *日本医事新報* 2007;4351:81-4
- (8) 井出博生, 康永秀生, 今村知明. 高度先進医療への規制強化. *病院*. 2007;66(4):339
- (9) 康永秀生, 勝村裕一, 井出博生, 今村知明. 医師の属性と仕事満足度の関連についての分析. *病院* 2007;66(7):580-582.
- (10) 今村知明, 康永秀生, 井出博生. *医療経営学*. 医学書院, 2006.

「こころの発達」診療部

教授

五十嵐隆

特任准教授

金生由紀子

特任講師

渡辺慶一郎

特任助教

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、2007年度には専任の児童精神科医3名を始めとして常勤・非常

勤を合わせて8名の医師、常勤・非常勤を合わせて8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の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、2007年度も2006年度とほぼ同数でした。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。

再来患者数は2005年度以来増加の一途をたど

っており、2007年度には2005年度から倍増しています。再来患者でも心理的発達障害の障害全体で約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めざ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、2007年度は合計約120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、2007年度は小児科医、看護師、教諭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、2007年度には公開セミナー「発達障害の青年・成人期を豊かに」には約200名が参加し、公開シンポジウム「発達障害の理解と支援」には約1,100名が参加しました。

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

状態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) Kawakubo Y, Kamio S, Nose T, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N, Rogers MA, Kasai K. Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 152(2-3): 261-265, 2007
- (2) Kawakubo Y, Kasai K, Okazaki S, Hosokawa M, Watanabe K, Kuwabara H, Ishijima M, Yamasue H, Iwanami A, Kato N, Maekawa H. Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. *Clin Neurophysiol.* 118:1464-1471, 2007
- (3) Marui T, 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*, 29(8): 510-513, 2007
- (4) Marui T, Koishi S, Funatogawa I, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Ishijima M, Nanba E, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N, Sasaki T. No association between the Neuronal Pentraxin II gene polymorphism and autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(4): 940-943, 2007
- (5) Kato C#, Tochigi M#, Ohashi J, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Kim S-Y, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T (#=equal contribution) Association study of the 15q11-q13 maternal expression domain in Japanese autistic patients. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genet)* (in press).
- (6) Kato C#, Tochigi M#, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Kim S-Y, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T (#=equal contribution) Association study of the commonly recognized breakpoints in chromosome 15q11-q13 in Japanese autistic patients. *Psychiatric Genet* (in press)
- (7) Tochigi M, Kato C, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Kim SY, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T. No evidence for significant association between GABA receptor genes in chromosome 15q11-q13 and autism in a Japanese population. *J Hum Genet.*;52(12):985-989, 2007

-
- (8) Tochigi M#, Kato C#, Ohashi J, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Kim S-Y, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T. (#equal contribution) No association between the ryanodine receptor 3 gene and autism in a Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* (in press).
- (9) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M. 「Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study *Schizophre Res* (in press)

緩和ケア診療部

講師

中川 恵一（兼任）

副部長

岩瀬 哲

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

沿革と組織の概要

がん治療の進歩にもかかわらず、がんに罹った方の半数が、がんで命を落としています。がんは最初の治療で、治癒が得られるかどうか、がほとんど決まります。初回治療がうまくいかなかった患者さんは、数ヶ月から数年の闘病の後、亡くなるケースがほとんどであり、このような人々にこそ、適切な医療を必要とするはずです。

しかし、これまでのわが国のがん医療では、治癒率の向上にもっぱら注意が注がれてきたと言えます。このため、結果的に「緩和ケア」の考え方が非常に遅れています。

緩和ケアとは、治癒を目的とした治療に反応しなくなった患者さんに対する積極的で全人的なケアであり、痛み、その他の症状コントロール、心理面、社会面、精神面のケアを最優先課題としますが、早期のがんにおいても、がん治療の過程においても適用されるべきです。

東大病院緩和ケア診療部では、緩和ケアチームを中心として、単に身体症状のコントロールだけでなく、こころのケアや社会的なサポートも同時に行い、患者さんの QOL (Quality of life) を総合的に高めることを目的として活動を行っています。また、医学部生などの教育や緩和医療学研究的の拠点ともなっています。

緩和ケアは、平成 18 年 6 月の国会で可決され

た「がん対策基本法」の中で、「がん患者の状況に応じた疼痛等の緩和を目的とする医療が早期から適切に」と明記されています。つまり、癌患者が癌治療を受けるときに、緩和ケアは早期から提供されなければならない医療として法律で定められているのです。

診療

東大病院では専従医師 1 名、専任医師 1 名、ホスピスケア認定看護師を中心に多くの専門家で構成される緩和ケアチームが一般病棟へ赴き、主治医チーム、病棟スタッフ、リハビリテーション部などと連携して、癌治療を受けている患者さんに緩和ケアを提供しています。

以下、2007 年度の診療状況を具体的に示します。

各月の診療患者数で最少は 6 月の 383 人（一日平均診察者は 12.8 人）、最大は 12 月の 895 人（28.9 人）、累積患者数は 7426 人（20.3 人）。癌腫別患者数（292 人）では、胃がん（40 人）、膵がん（29 人）、肺がん（28 人）、大腸がん（28 人）、食道がん（25 人）、肝がん（18 人）、乳がん（13 人）など。病棟別では院内のほとんどをカバーしています。男女（295 人）別では男性（194 人）、女性（101 人）と、男性の方が女性のほぼ 2 倍となっています。一方、年齢別では 60 歳代が全体

の31%、70歳代が25%、50歳代が23%、80歳以上が7%等々、緩和ケア診療の重要性を裏付けています。

教育

緩和ケア診療部に於ける研修は、第1年次、第2年次に選択科目として、1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、8ヶ月間行うことができ、緩和ケアチームに同行し平日に毎日行われる緩和ケアのカンファレンスに参加することで緩和ケアの基礎知識を学ぶことができます。

1) 緩和ケア研修プログラム

(1か月*) 2ヶ月 (選択) 研修コース

- 全ての研修医を対象とした、緩和ケアの基礎知識および基礎技術の習得を目的としたプログラム。*「内科総合」選択の中でのみ

4ヶ月、8ヶ月 (選択) 研修コース

- 臨床腫瘍医ないしは緩和ケア医を目指す医師のための基礎知識および基礎技術とコミュニケーション・スキルを身につけるためのプログラム

2) 教育課程

研修医配置及び研修内容

- 研修医は全て緩和ケアチームに配属される。主として緩和ケアチームの病棟診療にチームの一員として参加し、緩和ケアの癌登録についても学びます。
- 4ヶ月および8ヶ月コースでは、担当患者の緩和ケアの診療計画を立て、病棟主治医、病棟スタッフらと担当患者の緩和ケアについて議論し、診療計画を実施して行きます。

研修内容と到達目標

- 病棟診療 (担当患者は1か月間で3~5名、診察患者は1日約20名): 消化器癌などわが国で頻度の高い疾患について、一般病棟で提供できる身体症状のコントロール、精神症状

のコントロールの概要を習得。スピリチュアル・ケア、家族ケアについての概要も習得します。

- 癌登録: 東大病院において緩和ケアチームが診療する患者は終末期であることが多く、日々状態が変わっていくことも珍しくありません。このように身体的に精神的に変化する患者さんに対して、提供された緩和ケアの内容は、簡潔かつ明瞭にデータ・ベースに入力されなければなりません。臨床研究とも直結する緩和ケアのデータ管理の概要を習得します。
- コミュニケーション・スキル: 臨床医は患者を診るすべての過程で頻回に「悪い知らせ」を伝えなければなりません。癌の診断、進行、予後についての正確な情報を患者に伝えることは、臨床医にとって非常に困難でストレスの多い仕事といえます。臨床医は、「悪い知らせ」と「患者の希望や期待」とのバランスを取らなければならない一方で、治療が上手く行かなかったときに、患者の失望感もしくは不成功感に対処する必要があります。東大緩和ケア診療部では、患者を心理的にサポートするコミュニケーション・スキルのプロトコル (SPIKES) を導入しており、4ヶ月、8ヶ月コースでは、このプロトコルに基づいて緩和ケア実施計画を立案し、コミュニケーション・スキルの習得を目指します。

教育に関する行事

- 初期研修医に対する集中講義、以下の講義がスタッフにより行われます。

- 疼痛コントロール
- せん妄コントロール
- ガイドラインの紹介と使用方法
- 緩和ケア薬物療法の基本
- 日本人のスピリチュアル・ケア

臨床研修スケジュール

- ・ カンファレンス：月～金（毎日）9:00-10:30
- ・ 病棟診療：月～金（毎日）カンファレンス終了後～依頼患者の診療終了まで。
- ・ 癌登録：病棟ラウンド中に各フロアの診療端末で行います。

指導体制

- ・ 病棟診療：指導医 2 名（助手または講師 1 名、ホスピスケア認定ナース 1 名、研修医 1 名）からなる診療チーム（緩和ケアチーム）に参加し、緩和ケアチームで 1 日約 20 例～30 例の入院患者の診療に当たります。
- ・ カンファレンス：毎日のカンファレンスには病棟をラウンドする緩和ケアチームのメンバー以外に心療内科医、漢方専門医、麻薬専門薬剤師、東大大学院医学系研究科の看護師などが参加し、緩和ケアチームの提供する緩和ケアが集学的に議論され、専門的な見地から研修医の緩和ケア治療計画が毎日指導します。

研究

緩和ケア診療から集積された内容は、簡潔かつ明瞭にデータ・ベース化され、臨床研究の成果として、「International Journal of Radiation Oncology Biology Physics」や「American Journal of Hospice & Palliative Medicine」「Biomed」等の各専門誌に発表されています。

以下の研究領域は、緩和ケア診療部で実施されてきたものです。成果の詳細や研究費獲得状況については、本教室ホームページを参照してください。

- 1) 専門緩和ケアチームの評価と質保証
- 2) 望ましい死の達成を測定する尺度の開発と全国実態調査
- 3) 体幹部定位放射線治療における標的システムの開発

4) 在宅ケアと地域連携

5) 転移性乳がん患者を支えるパリアティブケア

6) 緩和ケアにおける漢方

出版物等

- (1) Nakagawa K; Yamashita H, Shiraishi K, Igaki H, Terahara A, Nakamura N, Ohtomo K, Saegusa S, Shiraki T, Oritate T, and Yoda K, Verification of in-treatment tumor position using Kilovoltage cone-beam computed tomography: a preliminary study, *Int. J.Radiat. Oncol.Biol.Phys.*2007,in press
- (2) Nakagawa K, Yoda K et al, Radiophotoluminescence dosimetry using a small spherical glass: a preliminary phantom study, *Radiat.Prot. Dosimetry* 123:254-256,2007
- (3) Nakagawa K, Yoda K et al, Rod matrix compensator for small-field intensity modulated radiation therapy: a preliminary phantom study, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 54:943-946,2007
- (4) Satoru Iwase, Tadashi Murakami, Yuichiro Saitou, Keiichi Nakagawa: Preliminary Stastical Assessment of Intervention by a Palliative Care Team Working in a Japanease General Inpatient Unit. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, Vol.24 No 1, March 2007,1-7
- (5) Yanagie H, Sakurai Y, Ogura K, Kobayashi T, Furuya Y, Sugiyama H, Kobayashi H, Ono K, Nakagawa K, Takahashi H, Nakazawa M, Eriguchi M. Evaluation of neutron dosimetry on pancreatic cancer phantom model for application of intraoperative boron neutron-capture therapy. *Biomed Pharmacother.* 2007 Sep; 61(8):505-14. Epub 2007 Feb 27.
- (6) Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T,

- Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawa K, Kobashi G, Shirato H. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Aug 1;68(5):1388-95.
- (7) T.Nishino, A. Miyatake, K. Inoue, S. Katsuta, T. Gomi-Miyagishi, R. Kohno, S. Kameoka, K.Nakagawa, T. Ogino, "Experimental verification of proton beam monitoring in a human body by use of activity image of positron-emitting nuclei generated by nuclear fragmentation reaction," *Radiat. Phys. Tech.* accepted.
- (8) Yamashita H, Nakagawa K, Shiraishi K, Tago M, Igaki H, Nakamura N, Sasano N, Shiina S, Omata M, Ohtomo K. Radiotherapy for lymph node metastases in patients with hepatocellular carcinoma: retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr; 22(4):523-7
- (9) Igaki H, Nakagawa K, Uozaki H, Akahane M, Hosoi Y, Fukayama M, Miyagawa K, Akashi M, Ohtomo K, Maekawa K, Pathological changes in the gastrointestinal tract of a heavily radiation-exposed worker at the Tokai-mura criticality accident *J Radiat Res* 2007 in press.
- (10) 金子明代、岡部哲郎、岩瀬哲、中川恵一：緩和ケア - 現状と将来展望 緩和ケアにおける漢方 カレントテレピー Vol.25, No.11, Page.909-912, 2007
- (11) 岩瀬哲、村上忠、安田恵美、中川恵一：緩和医療 - 在宅ケアと地域連携、がん対策基本法の施行を見据えて - 8. がん治療における地域連携 - 東京大学医学部附属病院を事例として - 医薬ジャーナル Vol.43, No.8, Page.2035-2037, 2007
- (12) 白石憲史郎、多湖正夫、中川恵一、岩瀬哲、
- 山川宣：転移性乳がん患者を支えるパリアティブケア 転移性乳癌に対する放射線療法 - 脳転移・骨転移を中心に - 緩和ケア Vol.17, No.4, Page.300-303, 2007
- (13) 中川恵一、岩瀬哲、山川宣；がん緩和療法 (Palliative cancer therapy)放射線療法 日本臨床 Vol.65, No.1, Page.93-97, 2007

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、神経内科）、皮膚科、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、抗瘰癧薬等、対象薬物の範囲の拡大につとめていく。

3. References

- (1) 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. 130:2302-9, 2007
- (2) 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
- (3) Martins, S, Calafell, F, Gaspar, C, Wong, VCN, Silveira, I, Nicholson, GA, Brunt, ER, Tranebjaerg, L, Stevanin, G, Hsieh, M, Soong, B, Loureiro, L, Du`rr, A, Tsuji, S, Watanabe, M, Jardim, LB, Giunti, P, Riess, O, Ranum, LPW, Brice, A, Rouleau, GA, Coutinho, P, Amorim, A, Sequeiros, J. Asian Origin for the Worldwide-Spread Mutational Event in Machado-Joseph Disease. Arch Neurol. 64:1502-8, 2007.
- (4) Hara, K, Shiga, A, Nozaki, H, Mitsui, J, Takahashi, Y, Ishiguro, H, Yomono, H, Kurisaki, H, Gotom J, Ikeuchi, T, Tsuji, S, Nishizawa, M, and Onodera, O. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families. Ann Neurol 62: 544-544, 2007
- (5) 347. Takahashi, T., Tada, M., Igarashi, S., Koyama, A., Date, H., Yokoseki, A., Shiga, A., Yoshida, Y., Tsuji, S., Nishizawa, M., Onodera, O. Aprataxin, causative gene product for EAOH/AOA1, repairs DNA single-strand breaks with damaged 3'-phosphate and 3'-phosphoglycolate ends. Nucleic Acids Res 35: 3797-809, 2007
- (6) Kaneko N, Muratake T, Kuwabara H, Kurosaki, T., Takei, M., Ohtsuki, T., Arinami, T., Tsuji, S., Someya, T. Autosomal linkage analysis of a Japanese single multiplex schizophrenia pedigree reveals two candidate loci on chromosomes 4q and 3q. Am J Med Genet Part B-Neuropsych Genet 144B: 735-742, 2007
- (7) Arai, N, Kishino, A, Takahashi, Y, Morita, D, Nakamura, K, Yokoyama, T, Watanabe, T, Ida, M., Goto, J, Tsuji, S. Familial cases presenting very early onset autosomal dominant Alzheimer's disease with I143T in presenilin-1 gene: Implication for genotype-phenotype correlation. Neurogenetics 9:65-7, 2008
- (8) Takahashi, Y, Seki, N, Ishiura, H, Mitsui, J, Matsukawa, T, Kishino, A, Onodera, O, Aoki, M, Shimozawa, M, Murayama, S, Itoyama, Y, Suzuki, Y, Sobue, S, Nishizawa, M, Goto, J and Tsuji, S. Development of high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol (in press)
- (9) Tsuji, S, Onodera, O, Goto, J. and Nishizawa, M. Sporadic Ataxias in Japan -A population-based epidemiological study- Cerebellum (Epub ahead of print)

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を続けている。

参加ユニット

医学部附属病院

循環器内科、糖尿病・代謝内科、大腸肛門外科、血管外科、人工臓器・移植外科、心臓外科、呼吸器外科、脳神経外科、泌尿器科・男性科、整形外科・脊椎外科、顎口腔外科・歯科矯正歯科、放射線科、ティッシュエンジニアリング部、臨床疫学研究システム学講座、血管再生医療講座、骨・軟骨再生医療講座、軟骨・骨再生医療講座、免疫細胞治療学（メディネット）講座

工学系・薬学系研究科

工学系研究科（化学システム工学専攻、機械工学専攻、機械工学専攻流体工学研究室、精密機械工

学専攻医用精密工学研究室、システム量子工学専攻、原子力国際専攻、化学生命工学、マテリアル工学専攻）、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（バイオメカニクス分野）、薬学系研究科薬品代謝化学教室、医学系研究科疾患生命工学センター（再生医療工学部門、臨床医工学部門）、原子力工学研究施設、先端科学研究センター、生産技術研究所

沿革と組織の概要

2002 年 6 月 東京大学医学部附属病院の特殊診療部として医工連携部の設立が病院運営会議で承認される。

2002 年 9 月 病院の関連する診療科の中から選定された委員で医工連携部運営委員会が組織され、医工連携部への参加の基本原則（前記）が決定される。

2002 年 10 月 医工連携プロジェクトの公募開始。18 件の応募があり、審査の結果承認される。プロジェクトの代表からなる医工連携部利用者連絡会議が組織され、管理研究棟の地下と 1 階のスペース 554.4 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

原子力専攻、原子力国際専攻

工学系研究科化学システム工学専攻

高精度定位 X 線がん治療システム、先進小型電子ライナック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

臨床疫学研究システム学講座

ゲノム情報を含む生物学的情報と臨床情報の統合に関する研究・教育。循環器疾患に関するデータベースの構築と活用、テーラーメイド医療の確立。プロテオミクスによる薬剤ターゲットの選定と創薬。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。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。医療データベースを活用した医療安全モニタリング。医療情報システムの評価手法の開発。臨床/疫学研究における方法論の検討・開発。

- ・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

医学部附属病院神経内科

内視鏡下心臓外科手術支援ロボットシステムを、小動物の in-vivo 分子イメージングのための顕微鏡下運動同期技術へ展開。神経筋疾患の診断・リハビリテーションのための神経筋骨格モデルとパラメータ同定手法の開発。

・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

工学系研究科研究科精密機械工学専攻

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

有限要素法を用いた骨の非侵襲的強度評価方法の開発。エコートラッキング法を用いた骨折治癒評価法の開発。軟骨の非侵襲的形態評価法の開発。

・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

免疫細胞療法学 (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標としている。この目的のため本拠点では、

ナノ粒子を用いた遺伝子導入の系を用いる医工連携を行う。新規生活習慣病モデル動物作製技術の開発と遺伝子治療への応用。脂肪組織由来液性因子（アディポカイン）がメタボリックシンドローム（代謝症候群）の病態形成に及ぼす影響とそのメカニズムの解明。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再生医療工学部門

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細胞レベルでの基礎データ取得および検証のための実験を行っている。これらの結果を統合し治療、診断シミュレータの開発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)外壳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 (2007 年)

- (1) Daisuke Akagi, Makoto Oba, Hiroyuki Koyama, Nobuhiro Nishiyama, Shigeto Fukushima, Tetsuro Miyata, Hirokazu Nagawa, Kazunori Kataoka, Biocompatible micellar nanovectors achieve efficient gene transfer to vascular lesions without cytotoxicity and thrombus formation, *Gene Therapy*, 14 (13), 1029–1038 (2007).
- (2) Muri Han, Younsoo Bae, Nobuhiro Nishiyama, Kanjiro Miyata, Makoto Oba, Kazunori Kataoka, Transfection study using multicellular tumor spheroids for screening non-viral polymeric gene vectors with low cytotoxicity and high transfection efficiency, *Journal of Controlled Release*, 121 (1–2), 38–48 (2007).
- (3) Makoto Oba, Shigeto Fukushima, Naoki Kanayama, Kazuhiro Aoyagi, Nobuhiro Nishiyama, Hiroyuki Koyama, and Kazunori Kataoka, Cyclic RGD peptide-conjugated polyplex micelles as a targetable gene delivery system directed to cells possessing $\alpha_v\alpha_3$ and $\alpha_v\alpha_5$ integrins, *Bioconjugate Chemistry*, 18 (5), 1415–1423 (2007). *ioconjugate Chemistry*, 18 (5), 1415–1423 (2007).
- (4) Masataka Nakanishi, Joon-Sik Park, Woo-Dong Jang, Makoto Oba, Kazunori Kataoka, Study of quantitative aminolysis reaction poly(α -benzyl L-aspartate) (PBLA) as a platform polymer for functionality materials, *Reactive & Functional Polymers*, 67 (11), 1361–1372 (2007).
- (5) Takahashi T, Ogasawara T, Asawa Y, Mori Y, Uchinuma E, Takato T, Hoshi K, Three-dimensional microenvironments retain chondrocyte phenotypes during proliferation culture. *Tissue Eng* 2007;13(7):1583-1592
- (6) Liu G, Kawaguchi H, Ogasawara T, Asawa Y, Kishimoto J, Takahashi T, Chung UI, Yamaoka H, Asato H, Nakamura K, Takato T, Hoshi K. Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage from cultured human chondrocytes. *J Biol Chem* 2007;282(28):20407-20415
- (7) Hosoya A, Nakamura H, Ninomiya T, Hoshi K, Yoshiba K, Yoshiba N, Takahashi M, Okabe T, Sahara N, Yamada H, Kasahara E, Ozawa H. Hard tissue formation in subcutaneously transplanted rat dental pulp. *J Dent Res* 2007;86(5):469-474
- (8) Kono SJ, Oshima Y, Hoshi K, Bonewald LF, Oda H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S. Erk pathways negatively regulate matrix mineralization. *Bone* 2007;40(1):68-74
- (9) Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Chen WS, Hay N, Tobe K, Kadowaki T, Azuma Y, Tanaka S, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H. Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE* 2007;2(10):e1058
- (10) Mitsuru Uesaka, Fumito Sakamoto, Katsuhiko Dobashi, Tatsuo Kaneyasu, Tomohiko Yamamoto, De Meng, Junji Urakawa, Toshiyasu Higo, Mitsuo Akemoto, Hitoshi Hayano. Monochromatic tunable Compton scattering X-ray source using X-band multi-bunch linac and YAG laser circulation system.

- (11) Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B, Volume 261, Issues 1-2, Pages 867-870 (2007)
- (12) Uesaka, M. Mizuno, K. Sakumi, A. Meiling, J. Yusa, N. Takahashi, H. Nishiyama, N. Kataoka, K. Nakagawa, K. Pinpoint keV/MeV x-ray sources for x-ray drug delivery system. Proceedings of 2007 Particle Accelerator Conference, 2793-2795 (2007).
- (13) Jiang Meiling, Kazue Mizuno, Mitsuru Uesaka, Fumito Sakamoto, Noritaka Yusa, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, Keiichi Nakagawa. X-ray DDS (Drug Delivery System) for dynamic imaging for cancer radiation therapy by using colloidal gold. Proceedings of the Seventh Asia-Oceania Congress on Medical Physics and The Thirteenth National Annual Meeting of Medical Physics, Huangshan, China, pp. 28-30 (2007).
- (14) Boxuan SHI, Hiroyuki TAKAHASHI, Jung Yeol YEOM, Yuka TAKADA, Yoneichi HOSONO, Kenji SHIMAZOE and Kaoru FUJITA. Characteristics of 16-Channel ASIC Preamplifier Board for Microstrip Gas Chamber and Animal PET. Journal of NUCLEAR SCIENCE and TECHNOLOGY, Vol. 44, No. 11, p. 1356-1360 (2007).
- (15) H. Yanagie, Y. Sakurai, K. Ogura, T. Kobayashi, Y. Furuya, H. Sugiyama, H. Kobayashi, K. Ono, K. Nakagawa, H. Takahashi, M. Nakazawa, M. Eriguchi. Evaluation of neutron dosimetry on pancreatic cancer phantom model for application of intraoperative boron neutron-capture therapy BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, Volume 61, Issue 8, Pages: 505-514, (2007).
- (16) Nakagawa K, Yoda K, Masutani Y, Sasaki K, Ohtomo K. A rod matrix compensator for small-field intensity modulated radiation therapy: a preliminary phantom study. IEEE Trans Biomed Eng. 2007 May;54(5):943-6.
- (17) Igaki H, Nakagawa K, Uozaki H, Akahane M, Hosoi Y, Fukayama M, Miyagawa K, Akashi M, Ohtomo K, Maekawa K. Pathological Changes in the Gastrointestinal Tract of a Heavily Radiation-exposed Worker at the Tokai-mura Criticality Accident. J Radiat Res (Tokyo). 49(1):55-6, 2007
- (18) Sasano N, Enomoto A, Hosoi Y, Katsumura Y, Matsumoto Y, Shiraiishi K, Miyagawa K, Igaki H, Nakagawa K. Free Radical Scavenger Edaravone Suppresses X-ray-induced Apoptosis through p53 Inhibition in MOLT-4 Cells. J Radiat Res (Tokyo). 48(6):495-503, 2007
- (19) Nakagawa K, Yamashita H, Shiraiishi K, Igaki H, Terahara A, Nakamura N, Ohtomo K, Saegusa S, Shiraki T, Oritate T, Yoda K. Verification of in-treatment tumor position using kilovoltage cone-beam computed tomography: a preliminary study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Nov 15;69(4):970-3.
- (20) Huang H, Oizumi S, Kojima N, Niino T, Sakai Y. Avidin-biotin binding-based cell seeding and perfusion culture of liver-derived cells in a porous scaffold with a three-dimensional interconnected flow-channel network. Biomat. 2007;28:3815-3823.
- (21) Nakayama H, Kimura H, Komori K, Fujii T, Sakai Y. Development of a multi-compartment micro-cell culture device as a future on-chip human: fabrication of a three-compartment device and immobilization of rat mature

- adipocytes for the evaluation of chemical distributions. *J Robotics Mechatr.* 2007;19: 544-549.
- (22) Kimura H, Nishikawa M, Yamamoto T, Sakai Y, Fujii T, Microfluidic perfusion culture of human hepatocytes. *J Robotics Mechatr.* 2007;19:550-556.
- (23) Naruto H, Huang H, Nishikawa M, Kojima N, Mizuno A, Ohta K, Sakai Y. Feasibility of direct oxygenation of primary-cultured rat hepatocytes using polyethylene glycol decorated liposome-encapsulated hemoglobin (LEH). *J Biosci Bioeng.* 2007;104:343-346.
- (24) Nishimura S, Nishimura M, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, Yamashita H, Manabe I, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells and blood vessels *Diabetes* 56:1517-26, (2007)
- (25) Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Hosoya Y, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S Adipose tissue remodeling and malfunctioning in obesity revealed by *in vivo* molecular imaging (Review) *Bioimaging* 15:9-15 (2007)
- (26) 杉浦清了、岡田純一、鷺尾巧、渡邊浩志、久田俊明 ここまで来たコンピュータシミュレーション マルチスケール心臓シミュレータ 循環制御 28:216-223 (2007)
- (27) 久田俊明、杉浦清了、渡邊浩志、鷺尾巧、岡田純一 医薬・創薬のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ 情報処理 48:1074-1080 (2007)
- (28) 杉浦清了、岡田純一、鷺尾巧、渡邊浩志、久田俊明 バーチャルハート (1)マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの概要 *Angiology Frontier* 6:291-295 (2007)
- (29) Bessho, M., Ohnishi, I., Matsuyama, J., Matsumoto, T., Imai, K. and Nakamura, K. Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method. *J Biomech.* 2007;40:1745-1753.
- (30) Ohashi S, Ohnishi I, Kageyama T, Imai K, Nakamura K. Distraction osteogenesis promotes angiogenesis in the surrounding muscles. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;454:223-9.
- (31) Sahara M, Sata M, Morita T, Nakamura K, Hirata Y, Nagai R: Diverse Contribution of Bone Marrow-Derived Cells to Vascular Remodeling Associated With Pulmonary Arterial Hypertension and Arterial Neointimal Formation. *Circulation.* 2007;115:509-517.
- (32) Shirakawa I, Sata M, Saiura A, Kaneda Y, Yashiro H, Hirata Y, Makuuchi M, Nagai R. Atorvastatin attenuates transplant-associated coronary arteriosclerosis in a murine model of cardiac transplantation. *Biomed Pharmacother.* 2007;61:154-159.
- (33) Nakamura K, Sata M, Iwata H, Sakai Y, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R. A synthetic small molecule, ONO-1301, enhances endogenous growth factor expression and augments angiogenesis in ischemic heart. *Clin Sci (Lond).* 2007;112:607-616.
- (34) Ohno T, Takamoto S, Ando J, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Shigeeda T, Hirose A, Nagai R. Diabetic retinopathy and coronary implantation of sirolimus-eluting stents. *J Interv Cardiol.* 2007;20:122-131.
- (35) Hanaoka K, Kikuchi K, Kobayashi S, Nagano T: Time-resolved long-lived luminescence imaging method employing luminescent lanthanide probes with a new microscopy system. *J. Am Chem Soc* 2007;129:13502-13509

- (36) Koide Y, Urano Y, Kenmoku S, Kojima H, Nagano T: Design and synthesis of fluorescent probes for selective detection of highly reactive oxygen species in mitochondria of living cells. *J Am Chem Soc* 2007; 129:10324-10325
- (37) Komatsu K, Urano Y, Kojima H, Nagano T: Development of an iminocoumarin-based zinc sensor suitable for ratiometric fluorescence imaging of neuronal zinc. *J Am Chem Soc* 2007; 129:13447-13454
- (38) Kobayashi T, Urano Y, Kamiya M, Ueno T, Kojima H, Nagano T: Highly Activatable and Rapidly Releasable Caged Fluorescein Derivatives. *J Am Chem Soc* 2007; 129:6696-6697
- (39) Kenmoku S, Urano Y, Kojima H, Nagano T: Development of a highly specific, rhodamine-based fluorescence probe for hypochlorous acid and its application to real-time imaging of phagocytosis. *J Am Chem Soc* 2007; 129:7313-7318
- (40) Sunahara H, Urano Y, Kojima H, Nagano T: Design and synthesis of a library of BODIPY-based environmental polarity sensors utilizing photoinduced electron transfer-controlled fluorescence ON/OFF switching *J Am Chem Soc* 2007; 129:5597-5604
- (41) Yuki Maeda, Nobuhiko Sugano, Masanobu Saito, Kazuo Yonenobu, Ichiro Sakuma, Yoshikazu Nakajima, Shinichi Warisawa, Mamoru Mitsuishi: Robot-assisted femoral fracture reduction: Preliminary study in patients and healthy volunteers, *Computer Aided Surgery* 13(3):pp148-156,2008
- (42) 山下紘正、松宮潔、正宗賢、小林英津子、佐久間一郎、廖洪恩、橋爪誠、土肥健純、バイポーラコアギュレータを有する細径2自由度屈曲マニピュレータの開発、*日本コンピュータ外科学会誌* Vol.9 No.2 : pp91-101、2007
- (43) Hiromasa Yamashita, Kiyoshi Matsumiya, Ken Masamune, Etsuko Kobayashi, Ichiro Sakuma, Hongen Liao, Makoto Hashizume, Takeyoshi Dohi:Development of a Miniature 2-DOFs Bending Manipulator with Bipolar Coagulator, *J JSCAS* vol.9 no.2:pp91-101,2007
- (44) 岸宏亮、仲本秀和、橋爪誠、藤江正克、佐久間一郎、土肥健純:MR 画像誘導機能を有する小型穿刺マニピュレータシステム、*日本コンピュータ外科学会誌* Vol.9 No.2 : pp103-111、2007
- (45) Kosuke Kishi, Hidekazu Nakamoto, Makoto Hashizume, Masakatsu G. Fujie, Ichiro Sakuma, Takeyoshi Dohi:Compact Manipulator System for Guiding Needle with Real-time Navigation Based on MR Images, *J JSCAS* vol.9 no.2:pp103-111,2007
- (46) 小野木真哉、廖洪恩、渡部滋、小林英津子、佐久間一郎: MRI による小型受信コイルの位置姿勢計測法の開発と評価、*生体医工学* Vol.45 No.2 : pp177-184、2007
- (47) Shinya Onogi, Hongen Liao, Shigeru Watanabe, Etsuko Kobayashi, Ichiro Sakuma:Tracking Method of Small Receiver Coil Using MR Scanner, *Transactions of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering* Vol.45 No.3:pp177-184, 2007
- (48) 西澤幸司、村垣善浩、藤江正克、佐久間一郎、伊関洋:狭隘術野での精密低侵襲手術を支援するマニピュレータシステムの開発、*日本コンピュータ外科学会誌* Vol.9 No.1、pp7-14、2007
- (49) Koji Nishizawa, Yoshihiko Muragaki, Masakatsu G. Fujie, Ichiro Sakuma, Hiroshi Iseki:Development of Manipulator Systems to Support Precise and

- Minimally-Invasive Surgery in a Small Operative field, J JSCAS vol.9 no.1:pp7-14,2007
- (50) Eisuke Aoki, Masafumi Noguchi, Jae-Sung Hong, Etsuko Kobayashi, Ryoichi Nakamura, Takashi Maruyama, Yoshihiro Muragaki, Hiroshi Iseki, and Ichiro Sakuma: Development of an Intraoperative Information Integration System and Implementation for Neurosurgery, *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol.19 No.3, pp. 339-352, 2007
- (51) C.Chui, E.Kobayashi, X.Chen, T.Hisada, I.Sakuma, Transversery isotropic properties of porcine liver tissue, *Med Bio Eng Comput* 45:pp99-106,2007
- (52) S.O. Lee, Y. Nakamura, K. Yamane, T. Toujo, S. Takahashi, Y. Tanikawa, and H. Takahashi: "Image Stabilization for In vivo Microscopy by High Speed Visual Feedback Control," *IEEE Transactions on Robotics*, vol. 24, no. 1, pp. 45-54, 2008
- (53) G. Venture, Y. Nakamura, K. Yamane, and M. Hirashima: "A Painless and Constraint-free Method to Estimate Viscoelastic Passive Dynamics of Limbs' Joints to Support Diagnosis of Neuromuscular Diseases," *IEEE/EMBS International Conference on Engineering in Medicine and Biology*, pp 5362-5365, 2007.
- (54) A. Murai, K. Yamane, and Y. Nakamura: "Modeling and identifying the somatic reflex network of the human neuromuscular system" *IEEE/EMBS International Conference on Engineering in Medicine and Biology*, pp. 2717-2721, 2007.
- (55) G. Venture, Y. Nakamura, K. Yamane, and M. Hirashima: "Identification of Limbs Joint Passive Visco-Elasticity: A Comparison of Two Experimental Methods," *International Symposium on Skill Science*, pp. 31-37, 2007.
- (56) K. Yamane and Y. Nakamura: "Robot Kinematics and Dynamics for Modeling the Human Body," *International Symposium on Robotics Research*, pp. 77-88, Hiroshima, Japan, 2007.
- (57) G. Venture, Y. Nakamura, K. Yamane, and M. Hirashima: "Estimating Viscoelastic Properties of Human Limb Joints Based on Motion Capturing and Robotic Identification Technologies," *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robot System*, pp. 624-629, 2007.
- (58) S.O. Lee, T. Ozaki, K. Yamane, and Y. Nakamura: "In vivo Motion Estimation for Image Stabilization in Optical Imaging through a Contact-type Sensor Device," *Joint Molecular Imaging Conference*, #0427, 2007.

疾患生命科学部門（Ⅰ）

教授

宮崎 徹

講師

新井郷子

特任助教

倉部誠也

研究員

宮寄美幾

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す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要原因である酸化 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）ポリコーム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クスを制御している重要な分子群がポリコーム・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 カルボキシラーゼの先天性欠損により、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、カルボキシラーゼ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、国際的な研究環境を築いている。平成18年に研究室を開設以来、以下のような活動を継続している。

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。そうした先進的な視点から、研修医・若手の医局員の先生方、さらに学生の方々を対象としたレクチャー・シリーズを開催している。分子メカニズムから個体としての疾患まで見通すような研究を行う、国内・外の一線の研究者を招待し講演をいただいている。

第1回：Towards Development of Novel Therapy for Atherosclerosis by AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophages) / 宮崎徹 (東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター分子病態医科学教授)

第2回：細胞老化と疾患 — Sir2/Sirt1 と Nampt/PBEF/visfatin の代謝・老化制御における役割 / 今井眞一郎 (ワシントン大学医学部助教授)

第3回：初期発生過程における細胞分化運命決定機構 / 丹羽仁史 (理化学研究所 発生・再生総合研究センター)

第4回：Studies of the Cellular Topology of Prion protein: A novel view for its physiological function / 遊佐精一 (チューリッヒ大学・神経病理部門)

第5回：AKTの活性化と発ガンの分子機構 / 野口昌幸 (北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授)

第6回：マウスミュタジェネシスプロジェクトと遺伝性難病モデル / 山村研一 (熊本大学 発生医学研究センター 教授)

第7回：タンパク質間相互作用を標的とした新しい *in silico* 創薬方法論の開発 / 田沼靖一 (東京理科大学薬学部 教授)

第8回：Genetic Pathways to Systemic Autoimmunity / Edward K. Wakeland (テキサス大学教授 教授)

第9回：Deciphering the Signaling Pathways Regulating Host Immunity against Mycobacterial Infections: Maintaining the Balance / Jean Pieters (University of Basel 教授)

第10回：Klotho 蛋白が制御する新たな生体応答システム / 鍋島陽一 (京都大学大学院医学系研究科 教授)

第11回：ゲノムに刻む抗体記憶 / 本庶佑 (京都大学大学院医学系研究科 教授 総合科学技術会議議員)

第12回：心筋梗塞後の心繊維化進行と予後に影響をおよぼす新しい病態メカニズム "A novel

role for the SFRP2 on myocardial infarction-associated fibrosis acting as a procollagen C-proteinase enhancer" / Thomas N. Sato (コーネル大学 教授)

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。今後も随時企画する予定である。

Music and Science

分子病態医科学部門発足記念行事として世界的に有名なピアニスト Krystian Zimerman氏をお迎えして、氏の独奏演奏会と宮崎との音楽と科学に関する討論会を開催した(平成18年6月)。

客員教授

平成19年(2~4月)は University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas の Edward K. Wakeland 教授(遺伝学・免疫学)に、平成20年(3~5月)は Harvard Medical School の Diane Mathis 教授(免疫学)、Christophe Benoist 教授(免疫学)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。

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) Koltsova, E.K., Ciofani, M., Benezra, R.,

- Miyazaki, T., Clipstone, N., Zuniga-Pflucker, J.C., Wiest, D.L. Early Growth Response 1 and NF-ATc1 Act in Concert to Promote Thymocyte Development beyond the beta-Selection Checkpoint. **J. Immunol.** 179: 4694-4703 (2007).
- (5) 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/Sp α / Api6 in atherosclerosis development. **Cell Metabolism** 1: 201-213 (2005).
- (6) 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).
- (7) 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).
- (8) 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).
- (9) 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).
- (10) 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).
- (11) 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).
- (12) 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).
- (13) 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).
- (14) 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).
- (15) 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).
- (16) 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).
- (17) 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).
- (18) 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).
- (19) Miyazaki, T., Dierich, A., Benoist, C. & Mathis D. Independent modes of natural killing distinguished in mice lacking Lag3. **Science** 272: 405-408 (1996).
- (20) Miyazaki, T., Matsuda, Y., Toyonaga, T., Miyazaki, J., Yazaki, Y. & Yamamura, K. Prevention of autoimmune insulinitis 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).
- (21) 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 insulinitis 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

助教

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(Ⅱ)の初代の教授には、自然科学研究機構生理学研究所の河西が選出され平成16年7月に兼任で着任した。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、野口を助教に採用した。平成18年10月に岸本は転出し、田中淳一が11月に助教となった。当部門は機能生物学専攻の協力講座として大学院に属している。

教 育

平成19年度は、医学部M1学生に対する生理学の講義、生理学総論Ⅱ(河西)及び内分泌各論(高橋)を担当し、学生実習の内分泌を担当した

(高橋)。フリークォーター、及び、研究室配属で3名のM2医学部学生を指導した。

医学修士過程の授業を4コマ担当した(河西)。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2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。

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、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19年も前年に引き続き、前任地で開始し

ていた仕事を完成に導く作業を行った。推進した仕事は以下のようなものである。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な 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。

また、松崎助教が中心となり、ケイジドグルタミン酸の改良版の開発(文献 3)を行った。更に、松崎助教は光で細胞を脱分極させることができる Channelrhodopsin 蛋白質を遺伝子導入したマウスを用いて大脳皮質の単一細胞に対する入力を三次元的に系統的にマップする実験を成功させた(文献 2)。

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、前年にはこれを TEP 画像法として集大成し、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(文献 5,6)。平成 19 年度はこの TEP 画像法を用いて膵臓ランゲルハンス島の開口放出の中で未解明の度合いが強かった小型小胞の開口放出を系統的に調べた(文献 4)。

従来の膜容量測定法を用いた研究から、インスリン開口放出より速い開口放出が大量に起きていることが推定されていた。TEP 画像法もこの開口放出成分を確認し、TEIQ 解析の結果から、この速い開口放出を担う小胞の大きさは直径平均 80 nm と推定された。

小型小胞の開口放出はインスリン小胞のそれと同様に cAMP で強く増強された。しかし、インスリン小胞とは異なり、その効果は PKA の阻害剤では抑制されず、cAMP 依存性グアニンヌクレオチド GEF である EPAC のアゴニストである低濃度の CPT-cAMP で増強された。従って、cAMP の作用は EPAC によって起きていることが示唆された。ケイジド cAMP を用いた検討から、インスリン開口放出に対する PKA を介する cAMP の作用は約 5 秒の遅延があるのに対し、小型小胞に対する cAMP の作用は、遅延の無い速く起きることがわかった。また、インスリン開口放出に対する cAMP の作用は後高グルコース刺激が必要であるのに対し、小型小胞の開口放出は高グルコース刺激を必要としなかった。

これらのことから、小型小胞の開口放出は、多くの条件でインスリン小胞の開口放出より速く起きることがわかった。グルコース刺激時の小型小胞の開口放出頻度を単純に求めるとインスリン顆粒の百倍にも及ぶ。しかし、これは体積に換算するとインスリン顆粒とほぼ同等の効果しか持たず、面積変化からすると五倍の変化に相当する。従って、小型小胞の開口放出は、インスリン分泌に先行して、膜や膜蛋白質を細胞膜に供給する役割があると考えられた。インスリン小胞には高濃度の生理活性物質が含まれており、これが細胞を障害する可能性は大いにある。小型小胞の開口放出は、この障害作用から β 細胞を保護する役割があることが推定された(文献 4)。

出版物等

- (1) Augustine GJ & Kasai H. Bernard Katz, quantal transmitter release, and the foundations of presynaptic physiology, *J. Physiol. (Lond.)* 2007; 578:623-625.
- (2) Wang H, Peca J, Matsusaki M, Matsuzaki K, Noguchi J, Qiu L, Wang D, Zhang F, Boyden E, Deisseroth K, Kasai H, Hall WC, Feng G & Augustine GJ. Activation and high-speed mapping of brain circuitry using photostimulation in Channelrhodopsin-2 transgenic mice. *PNAS* 2007; 104:8143-8.
- (3) Ellis-Davies GCR, Matsuzaki M, Paukert M, Kasai H & Bergles DE. CDNI-Glu: an improved caged glutamate for expeditious ultraviolet and 2-photon photolysis in brain slices. *J. Neurosci.* 2007; 27:6601-4.
- (4) Hatakeyama H, Takahashi N, Kishimoto T, Nemoto T, & Kasai H. Two cAMP-dependent pathways differentially regulate large-dense core and small vesicles in mouse β cells. *J. Physiol. (Lond.)* 2007; 582:1087-1098.
- (5) Takahashi N. & Kasai H. Two-photon excitation imaging of insulin exocytosis. In “Pancreatic beta cell in health and disease,” Springer Verlag, New York, 2007; pp195-211.
- (6) Takahashi N & Kasai H. Exocytic process analyzed with two-photon excitation imaging in endocrine pancreas. *Endocrine J.* 2007; 54:337-347.

医療材料・機器工学部門

教授

牛田多加志

准教授

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。

酒井准教授は、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っている。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形とを組み合わせ、*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

—ヒト埋め込み型肝組織のデザイン・製作・生体外育成

—幹または肝前駆細胞の増殖分化制御と利用

—セミボトムアップ的組織工学

4) ヒト臓器 *in vitro* モデルの開発と利用

—マイクロ臓器モデルの開発

—細胞の二次元・三次元パターンニング

—ヒト代謝シミュレータ（オンチップ人体）開発

出版物等

- (1) Yasuhisa Urita, Hiroaki Komuro, Guoping Chen, Miki Shinya, Setsuko Kaneko, Michio Kaneko, Takashi Ushida, Regeneration of the esophagus using gastric acellular matrix: an experimental study in a rat model, *Pediatr Surg Int*, 23:21-26 (2007)
- (2) Kawanishi M, Oura A, Furukawa K, Fukubayashi T, Nakamura K, Tateishi T, Ushida T, Redifferentiation of dedifferentiated bovine articular chondrocytes enhanced by cyclic hydrostatic pressure under a gas-controlled system, *Tissue Eng*;13(5):957-964 (2007)
- (3) Miyata S, Numano T, Homma K, Tateishi T, Ushida T., Feasibility of noninvasive evaluation of biophysical properties of tissue-engineered cartilage by using quantitative MRI, *J Biomech* 40, 2990-2998 (2007)
- (4) Dajiang Du, Katsuko Furukawa, Takashi Ushida, An Oscillatory Perfusion Bioreactor for Bone Tissue Regeneration,

-
- 日本臨床バイオメカニクス学会誌,
28,67-74 (2007)
- (5) H. Huang, S. Oizumi, N. Kojima, T. Niino, Y. Sakai, Avidin-biotin binding-based cell seeding and perfusion culture of liver-derived cells in a porous scaffold with a three-dimensional interconnected flow-channel network, *Biomaterials*, 28, 3815-3823 (2007).
- (6) H. Nakayama, H. Kimura, K. Komori, T. Fujii, and Y. Sakai, Development of a multi-compartment micro-cell culture device as a future on-chip human: fabrication of a three-compartment device and immobilization of rat mature adipocytes for the evaluation of chemical distributions, *J. Robotics Mechatronics*, 19(5), 544-549 (2007).
- (7) H. Kimura, M. Nishikawa, T. Yamamoto, Y. Sakai, and T. Fujii, Microfluidic perfusion culture of human hepatocytes, *J. Robotics Mechatronics*, 19(5), 550-556 (2007).
- (8) H. Naruto, H. Huang, M. Nishikawa, N. Kojima, A. Mizuno, K. Ohta, Y. Sakai, Feasibility of direct oxygenation of primary-cultured rat hepatocytes using polyethylene glycol decorated liposome-encapsulated hemoglobin (LEH), *J. Bioscience and Bioengineering*, 104, 343-346 (2007).

臨床医工学部門

教授

片岡一則

特任講師

位高啓史

講師

西山伸宏

助教

Park Joon-Sik

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。

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ます。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、標的部位に到達します。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します。

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だけでなく、重篤な副作用が惹起されることも稀ではありません。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ます。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ります。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おります。

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おります。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す。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、血流中を長期滞留することができます。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おります。実際に、制がん剤アドリアマイシン、タキソール、シスプラチンを内包した高分子ミセル製剤に関しては、国内外で実用化に向けた臨床治験が実施されております。

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た研究を行っております。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おります。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おります。

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ますが、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おります。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おります。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ます。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おります。

出版物等

- (1) Y. Lee, K. Miyata, M. Oba, T. Ishii, S. Fukushima, M. Han, N. Nishiyama, K. Kataoka, Charge-conversional ternary polyplex with endosome disruption moiety: a new paradigma for the efficient and safe gene delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press.
- (2) S. Wu, N. Nishiyama, M. R. Kano, Y. Morishita, K. Miyazono, K. Itaka, U. Chung, K. Kataoka Enhancement of angiogenesis through stabilization of hypoxia inducible factor-1 by silencing prolyl hydroxylase domain 2 gene. *Molecular Ther.*, in press.
- (3) S. Takae, K. Miyata, M. Oba, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Itaka, Y. Yamasaki, H. Koyama, K. Kataoka, PEG-detachable polyplex micelles based on disulfide-linked block cationomers as bioresponsive nonviral gene vectors. *J. Am. Chem. Soc.* 130 (18) 6001-6009 (2008)
- (4) K. Sugisaki, T. Usui, N. Nishiyama, W-D Jang, Y. Yanagi, S. Yamagami, S. Amano, K. Kataoka, Photodynamic therapy for corneal neovascularization using polymeric micelles encapsulating dendrimer porphyrins. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 49 (3): 894-899 (2008)
- (5) A. Harada, K. Kataoka, Selection between block- and homo-polyelectrolytes through polyion complex formation in aqueous medium. *Soft Matter* 4 (1) 162-167 (2008)
- (6) Y. Imai, E. Kaneko, T. Asano, M. Kumagai, M. Ai, A. Kawakami, K. Kataoka, K. Shimokado, A novel contrast medium detects increased permeability of rat injured carotid arteries in magnetic resonance T2 mapping imaging. *J. Athero. Throm.* 14 (2) 65-71 (2007)
- (7) S. Hiki, K. Kataoka, A facile synthesis of azido-terminated heterobifunctional poly(ethylene glycol)s for "Click" conjugation. *Bioconjugate. Chem.* 18 (6) 2191-2196 (2007)
- (8) Y. Li, W. -D. Jang, N. Nishiyama, A. Kishimura, S. Kawachi, Y. Morimoto, S. Miake, T. Yamashita, M. Kikuchi, T. Aida, K. Kataoka, Dendrimer generation effects on photodynamic efficacy of dendrimer porphyrins and dendrimer-loaded supramolecular nanocarriers. *Chem. Mater.* 19 (23) 5557-5562 (2007)
- (9) K. Masago, K. Itaka, N. Nishiyama, U. Chung, K. Kataoka, Gene delivery with

- biocompatible cationic polymer: Pharmacogenomic analysis on cell bioactivity. *Biomaterials* 28 (34) 5169-5175 (2007)
- (10) M. Nakanishi, J. -S. Park, W. -D. Jang, M. Oba, K. Kataoka, Study of the quantitative aminolysis reaction of poly(beta-benzyl L-aspartate) (PBLA) as a platform polymer for functionality materials. *React. Funct. Polym.* 67 (11) 1361-1372 (2007)
- (11) M. P. Xiong, Y. Bae, S. Fukushima, M. L. Forrest, N. Nishiyama, K. Kataoka, G. S. Kwon, pH-responsive multi-PEGylated dual cationic nanoparticles enable charge modulations for safe gene delivery. *ChemMedChem* 2 (9) 1321-1327 (2007)
- (12) M. Oishi, Y. Nagasaki, N. Nishiyama, K. Itaka, M. Takagi, A. Shimamoto, Y. Furuichi, K. Kataoka, Enhanced growth inhibition of hepatic multicellular tumor spheroids by lactosylated poly(ethylene glycol)-siRNA conjugate formulated in PEGylated polyplexes. *ChemMedChem* 2 (9) 1290-1297 (2007)
- (13) K. Miyata, S. Fukushima, N. Nishiyama, Y. Yamasaki, K. Kataoka, PEG-based block cationomers possessing DNA anchoring and endosomal escaping functions to form polyplex micelles with improved stability and high transfection efficacy. *J. Control. Release* 122 (3) 252-260 (2007).
- (14) M. Oba, S. Fukushima, N. Kanayama, K. Aoyagi, N. Nishiyama, H. Koyama, K. Kataoka, Cyclic RGD peptide-conjugated polyplex micelles as a targetable gene delivery system directed to cells possessing alphavbeta3 and alphavbeta5 integrins. *Bioconjugate Chem.* 18 (5) 1415-1423 (2007)
- (15) H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, Optimization of (1,2-diamino-cyclohexane) platinum(II)-loaded polymeric micelles directed to improved tumor targeting and enhanced antitumor activity. *J. Control. Release* 121 (3) 146-155 (2007)
- (16) M. Han, Y. Bae, N. Nishiyama, K. Miyata, M. Oba, K. Kataoka, Transfection study using multicellular tumor spheroids for screening non-viral polymeric gene vectors with low cytotoxicity and high transfection efficiencies. *J. Control. Release* 121 (1-2) 38-48 (2007)
- (17) S. Takae, Y. Akiyama, Y. Yamasaki, Y. Nagasaki, K. Kataoka, Colloidal Au replacement assay for highly sensitive quantification of low molecular weight analytes by surface plasmon resonance. *Bioconjugate Chem.* 18(4) 1241-1245 (2007)
- (18) Y. Bae, N. Nishiyama, K. Kataoka, In vivo antitumor activity of the folate-conjugated pH-sensitive polymeric micelle selectively releasing adriamycin in the intracellular acidic compartments. *Bioconjugate Chem.* 18(4) 1131-1139 (2007)
- (19) A. Kishimura, A. Koide, K. Osada, Y. Yamasaki, K. Kataoka, Encapsulation of myoglobin in PEGylated polyion complex vesicles made from a pair of oppositely charged block ionomers: a physiologically available oxygen carrier. *Angew. Chem. Int. Ed.* 46(32) 6085-6088 (2007)
- (20) K. Itaka, S. Ohba, K. Miyata, H. Kawaguchi, K. Nakamura, T. Takato, U. -I. Chung, K. Kataoka, Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther.* 15 (9) 1655-1662 (2007)
- (21) T. Satomi, Y. Nagasaki, H. Kobayashi, H. Otuka, K. Kataoka, Density control of poly(ethylene glycol) layer to regulate cellular attachment. *Langmuir* 23(12) 6698-6703 (2007)
- (22) M. Oishi, H. Hayashi, K. Itaka, K. Kataoka,

- Y. Nagasaki, pH-Responsive PEGylated nanogels as targetable and low invasive endosomolytic agents to induce the enhanced transfection efficiency of nonviral gene vectors. *Colloid. Polym. Sci.* 285 1055-1060 (2007)
- (23) D. Akagi, M. Oba, H. Koyama, N. Nishiyama, S. Fukushima, T. Miyata, H. Nagawa, K. Kataoka, Biocompatible micellar nanovectors achieve efficient gene transfer to vascular lesions without cytotoxicity and thrombus formation. *Gene Ther.* 14 (13) 1029-1038 (2007)
- (24) J. K. Oh, D. J. Siegwart, H. -I Lee, G. Sherwood, L. Peteanu, J. O. Hollinger, K. Kataoka, K. Matyjaszewski, Biodegradable nanogels prepared by atom transfer radical polymerization as potential drug delivery carriers: synthesis, biodegradation, in vitro release, and bioconjugation. *J. Am. Chem. Soc.* 129 (18) 5939-5945 (2007)
- (25) J. -S. Park, K. Kataoka, Comprehensive and accurate control of thermosensitivity of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s via well-defined gradient or random copolymerization. *Macromolecules* 40 (10) 3599-3609 (2007)
- (26) 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)
- (27) 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)
- (28) 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)
- (29) 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)
- (30) 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)

健康・環境医工学部門

教授

遠山千春

准教授

大迫誠一郎

助教

掛山正心

特任助教

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、准教授・助教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年度以来、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。

主な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。

発表論文

- (1) Miyazaki W, Iwasaki T, Takeshita A, Tohyama C, and Koibuchi N. Identification of functional domain of thyroid hormone receptor responsible for polychlorinated biphenyl-mediated suppression of its action. *Environ. Health Perspect.* 116,2008.
- (2) Nishimura N, Matsumura F, Vogel CFA, Nishimura N, Yonemoto J, Yoshioka W, and Tohyama C. Critical role of cyclooxygenase-2 activation in pathogenesis of hydronephrosis caused by lactational exposure of mice to dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 231:374-383,2008.
- (3) Kakeyama M, Sone H and Tohyama C. Perinatal exposure of female rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces central precocious puberty in the offspring. *J Endocrinol*, (in press).

-
- (4) Nohara K, Ao K, Miyamoto Y, Suzuki T, Imaizumi S, Tateishi Y, Omura S, Tohyama C, and Kobayashi T. Arsenite-induced thymus atrophy is mediated by cell cycle arrest: A characteristic down-regulation of E2F-related genes revealed by a microarray approach. *Toxicol Sci*
- (5) Wu Q, Suzuki JS, Zaha H, Lin T-M, Peterson RE, Tohyama C, and Ohsako S. Differences in gene expression and benzo[a]pyrene-induced DNA adduct formation in the liver of three strains of female mice with identical AhRb2 genotype treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and/or benzo[a]pyrene. *J Applied Toxicol*
- (6) Hojo R, Kakeyama M, Kurokawa Y, Aoki Y, Yonemoto J and Tohyama C. Learning behavior in rat offspring after in utero and lactational exposure to either TCDD or PCB126. *Environ. Health Prevent. Med.*, 13:169-180, 2008
- (7) Hozumi I., Suzuki J.S., Kanazawa H., Hara A., Saio M., Inuzuka T., Miyairi S., Naganuma A., and Tohyama C. Metallothionein-3 is expressed in the brain and various peripheral organs of the rat. *Neurosci. Lett*, 438:54-58, 2008
- (8) Tse D, Langston RF, Kakeyama M, Bethus I, Spooner PA, Wood E, Morris RGM. Schemas and memory consolidation. *Science*, 316:76-82, 2007
- (9) 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.
- (10) 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
- (11) 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
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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
- (18) 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
- (19) 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
- (20) 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
- (21) 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
- (22) Nishimura N, Yonemoto J, Miyabara Y, Fujii-Kuriyama Y, Tohyama C.: Altered thyroxin and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice. *Arch Toxicol* 79: 260-267, 2005
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) 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

助教

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、その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。建物は昭和48年3月に竣工し、4月より施設運営が開始された。

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、外部契約職員10名前後が施設内で就労している。

動物実験施設で飼育中の実験動物は、マカク属サル、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年度末時点での利用登録者数は301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。

動物実験施設は竣工後34年が経過し、建物と設備の老朽化が著しく、平成19年末より約10ヶ月の予定で改修工事が始まった。工事期間中の施設代替場所としては、医学部1号館の一部をコ

ンベンショナル動物飼育室及び実験室として改装して運用を開始している。また、同時に医学部教育研究棟9階Ⅱ期のSPFマウス飼育施設を整備し、運用を開始した。

業 務

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を行っている。動物資源研究領域事務室は医学系研究科動物実験委員会事務局を兼務しているため、助教は医学系研究科内の動物実験計画書に対する助言も行っている。さらに、助教は動物実験施設の改修に伴う退避場所と改修後の施設設計立案、関係部署や請負業者との打合せ、利用者への対応にも当たっている。

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、時間の制約と他科目との重複を考慮して省略し、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、医学系研究科動物実験委員会が主催している動物実験

講習会の講師を担当している。内容は「法律及び規則等の遵守に関する事項」「動物実験等の実施及び実験動物の取扱いに関する事項」「実験動物の飼養保管に関する事項」「安全確保及び環境保全に関する事項」「実験動物学総論」から成る。平成19年度は7回開催し、970名の動物実験従事者が受講した。

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。この他、施設衛生管理の高度化を目指して、SPF動物の新しい微生物モニタリング法の研究も行っている。

放射線研究領域

教授

宮川 清

准教授

細井義夫

講師

鈴木崇彦

助教

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。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。

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

医学科における放射線基礎医学の講義を担当している。これは放射線の物理・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。

さらに近年はM2における放射線基礎医学の講義も担当している。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相長的断端結合 (nonhomologous 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のにもかかわらず、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構造異常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。このようなDNA修復機構による染色体安定性の維持の観点からRad51 paralogの研究を展開している。

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 架橋剤に対して高い感受性を呈した。現在のがん治療において高頻度で使用される薬剤はシスプラチンを代表とする白金製剤である。これらは DNA 架橋剤であることより、Mus81-Eme1 のがん治療への応用を視野にいたした研究も展開している。

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) Nakai-Murakami C, Shimura M, Kinomoto M, Takizawa Y, Tokunaga K, Taguchi T, Hoshino S, Miyagawa K, Sata T, Kurumizaka H, Yuo A, Ishizaka Y. HIV-1 Vpr induces ATM-dependent cellular signal with enhanced homologous recombination. *Oncogene*. 2007; 26:477-486.
- (2) Suzuki T, Nishi T, Nagino T, Sasaki K, Aizawa K, Kada N, Sawaki D, Munemasa Y, Matsumura T, Muto S, Sata N, Miyagawa K, Horikoshi M, Nagai R. Functional interaction between the transcription factor Kruppel-like factor 5 and poly(ADP-ribose) polymerase-1 in cardiovascular apoptosis. *J Biol Chem*. 2007; 282:9895-9901.
- (3) Lee Motoyama JP, Kim-Motoyama H, Kim P, Nakagama H, Miyagawa K, Suzuki K. Identification of dermcidin in human gestational tissue and characterization of its proteolytic activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357:828-833.
- (4) Ikura T, Tashiro S, Kakino A, Shima H, Jacob N, Amunugama R, Yoder K, Izumi S, Kataoka I, Tanaka K, Kimura H, Ikura M, Nishikubo S, Ito T, Muto A, Miyagawa K, Takeda S, Fishel R, Igarashi K, Kamiya K. DNA damage-dependent acetylation and ubiquitination of H2AX enhances chromatin dynamics. *Mol Cell Biol*. 2007;27:7028-7040.
- (5) Sasano N, Enomoto A, Hosoi Y, Katsumura Y, Matsumoto Y, Shiraishi K, Miyagawa K, Igaki H, Nakagawa K. Free radical scavenger edaravone suppresses X-ray-induced apoptosis through p53 inhibition in MOLT-4 cells. *J Radiat Res*. 2007;48:495-503.

医工情報研究領域

助教

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

ヒトゲノム研究などの臨床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。

- ・電子化診療情報のバリデーション

PKI・電子署名・タイムスタンプなどの技術を用いて、電子化された診療情報の真正性を保証する手法について、現在は主に紙文書をスキャンした電子化ファイルを対象に研究を行っている。

- ・研究用ネットワークのセキュリティ

研究科内ネットワーク・医学教育支援電算機システム等の管理を通じて、研究用ネットワークの可用性を維持しつつ情報セキュリティを高める技術について検討を行っている。

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手法
- 医学文献の電子化とインデクシングの手法

-
- 電子化診療情報のバリデーション手法
 - 研究用ネットワークのセキュリティ

医学教育国際協力研究センター

センター長・教授

山本一彦

教授

北村 聖

講師

大西弘高

助教

錦織 宏

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り、事務は医学部事務が担当している。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。

近年の傾向として、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(医療者教育全般を含む)のあり方を幅広く研究する部門である。国際的に急速に発達しつつある医学教育という領域に関し、理論・実践をも含めた研究を展開すると共に、国内外で教育実践を改善するための様々な活動をも重視している。

一方、学内の卒前医学教育のカリキュラム開発・評価を行うと同時に、PBLテュートリアル、臨床技能実習などの指導にも参加している。フリークォーター、研究室配属の実習担当施設としても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

医療者教育分野(医・歯・薬・看護・公衆衛生・

リハビリテーションなど)における国際教育協力の推進を担当している。国際協力機構 (JICA)・国際協力銀行 (JBIC) が企画する医学教育関連の ODA プロジェクトにおいてリーダーシップを発揮し、「顔のみえる」、「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. JICA アフガニスタン医学教育プロジェクト (2005 Jul~2008 Jun) とそのフォローアップ、及び東京大学医学教育協同研究センター (カブール医科大学) での協力。
2. JBIC 「インドネシア大学整備・保健医療人材育成事業」に係る案件形成促進調査 (2007 Sep~Dec)。
3. JICA ラオス国セタティラート大学病院医学教育研究機能強化プロジェクト (2007 Dec~2010 Nov) の受託。

3) 外国人客員教授部門

医学教育の実践・研究に造詣の深い海外の専門家を招聘している。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同時に、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。

出版物等

- (1) 北村聖・黒川清・春日雅人編. 臨床検査データブック 2007-2008. 医学書院. 東京. 2007
- (2) 北村聖. 薬学共用試験 OSCE とは: 医師・歯科医師教育における OSCE の現状と課題. 月刊薬事 49, 79-82, 2007
- (3) 北村聖. ササッとわかる検査数値と健康度. 講談社. 東京. 2007
- (4) 北村聖, 永井良三. 特集医学教育の現状と展望—生涯教育: わが国の現状. 日内会誌 96, 94-100, 2007
- (5) 大西弘高. 研修医指導と教育理論. 研修医指導ケースアプローチ 2007, pp 12-21, 羊土社,

東京, 2007

- (6) 大西弘高, 錦織宏, 雨森正洋. 自らのエラーを患者に告白し謝罪すべきか. JIM 17, 244-8, 2007
- (7) 大西弘高, 高橋賢史, 村井ひかる. 会社の事情のために適切な療養を受けられない患者にどう対応すべきか? JIM 17, 894-8, 2007
- (8) 大西弘高監訳. PBL: 世界の大学での小グループ問題基盤型カリキュラムの経験に学ぶ. 篠原出版新社. 東京. 2007
- (9) 大西弘高監訳. よくある症状-見逃せない疾患: デキる臨床医はこのように考える. MEDSI. 東京. 2007
- (10) 野村英樹, 錦織宏, 宮田靖志. 製薬会社提供の弁当, ボールペン, 診療ガイドラインを受け入れるか?. JIM 17, 714-9, 2007

東京医学会 第2422～2445回 集会一覧

東京医学会 第2422回 集会

日時：平成19年4月12日(木) 17:00～18:30

場所：医学部二号館(本館) 1階 小講堂

演者：Jodie L. Babitt 博士

(所属)Harvard Medical School, Massachusetts
General Hospital (米国)演題：Characterization of the RGM family of BMP
co-receptors

主催：東京医学会

共催：分子病理学 教室

東京医学会 第2423回 集会

日時：平成19年5月23日(水) 18:00～20:00

場所：東京大学医学部附属病院 中央診療棟2 7階大会議室

演者：Robert A. Star, MD

(所属)Acting Director,
Division of Kidney, Urologic, and
Hematologic Disease NIH, NIDDK

演題：Sepsis-induced Acute Kidney Injury

主催：東京医学会

共催：東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部

東京医学会 第2424回 集会

日時：平成19年6月6日(水) 18:00～19:30

場所：東京大学医学部教育研究棟13階 第5セミナー室

演者：Prof. Edwin B. Fisher

(所属)Department of Health Behavior and Health
Education, School of Public Health, University
of North Carolina at Chapel Hill, USA演題：An Integrative View of the Influence of
Contexts on Health Behavior with Special
Reference to the Study of Social Support

主催：東京医学会

共催：精神保健学分野・精神看護学分野
健康学習・教育学分野

東京医学会 第2425回 集会

日時：平成19年7月24日(火) 11:00～12:00

場所：東京大学医学部鉄門記念講堂(医学部教育研究棟14F)

演者：Prof. Roger Kornberg 2006年ノーベル賞化学賞受賞者

(所属)Department of Structural Biology, Stanford University

演題：Special Lecture;
“Molecular Basis of Eukaryotic Transcription”

主催：東京医学会

共催：分子生物学教室

東京医学会 第2426回 集会

日時：平成19年10月16日(火) 18:00～19:00

場所：東京大学医学部附属病院 入院棟15階 大会議室

演者：John J. Greer, PhD

(所属)AHFMR Scientist
Professor, Department of Physiology, Centre for
Neuroscience University of Alberta, Edmonton,
Alberta, Canada演題：Pathogenesis and Etiology of Congenital
Diaphragmatic Hernia: Insights from
Animal Models

主催：東京医学会

共催：小児外科教室

東京医学会 第2427回 集会

日時：平成19年10月9日(火) 17:00～18:00

場所：医学部教育研究棟11階 分子病理学ミーティングルーム

演者：岡田 齊 博士

(所属)トロント大学(カナダ)

演題：Roles of HLA-B-associated transcript 3 (Bat3) / Scythe
in DNA damage response and development

主催：東京医学会

共催：分子病理学 教室

グローバルCEOプログラム

「生体シグナルを基盤とする統合生命学」

東京医学会 第2428回 集会

日時：平成19年10月19日(金) 18:30~19:30

場所：東京大学大学院医学系研究科 教育研究棟 13階
第5セミナー室演者：アラステア・キャンベル先生
(Alastair V. Campbell, M.A., B.D., Th.D.)

(所属) シンガポール国立大学医療倫理学研究所

演題：医療倫理の教育について
(Teaching Medical Ethics)

主催：東京医学会

- ① 生命・医療倫理人材養成ユニット
- ② 医療倫理学教室
- ③ 生命・医療倫理人材養成ユニット

東京医学会 第2429回 集会

日時：平成19年11月26日(月) 17:00~19:30

場所：東京大学附属病院,入院棟,1階レセプションルーム

演者：Professor Paul Zimmet, AO MD PhD

(所属) *国際糖尿病研究所、教授・理事長・所長

*モナシユ大学、糖尿病学教授

*世界保健機関糖尿病疫学共同研究センター長

演題：Diabetes-Treating and Preventing a Global
Catastrophe

主催：東京医学会

共催：代謝・栄養病態学(糖尿病代謝内科)

東京医学会 第2430回 集会

日時：平成19年11月28日(水) 18:30~19:30

場所：東京大学医学部附属病院入院棟A 15F 大会議室

演者：Trevor Gibbs, MB.ChB., FRCGP,M.Med.Sc.,DA,FHEA

(所属) 岐阜大学医学教育開発研究センター客員教授

Professor, University of St. Andrews

演題：”Teaching in the Clinical Environment”
「臨床現場における研修医・学生教育」

主催：東京医学会

共催：東京大学医学教育国際協力研究センター
東京大学医学部附属病院総合研修センター
岐阜大学医学教育開発研究センター**東京医学会 第2431回 集会**

日時：平成19年12月11日(火) 17:00~18:00

場所：医学部教育棟 11階 分子病理学ミーティングルーム

演者：平川 聡史 博士

(所属) 愛媛大学医学部附属病院

演題：リンパ管新生：がん転移を拡大するVEGF
ファミリーの役割

主催：東京医学会

共催：分子病理学 教室
グローバル COE プログラム
「生体シグナルを基盤とする統合生命学」**東京医学会 第2432回 集会**

日時：平成19年12月4日(火) 17:00~18:00

場所：医学部教育研究棟 11階 分子病理学ミーティングルーム

演者：Kaori Stansbury 博士

(所属) University of Pennsylvania(USA)

演題：Control of lung vascular development by
transcription factor Prx1

主催：東京医学会

共催：分子病理学 教室
グローバル COE プログラム
「生体シグナルを基盤とする統合生命学」**東京医学会 第2433回 集会**

日時：平成20年1月10日(木) 18:30~20:00

場所：東京大学医学部教育研究棟 13F 第8セミナー室

演者：Gordon L. Noel, MD, FACP

(所属) 元 東京大学医学教育国際協力研究センター客員教授

Professor and Vice-Chair, Department of Medicine
Oregon Health & Science University

Chief of Medicine, Portland VA Medical Center

演題：The General Education of Japanese and
Western Physicians: Teaching clinical skills,
clinical reasoning, professionalism, and
evidence-based medicine「欧米と日本における基本的臨床能力の教育～
医療面接・身体診察・臨床推論・プロフェッ
ショナルリズム・EBMなど～」

主催：東京医学会

共催：東京大学医学教育国際協力研究センター

東京医学会 第2434回 集会

日時：平成19年12月21日(金) 18:00~20:00

場所：東京大学大学院医学系研究科 教育研究棟 13階
第6セミナー室演者：1. アーサー・L.カプラン先生(Arthur L. Caplan,Ph.D.)
2. ロナルド・ベイヤー先生(Ronald Bayer, Ph.D.)

(所属) 1. ペンシバニア大学医療倫理学講座 教授・生命倫理センター 所長

2. コロンビア大学メイルマン公衆衛生大学院 教授

演題: 1. “Paternalism and the Ethics of Public Health: A View from America”
 (「パターナリズムと公衆衛生の倫理: アメリカの観点から」)

2. “Rationing and the Distribution of Health Care Resources when Pandemic Flu Appears”

(「インフルエンザ・パンデミック時における医療資源の割り当て制限と分配」)

主催: 東京医学会

① 生命・医療倫理人材養成ユニット

② 医療倫理学教室

東京医学会 第2435回 集会

日時: 平成19年12月27日(木) 17:00~18:00

場所: 医学部教育研究棟11階 分子病理学ミーティングルーム

演者: 伊地知 秀明 博士

(所属) 東京大学医学部附属病院消化器内科

演題: 内因性膵発癌マウスモデルの作成と解析

主催: 東京医学会

共催: 分子病理学 教室

グローバルCOEプログラム

「生体シグナルを基盤とする統合生命学」

東京医学会 第2436回 集会

日時: 平成20年1月8日(火) 15:00~17:00

場所: 東京大学 医学部2号館 小講堂

演者: ゲイリー・クレプス教授

(所属) Chair, Department of Communication,
 George Mason University (VA, USA)

演題: Health Communication: Theory, Research and Application

主催: 東京医学会

共催: 公共健康医学専攻 生物統計学分野

医療コミュニケーション学分野

日本メディカルライター協会 (JMCA)

東京医学会 第2437回 集会

日時: 平成20年1月22日(火) 17:00~18:00

場所: 医学部2号館(本館) 1階 小講堂

演者: Neil A. Bhowmick 博士

(所属) Vanderbilt University, Department of

Urologic Surgery (アメリカ)

演題: TGF- β signaling: a mediator of tumor-stromal interactions

主催: 東京医学会

共催: 分子病理学 教室

グローバルCOEプログラム

「生体シグナルを基盤とする統合生命学」

東京医学会 第2438回 集会

日時: 平成20年1月29日(火) 17:00~18:00

場所: 医学部2号館(本館) 3階 大講堂

演者: Carlo M. Croce 博士

(所属) Ohio State University Cancer Center (アメリカ)

演題: microRNAs in Human Cancer

主催: 東京医学会

共催: 分子病理学 教室

グローバルCOEプログラム

「生体シグナルを基盤とする統合生命学」

東京医学会 第221回 特別学術講演会 (第2439回 集会)

日時: 平成20年3月27日(木) 午後3時30分~5時

場所: 東京大学医学部 臨床講堂

演者: 上西 紀夫

(所属) 東京大学医学系研究科教授

胃食道外科・代謝栄養内分泌外科担当

演題: 炎症と癌と外

主催: 東京医学会

東京医学会 第2440回 集会

日時: 平成20年1月29日(火) 18:30~19:30

場所: 医学部教育研究棟13F 第6セミナー室

演者: トマス・マレー氏(Thomas Murray, Ph.D.)

(所属) ヘイスティングス・センター所長

演題: The role of Hastings Center in Bioethics in the U.S. (「アメリカの生命倫理学におけるヘイスティングス・センターの役割」)

主催: 東京医学会

共催: 1) 生命・医療倫理人材養成ユニット

2) 医療倫理学教室

3) 東京医科歯科大学生命倫理研究センター

東京医学会 第 222 回 特別学術講演会**(第 2441 回 集会)**

日時：平成 20 年 3 月 25 日 (火) 午後 3 時 30 分～5 時

場所：医学部本館 大講堂

演者：北村 唯一

(所属) 東京大学医学系研究科教授
泌尿器外科学担当

演題：尿路ウイルス学と前立腺癌と

主催：東京医学会

(所属) 順天堂大学医学部 内科学教授

演題：糖のながれからみた 2 型糖尿病の病態と治療戦略

主催：東京医学会

共催：代謝・栄養病態学 (糖尿病・代謝内科)

東京医学会 第 2442 回 集会

日時：平成 20 年 2 月 8 日 (金) 18:30～19:30

場所：医学部教育研究棟 13F 第 5 セミナー室

演者：マイケル・ブラニガン博士

(Michael C. Brannigan, Ph.D., M.A.)

(所属) セイント・ローズ大学 哲学・宗教学分野
Pfaff Endowed Chair in Ethics and Moral Values
Department of Philosophy & Religious Studies,
The College of Saint Rose演題：文化にセンシティブな保健医療を妨げる障壁
の克服 (Overcoming barriers to culturally
sensitive healthcare.)

主催：東京医学会

共催：1) 生命・医療倫理人材養成ユニット
2) 医療倫理学教室**東京医学会 第 2445 回 集会**

日時：平成 20 年 3 月 21 日 (金) 16:00～17:00

場所：東京大学医学部 2 号館 (本館) 1F 小講堂

演者：Joseph G. Gleeson, M. D., PhD.

(所属) Howard Hughes Medical Institute
Department of Neurosciences, University of
California, San Diego, School of Medicine演題：Putting together the human brain : Lessons
from disease

主催：東京医学会

共催：発達医科学教室

東京医学会 第 2443 回 集会

日時：平成 20 年 2 月 25 日 (月) 17:00～18:00

場所：医学部教育研究棟 13F 第 6 セミナー室

演者：Rosemary Akhurst 博士

(所属) University of California, San Francisco
(アメリカ)演題：TGF- β in development and disease:
Biology, Genetics and Therapeutics

主催：東京医学会

共催：分子病理学 教室

グローバル COE プログラム

「生体シグナルを基盤とする統合生命学」

東京医学会 第 2444 回 集会

日時：平成 20 年 2 月 27 日 (水) 17:00～18:00

場所：東京大学医学部付属病院入院棟 1 階

「レセプションルーム」

演者：河盛 隆造 先生

(ご注意) 本誌の一部または全部を当編集委員会の許可なく転載または複製することは著作権法によって禁じられています。

Copyright ©2008 The Tokyo Society of Medical Sciences, The University of Tokyo Medical Society & The University of Tokyo Faculty of Medicine (Printed in Japan)

東 京 医 学 第 116 卷 平成 20 年 10 月 31 日 発行

編集・発行者 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部内 (〒113-0033)
財団法人 東 京 医 学 会
印刷者 ナカバヤシ株式会社 東京都板橋区東坂下 2-5-1
